

**ЧЕКМАН И.С., СЫРОВАЯ А.О., МАКАРОВ В.А.,
МАКАРОВ В.В., ЛАПШИН В.В., ШАПОВАЛ Е. В.**

ОЗОН И ОЗОНОТЕРАПИЯ

Монография

Киев – Харьков

2013

УДК 546.214:61
ББК 24.126+5
О 47

Утверждено учёным советом ХНМУ

Протокол № 4 от 30.05.2013 г.

Рецензенты:

Туманов В.А. – доктор медицинских наук, профессор, зав.кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармации Киевского медицинского университета Украинской ассоциации народной медицины

Георгиянц В.А. – доктор фармацевтических наук, профессор, зав.кафедрой фармацевтической химии Национального фармацевтического университета

О 47 Озон и озонирование: Монография / Чекман И.С., Сыровая А.О., Макаров В.А., Макаров В.В., Лапшин В.В., Шаповал Е.В. / - Х: «Цифрова друкарня №1», – 2013 – 144 с.

ISBN 978-617-7017-55-3

В монографии обобщены современные данные литературы и исследования авторов, которые выполнены сотрудниками кафедр фармакологии и клинической фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, медицинской и биоорганической химии, госпитальной хирургии, детской хирургии и детской анестезиологии Харьковского национального медицинского университета, общей и клинической патологии Харьковского национального университета им. Каразина В.Н.

Монография рассчитана на широкий круг специалистов – химиков, биологов, фармакологов, биохимиков, врачей, провизоров, аспирантов и студентов медицинских, фармацевтических, химических и биологических специальностей.

ISBN 978-617-7017-55-3

ББК 24.126+5

© Авторы, 2013

Содержание

Список условных сокращений.....	5
Глава 1 Озон и его основные свойства.....	7
1.1 История открытия. Применение озона в медицинской практике.....	7
1.2 Распространенность в природе.....	12
1.3 Строение озона.....	15
1.4 Физические свойства.....	16
1.5 Химические свойства.....	17
1.6 Получение озона.....	18
1.7 Химические реакции озона с органическими веществами.....	20
Глава 2 Биологические эффекты озона.....	27
2.1 Механизм биологического действия	27
2.2 Бактерицидное и противовирусное действие.....	27
2.3 Иммуностимуляция озоном.....	32
2.4 Антигипоксическое действие.....	37
2.5 Влияние на микроциркуляцию.....	40
2.6 Противораковое действие озона.....	43
2.7 Токсические и побочные действия озона.....	43
2.8 Селективное влияние озона.....	46
2.9 Дезинтоксикационный эффект.....	46
2.10 Показания и противопоказания к применению озона.....	47
Глава 3 Применение озона в медицинской практике.....	50
3.1 Озонотерапия.....	50
3.2 Методы и способы применения озонотерапии.....	51
3.3 Применение озонотерапии в хирургии.....	54
3.4 Применение озона в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.....	62
3.5 Применение озона в акушерстве и гинекологии.....	65
3.6 Применение озонотерапии в дерматокосметологии и комбустиологии.....	70
3.7 Применение озонированных растворов в урологической практике у детей.....	77
Глава 4 Озонирование воды.....	83

4.1 Использование озона при обработке воды для питьевых целей.....	83
4.1.1 Озонирование как один из способов обеззараживания воды.....	83
4.1.2 Обеззараживание питьевой воды.....	86
4.1.3 Обесцвечивание питьевой воды.....	95
4.1.4 Удаление из природных вод соединений железа и марганца	97
4.1.5 Действие озона на фенолы, находящиеся в водах, используемых для питья.....	100
4.2 Очистка природных и сточных вод.....	101
4.2.1 Комплексное действие озона-окислителя.....	101
4.2.2 Сточные воды и их краткая характеристика.....	103
4.2.3 Снижение цветности воды озонном.....	105
4.2.4 Дезодорация озонном запахов и привкусов в воде.....	107
4.2.5 Бактерицидные свойства озона и озонированной воды.....	109
4.2.6 Влияние озона на жизнедеятельность гидробионов.....	112
4.2.7 Применение озона для очистки сточных вод от фенолов.....	113
4.2.8 Действие озона на синтетические поверхностно-активные вещества.....	114
4.3 Универсальный характер действия озона.....	115
Список литературы.....	117

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфорная кислота

АО – антиоксидантная

АОЗ – антиоксидантная защита

АОС – антиоксидантная система

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

БПК – биохимическая потребность в кислороде

ВОДГЕО – Всесоюзный научно-исследовательский институт проблем снабжения, водоотведения и охраны окружающей среды

Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

2,3ДФГ – 2,3-дигидроксигуанозинфосфат

ЖДА – железодифицитная анемия

КОТ – кислородно-озоновая терапия

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

НАД – никотинамидадениндинуклеотид

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НАДФН₂ – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ННЖК – ненасыщенные жирные кислоты

ОВП – окислительно-восстановительный потенциал

ОВР – окислительно-восстановительная реакция

ОГТ – озонотерапия

ОФП – озонированный физиологический раствор

ПВХ – полихлорвиниловый

ПННЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

pO₂ – парциальное давление кислорода

РНК – рибонуклеиновая кислота

СПАВ «жѣсткие» – синтетические поверхностно-активные вещества
(сульфонола НП-3и некеля ОП-10)

СОЭ – скорость осаждения эритроцитов

УФ – ультрафиолетовый

ХПК – химическая потребность в кислороде

цГМФ – циклогуанозинфосфат

К – время образования сгустков

mA – параметр, отражающий степень эластичности сгустков

N – количество сохранивших жизнеспособность бактерий

NO – общее количество бактерий

ГЛАВА 1

ОЗОН И ЕГО ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА

1.1 История открытия. Применение озона в медицинской практике

Впервые озон обнаружен в 1785 г голландским физиком М. Ван Марун по характерному запаху и особым окислительным свойствам, которые приобретает воздух после пропускания через него электрической искры. Однако, новое вещество он не описал. Ван Марун считал, что образуется особая «электрическая материя». Свойства озона детально описаны профессором Шонбейтом в книге «Получение озона химическими способами» (1832 г). Ученый дал и название этому газу. Шонбейн также впервые выявил способность озона соединяться с органическими веществами по месту расположения в них двойных связей [1].

Впервые в качестве антисептического средства озон был применен немецким врачом А. Wolf еще в 1915 году во время Первой мировой войны для лечения гнойных ран, свищей и ожогов. Особенно хорошие результаты были получены при лечении гангрены конечностей и анаэробных флегмон. Автор отмечал улучшение клинического течения заболеваний, ранозаживляющий и выраженный дезинфицирующий эффект озона [2].

В 40-х-50-х годах 19 ст. были проведены многочисленные исследования, которые позволили определить химическую структуру озона, его свойства и возможные пути применения. Интерес к озону в различных отраслях науки был большой. В 1873 году английский исследователь озона С. Fox писал: «Для философа, врача, метеоролога и химика сейчас едва ли есть предмет более привлекательный, чем озон». Уже тогда он указывал на возможности применения озона в коммунальной гигиене и медицине: «Озон является сильнейшим дезодорирующим и очищающим агентом. Он должен быть использован в инфекционных палатах, комнатах больных, местах большого скопления бедняков» [3].

Исследованиями Союза кенигсберских врачей в 1852 г доказана эффективность использования озона для купирования воспалительных процессов верхних дыхательных путей [4].

В 1895 г в Германии был открыт институт кислородной терапии, где впервые в истории было проведено парентеральное введение озона животным. Через пятнадцать лет американские и немецкие озонотерапевты, которые объединили свои усилия, образовали Восточно-Американскую ассоциацию кислородной терапии [1]. С конца 19-го века ведется поиск путей успешного применения озона в лечебных целях. Однако, приблизиться к реальному решению этой задачи удалось лишь в 80-х-90-х годах 20-го столетия.

Важной предпосылкой к использованию озона в медицине явилось выявление его мощного антимикробного действия, которое нашло применение в очистке питьевой воды. Деструкция бактерий озоном при обработке воды была впервые описана Fox в 1873 г [3]. В 1857 г фирма Siemens разработала первую «Озоновую трубку» – прообраз современных озонаторных установок. Вскоре после ее разработки Kleinman начал проведение бактериологических исследований с трубкой Siemens. Он доказал бактерицидное действие озона на ряд патогенных микроорганизмов. Позднее в конце 19-го века исследования в этом направлении проводили Frohlich и Erlwein [5]. В 1901 г в немецком городе Вайсбаден была сконструирована первая установка для озонирования питьевой воды. После эпидемии тифа, поразившей центральную Европу несколькими годами позже, подобные установки были созданы во многих крупных городах Германии, Франции, Италии и Испании. Самая мощная установка была сконструирована в Санкт-Петербурге (Россия) немецкими и американскими специалистами [6]. Параллельно с совершенствованием технических озонаторов учеными разрабатывалась проблема синтеза озона для медицинских целей. Первые генераторы озона, которые по своим техническим характеристикам могли быть использованы в медицине, появились в начале 20-го века в США.

Однако, прошло более 50 лет до того, как в 1957 году I. Hansler разработал первую озонотерапевтическую установку, позволяющую точно дозировать и безопасно применять медицинский озон, раскрыв широкие возможности для развития метода [5,7].

В начале 20-го века появляются сообщения о применении газообразного озона и озонированной воды в лечении целого ряда заболеваний. В Берлине и Нью-Йорке появляются клиники, применяющие озон. Популяризация этого метода связана с именами Benedict Lust, Thaeueckauf A. Luth, Ch.I. Kenworthy. Выпущенный в 1929 году сборник «Озон и его терапевтическое действие», обобщенный опыт применения озона рядом ведущих научных учреждений США и Европы, включал 114 заболеваний, при которых применялся и мог быть успешно применен озон [7].

В эпоху, предшествующую открытию антибиотиков, применение озона, несмотря на несовершенство техники и оборудования, являлось весьма эффективным и многообещающим методом лечения тяжелых гнойно-воспалительных процессов. Заклучая опыт озонотерапии того времени Raug писал: «Достигнутые успехи озонотерапии хорошие, хотя количество наблюдений не столь впечатляющие, привели к столь выраженному лечебному действию, чтоб способ можно было назвать очень ценным и перспективным» [8].

Известен исторический факт того, что внедрение озонотерапии в общую хирургию способствовало достижениям стоматологии: Рауг начал проводить исследования с озоном лишь после того, как сам в качестве пациента познакомился с этим методом в клинике стоматолога и челюстно-лицевого хирурга E.A. Fisch [6]. Последним был накоплен значительный практический опыт использования озонированной воды в качестве местного антисептика в стоматологической практике [9].

В России К.Н. Конторщикова представила данные о влиянии озона на биохимические показатели и течение обменных процессов в организме. Ею были предложены объективные критерии оценки эффективности и

токсического действия озона, позволяющие обосновать дозы, концентрации и способы применения озона при различных заболеваниях.

Работы R. Viebahn-Hansler, посвященные влиянию озона на эритроциты и процессы энергетического обмена, позволили объяснить механизмы антигипоксического влияния озона. Биохимики Разумовский С.Д. и Зайцев В.Я. изучили закономерности растворимости и распада озона в различных средах, а также расширили представления о химических закономерностях реакций озона с биомолекулами. Большое теоретическое и практическое значение имеют их исследования процессов взаимодействия озона с фосфолипидами [4,7].

Для получения доступной информации по применению озono-кислородной терапии, с целью координации исследований в медицине в 1973 году была создана Международная ассоциация «Озон», которая провела 15 международных конгрессов по проблемам применения озона в медицине с участием врачей различных специальностей [10]. На сегодняшний день сложился ряд научных школ, работающих в области озono-кислородной терапии. Немецкая школа опирается на более чем 50-ти летний непрерывный опыт применения озона в медицине. Значительное количество врачей используют озонотерапию в клинической практике. Тесно связанна с немецкой итальянская школа озонотерапию, которая известна разработками в области косметологии, лечении гипоксических состояний и нарушений микроциркуляции. В настоящее время систематические исследования в области озонотерапии проводятся во всех медицинских университетах Италии. В 1983 г создана Итальянская ассоциация озонотерапевтов, активно функционирующая и в настоящее время [10].

В России применение озono-кислородной терапии началось в 1979 году в кардиохирургии проф. Бояриновым Г.А. Этому однако предшествовал ряд экспериментальных работ по изучению влияния озона на метаболизм различных органов в норме и патологии. Российская школа разработала принципиально новый способ озонотерапии – интрасосудистое введение насыщенных озонем растворов. Озон при этом вводится в организм больного с

помощью переносчика – инфузионной среды [11,12]. Центрами озонотерапии стали Москва и Нижний Новгород. Ведущие медицинские учреждения России с успехом применяют озон у тысячи пациентов. В Москве создан Российский Научно-практический Центр озонотерапии. В многочисленных научных исследованиях разрабатывались вопросы клинической эффективности и механизмов действия озона при различных заболеваниях, а также взаимодействия озона с другими лекарственными средствами [13]. На Украине применение озонотерапии началось в начале 90-х годов XX-го столетия и развивалось в тесной связи с российской школой. Метод озонотерапии привлек значительный интерес украинских ученых и клиницистов. Исследования отечественных авторов внесли значительный вклад в дальнейшую разработку и совершенствование способов использования медицинского озона. Ведущими центрами озонотерапии стали Киев, Одесса и Харьков. Ряд авторов считают, что осторожное применение озона с лечебной целью является вполне оправданным, несмотря на недостаточную изученность механизмов его действия. Хороший терапевтический эффект этого газа не подлежит сомнению [14,15].

Его действие значительно сильнее, чем у кислорода. Так, доказана выраженная биологическая активность озона в отношении белков и ферментов ингибиторов при парентеральном введении, что позволило подтвердить клинически его лечебный эффект [16-18]. По данным этих исследователей, образовавшийся озон имеет значительную часть энергии ультрафиолетовых лучей в виде фотонов. При попадании озона в кровь или лимфу происходит освобождение этой энергии. В результате наблюдается изменение метаболизма с повышением pO_2 , усилением окислительно-восстановительных, вне- и внутриклеточных процессов по выработке и утилизации энергетических субстратов, преобразованию и синтезу биологически активных веществ, а также включению эндогенных детоксикационных механизмов, прежде всего микросомального окисления в печени. Эти положения послужили основанием для применения озонотерапии (ОГТ) с целью коррекции нарушения

метаболизма при гнойно-септических процессах [17,19] в хирургии, проктологии [20,21].

Сочетанное применение гемодиализа с озонированием крови [22] рассматривают как перспективный метод эффективной окислительной терапии хронической почечной недостаточности. Наряду с этим озонированные электролитные растворы используют в комплексной инфузионно-трансфузионной терапии ожоговой болезни [23], неосложненных форм инфаркта миокарда [24], а также при лечении вирусных заболеваний [25]. В 2001 году Министерством здравоохранения Украины были официально утверждены методики озонотерапии, налажено производство озонотерапевтических комплексов [7].

Таким образом, озонотерапия представляет собой бурно развивающееся направление современной медицины. Более, чем полувековой опыт клинического применения озона, обогащенный экспериментальными и лабораторными исследованиями последних лет позволяет констатировать высокую эффективность метода при различных патологиях. Несмотря на ряд проблем, требующих более глубокого изучения, уже сегодня метод может широко применяться в различных областях медицины. Эффективность озона в стоматологии была отмечена в первые годы его медицинского применения и на сегодняшний день именно стоматология представляет собой одну из наиболее перспективных областей для применения озона [26].

1.2 Распространенность в природе

Озон – это газ с характерным запахом, который можно почувствовать, например, загорая под горным солнцем, при работе с ксероксом, электросварке и после летней грозы. Наше обоняние настолько чувствительно к запаху озона, что идентифицирует его в малых концентрациях [27, 28]. Озон образуется из атмосферного кислорода при прохождении молнии и наличии ультрафиолетовой (УФ) составляющей части солнечного излучения (рис. 1)



Рис. 1. Образование озона в атмосфере [29].

Озон представляет собой аллотропное видоизменение кислорода. Озон содержится в атмосфере в очень малых количествах. Он образуется в верхних слоях атмосферы из кислорода под действием ультрафиолетового света, идущего от солнца. У земной поверхности озон образуется главным образом при газовых разрядах и окислении некоторых органических веществ. В связи с этим значительное его количество обычно содержится в воздухе хвойных лесов, где окислению подвергается древесная смола, и на берегу моря, где окисляются выброшенные прибоем водоросли.

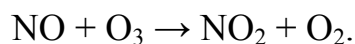
Среднее содержание озона в воздухе у земной поверхности очень мало, что не может быть определено химическими методами и равно $1 \cdot 10^{-6}$ объемн. %. Общее его содержание в атмосфере соответствует слою газа приблизительно в 3 мм толщиной (при нормальном давлении). Основная масса озона сосредоточена в высоких слоях воздуха (10-30 км), где он образуется из кислорода под действием ультрафиолетовых лучей солнца с длиной волны до 1850 \AA . Более длинные волны ($2000\text{-}3200 \text{ \AA}$) с максимальным действием (при 2550 \AA) вызывает наоборот, распад озона.

Таким образом, в верхних слоях атмосферы существует подвижное равновесие между процессами образования и распада озона, на поддержание которого затрачивается около 5% всей идущей к земле солнечной энергии.

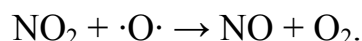
Атмосферный озон играет важную роль для всего живого на планете. Образуя озоновый слой в стратосфере он защищает растения и животных от жесткого ультрафиолетового излучения. Поэтому проблема увеличения образования озоновых дыр имеет особое значение. Интенсивность ультрафиолетового излучения, достигающего Земли, могло бы привести к возрастанию ряда заболеваний, например, рака кожи.

Кроме того, при разложении молекул озона выделяется тепло, за счет которого в верхних слоях атмосферы поддерживается сравнительно высокая температура [30].

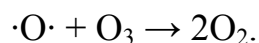
Вызывает беспокойство возможное искусственное разрушение и понижение концентрации озона в озоновом слое выхлопными газами при полетах сверхзвуковых реактивных самолетов. При работе двигателей таких самолетов образуются оксиды азота. Один из этих продуктов – монооксид азота реагирует с озоном, образуя диоксид азота и кислород:



Диоксид азота в свою очередь, может реагировать со свободными радикалами:



Это приводит к превращению части озона в кислород:



Таким образом, оксиды азота действуют как катализаторы разложения озона.

Разрушение озона может вызываться и другими, например фторхлоруглеводородами, широко используемыми как пропелленты аэрозольных баллонов и как хладоагенты. Они чрезвычайно устойчивы в окружающей среде, кроме верхних слоев атмосферы, где подвергаются фотолизу ($\lambda = 190\text{-}220$ нм): $\text{CClF}_3 + h\nu \rightarrow \cdot\text{CF}_3 + \text{Cl}\cdot$

Свободный радикал – атом хлора – может взаимодействовать с озоном, а продукт (ClO) – с атомарным кислородом:

$\text{Cl} + \text{O}_3 \rightarrow \text{ClO} + \text{O}_2$; $\text{ClO} + \text{O} \rightarrow \text{Cl} + \text{O}_2$ в результате чего содержание озона уменьшается: $\cdot\text{O} + \text{O}_3 \rightarrow 2\text{O}_2$.

При этом атомарный хлор регенерируется и действует как катализатор основной реакции. Установлено, что такие процессы в три раза более эффективны при разрушении озонового слоя, чем реакции с участием оксидов азота [30].

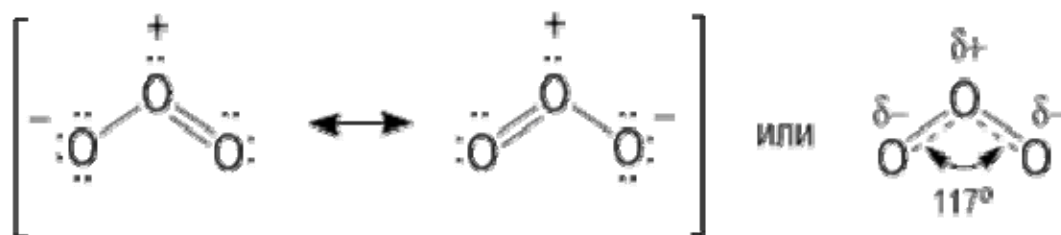
1.3 Строение озона

В переводе с греческого озон означает «пахнущий», состоящий из трех атомов кислорода – O_3 , образование озона сопровождается поглощением энергии. Молекула озона диамагнитна (в отличие от парамагнетизма кислорода). Степень окисления равна +4: $\text{O}_3(^{+4}\text{OO}_2)$.

При этом центральный атом кислорода находится в состоянии Sp^2 -гибридизации, связи его с двумя крайними атомами кислорода не равноценны: одна из них одинарная ($1,49\text{\AA}$), а другая двойная ($1,2\text{\AA}$). Считают поэтому, что порядок связи в молекуле озона 1,5.

В молекуле O_3 два неспаренных электрона, поэтому молекула O_3 неустойчива и является более сильным окислителем, чем молекулярный кислород.

Между тремя атомами кислорода в молекуле озона возможны два варианта расположения электронов, которые изображают формулами [31,32]:



Электрографическими исследованиями установлено, что в молекуле озона три атома кислорода образует равнобедренный треугольник. Молекула полярна, дипольный момент 0,5337Д (рис. 2) [33].

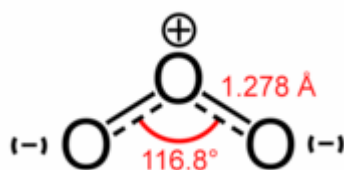


Рис. 2 Строение молекулы озона [33].

1.4 Физические свойства озона

Чистый озон получают из его смеси с кислородом путем превращения его в жидкое состояние при охлаждении жидким воздухом. Поскольку молекула озона обладает большой полярностью, озон имеет более высокую температуру кипения ($-111,9^{\circ}\text{C}$), чем кислород. Этим же объясняется большая интенсивность окраски озона и лучшая его растворимость в воде [27,33].

Плотность газа при нормальных условиях $2,1445 \text{ кг/м}^3$. Относительная плотность газа по кислороду 1,5; по воздуху – 1,62. Плотность жидкости при $-183^{\circ}\text{C} = 1,71 \text{ кг/м}^3$. В газообразном состоянии озон имеет синеватый цвет с резким запахом, токсичен. При $t = -112^{\circ}\text{C}$ газообразный озон переходит в жидкий озон – темно-синяя жидкость, твердый озон – темно-фиолетовые кристаллы ($T_{\text{пл.}} = -197,2^{\circ}\text{C}$).

Озон в 1,62 раза тяжелее воздуха. Его растворимость в воде в 15 раз больше, чем у кислорода [34]. В газообразном состоянии озон диамагнитен, в жидком состоянии – слабопарамагнитен. Запах – резкий, специфический «металлический» (по Д. И. Менделееву – «запах раков»). Жидкий озон и его концентрированные смеси (70% – O_3) взрывчаты. При больших концентрациях напоминает запах хлора. Запах ощутим даже при разбавлении 1 : 100000. Озон даже в малых концентрациях токсичен. Необходимо отметить еще одно свойство озона, так как молекула озона неустойчива, она снова превращается в кислород, высвобождая при этом тепловую энергию. Благодаря этому большая

часть ультрафиолетового излучения Солнца, попадающего на Землю, превращается в тепловую энергию [35].

1.5 Химические свойства

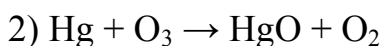
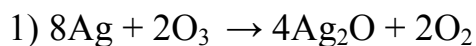
Озон – соединение эндотермичное, а поэтому реакционноспособен. Его окислительные свойства выражены сильнее, чем у кислорода [27,33,36]. Более точной сравнительной характеристики окислительных свойств молекулы озона является значение ред-ок-потенциала, отвечающее реакции присоединения электрона, например:



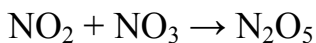
2) Для кислорода потенциал процесса:

$O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2H_2O$ меньше: $e^0 = +0,815В$, так как озон значительно сильнее «тянет на себя» электроны. Обладая высокой окислительной активностью, озон окисляет почти все металлы (за исключением золота, платины и иридия) до их высших степеней окисления. Окисляет многие неметаллы.

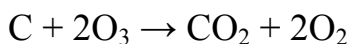
Продуктом реакции в основном является кислород.



4) Двоокись азота может быть окислена до трехоксида азота:



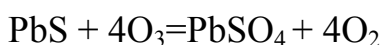
5) Озон реагирует с углеродом, образуя двоокись углерода:



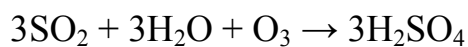
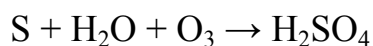
6) Озон не реагирует с аммонийными соединениями, но реагирует с аммиаком:



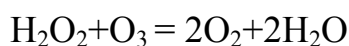
7) Озон реагирует с сульфидами с образованием сульфатов:



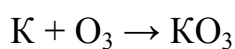
8) С помощью озона можно получить серную кислоту, как из элементарной серы, так и из двуокиси серы:



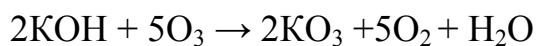
9) С пероксидом водорода озон ведет себя как восстановитель:



10) С гидроксидами щелочных металлов озон образует так называемые озониды, состоящие из положительно заряженных ионов и отрицательно заряженных ионов O_3^-

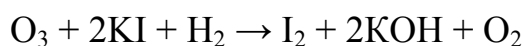


Озонид калия может быть получен и другим путем из гидроксида калия:



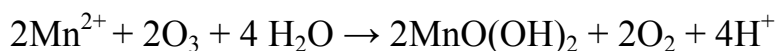
Наличие в ионе O_3^- непарного электрона обуславливает парамагнетизм и наличие окраски у озонидов. Обычно они окрашены в красный цвет.

11) Для обнаружения и количественного определения озона используют реакцию его взаимодействия с иодидом калия:



Из раствора иодида калия озон выделяется свободный йод, который дает синее окрашивание с крахмалом.

12) Озон может быть использован для удаления марганца из воды с образованием осадка, который может быть удален фильтрованием:



1.6 Получение озона

Еще в XVIII веке было замечено, что при возникновении электрических искр в воздухе и электрических разрядов появляется запах озона. В природе озон образуется в верхних слоях атмосферы. Максимальная концентрация озона в атмосфере наблюдается на высоте около 25 км. Среднее содержание его в воздухе – около $4 \cdot 10^{-7}$ г/м³. В зависимости от времени года количество озона в воздухе несколько изменяется. Озон играет важную роль в термическом

режиме слоев атмосферы; расчеты показывают, что при отсутствии озона средняя температура воздуха понизилась бы на 7°C [34].

Озон чаще всего получают в озонаторах, в которых ток кислорода подвергается действию «тихого» электрического разряда (электрического разряда без искр). Применяемый для этого в лабораторных условиях прибор – озонатор – изображен на рис. 3 [34].

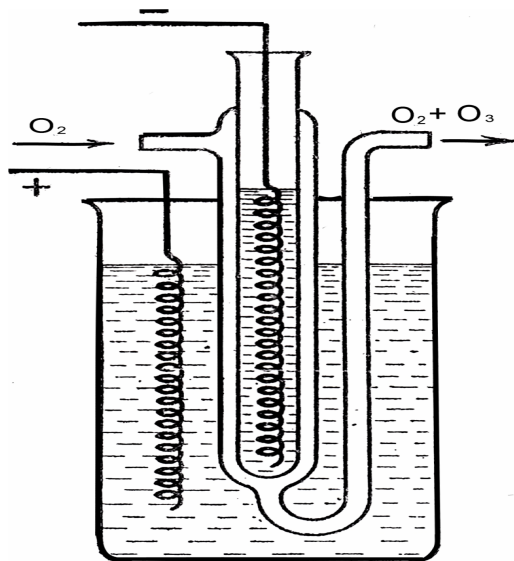
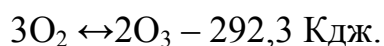


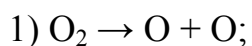
Рис. 3. Озонатор [34].

Процесс протекает по уравнению:



Состояние равновесия определяется температурой реакции, разностью потенциалов, приложенной к озонатору, чистотой кислорода скоростью его протекания и др.

Обычно в озонаторах удается превратить около 10% кислорода в озон, при охлаждении озонатора выход озона повышается до 19-25% [5]. Озон может быть получен из кислорода фотохимической реакцией – действием ультрафиолетовых лучей с длиной волны около 1900Å. За счет поглощения кванта энергии происходит расщепление молекулы кислорода на атомы, которые, соударяясь с молекулами кислорода, в присутствии какой-либо частицы М, принимающей на себя избыточную энергию соударения, образуют молекулы озона. Процесс идет в две стадии:



Озон можно получить химическими методами. Например, окисление белого фосфора кислородом сопровождается образованием небольших количеств озона и др.

Основные физико-химические свойства озона приведены в таблице 1 [37].

1.7 Химические реакции с органическими веществами

Озон обладает высоким окислительно-восстановительным потенциалом и большими скоростями реакций с органическими молекулами. Систематическое изучение этих реакций с целью выделения конечных продуктов и течение реакции началось лишь через 50 лет, а общепризнанный механизм озонлиза полиненасыщенных жирных кислот был сформулирован Criegee в 1949 году [38].

В медицинской практике большой интерес представляет взаимодействие растворенных органических субстанций при температуре тела с 5% озоном в кислороде или озонированным раствором. Озон является сильным окислителем, который способен реагировать практически со всеми органическими субстанциями, вызывая их окисление, а при избытке озона – их окислительный распад – озонлиз [39,40]. Озон непосредственно реагирует с углеводородными соединениями, S=S и S-H связями, трёхвалентным фосфором, двойными и тройными углеродными связями, а также C=N связями [41]. Реакция озона с C-H связью протекает медленно с образованием нестойких гидротриоксидов, которые спонтанно распадаются с выделением молекулярного кислорода и гидроксигированных продуктов. Необратимые реакции окисления по C-H связи, в частности эфирных спиртов, протекают лишь при повышенной температуре и избытке озона.

Реакция озона с органическими соединениями, содержащими серу протекают в две фазы: быстрая, с образованием сульфоксидов, за которыми следует сравнительно медленная реакция с образованием сульфонов.

Основные физико-химические свойства озона (таблица 1)

Молекулярная масса		47,9982 г/моль
Температура плавления (1 атм.)		80,6±0,4 К
Температура кипения (1 атм.)		161,3±0,3 К
Критическая температура		261,1 К
Критическое давление		54,6 атм.
Критическая плотность		0,437 г/см ³
Критический объем		От 88,9 до 147 см ³ /моль (в зависимости от разных факторов и состояний)
Плотность газа	(273,15 К)	2,144 г/л
Плотность жидкости	(85,2 К)	1,59±0,07 г/см ³
Плотность твердого озона	(77,4 К)	1,73±0,02 г/см ³
Поверхностное напряжение	(77,4 К)	43,8 дин/см
	(90,2 К)	38,4 дин/см
Вязкость жидкости	(77,4 К)	4,17 сПз
	(90,2 К)	1,56±0,02 сПз
Теплота выпаривания	(161,2 К)	15,19 кДж/моль
	(161,2 К)	14,27 кДж/моль
	(161,3 К)	11,17 кДж/моль
	(90,2 К)	15,27 кДж/моль
	(85,95 К)	16,6 кДж/моль
Теплота плавления		2,1 кДж/моль
Теплота растворения в воде	(291,15 К)	14,2 кДж/моль
	(291,15 К)	16,3 кДж/моль
	(273,15 К)	24,7 кДж/моль
Константы уравнения Ван-дер-Ваальса		a=3, 535 атм. л ² /моль b=0,04903 л/моль
Коэффициент диффузии (P=1 атм., T=300 К)		0,157 см ² /с
Дипольный момент		0,55 Дб
		0,53±0,02 Дб
		0,58±0,05 Дб
Диэлектрическая постоянная:	газ	1,0019
	жидкость	4,79
Коэффициент теплового расширения	(90,1 К)	2,0 · 10 ⁻³ К ⁻¹
	(161 К)	2,5 · 10 ⁻³ К ⁻¹
Показатель преломления:	газ 480 нм	1,0533
	546 нм	1,0520
	671 нм	1,0502
	вещество 535 нм	1,2236
	589 нм	1,2226
	670,5 нм	1,2213
Потенциал ионизации		12,8-13,5 эВ
		12,52 эВ

Разрушение озоном двойных S=S связей приводит к быстрой деградации ряда полимерных материалов, в частности резины, что дает невозможным их использование при проведении озонотерапевтических процедур. Озон также способен взаимодействовать с органическим фосфором, а также с азотсодержащими ароматическими соединениями. Реакции с ароматическим кольцом зависят от структуры молекулы, так бензол весьма устойчив к озону, но скорость реакции значительно ускоряется, если к бензольному кольцу добавить радикалы, увеличивающие электронную плотность внутри кольца. Аминокислоты и амины реагируют с озоном интенсивно, но темпы реакции зависят от pH – снижаются в кислой среде, а в сильно кислой реакция практически не протекает [40 - 42].

Все эти реакции протекают с различной скоростью, поэтому в условиях *in vivo* при применении низких концентраций озона (значительный избыток органического субстрата при недостатке озона) имеет место лишь наиболее быстро протекающие реакции прямого окисления. Оказалось, что озон реагирует чрезвычайно избирательно, а не селективно, как можно было бы ожидать от столь мощного окислителя. Озон окисляет фенолы и свободные амины за секунды, спирты – в течение часов, а с соединениями, содержащими двойную C=C связь реагирует мгновенно.

Причиной этого является полярное строение молекул озона. Высокая биохимическая селективность к соединениям, содержащим двойную C=C связь, а это в первую очередь, полиненасыщенные жирные кислоты (ПННЖК), входящие в состав фосфолипидов клеточных мембран, находится в основе механизмов его биологического действия [43].

Скорость реакции озона по двойным связям многократно превосходит скорости реакций с другими группами в органических молекулах, поэтому в условиях *in vivo* озон практически полностью вступает во взаимодействие с ПННЖК [44].

В жидкой фазе реакция озона по двойным C=C связям потенциально может протекать по двум механизмам – радикальному и ионному. В присутствии OH[•]

при $\text{pH} > 8$ увеличивается количество реакций по свободно-радикальному типу с возникновением цепной реакции. Однако, в физиологических условиях при pH меньше или равно 7,4 т.е. в присутствии свободных ПНЖК реакция протекает преимущественно по ионному механизму и начинается с диполярного присоединения по 1,3 связям [41,45].

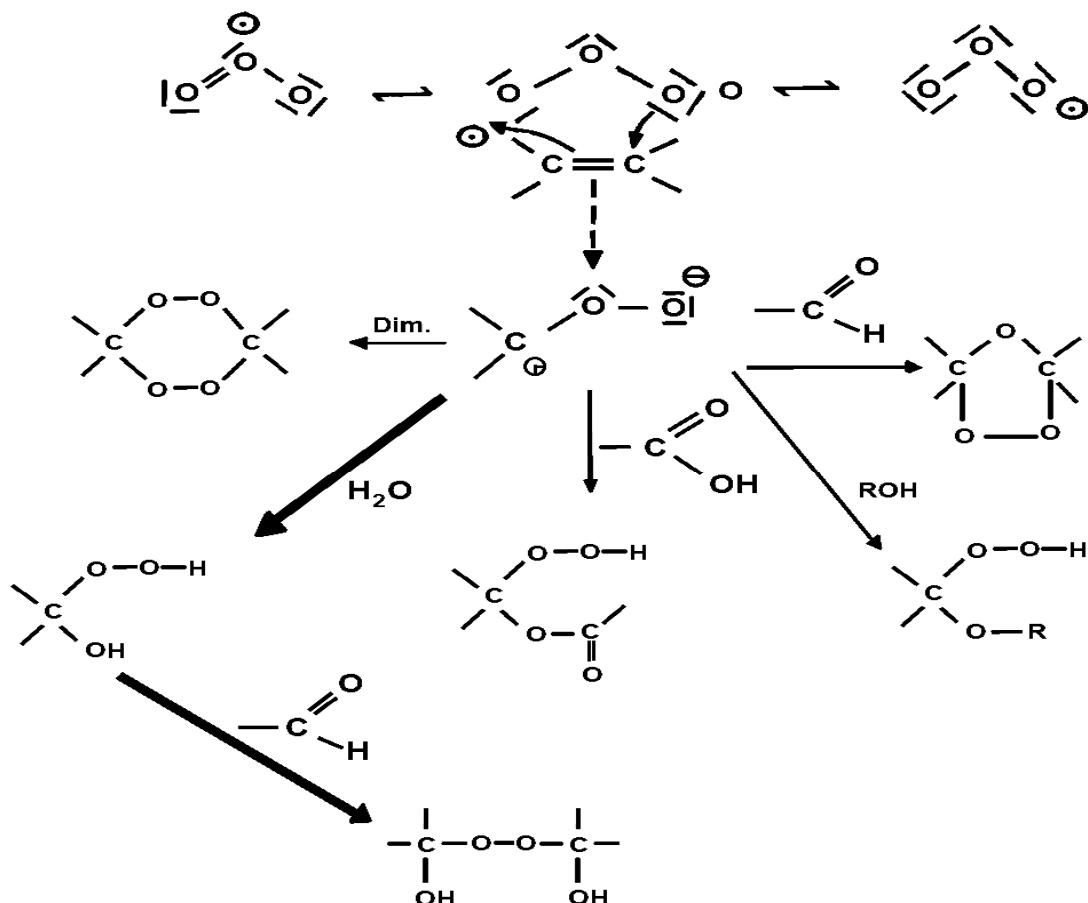


Рис. 4. Реакции озонлиза по Criegee (1949) [46].

Исследования подтверждают, что витамин Е, являющийся менее селективным антиоксидантом и способный легко окисляться как по ионному так и по свободнорадикальному механизму, активно взаимодействует с озоном в плазме крови (рис. 5) [47]. Это является еще одним подтверждением того факта, что при физиологических значениях pH ионный механизм преобладает [6,48]. Хотя, в зависимости от условий, оба механизма могут иметь место.

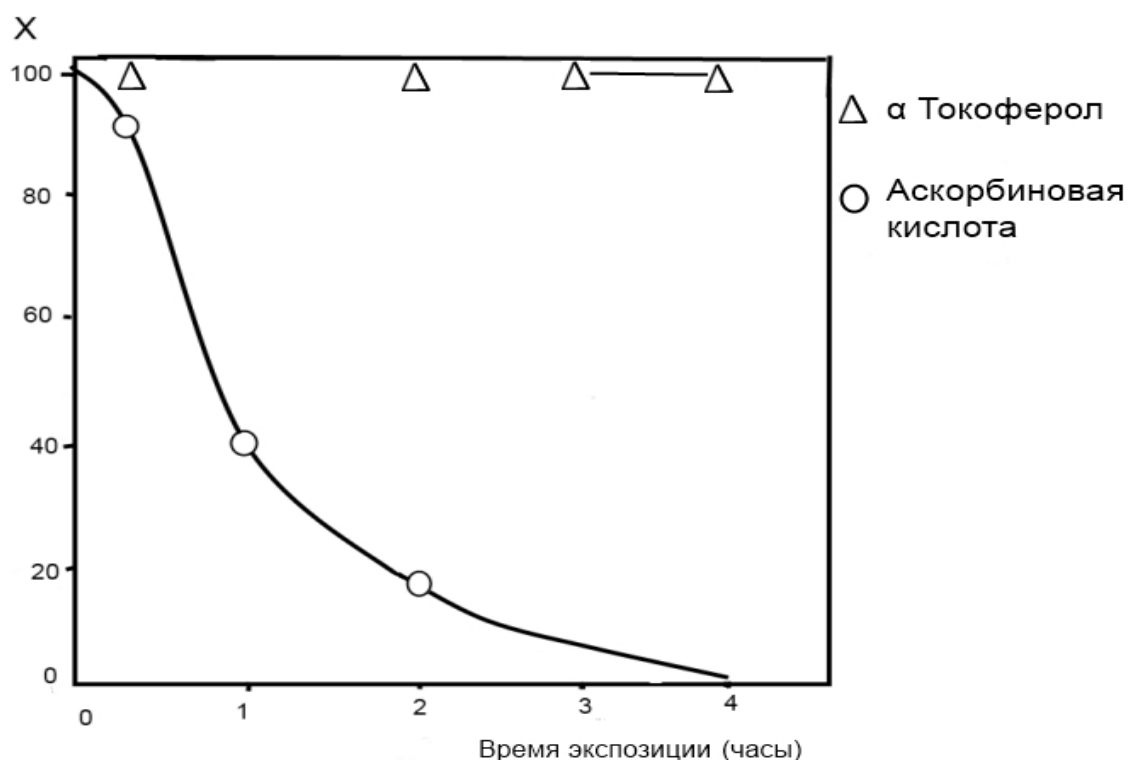


Рис. 5. Содержание антиоксидантов плазмы крови после её обработки озоном по Cross et al. (1992) [47].

Таким образом, в отличие от большинства других активных форм кислорода (АФК), реакции озона с фосфолипидами клеточных мембран происходит не по свободно-радикальному механизму, а с образованием специфических соединений – озонидов. Именно этими соединениями, по мнению ряда авторов, опосредуется большинство биологических эффектов озона [49]. Предположение, что для реализации биологических эффектов озона необходимо достижение пороговой концентрации продуктов озонлиза липидов в клетке, позволило объяснить характер его влияния на эритроциты и лейкоциты. Из этого следует, что чрезмерно низкие дозы озона будут неэффективны, в то время, как чрезмерно большие дозы будут оказывать цитотоксический эффект. Озониды и другие пероксиды, образующиеся под действием озона, являются совершенно другим типом соединений по сравнению с веществами, образующимися при свободно-радикальном окислении [50]. В отличие от свободных радикалов, не способных проникать в

клетку и реагирующих на поверхности мембраны, озониды являются водорастворимыми и легко проникают в глубь клетки [40,51].

В отличие от озона, время жизни которого в организме ничтожно мало, они представляют собой более стабильные вещества. Озониды являясь вторичными окислителями, оказывают системное метаболическое действие и обладают неспецифическим бактерицидным эффектом. Важным вопросом являются реакции озона с белковой молекулой. Потенциально озон способен окислять белковую молекулу по многим связям, вызывая ее окислительную деструкцию или значительное изменение структуры и свойств. При введении терапевтических концентраций озона полного окисления белковой молекулы не происходит, с озоном реагируют лишь некоторые, высокоактивные группы [47].

Лабораторные исследования по изучению окисления аминокислот в белковой молекуле под действием озона показали, что их взаимодействие с озоном зависит от взаимного расположения в третичной или четвертичной структуре белковой молекулы, а также от ее положения в мембране клетки [52].

Показано, что трансмембранные белки практически не окисляются озоном (возможно, он активно реагирует с фосфолипидами клеточных мембран). Доказано, что по отношению к поверхностным белкам – оболочки некоторых вирусов существенно меняли свою структуру под действием озона [53], однако не изучено действие озона по отношению к белкам клеточной мембраны человека. Озон окисляет S-H группы метионина в молекуле цитохрома-C и, по-видимому, аналогично взаимодействует с антиоксидантными ферментами [52,54]. Плазменные белки, в первую очередь альбумины, окисляются озоном, однако это не приводит к существенному изменению их структуры и свойств [47,52].

В отношении влияния озона на ферменты – данные противоречивы, так как оно определяется неспецифичностью воздействия озона на белковую молекулу: озон окисляет активные группы, доступные в третичной структуре белка, при

этом изменение структуры и активности фермента зависит от многих факторов, в том числе и от дозы озона [55].

Озон в основном взаимодействует с активным центром фермента, но может изменить структуру концевых цепей. Иной характер носит воздействие озона на протеолитические ферменты, активируемые путем отщепления части молекулы. В условиях *in vitro* высокие дозы озона способны активировать эти ферменты путем окислительной деструкции белковой молекулы [56]. Указанный механизм позволяет смоделировать возможное токсическое действие озона и предложить методы контроля за озонотерапевтическими процедурами. Так, токсическое действие может проявляться гиперкоагуляцией и активацией протеолитических ферментов в ткани поджелудочной железы (однако требует высоких доз озона, значительно превышающих терапевтические) [57,58].

Скорость реакции озона с фосфолипидами настолько высока, что практически исключает его взаимодействие с полисахаридами клеточной мембраны, а внутрь клетки в цитоплазму и ядро озон не проникает, связываясь полностью на поверхности мембраны [57]. Все вышеизложенное относится к реакциям самой молекулы озона. Однако, при введении озона в организм мы имеем дело с одновременным воздействием озона, молекулярного и атомарного кислорода, а также промежуточных продуктов их реакций – озонидов, пероксидов, свободных радикалов, синглетного кислорода (синглетный кислород, анион O^- и O_4 – редко встречающиеся очень нестабильные вещества, которые быстро вступают в реакции или распадаются $O_4 \rightarrow 2O_2$) и т.д. Свойства некоторых промежуточных продуктов реакции до настоящего времени не изучены, учитывая их нестабильность и высокую химическую активность.

Тем не менее на сегодняшнем уровне развития научных знаний мы можем, если не полностью объяснить, то выдвинуть обоснованные гипотезы в отношении ряда механизмов действия озона на организм человека [26].

ГЛАВА 2

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОЗОНА

2.1 Механизм биологического действия озона

В основе молекулярных механизмов действия озона лежит его высокая биохимическая активность к соединениям, содержащим двойную С=С связь, в первую очередь ПНЖК, входящим в состав фосфолипидов клеточных мембран. В результате биохимических реакций образуются промежуточные перекисные соединения [58].

Именно эти соединения, по мнению ряда авторов, определяют большинство биологических эффектов озона [59]. При парентеральном введении основное действие озона заключается во влиянии на организм непосредственно за счет действия «озонидов» – соединений озона с органическими соединениями, которые содержат «двойные связи». Основная масса двойных связей находится в ненасыщенных жирных кислотах (ННЖК), что позволяет считать органическим озонидом перекись ННЖК, которая владеет неспецифическим фунги-, бактерио-, вирусоцидным действием и оказывает систематический метаболический эффект на все ткани и клетки организма. В связи с «упаковкой» липидов и белков в биомембранах именно плазматические мембраны выступают в роли основной «мишени» биологического действия озона на клетку [37].

2.2 Бактерицидное и противовирусное действие

Губительное действие озона на микроорганизмы известно с конца XIX столетия. Благодаря этому свойству он интенсивно используется для обеззараживания питьевой воды и успешно применяется в различных областях медицины [60-62].

Диапазон минимальных концентраций терапевтического действия озона имеет разнонаправленный характер, озон проявляет иммуномоделирующее, бактерицидное, противогрибковое действие и применяется в различных сферах медицинской практики [63,64]. При наружном применении высоких

концентраций озона в разных его модификациях происходит повреждение плазматической мембраны микроорганизмов. Это касается большинства возбудителей заболеваний, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, стрепто-, стафилококковую флору, синегнойную палочку, вирусные и грибковые заболевания, в том числе антибиотикорезистентные формы [65].

Даже при низких дозах озон активирует ферменты, ускоряющие окислительно-восстановительные реакции с образованием аденозинтрифосфатной кислоты (АТФ). На практике, после процедуры пациенты ощущают прилив сил и энергии, у них появляется бодрость, повышается работоспособность, проходит бессонница и синдром хронической усталости, появляется устойчивость к стрессам [66].

По данным литературы были раскрыты механизмы, определяющие бактерицидный эффект озона [67].

Влияние озона на микроорганизмы, вирусы, споры связаны с окислительным разрушением капсулы и повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК), о чем свидетельствуют продукты распада. При действии озона на мембрану клетки происходит окисление липидов в ней по механизму перекисного окисления липидов (ПОЛ). Образующиеся при действии озона пероксиды активируют внутриклеточный метаболизм фагоцитов, в результате чего увеличивается количество эндогенного пероксида клеток (H_2O_2), который играет важную роль в нейтрализации внутриклеточных паразитов [68]. Озон обладает широким спектром антимикробного действия, вызывая бактерицидный эффект в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [69-71]. Установлена высокая чувствительность к озону стрептококков, стафилококков, кишечной палочки, протей, энтерококков и ряда других гноеродных бактерий [72,73].

Считается, что более восприимчивы к озону анаэробы, однако даже факультативно аэробные микроорганизмы чрезвычайно быстро гибнут в атмосфере озона – при концентрации 1-5 мг/л он вызывает гибель 99,9% E.Coli,

Str. Faecalis, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptosporidium parvium* и других в течение 4-20 минут [74-76]. Озон обладает сильным антимикробным действием в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, в частности, устойчивого к метициллину золотистого стафилококка [77,78]. Антимикробная активность озона возрастает в жидкой фазе при кислых значениях pH [79]. Имеются данные о низком мутагенном действии озона на микроорганизмы, что делает практически невозможным развитие резистентности бактерий к озону [80,81]. Озон повышает чувствительность микроорганизмов к антибиотикам, фагоцитозу и белкам системы комплемента, а также существенно снижает активность экзотоксинов ряда микроорганизмов [82,83].

Растворы озона очень эффективны по отношению к *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Sr. aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Ps. aeruginosa*, энтерококки погибают при концентрациях озона 2 мг/л, поддерживаемой в течение 1 мин., исключение составляют спорообразующая *B. subtilis* для устранения которой требуется экспозиция 5 мин. При концентрации озона в растворе 0,1 мг/л даже для уничтожения устойчивых спор *Penicillium notatum* требуется 15-20 мин. Подчеркивая выраженный бактерицидный эффект озона на грамположительную флору гнойных ран и трофических язв, отмечено наряду с динамическим снижением резистентности микробов к озону и повышение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [68]. Механизм антимикробного действия озона неспецифичен и связан с окислительной деструкцией белков и липидов оболочки бактерий.

Непосредственными причинами гибели микроорганизмов являются, с одной стороны, локальные повреждения плазматической мембраны в процессе озонлиза ПННЖК, входящих в ее состав, с другой стороны – озониндуцированная модификация органелл и ферментативных систем клетки за счет действия вторичных окислителей [75,84,85]. Слабая антиоксидантная система бактерий не в состоянии инактивировать нарастающее количество перекисных соединений. В то же время, обладающие более сильной антиоксидантной активностью клетки человека не повреждаются [86-88]. Озон

оказывает фунгицидный эффект, хотя некоторые вопросы его действия на грибы остаются неясными. По-видимому, грибы более устойчивы к озону по сравнению с бактериями. Низкие концентрации озона даже способны активировать метаболизм некоторых дрожжеподобных грибов [89,90]. В дрожжевых клетках установлено его дозозависимый характер действия: высокие дозы нарушают внутриклеточный гомеостаз, обусловленный фунгицидным эффектом, низкие дозы – наоборот стимулируют размножение с иницированием у пациента системного микоза [91-93]. При повышении концентрации, однако, клетки гриба гибнут. Их чувствительность к озону зависит от фазы роста – вегетирующие формы более восприимчивы к присутствию грибов [40].

Гаврилов В.Г. и др. изучая кривые гибели грибов рода *Candida* в водной среде озона установил, что происходит инактивация большинства клеток гриба в суспензии, содержащей от 10^4 до 5×10^6 КОЕ/мл, однако, необходимое для этого время возрастает с увеличением количества микроорганизмов. Наступлению выраженного фунгицидного эффекта предшествует фаза медленной инактивации, отражающая процесс накопления перекисных продуктов в суспензии до пороговой концентрации [94].

Вирусолитический эффект озона обусловлен способностью повреждать или блокировать капсульную оболочку вируса, клеточные рецепторы, ДНК и РНК [67,95]. Антивирусное действие озона происходит на уровне рецепторов поверхности вируса. При этом происходит окисление «вирусного шипа», за счет которого происходит взаимодействие с клетками-мишенями. Кроме того, определенную роль в этом процессе играет «непереносимость» пероксида инфицированными клетками и снижение активности фермента обратной транскриптазы, которая берет участие в синтезе вирусных белков [37]. Авторы [96-98] указывают, что озон оказывает мощное вирусолитическое действие, подавляя энтеровирусы и вирус полиомиелита. *In vitro* доказана инактивация вируса гепатита. Carpendall отмечает, что полная инактивация вирусов происходит при парентеральном введении физиологического раствора с

концентрацией озона 4 мг/л [67]. Konrad приводит убедительные данные о высокой эффективности озонотерапии при различных формах вирусов, in vitro подтверждено подавление озонем вируса иммунодефицита человека [99].

Sydney и Chang приводят данные об инактивации некоторых патогенных вирусов в жидкости. Ими показано, что гибели вируса предшествует латентная фаза, необходимая для достижения пороговой дозы озона. Ее продолжительность зависит от вида вируса, кроме того она существенно удлиняется при наличии в растворе органических примесей (Рис. 6,7) [100].



Рис.6. Инактивация озонем вирусов в речной воде по Snyder J.E. and Chang P.W., 1974 [100].



Рис. 7. Инактивация озонем вирусов в чистой воде Snyder J.E. and Chang P.W., 1974 [100].

Степень бактерицидного эффекта в клинике определяется не только концентрацией озона, но и его поглощенной дозой, которая зависит от

экспозиции, объема и концентрации озона. Если поглощенная доза ниже пороговой, бактерицидный эффект не наступает или выражен минимально. По данным Зайцева В.Т. (1995 г.) экспозиция, необходимая для гибели большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*, даже при низких концентрациях озона (0,3 мг/л) не превышает несколько минут [101]. Но в условиях *in vivo* при значительной бактериальной обсеменённости и присутствии избытка органического субстрата, как правило, требуется существенно большая доза и концентрация озона, которую необходимо выбирать учитывая конкретную клиническую ситуацию [69].

2.3 Иммуностимулирующее действие озона

В настоящее время доказано, что озон влияет на систему клеточного и гуморального иммунитета, стимулирует пролиферацию иммунокомпетентных клеток и синтез иммуноглобулинов [102,103]. Основной точкой влияния озона является Т-система лимфоцитов.

Авторы указывают на модулирующее действие озона по отношению к показателям нормализации Т-клеточной цепи иммунитета. Длительные исследования влияния озона на состояние иммунной реактивности выявило его свойства индуцировать синтез цитокинов, каждый из которых имеет определенную защитную функцию. Терапевтические концентрации озона способствуют накоплению гидрофильных соединений (озонидов) на мембранах фагоцитирующих клеток, моноцитов и макрофагов. Последние влияют на стимуляцию синтеза разных классов цитокинов, которые являются биологически активными пептидами и способствуют активации неспецифической защиты, увеличению количества «острофазных» белков воспаления и интенсификации клеточного и гуморального иммунитета.

Доказано потенцирующее действие озона на ряд медикаментозных средств путем усиления их внутриклеточного проникновения, что позволяет существенно снизить суточную дозу антибиотиков [104,105]. Благодаря поливалентному терапевтическому действию озона целесообразность широкого

применения озонкислородных соединений при заболевании органов дыхания очевидна [106]. В ряде работ при различных заболеваниях отмечалось повышение содержания Т-лимфоцитов в основном за счет популяции хелперов и нормализация соотношений субпопуляций лимфоцитов под действием озона [107-109]. В литературе описаны также иммуномодулирующие свойства при внутрисосудистой инфузии озонированных растворов в отношении нейтрофильных лейкоцитов [97,98]. Внутрисосудистая инфузия растворов, содержащих озон в концентрации 4-6 мг/л, приводила к мобилизации гуморального звена – повышению фагоцитарной активности нейтрофилов. При изучении влияния обработки крови озоном на снижение токсичности плазмы выявлено увеличение нейтрофильного фагоцитоза. Количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, уже через 10 мин после введения озона увеличилась с 14 до 24% одновременно усилилась и поглотительная способность фагов [68].

Установлено стимулирующее влияние озона на факторы неспецифической резистентности организма. Озон активирует функцию макрофагов (синергизм с внутриклеточным механизмом инактивации микроорганизмов по типу «кислородного взрыва»), повышает чувствительность микроорганизмов к фагоцитозу [74,110,111].

Интересным представляется тот факт, что системное воздействие озоном (например, внутривенное введение озонированного физиологического раствора) стимулирует выброс костным мозгом молодых форм нейтрофильных лейкоцитов и одновременно способствует более быстрой элиминации старых функционально неактивных форм [86,112]. Серии исследований *in vivo* и *in vitro*, проведенных V. Воссі и представителями его школы из Университета Сиены, позволили раскрыть тонкие механизмы воздействия озона на иммунную систему и сопоставить их с клиническими данными.

Установлено, что озон, взаимодействуя с фосфолипидами клеточных мембран, способствует образованию в тканях биологически активных веществ: интерлейкинов, лейкотриенов, простагландинов [110-117].

Цитокины, выделение которых стимулируется озоном (по Воссі V. 1999), и их основные биологические эффекты [117] (таблица 2)

Цитокин	Клетка-продуцент	Эффект
IL-2	Т-хелпер 1-го типа	Индукцирует пролиферацию и созревание Т и В-лимфоцитов, продукцию антител, усиливает функцию моноцитов и НК.
IL-6	В основном моноциты	Главный индуктор реакции острой фазы при воспалении, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и дифференцировку В-клеток, продукцию антител
IL-8	Моноциты, Т-клетки, Фибробласты	Повышает хемотаксис и дегрануляцию нейтрофилов, экспрессию адгезивных молекул, проницаемость сосудов.
IL-10	Т-хелперы второго типа, моноциты	Оказывает супрессорное действие, ингибируя продукцию провоспалительных цитокинов.
GM-CSF	Моноциты, Т-клетки, фибробласты, клетки эндотелия	Поддерживает клональный рост предшественников гранулоцитов/макрофагов, усиливает антимикробную активность нейтрофилов и макрофагов, индуцирует биосинтез ряда цитокинов.
TNF- α	Моноциты, НК	Активирует Т, В-лимфоциты, НК, Т-хелперы, вызывает продукцию белков острой фазы, индуцирует биосинтез IL-2, IL-8, IL-6, колониестимулирующих факторов.
TNF- β 1	Т-лимфоциты, макрофаги, тромбоциты	Антагонист воспалительных цитокинов, ингибирует цитотоксические Т-лимфоциты и активацию макрофагов, модулирует гуморальный иммунитет, стимулирует ангиогенез и регенерацию тканей.

Примечания:

NK – натуральные киллеры

GM-CSF – гранулоцит/макрофаг – колониестимулирующий фактор

TNF- α – фактор некроза опухоли

TNF- β 1 – фактор трансформации роста

IFN- γ - γ – интерферон

При обработке крови озоном наблюдается повышение титра биологически активных пептидов: фактора миграции макрофагов и трансформации лейкоцитов, интерферона, фактора некроза опухоли и других [110-117].

Клетками мишенями для воздействия озона являются лейкоциты, моноциты, тромбоциты и, вероятно, тканевые макрофаги и фибробласты. Под воздействием озона они способны активнее выделять биологически активные вещества. При этом срабатывают два механизма – увеличение синтеза интерлейкина или увеличение его выделения из клеточных депо [118,119]. Показано, что озон способствует выбросу TGF- β 1 и, предположительно, IL-10 из клеточного депо [114,120]. Для противовоспалительных интерлейкинов, напротив, характерен первый механизм, который заключается в следующем. Озон, воздействуя на мембрану клетки вызывает ее окислительную модификацию и проникновение продуктов озонлиза липидов в цитоплазму [121,122]. Далее через систему вторичных мессенджеров происходит активация соответствующих генов, запускающих синтез белковой молекулы. Важную роль в этом процессе отводят повышению уровня внутриклеточных гидроперекисей и активации под их действием нуклеарного фактора NF κ B в присутствии ионов Ca²⁺, что было показано Haddad E.V. et al [123]. Изучение этих процессов продолжается в настоящее время, и связано с большими сложностями в связи с тем, что промежуточные продукты реакций являются короткоживущими и определяются косвенно. Озон оптимизирует реакции иммунного ответа путем увеличения продукции IL-1, IL-2, некротизирующего опухолевого фактора (TNF), γ -интерферона (IFN- γ) [124,125].

Установлено, что экспрессия биологически активных веществ по этому механизму имеет дозозависимый характер. Выделение интерлейкинов нарастает до концентрации озона 25-40 мг/мл крови, затем снижается. Максимальное выделение для IL-6, IL-2 и γ -интерферона наблюдается при концентрации озона в крови 75-80 мг/мл.

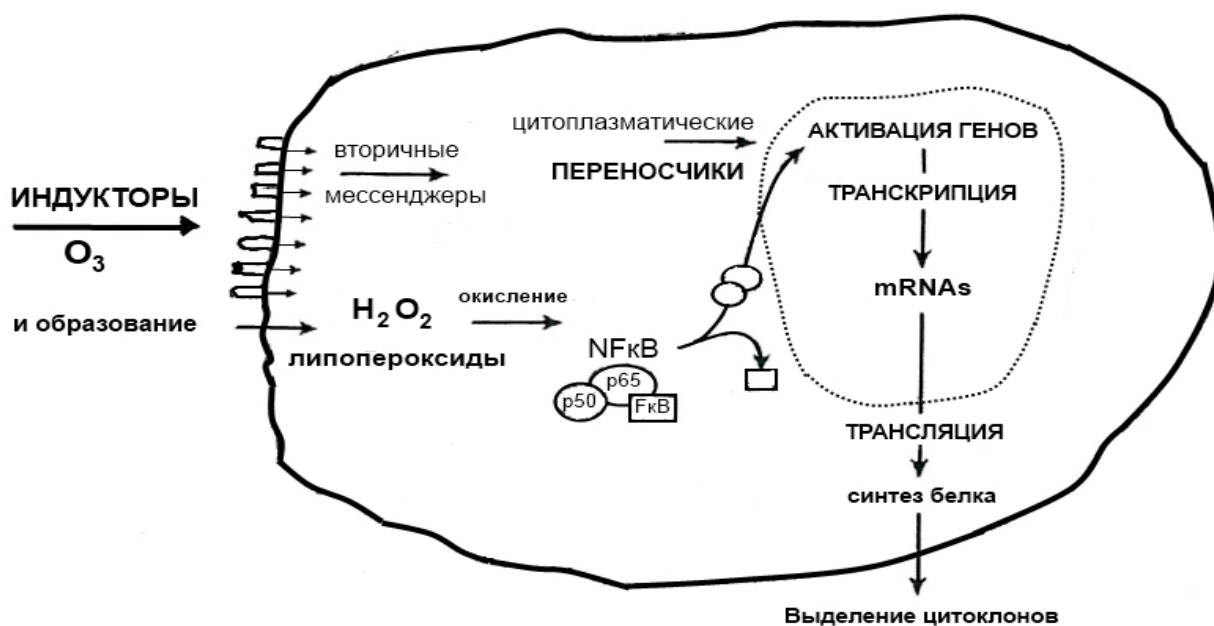


Рис. 8. Схематическое изображение механизмов индукции цитокинов под действием озона [126].

Подобная активация возрастающими дозами озона в диапазоне низких и средних концентраций связана с достижением порогового уровня перекисных соединений в клетке, когда их суммарный эффект начинает преобладать над антагонистическим действием антиоксидантов. В диапазоне высоких концентраций проявляется цитотоксическое действие озона, что приводит к снижению синтетических процессов [127,128]. Эти данные подтверждают целесообразность эмпирически подобранных в клинике концентраций озона 20-40 $\mu\text{г}/\text{мл}$, представляющих собой оптимальный баланс между умеренным выделением биологически активных веществ и незначительным повреждающим действием на эритроцит (гемолизом). В клеточных нуклеотидах лимфоциты реагируют выделением интерлейкинов даже на воздействие очень низких концентраций озона – 2 $\mu\text{г}/\text{мл}$. В цельной крови необходима большая концентрация в связи с конкурентным поглощением озона эритроцитами [113,127].

При введении в организм человека, при аутогемотерапии, озонированной крови происходит следующее: клетки обработанные озоном, мигрируют в органы лимфатической системы и другие отделы организма и уже там запускают реакцию, приводящую к системному иммуностимулирующему

ответу. Возникает необходимость повторного применения сеансов озонотерапии для достижения стойкого во времени эффекта по отношению к системе иммунитета.

Биологическое значение интерлейкинов, выделяющихся под действием озона, состоит в регуляции функции иммунной системы, причем, некоторые из них антагонистичны по своей природе. В связи с этим их суммарный эффект определяется исходным состоянием иммунной системы и, как правило, сводится к модулирующему действию и нормализации ее нарушенных функций.

2.4 Антигипоксическое действие

Озон способствует повышению парциального давления в тканях и улучшает кислородно-транспортную функцию крови [129,130]. Механизмов антигипоксического действия озона – два: первый – увеличение доставки кислорода к тканям, второй – активация кислород-зависимых реакций в клетке [56,131]. Улучшение оксигенации тканей реализуется за счет непосредственного повышения содержания кислорода в артериальной и венозной крови, улучшения реологических показателей крови и уменьшения связи кислорода с гемоглобином. Последнее характеризуется активацией в эритроцитах процессов гликолиза – соединения, повышающего отдачу гемоглобином кислорода (рис. 9) [6].

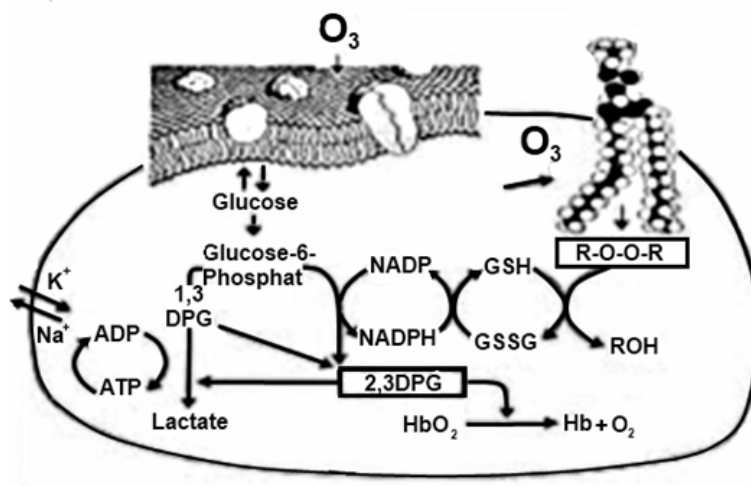


Рис. 9. Влияние озона на кислородтранспортную функцию эритроцита [6].

Этот эффект наблюдался многими исследователями в условиях эксперимента и клиники [129,132,133]. При внутривенной инфузии озонированных растворов увеличивалось содержание, как связанного кислорода, так и свободного, однако последнее значительно превышало.

Второй механизм – активация кислородзависимых реакций в клетке, реализуется через систему вторичных мессенджеров (циклических мононуклеотидов). Они детерминируют изменение клеточного метаболизма, который заключается в активации аэробного пути утилизации энергетических субстратов и окислительного фосфорилирования и, как следствие, - увеличение синтеза макроэргов. Подобные изменения сопровождаются снижением уровня недоокисленных продуктов и парциального давления кислорода в плазме [56,134,135].

В основе многих реакций организма на введение озона лежит повышение уровня АТФ на 25-30%. С одной стороны, это является свидетельством нормализации метаболизма в целом, с другой – объясняет ряд вазомоторных эффектов озона, повышение клеточной резистентности и активацию некоторых неспецифических защитных реакций с позиции нормализации их энергетического обеспечения в условиях нарушенных функций [6,136]. Озон активирует белоксинтетические процессы, увеличивает количество рибосом и митохондрий в клетках. Эти изменения на клеточном уровне объясняют повышение функциональной активности и регенераторного потенциала тканей и органов, наблюдаемое под действием озона [137-139]. Состояние, возникающее при действии озона, вызывает компенсаторную стимуляцию антиоксидантной системы, чему в настоящее время придается большое значение [111,135,140].

По одной из основных теорий старения, виноват во всем окислительный стресс. То есть наши годы и хорошее самочувствие украдены свободными радикалами: под воздействием самых различных причин атом кислорода «отрывается» от молекулы озона (становится свободным радикалом) и мечется по организму, готовый соединиться с «первым встречным». Встреча с

радикалом заканчивается фатально для обоих: все к чему озон прикасается, будет окислено и разрушено. Плохая экология, курение, стресс – все это способствует образованию свободных радикалов. Группой японских кардиологов под руководством доктора Ямашито Т.К. было проведено исследование: атомы озона, введенные в кровь, фактически «берут на себя» избыток свободных радикалов, а в результате образуются безобидные соединения, то есть озон работает как антиоксидант [141]. Появление пероксидов в клетке приводит к кратковременному транзиторному снижению мощности антиоксидантной системы, главным образом за счет окисления глутатиона. В свою очередь система глутатиона тесно связана с активностью фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, запускающей пентозо-фосфатный цикл. Активация пентозо-фосфатного цикла приводит к повышению уровня промежуточных продуктов этих реакций в клетке [121]. Среди них наибольшее значение имеют восстановленные формы никотинамиддинуклеотида (НАД) и никотинамидадениннуклеотид фосфат (НАДФ), которые являются донорами протонов для природных антиоксидантов (глутатиона, токоферолов, аскорбиновой кислоты), окисленные формы которых неактивны.

Таким образом, при взаимодействии озона вырабатывается необходимый биохимический субстрат, повышающий мощность антиоксидантной системы, чего не происходит при образовании АФК в условиях патологических процессов [50,139,142]. Озон активирует гликолиз и реакции цикла Кребса, что также имеет значение для нормализации метаболизма [121]. Антиоксидантная система реагирует на введение озона очень быстро: через час после внутривенной инфузии общая антиоксидантная активность возрастала на 32-46%. При действии озона повышались уровни цитохрома р-450, каталазы, супероксиддисмутазы и глутатиона. Кроме того, озон разрушает токсические вещества, образующиеся в тканях при патологии, и стимулирует дезинтоксикационную функцию печени путем активации микросомального окисления [126,133,134].

2.5 Влияние на микроциркуляцию крови

Озон оказывает благоприятное действие на микроциркуляцию. Взаимодействуя с двойными связями ННЖК, озон способствует повышению эластичности мембран эритроцитов, а активация кислороднезависимых процессов сопровождается повышением содержания АТФ, 2,3ДФГ и НАДФН₂. Установлено, что АТФ активирует натрий-калий АТФ-азу с нормализацией диффузии ионов калия и натрия, в результате происходит достижение потенциала покоя эритроцитов и улучшения реологических свойств крови. При увеличении 2,3-ДФГ (определяет прочность связи гемоглобина с кислородом) улучшается отдача последнего тканям, поэтому усиливается кислородотранспортная функция крови. НАДФН₂ восстанавливает окисленный глутатион и глутатионпероксидазу, которая нормализует окислительно-восстановительные процессы в эритроцитах [125]. Однако, по данным некоторых исследователей, белковые липиды плазматических мембран эритроцитов имеют намного большую чувствительность к озону, по сравнению с несвязанными, поэтому продукты озонлиза могут вызвать окислительную инактивацию мембраносвязанных белков, которые осуществляют различные регуляторные функции [67]. Одним из основных механизмов положительного влияния озона на микроциркуляцию является его взаимодействие с фосфолипидами мембран эритроцитов, за счет чего повышается их деформабельность [43,121]. Деформабельность эритроцита – это способность изменять форму при неизменном объеме и площади поверхности, что позволяет эритроциту проходить через капилляры с диаметром меньшим, чем размер клетки. Деформабельность определяется рядом факторов, в том числе вязко-эластическими свойствами клетки, состоянием гемоглобина, формой клетки и состоянием мембраны. Последняя составляющая является наиболее вариабельной и важной. Озон, взаимодействуя с мембраной эритроцита, повышает его вязкость, с чем связано увеличение его деформируемости и улучшение микроциркуляции в зонах с нарушенным кровообращением [129]. Озон способствует расширению капилляров и венозных сосудов, за счет чего

возрастает венозный отток [94]. Вазодилатирующее действие озона связано с увеличением синтеза циклогуанозинфосфата (цГМФ), и, как следствие, – расслаблением гладкой мускулатуры сосудистой стенки [56]. В настоящее время проводятся исследования о влиянии озона на выделение NO эндотелиальными клетками. Уже установлено, что его содержание тесно связано с уровнем перекисных соединений в плазме. Сосудорасширяющее действие озона может быть объяснено с этой точки зрения [56,126], однако убедительных экспериментальных подтверждений влияния озона на содержание эндогенного оксида азота в настоящее время не получено. Низкие концентрации озона обладают слабым тромболитическим действием, связанным с непосредственным окислительным эффектом озона. Кроме того было показано, что озон способен снижать агрегацию тромбоцитов, уменьшая в них содержание внутриклеточного Ca^{2+} . Он также замедляет агрегацию, индуцированную тромбином, коллагеном или АДФ [117]. При увеличении концентрации озона нарастает гиперкоагулянтное действие, связанное с увеличением продуктов ПОЛ в плазме. При использовании значительных доз или высоких концентраций озона оно начинает превалировать [144]. При местном применении высоких концентраций озона механизм кровоостанавливающего действия несколько иной и связан с окислительной коагуляцией белков в озоне кровоточащей раны [145,146].

Таким образом, установлено, что озон влияет на различные клетки, структуры, метаболические процессы, его действие является сложным многокомпонентным, нередко опосредованным, в то же время спектр его биологических эффектов очень широк. Это связано с высокой ролью кислорода и его активных форм в жизнедеятельности организма, что обуславливает уникальную возможность одновременного воздействия на различные звенья патогенеза многих заболеваний.

Многие механизмы действия озона на организм человека в настоящее время детально изучены, другие уточняются или рассматриваются на уровне гипотез.

Возможные биологические эффекты озона при системном и местном применении [126] (таблица 3)

Системное применение озона					Местное применение
Плазма крови	Эритроциты	Лейкоциты	Тромбоциты	Эндотелий	Фибробласты, клетки эпителия
Фибриноген ↓ Холестерол ↓ Ангиостатин?	Гликолиз ↑ АТФ ↑ 2-3 ДФГ ↑ отдача O ² ↑ Деформабельность ↑ Заряд мембраны ↑ СОЭ ↓ pO ₂ артериальной крови → pO ₂ венозной крови ↓	PGF 2 ↑ гистамин ? брадикинин ?	TGF-β1 ↑ Тромбоцитарный фактор роста ↑	NO ? Фактор роста эндотелия ? Фибронектин?	Эпителиальный фактор роста ? Фибробластический фактор роста ? Гиалуриновая кислота ? Хондроитин сульфат ? Коллаген I/II типа ?

→ - показатель не изменяется

↓ - показатель снижается

↑ - показатель возрастает

? – характер влияния озона не установлен либо данные противоречивы

Если влияние озона на функции эритроцитов и лейкоцитов изучено достаточно полно, то механизмы его действия на эндотелий, фибробласты, эпителиальные клетки и нервные окончания требуют более глубокого изучения. Дальнейшие исследования в этом направлении, вероятно смогут более полно объяснить наблюдаемый в клинике выраженный ранозаживляющий и болеутоляющий эффекты озона, его влияние на регенерацию тканей и воспалительный процесс. На сегодняшний день

предполагается, что определенную роль может играть озониндуцированное выделение тканевых факторов роста и активация белок-синтетических реакций [126].

2.6 Противоопухолевое действие

В исследованиях F. Sweet установлено, что озон селективно ингибирует рост человеческих раковых клеток [67]. Согласно сообщениям З. Риллинга и Р. Вибана, биохимической основой использования озона при опухолевых процессах является то, что обмен малигнизированных клеток связан с повышением гликолиза, а озонирование значительно понижает содержание лактата, что тормозит опухолевый рост [26]. Это вызывает уменьшение пероксидной толерантности опухолевых клеток, которые в связи с понижением содержания пероксидазы и каталазы становятся менее защищенными от токсического влияния перекиси водорода [68].

2.7 Токсические и побочные эффекты озона

Длительное воздействие низких концентраций озона в загрязненном воздухе приводит к истощению антиоксидантной системы живого организма и поражает в первую очередь нервную и дыхательную системы. Признаками хронической интоксикации озоном является головная боль, утомляемость, частый сухой кашель [147,148]. Озон усиливает аллергизирующее действие других загрязнителей воздуха и способствует обострению хронических респираторных заболеваний [149,150]. При ингаляционном воздействии он действует иначе, чем растворенный озон – преимущественно по свободно-радикальному, а не по ионному механизму [151].

Кроме того, дыхательные пути очень чувствительны к озону – в основе его повреждающего действия лежат окислительная деструкция сурфактанта и дегрануляция тучных клеток. Поэтому процедуры, связанные с лечебным применением озона, исключают ингаляционный путь введения, а предельно

допустимая концентрация озона в воздухе рабочего помещения жестко регламентируется [147] и составляет 0,01 мг/м³.

Большой интерес вызывает оценка возможных негативных эффектов медицинского озона в клинической практике. На сегодняшний день ассоциации озонотерапевтов различных государств проводят широкие исследования по их изучению. Анализ 1,5 млн. процедур озонотерапии в Германии не выявил какого либо отрицательного побочного действия озона [152]. Сообщается о более чем 10000 процедур, связанных с использованием озона в России, проведенных без каких-либо осложнений [11]. Jimenez I. et al сообщает о 45000 больных, пролеченных в отделении озонотерапии и хирургии госпиталя в Villa Clara (Куба) [153]. Озон применялся, как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения. Автор не отмечал осложнений при применении озона и на основании анализа результатов лечения больных делает вывод о высокой клинической эффективности метода. Многочисленные исследования, направленные на оценку возможности мутагенного и канцерогенного действия озона, не выявили его влияния на геном человека [52,148,154].

Бояринов Г.А. сообщает о единичных случаях флебитов при частых внутривенных введениях озонированного физиологического раствора у некоторых пациентов, однако, это состояние протекало в легкой форме. Известно 6 случаев газовых эмболий, связанных с прямым введением газообразного озона в крупные сосуды, данный прием практиковался на раннем этапе развития озонотерапии. Этот метод с 1983 года запрещен Всемирной Ассоциацией Озонотерапевтов [152,155].

При применении озонидных препаратов (масло Озонид и т.д.) возможно появление раздражения в виде эритемы и зуда на коже и слизистых, которые самопроизвольно проходят при отмене препарата. Необходимо помнить о том, что озон при передозировке способен оказывать негативное действие. Поскольку в клинике озон характеризуется широким терапевтическим диапазоном и существующие способы озонотерапии основаны на применении концентраций, не выходящих за его пределы [118,156], при передозировке

озона характерными изменениями могут быть повышенный гемолиз, гиперкоагуляция, истощение антиоксидантной системы, а при местном применении – воспалительная реакция по типу химического ожога [157]. Как было отмечено выше, в клинике при применении стандартных методов озонотерапии эти эффекты практически не наблюдаются, хотя оценка антиоксидантной активности и свертывающей системы крови могут быть важными критериями оценки эффективности и безопасности озонотерапии у конкретного пациента. Вопросы контроля за безопасностью озонотерапии и выбора оптимальных индивидуальных дозировок на основе указанных критериев приобрели особый интерес в связи с установлением того факта, что 10% человеческой популяции наиболее чувствительны к воздействию озона [6,158].

В целом метод озонотерапии является безопасным и характеризуется отсутствием побочного и токсического действия, а также не вызывает аллергизации организма. Однако необходимо помнить, что биологическое действие озона зависит от способа его применения, дозы и концентрации. Многие из его эффектов в разных диапазонах концентраций проявляются в различной степени и нередко антагонистичны. Повышение концентрации увеличивает антимикробный и иммуностимулирующий эффекты озона, но, в тоже время, возрастает его прооксидантная активность. Тромболитический эффект малых концентраций озона при повышении концентрации сменяется прижигающим, кровоостанавливающим; нередко стирается четкая грань между иммуностимулирующим и противовоспалительным эффектом озона.

Это обуславливает необходимость использования в той или иной клинической ситуации различных способов применения озона, его концентраций и экспозиции для достижения оптимального лечебного эффекта [26].

2.8 Селективное влияние озона

Озон вступает в реакцию с большинством органических и неорганических веществ, окисляет их до образования воды, оксидов углерода и высших оксидов других металлов. Что касается биологических объектов, например белков, аминокислот, ННЖК, которые входят в состав липопротеидов плазмы, липидного шара клеточных мембран, то здесь установлен селективный характер влияния озона на эти соединения [65], что и составляет основу патогенного эффекта озонотерапии при различных патологических состояниях [159-161].

2.9 Дезинтоксикационный эффект

Дезинтоксикационный эффект озона проявляется через оптимизацию микросомальной системы гепатоцитов и усиление почечной фильтрации. В основе метаболической перестройки находятся морфофункциональные изменения клеток печени, которые способствуют улучшению многих функций последней, включая и антиоксидантные свойства [65]. В почках озон интенсифицирует процессы утилизации глюкозы, глюкозо-6-фосфата, лактата при сохранении высокой активности гликогенеза [162,163].

На современном этапе протеолитической системе придается важное значение, как одному из регулирующих механизмов гомеостаза. Протеиназы выполняют деструктивную протеолитическую функцию, освобождая организм от аномальных и отработанных белковых структур, а также принимают участие в активизации функции системы свёртывания крови, фибринолитической каликреин-кининовой, ренин-ангиотензиновой систем, системы белков комплемента и апоптоза. Активность перечисленных составных вероятно связана с показателями ПОЛ и антиоксидантной защиты [38,164]. Под влиянием озона в клетках печени активизируются процессы утилизации глюкозы, стимулируются реакции, преобразующие жировые энергетические субстраты в углеводные, что понижает вероятность развития жировой дистрофии. Повышается активность микросомальной системы печени,

улучшается антитоксическая функция печени. Выраженный детоксикационный эффект озонотерапии проявляется в более раннем снижении скорости оседания эритроцитов (СОЭ), снижении лейкоцитарного индекса интоксикации и уровня содержания молекул средней массы [165]. Озон, улучшая метаболизм кардиомиоцитов, увеличивает сократительную функцию сердца. В почках наблюдаются процессы активизации утилизации глюкозы, лактата, пирувата, реакций окислительного фосфорилирования, повышается резистентность мембран нефроцитов [166].

2.10 Показания и противопоказания к применению озона

В 2001 году Министерство Здравоохранения Украины утвердило «Методики озонотерапии», разработанные ведущими специалистами Ассоциации, на основе зарубежного и собственного опыта лечения озоном [167]. В методических рекомендациях описаны оптимальные, выверенные на практике, режимы озонотерапии для того или иного заболевания. Из рекомендаций можно узнать, в каких случаях применение озона показано:

1. При патологиях, связанных с гипоксией тканей:
 - окклюзионных нарушениях периферических артерий;
 - варикозном расширении вен с венозной недостаточностью;
 - мигренях;
 - ишемической болезни сердца.
2. При заболеваниях, осложненных воспалительными процессами и сопровождающимися болями:
 - болезнях суставов и позвоночника;
 - наличии грыж и протрузий межпозвоночных дисков.
3. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта – язвенной болезни, гастродуодените, хроническом антральном гастрите и хронических гепатитах.
4. При легочных заболеваниях – бронхиальной астме и хронических бронхитах.

5. При хирургических заболеваниях – перитоните, остром и хроническом панкреатите, остром тромбозе, ожогах, остеомиелите и т.п.

6. При инфекционных заболеваниях различной этиологии:

- остром вирусном гепатите (А, В, С, Д);

- опоясывающем лишае и генитальном герпесе;

- инфекциях, вызванных вирусом папилломы;

- рецидивирующих заболеваниях органов дыхания, обусловленных снижением уровня интерферона или нарушениях иммунного гомеостаза;

- обыкновенной простуде;

- грибковых инфекциях;-

- туберкулезе.

7. При гинекологических заболеваниях:

- остром, подостром и хроническом сальпингофорите в стадии:

- обострения;

- остром эндометрите;

- эрозии шейки матки;

- инфекциях, передающихся половым путем.

8. При обменных заболеваниях – сахарном диабете, ожирении, целлюлите и липодистрофии.

9. При клинических проявлениях иммунодефицита.

10. При ЛОР-заболеваниях – синуситах, ларингитах, фарингитах.

11. Для профилактики профзаболеваний.

12. Для лечения и профилактики заболеваний у ликвидаторов Чернобыльской аварии.

13. В неврологии для лечения дисциркуляторной энцефалопатии, неврологических проявлений остеохондроза и компрессионно-ишемических невропатий.

14. В дерматологии для лечения экземы, угревой сыпи и нейродермита [167].

Противопоказания к проведению озонотерапии весьма незначительны и относительны; кроме того, их список все время сокращается, в настоящее время противопоказаниями к проведению озонотерапии признаны следующие: врожденная недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ), судороги в анамнезе, коагулопатии, гемофилия, геморрагический инсульт, острый инфаркт миокарда, продолжающееся внутреннее кровотечение, хронический часто рецидивирующий панкреатит, аллергическая реакция на запах озона, гипертиреозные состояния, геморрагические диатезы, предоперационный период [68].

ГЛАВА 3

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНА В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

3.1 Озонотерапия

В связи с увеличением аллергизации населения, снижения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, подорожание лекарственных препаратов все более становятся популярными немедикаментозные методы лечения. Среди этих методов является озонотерапия [1].

Озонотерапия – это направление в медицине, включающее разнообразные методы применения медицинского озона в целях общего и местного влияния на организм человека. Литературные данные свидетельствуют о клинической эффективности озона, отсутствии побочного и токсического действия, низкой стоимости и сравнительной простоте метода [26]. Вместе с тем, несмотря на значительный прогресс, связанный с разработкой и внедрением озонотерапии за рубежом, в Украине этот метод недостаточно известен многим практическим врачам и все еще не находит должного применения [26-59]. Поэтому в апреле 2000 года по инициативе Харьковского государственного медицинского университета, Харьковского научно-исследовательского института ортопедии и травматологии им. проф. Н.И. Ситенко, Харьковского межобласного центра клинической генетики и перенатальной диагностики, Харьковского экологического фонда и благотворительного фонда «Будущее поколениям», украинских клиник и фирм – производителей медоборудования была организована Украинская ассоциация озонотерапевтов и производителей медоборудования. Этой ассоциацией подготовлены все необходимые материалы, лечебные методики и учебные планы для повышения квалификации врачей с разным стажем работы [59].

Впервые в Украине Харьковской медицинской академией последипломного образования вместе с Украинской ассоциацией озонотерапевтов и производителей медоборудования разработаны и 11.01.2001 года утверждены в Министерстве охраны здоровья Украины –

методические рекомендации «Методики озонотерапии», что включает в себя основные понятия озонотерапии, формы применения и концентрации использованного озона, виды применяемых озонаторов и их характеристики, способы приготовления озонового материала и методики лечения при разных заболеваниях [37].

3.2 Методы и способы применения озонотерапии

В зависимости от характера и длительности патологических состояний, стадии воспалительного процесса и сопутствующих состояний используются методики системной и местной озонотерапии. Данный метод используют с лечебной и профилактическими целями. Оборудование для озонотерапии имеет сертифицированную систему измерения концентрации озона в кислородно-озоновой газовой смеси и в водных растворах.

Проявление интереса к не медикаментозным методам лечения обусловлено тем, что они могут применяться изолированно или в сочетании с фармацевтическими препаратами, существенно снижая потребность в лекарственных препаратах, и эффективно воздействуя на различные стороны патологического процесса. Одним из таких методов является лечебное применение кислородно-озоновой газовой смеси (медицинского озона).

Озонотерапия (кислородно-озоновая терапия) – метод окислительной терапии, системное действие которого заключается в активизации кислород-зависимых реакций и антиоксидантной защиты организма, улучшении микроциркуляции крови. Озон оказывает противовоспалительный и окислительный эффекты при наружном применении, обеспечивая бактерицидное действие [37].

Кислородно-озоновую газовую смесь (медицинский озон) с различной концентрацией озона получают на специальных медицинских озонаторных установках (УОТА-60-01 «Медозон»).

Получают кислородно-озоновую смесь при пропускании медицинского кислорода через разрядную камеру в плазме газового разряда.

Медицинский озон можно применять наружно или парентеральным путём в качестве монотерапии. Либо в составе комплексного лечения.

В организм больного можно вводить озон в виде газа непосредственно или после пропускания газовой смеси через нейтральный носитель (физиологический раствор или дистиллированную воду). Медицинский озон оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и противозудное действие, нормализуется баланс между уровнем ПОЛ и активностью системой антиоксидантной защиты (АОЗ) организма, повышается эффективность кожной микроциркуляции. При наружном применении озона используют его окислительные свойства, обеспечивающие бактерио-, фунги- и вицицидный эффект. При системном (парентеральном) введении озон оказывает многокомпонентный метаболический эффект, взаимодействуя с мембраной эритроцитов, в результате чего формируются озониды и активизируется внутриклеточная антиоксидантная система (АОС). Оксигемоглобин легче отдаёт кислород и, таким образом. Улучшается кислородное обеспечение тканей.

Местная озонотерапия – это самый первый метод применения озона в медицине. Высокие концентрации озона применяются для дезинфекции. Озонокислородная газовая смесь при высоких (40-80 мкг/мл) концентрациях в ней озона эффективна при обработке сильно инфицированных ран, которые плохо заживают, при пролежнях, гангрене, грибковых поражениях кожи и др., а также как кровеостанавливающий способ. Низкие концентрации озона способствуют эпителизации и заживлению.

Внешнее влияние включает в себя:

- применение озонированных растворов;
- обработка и аппликации озоновыми мазями, растительными маслами;
- обдувание и проточная газация в пластиковой камере при условии повышенного и пониженного давления;
- бальнеотерапия.

В настоящее время все больше применяются методы, связанные с парентеральным (внутривенным, внутримышечным, внутрисуставным, подкожным) и энтеральным введением терапевтических доз озона. Для внутривенного введения используется озон, растворенный в физиологическом растворе или крови пациента. При парентеральном введении озона происходит активация нарушенных при многих патологических состояниях систем антиоксидантной защиты. Терапевтические дозы озона, введенные парентерально, усиливают микроциркуляцию и улучшают трофические процессы в органах и тканях, влияют на реологические свойства крови, способствует активации детоксикационной системы защиты организма [37].

К парентеральным методам относятся:

- большая и малая аутогемотерапия озонированной кровью;
- экстракорпоральная обработка плазмы и лимфы;
- подкожные инъекции озона;
- внутриартериальное введение озонированного физиологического раствора;
- внутривенное введение озонированного физиологического раствора;
- внутрисуставной инфузии;
- внутримышечной инфузии.

Энтеральный метод предполагает:

- прием per os озонированной воды;
- кишечные промывания озонированной водой;
- внутрикишечные вдувания (клизмы озонокислородной смесью) [37].

Важное значение имеет доза, которая вводится и не должна превышать потенциала антиоксидантных ферментов. При многолетних экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* определены оптимальные стехеометрические соотношения крови и газообразного озона, при котором мощное окислительное влияние сведено до минимума, а метаболические эффекты выражены в значительной мере. Эти соотношения составляют от 5 до 40 мкг озона на 1 мл крови. Указанное дозирование не превышает суммарный антиоксидантный

потенциал организма и его применение не сопровождается негативными реакциями [168].

3.3 Применение озонотерапии в хирургии

Одним из физических методов лечения, используемых в медицине, является применение озono-кислородной смеси [169].

В мировой практике применяются следующие способы локальной местной озонотерапии: методика большой и малой аутогемотерапии, подкожное и внутрисуставное введение озono-кислородной смеси, внутривенное, внутриаpтериальное введение озонированных растворов. Многие исследователи, работающие с этими методиками, подчеркивают, что озонотерапия – мощный и безопасный метод лечения, а результативность терапии возрастает при лечении незапущенного процесса [68]. Применение методик озонотерапии в хирургии и травматологии получает все более широкое распространение [68].

Однако озонотерапию не следует рассматривать как метод монотерапии. Озонотерапия зарекомендовала себя в комплексном лечении [68]. Благодаря ее применению удается достигнуть потенцирования лечебных эффектов лекарственных препаратов, уменьшая их дозировку.

Влияние озона при прямом контакте с микроорганизмами, вирусами, спорами связано, главным образом, с окислительным разрушением оболочки и повреждением ДНК и РНК, о чем свидетельствуют продукты распада после взаимодействия с озоном [68]. Достаточно высокая эффективность озонотерапии в клинической практике установлена при ряде патологических процессах и заболеваниях: для лечения перитонита [170], гнойных ран [171], при дренировании желчных путей используется внутривенное введение озонированных растворов. В клиниках России озон применяют в травматологии при механических (огнестрельных) повреждениях костей и мягких тканей [172]. При проведении местной озонотерапии у больных с хирургическими

инфекциями к 3 суткам наблюдалось снижение микробной обсемененности раны. Это позволило закрывать рану швами или трансплантантом к 3-5 суткам. Особенно важным является факт, что эти больные не получали антибиотики и сульфаниламиды [68]. Наряду с динамическим снижением резистентности микробов к озону, отмечается повышение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [68]. Важным является подавление озоном экзотоксина *Staphylococcus aureus* и экзо- и эндотоксинов *Ps. aeruginosa*. В клинике госпитальной хирургии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко разработан метод лечения инфицированных и длительно незаживающих ран, основанный на местном применении мелкодисперсного потока озонированного раствора под высоким давлением [173]. В последние годы в эксперименте была обнаружена гемокоагулирующая активность газообразного озона и появилась возможность его использования как гемостатического средства во время операций на паренхиматозных органах таких как печень, селезенка, почка. Озон используется для дезинтоксикационной терапии в реанимации, а также для стерилизации медицинских изделий. Благодаря бактерицидному действию озона практически на все известные микроорганизмы, грибы и вирусы стало возможным использовать озон для профилактики госпитальной инфекции в хирургическом стационаре. В литературе имеются сведения о применении озона для лечения поверхностных ожогов дистальных отделов конечностей [173]. Трофическое и иммуномодулирующее действие озона [174] используется при лечении трофических язв, длительно незаживающих ран у пожилых больных с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, облитерирующий атеросклероз). При местном применении озоно-кислородная смесь оказывает бактерицидное, фунгицидное, вируцидное, иммуномодулирующее, трофическое действие, улучшает процессы репарации в ране, опосредственно влияет на процессы гомеостаза в организме пострадавших [175-178].

Острый парапроктит относится к числу наиболее распространенных заболеваний, составляя в общехирургических отделениях 0,5%-4% от общего

числа больных и 24%-50% в отделениях неотложной проктологии. Острый парапроктит чаще встречается у мужчин – 2/3 всех наблюдений – и поражает наиболее работоспособный возраст: от 20 до 50 лет. Лечение острого парапроктита представляет собой непростую задачу. Известно много вариантов хирургического лечения острого парапроктита, однако тенденции к снижению количества рецидивов не наблюдается. Даже в специализированных клиниках количество рецидивов составляет в среднем 8-12%, послеоперационная недостаточность анального сфинктера – 7-8%, а сроки лечения – не менее 20-25 суток [179-183].

В настоящее время всё более настойчиво проявляется интерес к немедикаментозным методам лечения, которые могут заменить или существенным образом ограничить потребность в лекарственных препаратах и при этом воздействовать на различные стороны патологического процесса, способствовать регуляции нарушенного гомеостаза, улучшению функционального состояния различных органов и систем, активизации защитных сил. Одним из таких методов является лечебное применение озона. Поливалентность лечебного воздействия озона на организм, в том числе его способность оказывать антибактериальное и противовирусное действие, осуществлять противовоспалительное и иммуномодулирующее влияние, активизировать микрогемодинамику и содействовать коррекции нарушений нормального соотношения процессов перекисного окисления липидов и активности системы антиоксидантной защиты, всё это дало возможность использовать его при лечении данного заболевания [180,184-186].

Первым этапом выполняли традиционное оперативное лечение – вскрытие парапроктита, назначаются антибиотики широкого спектра действия, симптоматическая терапия [187,188]. Проводимая терапия может быть дополнена следующими методиками озонотерапии у данной группы больных [179,180].

Методика озонирования изотонического раствора хлорида натрия для наружного применения. Во флакон с изотоническим раствором натрия хлорида 400 мл, после обработки раствором антисептика, вставляют две иглы: длинная (до дна флакона – воздуховод) и короткая (игла Дюфо). Воздуховод служит для подачи озono-кислородной смеси в обрабатываемый раствор и присоединяется к выходному штуцеру озонатора при помощи поливинилхлоридной (ПВХ) трубки. Игла Дюфо служит для отведения нерастворенной озono-кислородной смеси на компактный каталитический деструктор для ее разложения (предупреждение случайного ингаляционного воздействия на персонал и пациента) и присоединяется к деструктору также при помощи ПВХ трубки. На озонаторе выставляется заданная концентрация озono-кислородной смеси, скорость потока – 0,5 л/мин, время барботажа 20 минут, и включается аппарат. По окончании барботажа флакон с озонированным изотоническим раствором натрия хлорида открывается, раствор используется в течение 30 минут [189,190].

Аппликации с озонированным маслом «озонид». Масло «Озонид» выпускается фирмой «Медозон», город Москва. Озонированное масло представляет собой раствор озонидов ненасыщенных карбоновых кислот (природного происхождения) в масле. В разработанной В.Я.Зайцевым и др. (1993) технологии производства масла «озонид» удалось затормозить течение побочных реакций и практически полностью исключить образование побочных соединений, таких как малондиальдегид, гидроперекись и др. При хранении масла в течение 1 года при температуре +5⁰С активность его снижается не более чем на 15%. Механизм лечебного действия масла «озонид» связан с его анальгетическим, противовоспалительным и антиаллергическим действием; оно обладает противовирусными и фунгицидными свойствами, стимулирует репаративные процессы и местный иммунитет, способствует быстрому очищению раны от некротических масс, улучшает микроциркуляцию. Это обусловлено тем, что особо чувствительные к озону органические соединения, содер-

жащие двойные связи, имеют различные липидные компоненты тканей [190,191].

После озонотерапии отмечается снижение количества фосфолипидов, триглицеридов, свободных жирных кислот. Таким образом, в тканях увеличивается содержание тех жирных кислот, которые наиболее активно используются в качестве энергетического субстрата, повышается метаболическая активность полиморфноядерных нейтрофилов, увеличивается их антимикробная активность [192].

Методика проточной газации параректальной раны озono-кислородной смесью в устройстве для лечения острого парапроктита. После обработки раны озонированным изотоническим раствором хлорида натрия в концентрации 8-10 мг/л на рану накладывают марлевую салфетку, смоченную изотоническим раствором хлорида натрия. Устройство типа «штаны» надевается на область таза и герметично зажимается жгутом. Затем ПВХ трубкой штуцер озонатора соединяется с входным нижним штуцером камеры. Верхний выходной штуцер камеры соединяется ПВХ трубкой с деструктором и трубка перекрывается зажимом для того, чтобы озono-кислородная смесь заполнила камеру, а не выходила на деструктор. Далее производится заполнение камеры озono-кислородной смесью заданной концентрации со скоростью потока 1 литр в минуту в течение 2-10 минут (в зависимости от размера камеры) до создания избыточного давления в ней. Затем для удаления избытка озono-кислородной смеси зажим с трубки деструктора снимается, на озонаторе выставляется скорость потока 0,5 литров в минуту и проводится проточная газация озono-кислородной смесью той же концентрации в течение 20 минут. По окончании процедуры снимают жгут, затем камеру, а на перианальную рану накладывают повязку с маслом «Озонид» [191-193]. Схема проведения озонотерапии раны, после вскрытия острого парапроктита. После выполнения радикальной хирургической операции под общим обезболиванием, интраоперационно, струйно под давлением полость гнойного очага промывают 400-800 мл озонированного изотонического раствора хлорида натрия с бактерицидной

концентрацией озона 8-10 мг/л. Промывание параректальной раны осуществляют в течение 1-3 суток 2-3 раза в день в том же объеме и концентрации озона. Начиная со 2-3 дня послеоперационного периода после промывания раны озонированным изотоническим раствором хлорида натрия осуществляют газацию параректальной раны в закрытом контуре типа «штаны» озono-кислородной смесью в течение 20 минут с концентрацией озона 30 мг/л. При проведении газации в закрытом контуре типа «штаны» на параректальную рану обязательно накладывают салфетки, смоченные изотоническим раствором натрия хлорида. После очищения раны при появлении грануляций концентрацию озона в изотоническом растворе натрия хлорида уменьшают до 2 мг/л, а в озono-кислородной смеси при газации раны – до 5 мг/л. Начиная с 5 суток, каждую перевязку заканчивают оставлением в ране салфетки с маслом «озонид» в объеме до 5,0 мл, которую меняют ежедневно до полного заживления раны [194,195].

Более быстрый регресс перифокальных воспалительных изменений отмечен у больных с острым парапрактитом, где для местного лечения использовалась озонотерапия. У больных в данной группе перифокальный отек и инфильтрация окружающих рану тканей исчезали к $2,1 \pm 0,43$ суткам. У больных же получивших традиционное лечение к $4,8 \pm 0,6$ суткам [196,197].

При применении озонотерапии сдвиг рН в щелочную сторону к 3 суткам после операции свидетельствовал о гладком течении раневого процесса. В течение 3 –7 суток сохранялись статистически достоверные различия показателей рН раневого отделяемого по отношению к группе традиционного лечения. Ни в одном случае не было отмечено состояние вторичного ацидоза, что встречалось в ряде случаев на 3–5 сутки при местном применении традиционного способа лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных, получавших традиционную терапию, длительно сохранялись проявления эндотоксикоза, температура тела нормализовалась в среднем лишь к $3,23 \pm 0,64$ суткам [197]. Применением озонотерапии удалось добиться более

быстрой нормализации температуры тела в сравнении с группой традиционного лечения – в среднем уже к $1,84 \pm 0,15$ суткам [195,197].

При проведении традиционного лечения уровень лейкоцитов крови на протяжении длительного времени оставался высоким, нормализуясь лишь к $5,12 \pm 0,75$ суткам. В более ранние сроки, нормализация уровня лейкоцитов происходила при применении методик озонотерапии – на $2,25 \pm 0,35$ сутки [190,196].

Вместе с тем, следует отметить, что уровень лейкоцитов в периферической крови не всегда объективно отражал выраженность проявлений гнойной интоксикации. Более объективными критериями оценки эндотоксикоза служили величина лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и уровень молекул средней массы в плазме крови. У больных при применении традиционного лечения лейкоцитарный индекс интоксикации оставался повышенным до 7 суток наблюдения, что подтверждает длительное сохранение гнойной интоксикации при местном применении левомеколя, что определяет необходимость назначения антибиотиков [179].

Динамическое изучение картины периферической крови у больных данной патологией при использовании методик озонотерапии позволило выявить наряду с более быстрой нормализацией общего числа лейкоцитов и более быструю нормализацию лейкоцитарной формулы ($p < 0,05$): уже к $3,41 \pm 0,26$ суткам наблюдения величина ЛИИ соответствовала нормальным цифрам. Это подтверждает наличие выраженного детоксикационного эффекта при применении озонотерапии в лечении острого парапроктита [189,193].

Проведенные микробиологические исследования российских исследователей показали, что возбудители острых парапроктитов у 77 % обследованных больных были представлены в виде микробных ассоциаций. Кишечная палочка и протей в 45% случаев, кишечная палочка и стрептококк в 5 %, стрептококк и стафилококк в 27% случаев [179,190].

При этом грамотрицательная флора была преобладающей, а *E. coli* высеивалась в 62% всех исследований. В 23% возбудители представлены в виде мо-

нокультур, среди которых *E. coli* в 12 %, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus sapr* в 3%, *Streptococcus* в 3%, *Proteus* в 2%, *Klebsiela* в 2%, *Citrobacter* в 1%. Из антибиотиков группы аминогликозидов наибольшее число культур (до 90,3 %) обладало чувствительностью к амикацину, а к гентамицину и канамицину чувствительность была на уровне 55 %. К левомецетину чувствительными были 72,4 % культур стафилококков. Высокая чувствительность грамположительных микроорганизмов отмечена к линкомицину (до 91,6 %) и цефалоспорином первого и второго поколения (до 90,5 %) [179,195].

Отмечено, что в процессе лечения традиционным методом наблюдалось увеличение доли грамотрицательных микроорганизмов, а вторичное инфицирование отмечено у 24 % больных, что подтверждается при контрольных посевах отделяемого раны. Это свидетельствует об относительно слабом антимикробном действии традиционного метода и подчеркивает важную роль грамотрицательной флоры, которую она приобретает в процессе лечения, что особенно актуально при остром парапроктите. У больных при контрольных посевах отмечено снижение доли как грамположительной, так и грамотрицательной флоры, в том числе и группы неферментирующих грамотрицательных бактерий. Причём это не зависело от их чувствительности к антибиотикам. Применение озонотерапии позволило снизить вероятность присоединения вторичной инфекции в 4 раза по сравнению с традиционной терапией.

Высокий антимикробный эффект озонотерапии подтверждался и при анализе сроков снижения бактериальной обсеменённости ниже «критического уровня», в 2,4 раза ускоряя очищение гнойной раны от присутствующей в ней микрофлоры по сравнению с традиционным методом. По срокам это совпадало с завершением процесса очищения ран от гнойно-некротических масс. Применение озонотерапии в процессе лечения острого парапроктита позволяет не только эффективно бороться с раневой инфекцией, но и предупредить вторичное инфицирование параректальной раны. Преимущество предлагаемого метода объясняется эффективной санацией раны и воздействием

озонотерапии как на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, так и на анаэробы. Описанные положительные моменты при применении озонотерапии в лечении острого парапроктита способствуют более гладкому течению раневого процесса [180,192,195].

Лечение больных с острым парапроктитом с применением методов озонотерапии оказалось более эффективным, по сравнению с традиционно применяемым лечением. Метод позволил не только быстро купировать местный воспалительный процесс (на 2,1 сутки), надёжно подавить раневую микрофлору (на 3,1 сутки) но и быстрее в 2 раза купировать проявления общей гнойной интоксикации. Это обеспечивалось за счет более выраженного антисептического, и противовоспалительного действия предложенного метода, что способствовало более гладкому течению раневого процесса, позволившему адекватно санировать рану и окружающую параректальную клетчатку[189,191,194,195,197].

3.4 Применение озона в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

Имеются литературные данные о применении озона при некоторых стоматологических заболеваниях, при этом используются как общепринятые в медицине методы озонотерапии, так и специфические новые разработки для стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [26,59].

Например, озono-кислородная смесь, широко используется в ряде областей медицины, также применяется в стоматологии, но в комбинации с другими методами [198]. Ингаляции озон-кислородной смеси применяют в целях достижения общестимулирующего эффекта (стимуляция дыхательной системы, улучшение системной гемодинамики и насыщение артериальной крови кислородом – другие аспекты действия озона при этом методе не очевидны) [199]. Учитывая неспецифичность стимулирующего действия O_3 , ингаляции озон-кислородной смеси можно применять при многих заболеваниях челюстно-лицевой области.

Наиболее часто применяется в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии озонированные жидкости [199,200]. В литературе имеются сведения о применении в стоматологии озонированных жидкостей (дистиллированная вода) в качестве антисептического средства для обработки полости рта, промывания кариозных полостей и корневых каналов [201-203]. Использование озона в сочетании с профилактической чисткой зубов позволяет достичь значительного улучшения состояния полости рта, о чем свидетельствует положительная динамика индексов гигиены [203].

Перспективным является использование озона в лечении заболеваний пародонта (гингивит, генерализованный пародонтит и т.д.). Анализ данных литературы свидетельствует, что использование озона в низких концентрациях (от 0,1 до 1,5 мг/л) позволило достичь улучшения индексов гигиены полости рта и пародонтальных индексов [204]. С лечебной целью в пародонтологии применяют инстиллянии озонированных жидкостей в пародонтальные карманы, а также ванночки ротовой полости с озоном [205].

Чупурнова И.Н. рекомендует при заболеваниях пародонта сочетать хирургические методы лечения с озонотерапией. Применение озона в пред- и послеоперационный период позволило улучшить послеоперационное течение и ускорить эпителизацию операционной раны, а также полностью исключить антибиотики [205]. Актуальность применения озонотерапии при гнойно-воспалительных процессах обусловлена распространением антибиотикорезистентных форм микроорганизмов и изменением реактивности больных. Н. Б. Дубовой [206] разработана методика озонотерапии при флегмонах лица и шеи. Озон применяли внутривенно в виде озонированного физиологического раствора, а также местно для обработки ран и полости рта в виде озонированной дистиллированной воды. Применение разработанной методики позволило устранить гнойно-воспалительный процесс на 4-6 дней раньше, чем при лечении с помощью традиционных методов. Озонотерапия позволила также сократить длительность курса антибиотиков [206].

О необходимости применения общей внутривенной озонотерапии свидетельствуют данные В.В. Шупакова, С.Н. Смирнова [207]. Изучены механизмы положительного лечебного эффекта общей озонотерапии. Авторы наблюдали повышение фагоцитарной активности лейкоцитов в 2,7 раза по сравнению с традиционными методами лечения [207].

Не менее важной является местная озонотерапия, которую применяют в виде внутриротовых ванночек и полосканий. Местная озонотерапия оказывает стимулирующее действие на антиоксидантную систему и факторы неспецифической резистентности полости рта, что позволяет успешно применять озон при лечении периостита челюстей [206]. С этой целью озон используют в низких концентрациях (0,1-1,5 мг/л), антимикробная активность которых умеренная.

Перспективным является использование в хирургической стоматологии, для лечения заживающих и гнойных ран в общей хирургии. Для этого применяли озон в виде промываний, аэраций раневой поверхности, что ускорило появление эпителизации ран, в то же время снижало активность образования рубцовой ткани, что предотвращало развитие рубцовых деформаций [208].

Перспективным представляется использование озонотерапии в комплексном лечении переломов костей лицевого скелета. Озон способствует быстрому замещению костных дефектов и ускоряет созревание реагентов [209,210].

Полученные данные об уменьшении количества воспалительных осложнений экспериментальной травмы нижней челюсти [209,210]. Обоснована целесообразность сочетания общей и местной озонотерапии в виде инъекций и внутриротовых ванночек с озонированной дистиллированной водой (концентрацией озона 0,1-0,3 мг/л) при переломах нижней челюсти. Наблюдалось более выраженное, по сравнению с контрольной группой, антимикробное действие, а также нормализация факторов специфической резистентности полости рта, что, по их мнению, снижает риск развития

посттравматических воспалительных осложнений [211]. Имеются сообщения о применении в хирургической стоматологии озонированных масел, при альвеолите [212]. Отмечается сокращение сроков лечения по сравнению с продолжительностью традиционной терапии. Имеются данные, позволяющие предположить эффективность метода озонотерапии в комплексном лечении новообразований (при применении озона в концентрации выше 100 мг/л) [213,214]. Положительное действие озона объясняют более высокой чувствительностью опухолевых клеток к озону по сравнению с нормальными клетками человека.

Необходимо отметить, что озон имеет широкий спектр биологических эффектов, среди которых бактерицидный, иммуностимулирующий, антиоксидантный и другие [214]. Вышеперечисленные эффекты озона позволяют успешно применять при его различных стоматологических заболеваниях.

Метод озонотерапии патогенетически обоснован, обладает высокой клинической эффективностью, дешев и сравнительно прост. В терапевтических концентрациях озон не обладает токсичным и побочным действием, не вызывает аллергии, хорошо переносится больными. Озон, как местный антисептик, обладает широким спектром антимикробного действия, не вызывает проявления резистентных форм микроорганизмов. Это определяет целесообразность применения озонотерапии в стоматологии и преимущества метода перед традиционными. В то же время многие вопросы, связанные с применением озонотерапии, требуют дальнейшего глубокого изучения. Среди них детальное изучение механизмов действия озона, выявление его возможного отрицательного влияния, дальнейшая разработка и обоснование способов озонотерапии и методов контроля ее эффективности.

3.5 Применение озона в акушерстве и гинекологии

На сегодняшний день разработаны методики применения медицинского озона в акушерстве и гинекологии [215-219]. Необходимо также отметить, что

имеется и научно обоснована методика применения медицинского озона в комплексном лечении невынашивания беременности, доказано благоприятное влияние медицинского озона на гормонпродуцирующую функцию фетоплацентарного комплекса, иммунологический статус, состояние ПОЛ и АОЗ-системы у беременных с угрозой невынашивания.

Сопоставление результатов применения озонотерапии и традиционных методов лечения свидетельствует о том, что при использовании озона существенно возрастает вероятность доношивания беременности [215]. Учитывая важное значение в патогенезе угрожающего выкидыша активации ПОЛ и неэффективность методов традиционной терапии в приостановлении данного процесса, целесообразно проводить коррекцию таких состояний методом озонотерапии. Стимулирующее действие озона на АОЗ-систему организма приводит к снижению диеновых конъюгатов, оснований Шиффа, что улучшает прогноз заболеваний [220].

Вирусолитическое и бактерицидное действие озона позволяет применять его у женщин с привычным невынашиванием и рождением нежизнеспособных детей как следствием герпетической и цитомегаловирусной инфекции. Исследования в этой области проведены на кафедре акушерства и гинекологии 1-го лечебного факультета им. И.М. Сеченова. Полученные положительные результаты послужили основанием для широкого внедрения в практику метода озонотерапии при лечении герпетической и цитомегаловирусной инфекции у женщин, страдающих невынашиванием беременности [221]. Показана возможность использования медицинского озона в комплексном лечении железодефицитной анемии (ЖДА) при беременности; подобрана его оптимальная концентрация для лечения данного состояния [222,223]. Использование медицинского озона в дозе 0,4 мкг/мл физиологического раствора способствует нормализации параметров красной крови, феррокинетики и ферродинамики, кислотно-основного состояния, белкового статуса, благоприятно влияет на ПОЛ, АОЗ-систему организма, ликвидирует патологические типы гормональной секреции, нормализует динамику

внутриутробного роста плода и маточно-плацентарный кровоток, снижает риск развития осложнений беременности и родов, а также перинатальную заболеваемость [224].

Особый интерес представляют наблюдения при инфектанемии, при которой применение ферропрепаратов практически не оказывает лечебного действия. Повышение уровня гемоглобина на фоне озонотерапии наблюдается у 5% женщин данной группы, в то время как в контроле – лишь у 0,9%. Использование озона должно быть более длительным, с тем чтобы ликвидировать очаг воспаления и добиться реутилизации находящегося в нем железа. После применения озонотерапии снижается частота осложнений беременности и родов, у женщин с ЖДА возрастают адаптационные возможности новорожденных. Сроки лечения ЖДА при использовании данного метода сократились в 1,7 раза без изменения эффективности [225,226].

Одной из основных акушерских патологий являются поздние гестозы. Ими страдают от 10 до 17% беременных. В настоящее время актуальной является новая концепция роли АО-недостаточности в патогенезе позднего токсикоза. Увеличение количества первичных свободных радикалов и, как следствие, возрастание активности адаптационных биохимических реакций инициирует образование перекисных соединений, которые оказывают повреждающее действие на мембрану клетки. Медицинский озон в комплексном лечении гестозов положительно влияет на процессы ПОЛ и АОЗ-систему организма. Так, по данным О.Н. Усачовой, в результате проводимой озонотерапии отмечается снижение диеновых конъюгатов – на 78%, оснований Шиффа – на 10%, что значительно улучшало прогноз исхода заболевания [227]. В патогенезе позднего токсикоза беременных ведущая роль принадлежит сосудистым расстройствам, а также диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови. Сосудистые расстройства в виде генерализованного спазма артериол, агрегация ферментных элементов крови приводят к нарушению кровообращения в жизненно важных органах. Применение озонотерапии при гестозах имеет выраженный эффект в отношении основных показателей

системы гемостаза и фибринолиза, что проявляется в снижении гиперкоагуляционной активности крови: удлинения времени реакций (R), отражающей протромбиновую активность, времени образования сгустка (K) и параметра (MA), отражающего степень эластичности сгустка [228].

Иммунологический конфликт, сопровождающийся гиперреакцией матери на антиген фетоплацентарного комплекса, активация аутосенсбилизации как одна из причин гестозов и невынашивания беременности позволили предположить, что иммуностимулирующее действие озона приведет к снижению повреждающего действия этого фактора. В ходе клинико-лабораторных исследований отмечено, что озонотерапия способствует достоверному увеличению содержания иммуноглобулина группы Y, нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета [229]. Доказана способность озона оказывать седативное действие, что при лечении поздних токсикозов дает возможность снизить дозировки нейролептиков и транквилизаторов [229].

Озонотерапия положительно влияет на клиническое течение гестозов. Введение в течение 5 дней озono-кислородной смеси с концентрацией в ней озона 400 мкг/л способствует быстрому устранению протеинурии, нормализации артериального давления, исчезновению отечного синдрома. Озонотерапия снижает вероятность развития слабости родовой деятельности, частоту оперативных вмешательств и послеоперационных осложнений. Таким образом, применение озона позволяет сократить использование медикаментов в комплексном лечении гестозов.

Широкое применение озонотерапия нашла в гинекологии при лечении острых и хронических заболеваний женской половой системы бактериальной, хламидийной, микозной, вирусной этиологии [230-233], при септических состояниях, в профилактике послеоперационных осложнений и реабилитации больных в послеоперационном периоде. Лечение хронических кольпитов различной бактериальной или вирусной этиологии включает вагинальные орошения озонированным физиологическим раствором (ОФР) в объеме 1 л с

концентрацией до 6-10 мкг/мл. Курс лечения 8-10 процедур. При лечении хронических атрофических кольпитов концентрация озона в ОФР составляет до 5 мкг/л, курс 12-15 процедур. Целесообразно сочетать данную терапию с аппликациями озонированным маслом 1-2 раза в день. Следует отметить, что при наличии острых воспалительных поражений озонированное масло необходимо разводить медицинским вазелиновым маслом в соотношении 1:1–1:3. Методика применения озонотерапии в качестве патогенетического и симптоматического компонента комплексной противовоспалительной терапии воспалительных заболеваний верхнего отдела женской половой системы позволяет существенно снизить процент рецидивов, а также дозы применяемых антибиотиков [226]. Для лечения больных с генитальной вирусной инфекцией целесообразна комбинация внутривенного введения ОФР (8-10 процедур) и местная терапия озонидами с пероксидным числом 800. В опубликованных данных, полученных после лечения по этой методике, отмечена положительная динамика иммунологических показателей: увеличение общего содержания лейкоцитов и лимфоцитов, увеличение числа Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов, увеличение содержания В-лимфоцитов и естественных киллеров [234].

О применении озонотерапии в операционной гинекологии имеются лишь единичные публикации [235,236]. Проведенные исследования показали целесообразность применения ОФР при интраоперационной обработке брюшной полости и инфузии в раннем послеоперационном периоде, что обеспечивает более быстрое восстановление общего состояния больной, ускоряет нормализацию показателей периферической крови и иммунологического статуса, способствует профилактике послеоперационных осложнений. Более того, оперативная лапароскопия с использованием озона является в ряде случаев альтернативной лапаротомии при лечении гнойных заболеваний придатков матки. Успеху послеоперационной реабилитации больных способствует применение внутривенной озонотерапии [236].

Проведенные исследования привели к тому, что в настоящее время озонотерапию начали успешно использовать в многих областях медицины. Однако окончательное суждение об эффективности данного вида лечения у больных с патологией репродуктивной системы и патологическим течением беременности возможно только при более широком внедрении данного метода в гинекологическую и акушерскую практику.

Таким образом, озонотерапия является перспективным методом комплексной терапии многих соматических заболеваний, в связи с их бактерицидным, фунгицидным, иммуномодулирующим, противогипоксическим эффектам. Однако её использование должно быть патогенетически оправданным и индивидуальным [94]. Озонотерапия в составе комплексного лечения различных заболеваний в акушерстве и гинекологии позволяет достичь более выраженных клинических результатов, сократить сроки лечения пациентов [68].

3.6 Применение озонотерапии в дерматокосметологии и комбустиологии

Первоначально подкожные инъекции озono-кислородной смеси начали применять итальянские косметологи для лечения целлюлита, в основе патогенеза которого лежит нарушение микроциркуляции в зонах наибольшего скопления подкожной жировой клетчатки. Озоно-кислородная газовая смесь применяется также для лечения телеангиэктазий. Прекрасные результаты полученные при применении озонотерапии в косметической липопластике – в сочетании с липосакцией или без нее, а также при проведении косметической коррекции век [169]. Проблемой современной медицины остаются различные кожные болезни (дерматиты). Экзема – один из самых распространенных и упорных аллергодерматозов, составляющих до 40% всех кожных патологий. Они характеризуется разнообразными высыпаниями, мучительным зудом, риском развития вторичной бактериальной инфекции и высоким уровнем сенсибилизации (повышением чувствительности) к действию различных факторов внешней среды. Учитывая нежелательность назначения больших

количеств лекарственных средств таким пациентам, немедикаментозные методы предпочтительнее.

Группе пациентов с экземой проводили внутривенные вливания ОФР, а также наружную обработку очагов поражения кожи – проточную газацию (обдув) кислородно-озоновой смесью. Практически у всех после одной-двух процедур отмечалось прекращение зуда, заживление болезненных трещин в очагах поражения и отторжение корок. После кислородно-озоновая терапия (КОТ) у 86% страдающих экземой отмечено усиление показателей активности АОС более чем на 50% от исходных показателей. При изучении микрогемодинамики методами так называемой лазерной доплеровской флуометрии в очагах поражения и на участках здоровой кожи у больных экземой выявлено повышение (почти в 4 раза по сравнению с нормой) показателей, отражающих воспалительный характер этой патологии и снижение функциональной полноценности микроциркуляции. Озон оказал благотворное влияние на микроциркуляторные процессы, уменьшились и воспалительные явления. Была подтверждена высокая эффективность КОТ, происходил быстрый регресс патологических явлений. Необходимо отметить, что новый метод перспективен и при воспалительных сосудистых заболеваниях – хронических рецидивирующих васкулитах, склеродермии, краном плоском лишае, герпесе [237].

Особые перспективы КОТ могут быть связаны с применением ее в дерматокосметологии, что обуславливается уникальными биологическими эффектами озона, многообразием лечебных методик, безопасностью и безвредностью КОТ по сравнению с другими методами лечения. Исходя из современных представлений о патогенезе старения кожи, скорее всего найдут применение способы коррекции ее инволютивных изменений, влияющих на кислородный обмен, усиливающих АОС и нормализующих микроциркуляцию. С этих позиций лечение озоном наиболее обосновано. В группе, состоящей из 20 женщин в возрасте от 30 до 50 лет, для коррекции возрастных изменений кожи лица и шеи подкожно вводили кислородно-озоновую смесь с

концентрацией озона 12 мг/л один раз в неделю. После 45 таких сеансов клинический эффект был отмечен и врачом и пациентами: «подтянулся» овал лица, выровнялся его цвет, уменьшилась сухость и шелушение, количество видимых морщин. Положительные эффекты сохранялись на протяжении 46 мес., после чего предлагался повторный курс лечения (рис. 10) [237].

Инструментальная оценка состояния кожных покровов после КОТ выявила увеличение в среднем на 26% степени увлажнения эпидермиса и снижение примерно на 20% количества трансэпидермальной потери жидкости, что свидетельствовало об улучшении барьерных свойств. А изучение биохимических свойств кожи показали повышение ее эластичности и упругости [237]. Необходимо отметить, что метод лечения с помощью КОТ еще недавно казавшийся экзотическим, доказал свое существование на жизнь. Выпущено уже около 700 установок УОТА-60-01 «Медозон», курсы озонотерапии прошли сотни тысяч пациентов. Врачи теперь могут быстрее возвращать больных к активной жизни, одновременно улучшая качество лечения и снижая его продолжительность и стоимость [237].

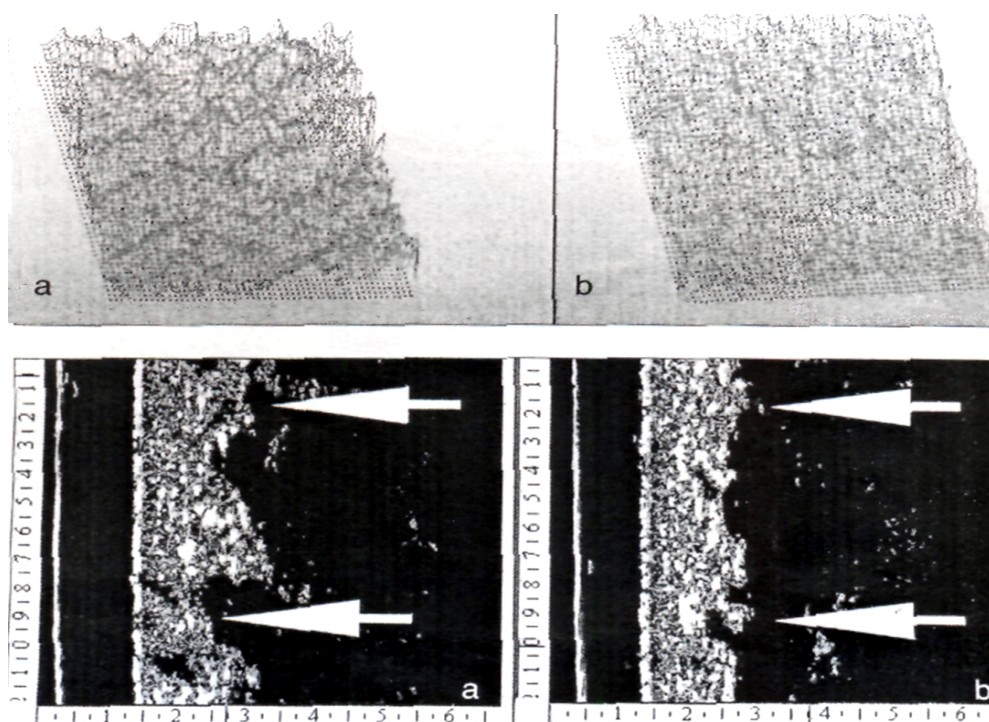


Рис. 10. Озонотерапия в дерматологии [237].

Имеются положительные данные о успешном применении озонотерапии в комплексном лечении и профилактике многих дерматозов. Даже при низких дозах озон активирует ферменты, ускоряющие окислительно-восстановительные реакции с образованием АТФ. На практике, после процедуры пациенты ощущают прилив сил и энергии, у них появляется бодрость, повышается работоспособность, проходит бессонница и синдром хронической усталости, появляется устойчивость к стрессам.

Озонотерапия вызывает положительный эффект у пациентов и в том, что она воздействует на причину того или иного заболевания и «заставляет» организм пациента самостоятельно бороться с патологией [238]. Озонотерапия не действует узконаправленно, в этом одно из её преимуществ. Она позволяет даже в эстетике добиваться больших результатов. Ведь красота и молодость – это в первую очередь наше драгоценное здоровье и профессионализм окружающих нас врачей, умеющих не только лечить людей, но и предупреждать их заболевания [238].

Применение озонотерапии в медицинской практике связано с возможностью местного и системного воздействия озона [239].

Местное действие может проявляться в виде бактерицидного, противовирусного, фунгицидного та обезболивающего эффектов, при применении озонотерапии возможно повлиять на развитие репаративных процессов [240,241].

Бактерицидный эффект. При действии озона на клеточную мембрану окисление липидов в ней происходит преимущественно по механизму озонлиза двойных связей, а процесс перекисного окисления липидов играет при этом второстепенную роль. Воздействие озона в случае прямого контакта с микроорганизмом, вирусом, спорой связано, главным образом, с окислительным разрушением капсида и повреждением ДНК и РНК, о чем свидетельствует появление продуктов распада после контакта с озоном. Слабая антиоксидантная система бактерий не в состоянии инактивировать увеличенное количество перекисных соединений. В то же время клетки человеческого

организма характеризуются высокой антиоксидантной способностью и при воздействии озона не повреждаются [239,240].

Противовирусное действие озона состоит в окислении поверхностных рецепторов вируса, с помощью которых вирус проникает в клетку хозяина. Вследствие такого воздействия озона клетки человеческого организма становятся недостижимы для вирусов. Электрофильная молекула озона может вступать во взаимодействие со свободной парой электронов азота N-ацетилглюкозамина, который обнаруживается в составе рецепторов вируса [242].

Данный процесс защищает клетку от воздействия вируса (клетка становится менее чувствительной к вирусу, устраняется также феномен зависимости). Капсулированные вирусы более чувствительны к озону, чем некапсулированные за счет того, что оболочка капсулы содержит большое количество липидов, легко изменяющихся под действием озона. К тому же, образующиеся под действием озона пероксиды активизируют внутриклеточный метаболизм фагоцитов. Вследствие этого увеличивается количество эндогенных пероксидов в клетках, участвующих в нейтрализации вирусов, которые находятся внутри клетки [243].

Фунгицидный эффект. При воздействии озона на дрожжи отмечается дисбаланс внутриклеточного гомеостаза микроорганизмов, как следствие нарушения барьерных свойств их плазматических мембран.

Влияние озона на патогенные грибы проявляется уплощением, перекручиванием и сморщиванием гифов грибов, возникновением дефектов клеточной стенки вплоть до полной деструкции всех структур гриба [244].

Обезболивающее действие озона обусловлено непосредственным окислением альгопептидов.

Вследствие системного действия озона может быть достигнуто восстановление микроциркуляции и кислороднотранспортной функции крови за счет стимуляции выделения оксида азота тканями, восстановление заряда

эритроцитов и улучшения их деформабельности, оптимизация про- та антиоксидантных систем, оптимизация гомеостаза, стимуляция кроветворения, оптимизация метаболизма биологических субстратов углеводов, белков, липидов (биоэнергетический, биосинтетический эффекты).

Применение озонотерапии может повлиять на активизацию продукции биологически активных веществ. При изучении биологического действия озона на лимфоциты и моноциты определена его активная роль как индуктора цитокинов (интерферонов, фактора некроза опухолей, интерлейкинов), которые имеют антивирусные и иммуномодулирующие свойства, способствуют повышению функциональной активности клеточного иммунитета [239,243, 245].

Известно также иммуномодулирующее действие озона (малые дозы озона стимулируют иммунитет, большие – угнетают). При парентеральной озонотерапии наблюдается увеличение количества лимфоцитов за счет Т - хелперов, В - лимфоцитов, НК - клеток. Количество недифференцированных существенно изменяется и достигает нормальных показателей (озонотерапия стимулирует дифференцировку нулевых клеток с превращением их в Т - хелперы та В – лимфоциты). При изучении влияния обработки крови озоном на снижение токсичности плазмы ожоговых больных. выявлена активизация нейтрофильного фагоцитоза. Также наблюдается увеличение концентрации иммуноглобулинов А, М, G в крови (после завершения лечения титры антител снижаются до нормальных показателей), что имеет важное значение для лечения инфекционных осложнений. Под влиянием озона происходит активация системы комплемента, увеличивается продукция лизоцима [240,246].

Основываясь на вышеуказанных данных, определены показания к использованию озонотерапии при лечении ожоговых больных.

Ими являются ожоги конечностей I-II степени на всех стадиях раневого процесса, ожоги конечностей III-IV ступени на этапе подготовки к аутодермопластике, ожоги разных участков тела разных степеней глубины,

ожоговая болезнь (в стадии ожогового шока, острой ожоговой токсемии, ожоговой септикотоксемии), местные ранние и поздние осложнения ожоговых ран (инфицированные ожоги, лимфангоит, флегмона, трофические и послеожоговые язвы кожи), общие (в органах и системах организма) ранние и поздние осложнения ожоговой болезни (пневмонии, гипергликемия, и т.д.), генерализованные осложнения ожогов (вторичный иммунодефицит, ожоговый сепсис, анемия, пролежни) [247-250].

При лечении ожоговых больных используются системная и местная озонотерапия.

Местная озонотерапия – промывание озонированной дистиллированной водой или озонированным физиологическим раствором ран, газация озон-кислородной смесью в пластиковом мешке или в камере проточной газации, озонные ванны, обработка ран озонированным растительным маслом [244].

Системная озонотерапия – парентеральная озонотерапия (внутривенное введение озонированного физиологического раствора), аутогемотерапия с озоном (большая и малая), пероральный прием озонированных растительного масла и дистиллированной воды, ректальные инфузии озон-кислородной смеси [245,247].

Основными формами применения озонотерапии в комбустиологии являются перевязки, санация ран и полостей озонированными растворами, газация озон-кислородной смесью. Используют озонированную дистиллированную воду, физиологический раствор натрия хлорида, антисептики [241,248].

Для ускорения очищения ожоговых ран от некротизированных тканей применяют высокие концентрации озона, которые с появлением грануляций снижают.

При ожогах III–IV степени рационально совместить две методики озонотерапии для получения лучших косметических и функциональных результатов, сокращения сроков пребывания больных в стационаре.

В современной медицинской науке КОТ, благодаря свойствам озона, представляет собой качественно новое решение наиболее актуальных проблем. Применение данной методики при лечении обожженных эффективно, доступно и безопасно [243,247].

3.7 Применение озонированных растворов в урологической практике у детей

В урологической практике проведение реконструктивных операций на почках и мочевых путях (гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др.) в большинстве случаев предусматривает введение трубчатых дренажей в полости лоханки, мочевого пузыря, просвет мочеточников. Это представляет определенную опасность в связи с неизбежным госпитализмом. Наличие последнего может явиться причиной попадания инфекции в мочевые пути. К имевшейся ранее инфекции в моче, встречающейся в некоторых случаях, добавляется госпитальная флора, давая ассоциацию, малочувствительную к большинству существующих препаратов. Дренажи на 5-7 день после их установки в мочевые пути покрываются солями, бактериальной пленкой, что не способствует благоприятному исходу операции. Поиск путей разрешения данной проблемы сегодня весьма актуален.

Одним из направлений, уменьшающих опасность инфицирования и реинфицирования мочевой системы, является начало лечения в более ранние сроки (до возможного появления пиелонефрита и нефросклероза), а также, по возможности, минимальное применение трубчатых дренажей. Так, при лечении гидронефроза и уверенности в герметичности лоханочно-мочеточникового анастомоза стараются отказаться от каких-либо трубок в почке. При лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у девочек по окончании операции мочевой пузырь ушивается наглухо, однако отказаться от интубации мочеточников (из-за опасности послеоперационного отека) и уретрального катетера рискованно.

Тем не менее, наличие трубчатых дренажей в мочевых путях можно использовать и для интенсификации лечения послеоперационного пиелонефрита, цистита.

Целью нашей работы стал поиск пути эффективной и достаточно простой доставки антимикробного раствора (озон) к тканям, наиболее в нем нуждающимся, т. е. к зоне оперативного вмешательства (лоханка, лоханочно-мочеточниковый сегмент, паренхима почки, паранефрий, ткани мочевого пузыря).

Наряду со щадящей оперативной техникой, применением приемов микрохирургии и совершенных шовных материалов, адекватного отведения мочи, существенную роль в профилактике инфекции может играть своевременная противовоспалительная, противомикробная и противогрибковая терапия с максимальным насыщением воспаленных тканей необходимым лекарственным препаратом.

Кроме потери в результате микробного воспаления части микроструктур в почке, и до того пораженной нефросклерозом, страдает и процесс заживления в сформированном лоханочно-мочеточниковом анастомозе. Заживление протекает не столь совершенно, с нежелательным избыточным рубцеобразованием, замедляется формирование нейромышечных взаимоотношений между лоханкой и мочеточником. Урологи пытаются уменьшить негативные последствия установки дренажей, используя их для доставки в почку антибиотиков и противомикробных средств.

Использование антибиотиков и противомикробных препаратов, вводимых традиционными путями, может быть не таким эффективным, как хотелось бы, в связи с неизбежными после операции нарушениями микроциркуляции в почке, лоханке, лоханочно-мочеточниковом сегменте, замедлением лимфооттока от оперированного органа. Данное обстоятельство в известной мере затрудняет доставку препарата в очаг воспаления и может препятствовать созданию в больных тканях его необходимой концентрации.

Применение в данной ситуации внутриорганного электрофореза, а лучше диадинамофореза, может быть весьма эффективным и одновременно достаточно простым [251].

В послеоперационном периоде у урологических больных с гидронефрозом, мегауретером, пузырно-мочеточниковым рефлюксом в клинике детской хирургии ХНМУ в сочетании с электрофорезом антибиотика успешно применяется озонотерапия.

Известно, что высокой бактерицидной активностью по отношению к большинству микроорганизмов, и особенно анаэробов, обладают озонированные растворы с концентрацией озона 6-8 мг/л, которые, в свою очередь, не оказывают повреждающего действия на тканевые структуры и способствуют благоприятному течению воспалительного процесса, а также усилению процессов перекисного окисления липидов и активации антиоксидантной системы организма. Целесообразность клинического применения озона в последнее время обоснована рядом фундаментальных исследований его биологических свойств [252-254].

Известно, что в клинической практике озон используется в виде газовых смесей, озонированных жидкостей и масел. Медицинский озон представляет собой смесь озона и кислорода с концентрацией озона 0,05-5 %. Озонированные жидкости в урологии используют как для местного, так и для общего применения.

Для непосредственной санации почек, мочевыводящих путей и мочи с высокой эффективностью используется капельное введение в лоханку, мочеточник, мочевого пузыря озонированного физиологического раствора. Эта методика не требует больших объемов антисептика и длительного воздействия, что очень важно в условиях малых объемов лоханки, мочеточника, мочевого пузыря у детей.

С целью непосредственной санации мочевых путей предпринимается прямая инфузия озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 6-8 мг/л.

Озонирование физиологического раствора осуществляется непосредственно перед его применением с помощью универсального медицинского аппарата для озонотерапии ОЗОН УМ-80.

Введение озонированного физиологического раствора в трубчатый дренаж, находящийся в лоханке, мочеточнике, мочевом пузыре проводится капельно со скоростью введения от 10 до 100 мл раствора в час в течение 30 минут в зависимости от возраста пациента и размеров указанных органов. При санации мочевых путей озонированным раствором важным является экспозиция контакта раствора с мочой и находящейся в ней микрофлорой.

Всего применяется 5–6 сеансов местной озонотерапии, начиная с первых суток после операции. Побочных явлений, связанных с введением озонированного физиологического раствора в мочевые пути, у урологических больных отмечено не было.

Использование озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 6–8 мг/л для промывания полостной системы почки позволяет в течение 4–5 суток осуществить стойкую санацию мочи, повысить оксигенацию зоны анастомоза, линии хирургических швов, что способствует лучшему и раннему заживлению раны. Применение озонирования полостной системы почки, мочевого пузыря в послеоперационном периоде является весьма перспективным и технически доступным.

Критериями оценки эффективности лечения являются: нормализация температуры тела, улучшение состояния больного, показателей клинических исследований крови и мочи, данных УЗИ, бактериологии мочи.

У пациентов через 1–2 сеанса улучшались показатели микроскопии осадка мочи. Моча для исследования бралась как из дренажа, так и при мочеиспускании после соответствующего туалета отверстия уретры. У всех больных через 3–5 сеансов бактерии в дренажной моче исчезли. Данные доплерографии в динамике свидетельствовали о достоверном улучшении почечного кровотока, уменьшении отечности почечной паренхимы, лоханки, анастомоза, отсутствии застоя мочи в лоханке и улучшении эвакуации ее в

мочеточник. Достоверно уменьшалась отечность ткани мочевого пузыря в послеоперационном периоде.

Таким образом, местная озонотерапия может найти конструктивное применение в послеоперационном интенсивном противомикробном лечении у детей, оперированных по поводу врожденного гидронефроза и другой обструктивной патологии.

Логично использование озонотерапии как средства улучшения трофики и кислородообеспечения тканей. Это, в свою очередь, оптимизирует процесс заживления по линии швов, а значит, является профилактикой избыточного рубцеобразования, столь опасного для функционирования анастомозов в мочевых путях.

После удаления дренажей и последующей выписки из стационара противомикробное лечение проводится традиционным путем. Считаем необходимым проводить постоянную антимикробную терапию после оперативной коррекции гидронефроза, пузырно-мочеточникового рефлюкса до времени полного рассасывания шовного материала на участке анастомоза. Для применяемого нами в качестве шовного материала – викрила, монокрила период составляет 1 месяц, применение швов ПДС требует трехмесячного лечения из-за более длительного их рассасывания. При несоблюдении этих сроков возрастает риск послеоперационной инфекции и формирования сужения анастомоза.

В дальнейшем при нормальных показателях микроскопии мочи и отсутствии патологического уровня бактериурии проводятся курсы фитотерапии. Нами получены хорошие результаты от применения немецкого фитопрепарата канефрон-Н. Через год обязательно проводится полное контрольное урологическое обследование ребенка с включением доплерографического исследования проходимости анастомоза лоханки и мочеточника и почечного кровотока.

Таким образом, успех оперативного лечения врожденной урологической патологии у детей напрямую зависит не только от высокой оперативной

техники, но и от адекватной и интенсивной противовоспалительной терапии в послеоперационном периоде. Оптимальным является сочетанное применение внутриорганного дидинамофореза антибиотиков с местной озонотерапией. Улучшению результатов лечения и профилактики послеоперационного пиелонефрита и анастомозита способствует местное орошение полостей раствором озона в физрастворе с концентрацией 6–8 мг/л со скоростью введения от 10 до 100 мл раствора в час в течение 30 минут в зависимости от возраста ребенка. Возможность получения мочи непосредственно из полости лоханки мочевого пузыря по дренажу, а также бактериологическое исследование тканей позволяет максимально точно идентифицировать возбудителей воспаления и, следовательно, предпринять наиболее эффективную терапию, уменьшив при этом опасность манифестации инфекции.

ГЛАВА 4

ОЗОНИРОВАНИЕ ВОДЫ

4.1 Использование озона при обработке воды для питьевых целей

4.1.1 Озонирование как один из способов обеззараживания воды

В различных литературных источниках озонирование воды рассматривается только как один из способов обеззараживания, не имеющий недостатков, которые свойственны другим методам очистки воды от бактериальных загрязнений. Озонирование не только обеспечивает быстрое и надежное обеззараживание, но и вызывает значительное улучшение органолептических свойств воды, т.к. в результате обработки озоном устраняются привкусы, запахи и цветность воды. Кроме того, в воде зачастую возрастает содержание растворенного кислорода, что возвращает очищенной воде одно из основных свойств, характеризующих чистые природные источники. При этом в воду не вносят дополнительных веществ и соединений. Избыток озона не денатурирует воду, как избыток хлора. В некоторых случаях озонирование может быть использовано с главной целью устранения неприятных привкусов и запахов воды. Воды незагрязненные, но имеющие значительную цветность, могут быть обесцвечены с помощью озона, действие которого в этом отношении является весьма эффективным. Способность озона обесцвечивать воду имеет особое значение для стран севера Европы – Швеции, Норвегии и Финляндии, где многие водопроводные системы получают воду с высокой цветностью; последняя вызвана присутствием в воде гуминовых кислот растительного происхождения [255]. Устранение цветности воды озоном является актуальным в России, США, Англии, Германии. Озонирование позволяет также удалять из воды железо и марганец в тех случаях, когда деферризация и деманганация с помощью общеизвестных методов не дают удовлетворительных результатов. Наконец озонирование является почти незаменимым способом обеззараживания минеральных вод, а также при производстве искусственных фруктовых вод [255]. Первая опытная установка была смонтирована в 1889 г в Париже [256]. Большое распространение

озонирование получило в Германии, Франции, Канаде. В последние годы способ очистки воды с помощью озона стал широко применяться в Украине [256]. Водные ресурсы Украины пока что не превышают теперешний уровень водопотребления, однако уже сегодня во многих южных районах страны чувствуется дефицит воды. Поэтому все большее значение имеет проблема разумного, рационального использования пресной воды и особенно очищения всевозрастающих объемов сточных вод, а также одновременная организация замкнутых систем обратного водоиспользования в промышленности, сельском и коммунальном хозяйстве [257].

Преимущества и недостатки обработки озоном питьевой воды.

С точки зрения экологической безопасности и глубины воздействия озона не имеет себе равных, так как:

- 1) при озонировании в воду не вносится ничего постороннего, минеральный состав и pH остаются без изменения;
- 2) избыток озона через несколько минут превращается в кислород и не ухудшает органолептических свойств;
- 3) озон разрушает органические вещества, способствующие развитию микроорганизмов;
- 4) при озонировании пестицидов происходит дезодорация с одновременным глубоким разрушением исходных соединений;
- 5) правильно подобранные дозы озона позволяют удалить из воды фенолы, нефтепродукты;
- 6) озон эффективно окисляет соединения металлов, в том числе железо, марганец, алюминий и др. Время окисления озона в несколько раз меньше, чем кислородом или воздухом;
- 7) озон в отличие от хлора не образует канцерогенных органических соединений;
- 8) озонирование освобождает воду от природных или внесенных в воду промышленных органических веществ, придающих ей запах, привкус и цветность;

9) бактерицидные свойства воды характеризуются окислительно-восстановительным потенциалом. Уровень окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) более 700 мВ гарантирует полное обеззараживание (рис. 11) [258].

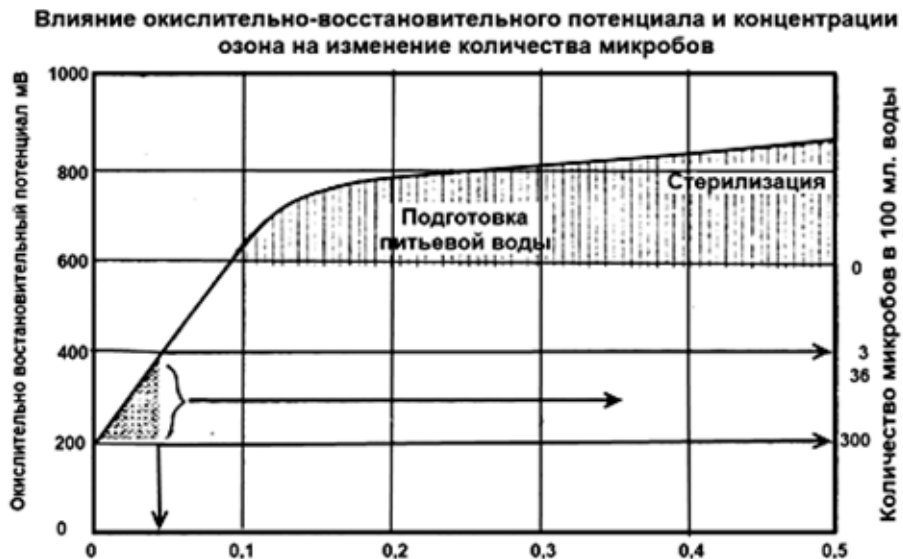


Рис. 11. Зависимость обеззараживания от окислительно-восстановительного потенциала [258].

Поскольку с одной стороны постоянное измерение содержания озона в воде процесс сложный и дорогой, а с другой стороны, озон значительно влияет на величину ОВП, принято использовать величину ОВП как индикатор стерилизации. Обычно, при значении 700мВ достигается полная стерилизация воды;

10) озонирование создает возможности комплексной обработки воды и улучшает её основные органолептические свойства (цветность, запах, привкус) [256].

Недостатки озонирования следующие:

1) из-за нестойкости озона не может поддерживать бактерицидное состояние воды в течение длительного действия, поэтому необходимо исключить попадание загрязнений в очищенную воду, что реально только на коротких водопроводных сетях;

2) озон требует внимательного отношения при эксплуатации, все трубопроводы должны быть выполнены из чистых неметаллических материалов. Всем этим комплексом перечисленных преимуществ и недостатков обусловлена область применения озонирования. После обработки озоном в воде образуется определенное количество окислов и разрушенных веществ, которые необходимо удалить. Делается это с помощью фильтров, заполненных кварцевым песком или активированным углем [256].

4.1.2 Обеззараживание питьевой воды

Бактерицидное действие озона на питьевую воду

Доза озона, необходимая для обеззараживания воды варьируется в зависимости от содержания в воде органических веществ, от температуры воды и от величины рН. Прозрачная и чистая ключевая вода и воды горных рек, мало загрязненные посторонними примесями, требуют примерно 0,5 мг/л озона. Вода, поступающая из открытых водохранилищ, может вызывать расход озона до 2 мг/л после предварительного осветления воды с коагуляцией взвешенных веществ и фильтрования. Средняя доза озона составляет 1 мг/л. В г. Берн (Швейцария) для озонирования воды источников различного качественного состава средняя годовая доза озона не превышает 0,4-0,55 мг/л [255].

На рис. 12 показаны суточные дозы озона, которые фактически расходовались на станции Сен-Мор (Париж). Из графика видно, что наибольшие дозы потребовались в середине июля (1,53 мг/л), в середине сентября (1,38-1,44 мг/л), в начале августа (1,32 мг/л) и в конце апреля (1,3 мг/л). За трехлетний период эксплуатации станции Сен-Мор в озонированной воде ни разу не было обнаружено присутствие кишечных палочек сверх установленных норм [255].

Продолжительность контакта озono-воздушной смеси с обрабатываемой водой колеблется от 5 до 15 мин сообразно с типами установок и их производительностью. Озонирование производится с непременным поддержанием на выходе с установки необходимой величины остаточного

озона, который может быть обнаружен при реакции с йодистым калием по уравнению:

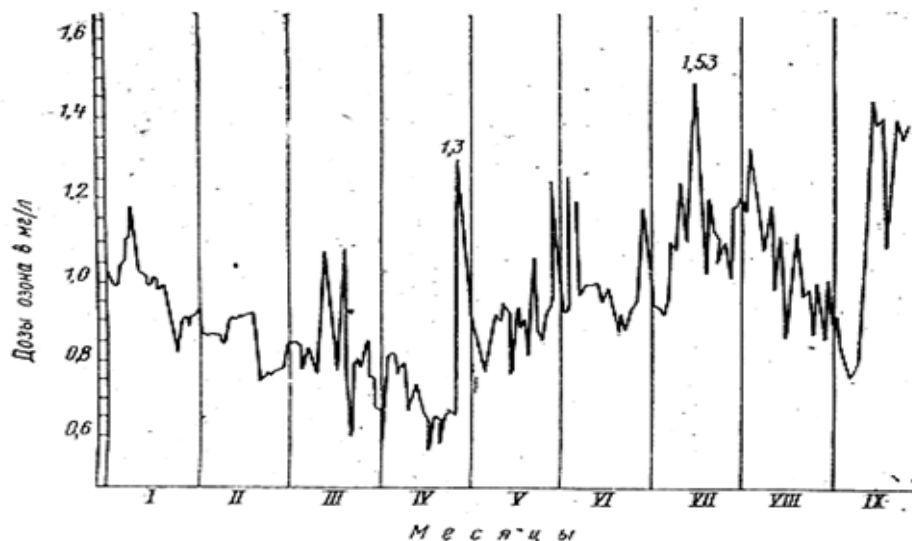
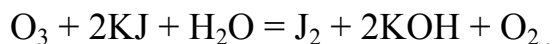


Рис. 12 Фактические дозы озона на станции Сен-Мор [255].

На фильтровальной станции Белмонт в Филадельфии (США) озонирование воды давало результаты по отмиранию *Escherichia coli*, аналогичные лучшим из достигнутых при хлорировании. На рис. 12 показано отмирание кишечных палочек в % к их общему числу в зависимости от величины остаточного озона, а на рис. 13 – отмирание колоний бактерий при различных величинах остаточного озона.

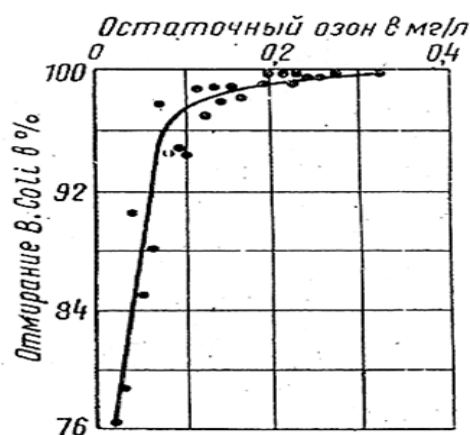


Рис. 13. Влияние величины остаточного озона в мг/л на отмирание кишечных палочек в % к их общему числу [255].

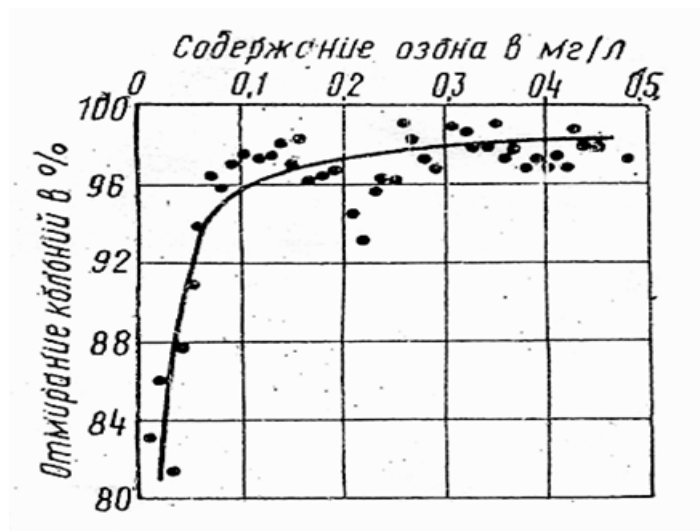


Рис. 14. Влияние величины остаточного озона в мг/л на отмирание колоний бактерий в % к их общему числу [255].

Основой обоих графиков являются статистические данные по обработке воды озоном, полученные при эксплуатации станции Белмонт за семилетний период. По данным Пауэлла (США), применение озона снижает общее количество бактерий в воде на 99,4% [258].

Хлор и озон влияют на бактерии неодинаковым образом. Из графика, приведенного на рис. 14, видно, что кривая выживания бактерий, т.е. количества (N), сохранивших жизнеспособность по отношению к общему количеству бактерий (NO) падает с повышенной дозы хлора [259].

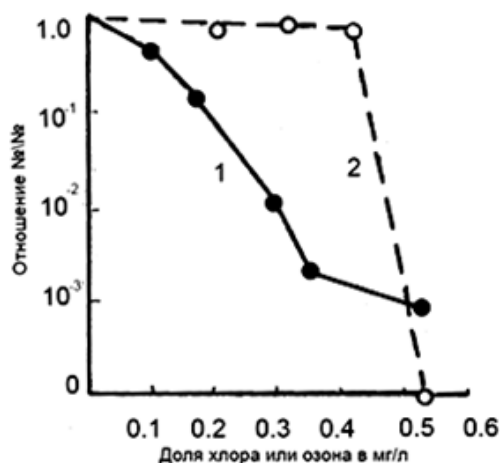


Рис. 15. График выживания бактерий при обработке воды соответственно хлором и озоном [259].

Иначе говоря, увеличение интенсивности хлорирования вызывает прогрессивное отмирание бактерий. Между тем, при озонировании обнаруживается внезапное резкое бактерицидное действие озона, соответствующее определенной критической дозе, в данном случае равной 0,4-0,5 мг/л. Для меньших доз (см. рис. 15) его бактерицидность незначительна, но как только достигается критическая доза, отмирание бактерий становится сразу резким и полным. Последние исследования механизма озонирования бактерий показали [260], что действие его происходит быстро при условии поддержания нужной концентрации в течение определенного времени. Это действие обусловлено озонированием массы бактериальных протеинов в процессе каталитического окисления. Между тем хлор производит только выборочное отравление жизненных центров бактерий, причем довольно медленное из-за необходимости длительного времени для диффузии в цитоплазме [261,262].

Б.Л. Вахлер приводит данные о степени обеззараживания воды озоном на Часов-Ярской фильтровальной станции (Донбасс) в зависимости от величины бактериального загрязнения и дозы озона (табл. 4) [261].

Снижение бактериального загрязнения воды канала
Северский Донец – Донбасс после обработки озоном (таблица 4)

Исходная вода	Показатели исходной воды		Снижение бактериологических показателей в % при дозе озона в мг/л			
	число микробов	коли-индекс	0,5-1		1-1,5	
			число микробов	коли-индекс	число микробов	коли-индекс
Фильтрат зараженный	7200	250000	-	-	99,7	99,9
	6300	250000	91	99,9	99	100
	2100	16700	99,5	100	-	-
Естественная неосветленная вода	1630	100000	91,6	99,8	98	100
Чистый фильтрат	360	25000	98	99,7	-	-

Проверка устойчивости действия озона во времени при посеве одних и тех же проб через 12 и 24 ч показала, что неосветленная вода канала в летний период сохраняет полностью свою стерильность только при дозах озона 6-7 мг/л. Между тем фильтрованная вода канала сохраняет свою стерильность через сутки при дозах озона 2,6-3 мг/л (табл. 5) [261].

Устойчивость действия озона в неосветленной и в фильтрованной воде (на Часов-Ярской станции) [261] (таблица 5)

Исходная вода	Часы посева проб	Качество исходной воды		Качество озонированной воды при дозах озона в мг/л					
		число микробов	количественный индекс	до 2		2-3		6-7	
				число микробов	количественный индекс	число микробов	количественный индекс	число микробов	количественный индекс
Неосветленная вода	0	940	10000	98	250	11	9,5	1	<3
	12	1020	<250000	690	2500	92	2500	1	<3
	24	4320	250000	120	10000	20	25000	8	<3
Фильтрованная	0	350	250000	4	38,5	2	<3	-	-
	12	8000	25000	11	27	0	<3	-	-
	24	24140	2500	3500	22	1	<3	-	-

Из табл. 4 и 5 следует, что озонирование неосветленной воды с целью обеззараживания неэкономично и неэффективно, т.к. большие количества озона расходуются на окисление веществ, которые могут быть задержаны обычными очистными сооружениями. Обработка воды озоном целесообразна только после осветления, благодаря чему доза озона не будет превышать 2,5 мг/л для условий канала в среднем за год. При этом достигается устойчивое действие озона во времени. Приведенные выше отечественные и зарубежные данные показывают, что кишечная палочка, из всей группы кишечных бактерий, являющаяся наиболее стойкой к действию окислителей, быстро погибает при озонировании. Как эти материалы, так и результаты специального исследования, выполненного К.К. Врочинским под руководством Р.Д. Габовича [230] позволяют сделать вывод, что при обработке воды озоном кишечная палочка вполне может служить косвенным показателем эффективности обеззараживания воды.

Кроме большой способности уничтожения бактерий озон обладает высокой эффективностью в уничтожении спор, цист (bilharsiasis) и многих других патогенных микробов. Исследования Брингманна [258] и других микробиологов показали, что действие озона на указанные микроорганизмы является всегда наиболее быстрыми и результативными. В частности по Брингманну (ФРГ), споры *Bacillus subtilis* уничтожаются в воде озонном в 3000 раз быстрее, чем хлором (табл. 6).

Время, необходимое для уничтожения бактерий при обеззараживании воды озонном и хлором [258] (таблица 6)

Показатель	Средство обеззараживания воды			
	озон	хлор	озон	хлор
Минимальная доза обеззараживания воды в мг/л	0,1	0,1	0,05	1,4
Время в сек, потребленное для уничтожения бактерий при содержании в воде: 60000 кишечных палочек в 1 л	5	15000	-	-
350 спор <i>Bacillus subtilis</i> в 1 мл	-	-	30	9000

Опыты, проведенные Т.П. Богдановой и М.А. Губарь [263], показали, что озон обладает высоким спороцидным эффектом. Озон пропускали в течение определенного времени через воду дистиллированную, водопроводную, колодезную, речную и прудную, зараженную спорами антракоида. Полное обеззараживание загрязненных естественных вод, содержавших до 10000 спор антракоида в 1 мл, достигалось после пропуска озона через воду в течение 1 ч. Установлена прямая зависимость величины озонопоглощаемости воды от степени загрязнения последней. Озонопоглощаемость воды составляла: дистиллированной 2-5 мг/л, водопроводной 7-14 мг/л, прудной 34-52 мг/л. Время

насыщения озоном составляло для дистиллированной и водопроводной воды около 3 мин, для прудовой воды – 9-15 мин.

На рис. 16 показана продолжительность отмирания, измеренная временем, которое необходимо для уничтожения 99,99% колоний, в зависимости от дозы озона. Исследования велись в лабораторных условиях на дистиллированной воде, но полученные результаты отчетливо доказывают высокий бактерицидный эффект озона.

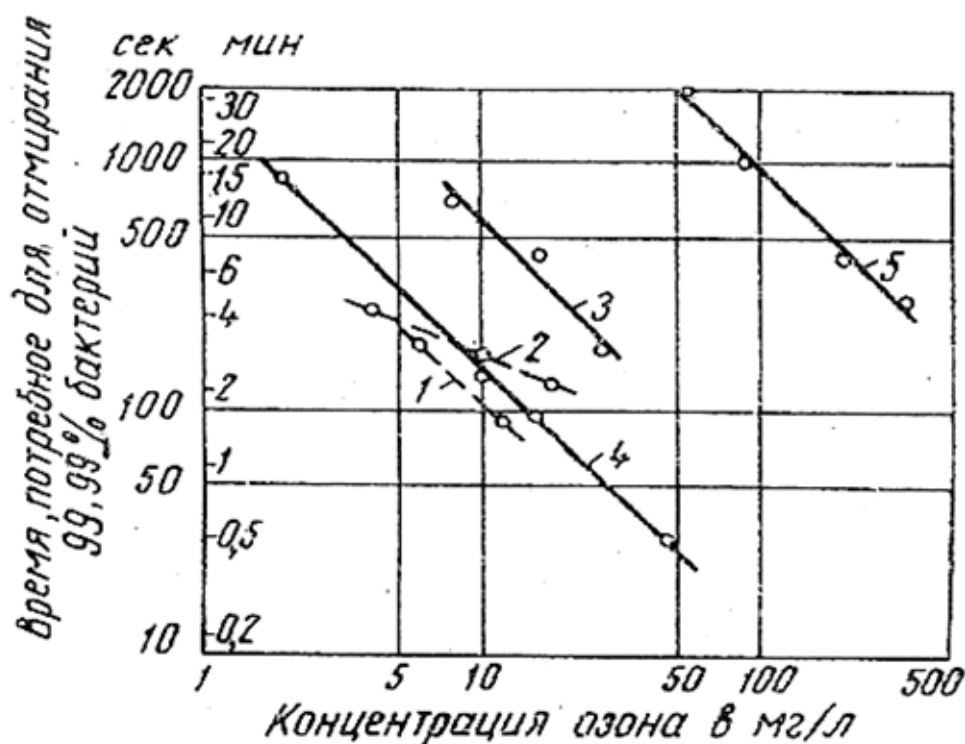


Рис. 16. Продолжительность отмирания 99,99% бактерий при разных концентрациях озона в воде [263].

Из рис. 16 видно, что при наличии остаточного озона в количестве 0,01 мг/л продолжительность уничтожения *Escherichia coli* составляла около 2 мин. При наличии остаточного озона 0,05 мг/л для уничтожения *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* и *Mycobacterium tuberculosis* требовалось не более 2 мин. Наконец, при содержании остаточного озона 0,1 мг/л даже для весьма стойких спор *Penicillium notatum* необходимое время составляло только 15-20 мин.

Ньютон и Джонс [258] изучали действие озона на цисты *Enolamoeba hystolica* и нашли его цистицидным.

Полученные результаты исследований указаны в табл. 7, где время цистоцида в минутах дано в функции от величины рН и способа обработки [258].

Время, потребное для уничтожения цист и сопутствующих им бактерий

(таблица 7)

Обеззараживающий агент	Остаточная величина агента в мг/л	Величина рН			
		5	6-7	8	9
Время, потребное для уничтожения цист (мин.)					
Хлор	0,5	30	60	60	120
Гипохлорит кальция	0,5	30	120	120	120
Хлор	1	15	30	30	30
Озон	0,3	2	4	4	4
Время, потребное для уничтожения бактерий (мин.)					
Хлор	0,5	30	60	120	120
Гипохлорит кальция	0,5	30	120	120	120
Хлор	0,3	15	30	60	60
Озон	1	4	7,5	7,5	7,5

Таким образом, по заключению авторов исследования время, необходимое для уничтожения цист и сопутствующих бактерий озоном с остаточной величиной 0,3 мг/л значительно меньше (15-20 мин) времени, необходимого для использования хлора с остаточной величиной 0,5-1 мг/л.

Влияние величины рН меньше сказывается на действие озона, чем на действие хлора, что особенно заметно в интервале значений рН=6-9.

Озон оказывает резко выраженное, быстрое и радикальное воздействие на многие вирусы. Механизм этого явления объясняется полным окислением

вирусной материи. Озон оказывает более активное действие на вирусы по сравнению с хлором. Это объясняется тем, что озон оказывает влияние на окислительно-восстановительную систему и на протоплазму клетки, а хлор разрушает только ферменты микробной клетки. Как известно, вирусы не имеют ферментативных систем [264].

Штейнгатт [265] основываясь на исследованиях американских гигиенистов Хетча и Шульца-Эльбека, пришёл к следующим выводам:

1) уничтожение вируса хлором достигается дозой 0,1 мг/л при t воды 18°C ; при температуре воды 7°C доза хлора должна быть не менее 0,25 мг/л.

2) нейтрализация вируса с помощью озона достигается дозой 0,1 мг/л при температуре воды 18°C , при холодной воде с температурой 7°C доза озона должна быть повышена до 0,15 мг/л.

По данным Науманна [266], возбудители полиомиелита уничтожаются озоном за 2 мин при концентрации 0,45 мг/л, тогда как при хлорировании дозой 1 мг/л для этого требуется 3 ч.

Во Франции были проведены эксперименты по определению инактивирующей способности озона по отношению к различным вирусам, в частности, вызывающим полиомиелит (и к другим энтеровирусам).

Гомелла [267] в сотрудничестве с Институтом Пастера и Лабораторией гигиены г. Парижа (доктор Куан) показал, что существует пороговая концентрация озона $0,3 \text{ г/м}^3$, выше которой инактивация является полной. Если эта пороговая концентрация озона сохраняется в течение хотя бы 4 мин, то коэффициент инактивации превышает 99,99% для всех присутствующих в начале вирусов, независимо от того, брали ли при эксперименте речную фильтрованную или дистиллированную воду. Озонирование воды является эффективным методом обеззараживания в отношении энтеровирусов.

Когда концентрация остаточного озона превышает 0,4 мг/л, процесс обеззараживания вируса идет очень быстро и становится тотальным по прошествии немногим более 3 мин. Эти результаты наблюдений практически одинаковы как для дистиллированной, так и для фильтрованной воды [267].

4.1.3 Обесцвечивание питьевой воды

Цветность воды свойственна природным источникам, имеющим примесь болотных вод. В них всегда содержатся почвенные гумусовые вещества, представленные фульвокислотами и коллоидными частицами гуминовых кислот, которые придают воде желтоватый оттенок разной интенсивности.

Обесцвечивание воды может быть достигнуто путем:

1) коагуляции с последующим фильтрованием, что особенно целесообразно, если вещества, придающие цветность, находятся в коллоидном состоянии;

2) окисления соединений, вызывающих цветность воды, которые превращаются в простые молекулы, не имеющие окраски.

Устойчивость гумусовых веществ по отношению к окислителям также различна. Растворенные вещества (гумиты), находящиеся в природных водах, сравнительно легко поддаются окислению озоном. Между тем снижение цветности на 1 градус, вызванной фульвокислотами, требует в 1,5 раза большей дозы озона, чем для гуминовых кислот.

При обработке озоном воды Днепра установлена эффективность этого процесса по отношению к высокоцветным природным водам. График приведенный на рис. 17, иллюстрирует снижение цветности днепровской воды в разное время года при различной продолжительности контакта озона с водой. В большинстве случаев оказывался достаточным – 10 минутный контакт, а при 20 минутном контакте цветность воды во всех случаях доводилась до стандарта (20 градусов). Как видно из графика относительное снижение цветности воды в разные периоды года является неодинаковым. Так, при одной и той же продолжительности контакта цветность воды снижается летом и осенью в 25 раз, а в периоды паводка только в 7 раз. Это можно объяснять сезонными изменениями фракционного состава и свойств гуминовых веществ [268].

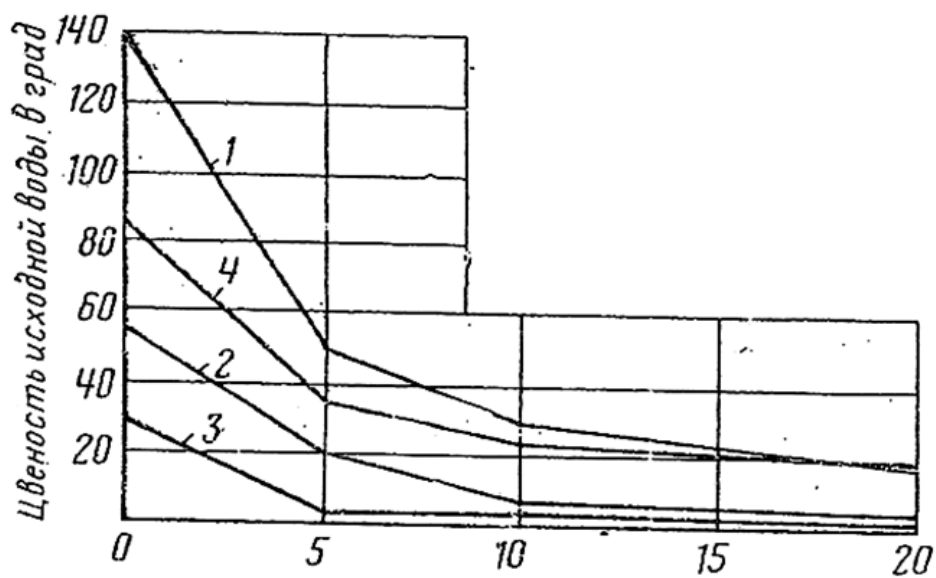


Рис. 17. Влияние продолжительности контакта озона с водой на цветность воды по месяцам. 1 – апрель – май; 2 – июнь; 3 – октябрь; 4 – декабрь [268].

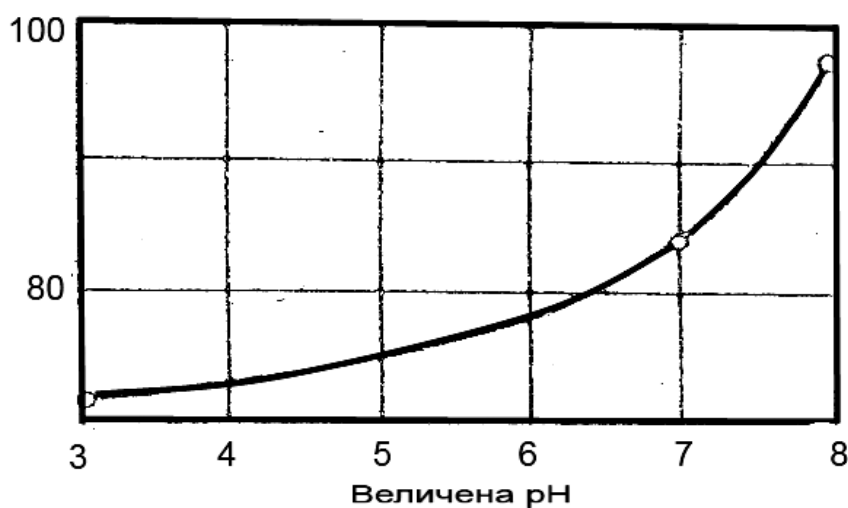


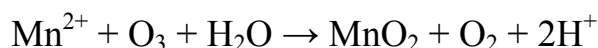
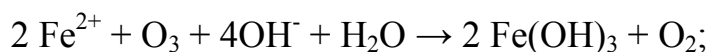
Рис. 18. Влияние активной реакции рН на обесцвечивание воды озоном [269].

При озонировании воды относительное снижение цветности возрастает с повышением величины рН (рис. 18), т.к. окисление озоном гуминовых соединений в ионной форме проходит с большей полнотой [268]. Изучение кинетики обесцвечивания воды озоном показало, что доза озона, потребляемая на устранение цветности воды, зависит от необходимой степени обесцвечивания. При этом увеличение расхода озона происходит непропорционально. Так, например, для снижения цветности со

100 до 25 градусов расход озона составляет 0,063 г/град, а уменьшение цветности до 20 градусов требовало расхода озона 0,162 г/град. Таким образом, высокоцветные маломутные воды могут обрабатываться только озоном. Однако озонирование должно также одновременно обеззараживать воду. Поэтому при кратковременном повышении мутности исходной воды необходимо применять коагулирование взвешанных веществ, а озонирование производить после фильтрования воды. Озонирование придает воде отчетливый голубой оттенок.

4.1.4 Удаление из природных вод соединений железа и марганца

В некоторых случаях на цветность и мутность природных вод значительное влияние оказывает наличие соединений железа и марганца [269]. Наиболее часто в природных водах железо и марганец находится в виде соединений: бикарбонатов, хлоридов и сульфатов, а также в связанном состоянии (в виде комплексов-гуминов). Эти соединения образуют стабильные коллоидные системы, способствующие увеличению цветности воды. Для удаления комплексных соединений железа и марганца с веществами, придающими воде повышенную цветность, наиболее целесообразно применение методов окисления их озоном. Озон, окисляя эти комплексы, устраняет цветность воды и приводит к осаждению железа и марганца в виде высоковалентных трудно растворимых гидроксидов. Процесс успешно проходит при любых значениях pH, характерных для природных вод. Процесс окисления соединений железа и марганца описывается уравнениями:



При этом железо (II) окисляется в железо (III) и выделяется из воды в виде бурого осадка; марганец (II) окисляется до IV-валентного и выделяется из воды в виде труднорастворимого диоксида. Осадки гидроксида железа и диоксида марганца отделяются от воды фильтрованием. При передозировке окислителя может образовываться перманганат: $2\text{Mn}^{2+} + 5\text{O}_3 + 3\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{MnO}_4^- + 5\text{O}_2 + 6\text{H}^+$, который, взаимодействуя с органическими веществами, восстанавливается до

диоксида, отделяемого фильтрованием. Озонирование природных поверхностных и подземных вод в сочетании с фильтрованием позволяет осуществить окисление и удаление из воды сложных органоминеральных комплексов металлов – железа и марганца.

Отметим, что одна из наиболее крупных водопроводных станций в мире, где озонирование применяется как стадия предварительной обработки исключительно с целью удаления железа и марганца, находится в Дюссельдорфе (Германия). Американскими учеными приведены детальные исследования процессов окисления марганца на пилотной установке производительностью 60 л/ч. Озонированию подвергалась вода из артезианской скважины, содержащая железо ($2-10 \text{ мг/дм}^3$) и марганец ($0,1-2 \text{ мг/дм}^3$). В качестве альтернативы были проверены другие способы: ионный обмен, комплексообразование, окисление хлором и перманганатом. В результате было установлено, что только с помощью озона можно получить питьевую воду, соответствующую стандартам по всем показателям, установленным в США [269]. В институте ВОДГЕО также осуществлялись детальные исследования процессов удаления железа и марганца из вод озонированием. Исследования проводились как на имитатах, так и на образцах натуральных природных вод. При этом изучалось влияние на процессы озонирования исходной концентрации окисляемого вещества, величины рН, температуры, времени озонирования и дозы озона. Результаты исследования по окислению железа показали, что изменение температуры в пределах $10-35^{\circ}\text{C}$, а также изменение величины рН в пределах $3,5-11,0$ практически не оказывает влияния на скорость процессов окисления и удельный расход озона. Важными факторами, оказывающими влияние на степень окисления и удельный расход озона, являются время озонирования и исходная концентрация железа. Расход озона заметно снижается с ростом исходной концентрации железа. Для достижения максимальной степени удаления железа до доступной (в соответствии с Государственными санитарными правилами и нормами Украины «Вода питьевая. Гигиенические требования к качеству воды

централизованного хозяйственного-питьевого водоснабжения» (утвержденный приказом МОЗ Украины от 23 декабря 1996 г № 383 и зарегистрированы Минюстом Украины 15 апреля 1997 г за №316/1940) [270]) концентрации $\leq 0,3$ мг/л при минимальном расходе озона время озонирования не должно быть менее 10 мин. При этом удельный расход озона (в зависимости от исходной концентрации железа) изменяется от 0,8 до 2,2 мг/мг. Ионы II-валентного марганца из растворов его солей эффективно удаляются до нормативов. Изменение температуры в пределах 10-35⁰С не оказывает существенного влияния на скорость процесса. Время озонирования, необходимое для достижения такого эффекта, составляет 10-15 мин. Следует отметить, что при озонировании растворов, содержащих большие концентрации марганца, существенно снижается величина рН. Поэтому, в таких случаях, для эффективного удаления ионов марганца и железа следует поддерживать высокое (до 9,0) значение рН. При совместном присутствии в растворах ионов Fe²⁺ и Mn²⁺ в концентрациях 2,0 и 1,5 мг/дм³ соответственно, оба катиона эффективно удаляются при дозах озона 1,15-2,15 мг/дм³. Совместное присутствие в растворах этих катионов катализирует процесс окисления, что приводит к уменьшению необходимого времени озонирования до 7-8 мин. Озонирование природной воды из артезианской скважины, содержащей 3,8 мг/дм³ железа и 0,88 мг/дм³ марганца (при дозе озона 10 мг/дм³ и времени обработки 10 мин) обеспечивало их полное удаление. При этом также достигается существенное снижение цветности и мутности воды, а также концентрации присутствующих в воде ионов алюминия и нитрат-ионов [269].

Таким образом, озонирование является эффективным средством для удаления из природных вод соединений железа и марганца, а также других веществ, присутствующих в таких водах и способных изменяться под воздействием озона [269].

4.1.5 Действие озона на фенолы, находящиеся в водах, используемых для питья

В лесных почвах, торфяниках, болотах и донных отложениях водоемов попадают гуминовым веществам сопутствуют различные фенолы. Фенолы в водоемы со сточными водами многочисленных производств, например, коксохимических заводов, газогенераторных станций и других производств, в токах которых концентрация фенолов достигает сотен миллиграммов в литре. Озон проявляет высокую эффективность при очистке воды, загрязненной фенолами.

В табл. 8 приведены результаты обработки озоном воды, загрязненной фенолами; указаны также концентрации озона, необходимые для разрушения фенола и исчезновения запаха.

Продолжительность контакта и дозы озона, необходимые для разрушения фенола и исчезновения запаха [255] (таблица 8)

Начальное содержание фенола в мг/л	Время исчезновения фенола в мин	Концентрация озона			
		в воздухе в мг/л	в воде в мг/л	остаточного в воде в мг/л	необходимого для устранения фенола в мг/л
0,2	2	3,94	0,88	0,12	0,76
0,5	4	4,02	0,72	0,11	0,61
1	4	5,85	1,44	0,14	1,3
2	6	10,68	3,6	0,11	3,49
3	20	11,06	-	2,05	-
5	10	20,61	6,18	0,03	6,15

Примечание: Запах хлорфенола в озонированной воде отсутствовал.

Эти опыты подтвердили, что исчезновение фенола с первоначальным содержанием от 0,2 до 1 мг/л при обработке озоном происходит за 2-10 мин. [255].

4.2 Очистка природных и сточных вод

4.2.1 Комплексное действие озона-окислителя

Сброс в водоемы недостаточно очищенных и обеззараженных сточных вод, в состав которых входят различные промышленные и инфекционные загрязнения, способствуют возникновению различных заболеваний, как среди людей, так и животного мира. Существующие определённые технологии водоочистки, но водопроводные станции не справляются со всевозрастающим загрязнением источников водоснабжения и, как следствие, наблюдается ухудшение качества воды, в том числе и по бактериологическим показателям. К тому же, методы обеззараживания воды, применяемые на водоочистных сооружениях, малоэффективны в отношении таких опасных возбудителей, как энтеровирусы [271]. До настоящего времени широкое практическое применение на Украине, в странах СНГ и некоторых других государствах, получили методы хлорирования с использованием газообразного хлора и его производных. Главными причинами столь широкого применения хлорирования является: высокая надежность бактерицидного действия хлорпродуктов при изношенности трубопроводов водоснабжения, простота конструктивного оформления и оперативность контроля и др. Однако, несмотря на вышеуказанные достоинства, главным недостатком метода хлорирования является образование хлорорганических соединений, которые обладают высокой токсичностью, мутагенностью и канцерогенностью, способностью аккумулироваться в организмах, вызывая их физиологические изменения и гибель [272]. Имеются и иные методы, как альтернатива хлорированию нашёл применение метод озонирования. В настоящее время более 1000 водопроводных станций в Европе, в основном в Франции, Германии, Швейцарии, применяют озонирование как составляющую часть общего технологического процесса [272]. В последнее время озонирование стали использовать в Японии и США. В странах СНГ озонирование применяется на водопроводных станциях таких городов как Москва, Киев, Минск, Нижний Новгород и др. [272] Озонирование воды позволяет существенно улучшить

качество питьевой воды и решить многие проблемы, возникающие при ее хлорировании [271]. Основные преимущества озона в сравнении с другими окислителями, используемыми для обработки воды, следующие:

1) более сильный окислитель, чем хлор, одновременно с обеззараживанием удаляет и другие загрязнения воды (цветность, запах, привкус, железо, марганец, фенолы, нефтепродукты, поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.);

2) высокая бактерицидная активность, в том числе и в отношении вирусов и цист простейших;

3) повышение эффективности последующих стадий – коагуляции и фильтрования;

4) компактность установок, удобство их эксплуатации, отсутствие громоздкого реагентного хозяйства, возможность полной автоматизации процесса;

5) обеспечение безопасности питьевой воды в санитарно-гигиеническом отношении и уменьшение вредного воздействия воды на здоровье человека;

6) улучшение экологического состояния водоемов вследствие отсутствия губительного воздействия очищенных и обеззараженных озоном сточных вод на жизнедеятельность водоемов;

7) отсутствие побочных токсических хлорорганических продуктов реакции [272].

Применяются следующие виды окисления:

- прямое окисление – $\text{вещество} + \text{O}_3 \rightarrow \text{окисленные вещества}$.

Примером является, окисление ряда органических веществ и минеральных веществ (Fe^{2+} , Mn^{2+}), которые после озонирования осаждаются в виде нерастворенных гидроксидов или переводятся в диоксиды и перманганаты, удаляемые на фильтрах.

- не прямое окисление радикалами: осуществляется большим числом активных радикалов (OH^\cdot и др.), образующихся в результате перехода O_3 из газовой фазы в жидкость и его саморазложения. Интенсивность непрямого

быть классифицированы на следующие: бытовые, производственные и атмосферные [273].

Бытовые сточные воды образуются в жилых, административных и коммунальных (бани, прачечные и др.) зданиях, а также в бытовых помещениях промышленных предприятий.

Производственные сточные воды образуются в процессе производства различных товаров, изделий, продуктов, материалов и пр. К ним относятся отработавшие технологические растворы, технологические и промывные воды, воды вакуум-насосов, охлаждающих систем, химводоочистки, от мытья оборудования и производственных помещений, очистки твердых отходов и их транспортировки.

Атмосферные сточные воды образуются в процессе выпадения дождей и таяния снега. Часто эти воды называют дождевыми или ливневыми.

Основными характеристиками сточных вод являются: количество сточных вод, характеризуемое расходом, измеряемым в л/с, м³/с, м³/ч и т.д., виды загрязнений и содержание их в сточных водах, характеризуемое концентрацией загрязнений, измеряемой в мг/л или г/м³. Важной характеристикой сточных вод является степень равномерности (или неравномерности) их образования и поступления в водоотводящие системы. Обычно она определяется неравномерностью поступления сточных вод по часам.

В бытовых сточных водах содержатся загрязнения минерального и органического происхождения. И те и другие находятся в нерастворимом, растворимом и коллоидном состоянии. Наиболее опасны загрязнения органического происхождения, содержатся в среднем 100-300 мг/л. Содержание органических загрязнений, находящихся в растворенном состоянии, оценивается значениями биохимической потребности в кислороде (БПК) и химической потребности в кислороде (ХПК).

Бытовые сточные воды имеют БПК=100-400 мг/л, а ХПК=150-600 мг/л, их можно оценить как весьма загрязненные [273].

4.2.3 Снижение цветности воды озоном

Воде канала Северский Донец – Донбасс, как и всяким поверхностным источникам, свойственна цветность, вызываемая примесью болотных вод, в которых содержатся гуматы и коллоидные частицы гуминовых кислот. Цветность воды канала также обусловлена сточными водами промышленных предприятий, спускаемых в р. Северский Донец без должной очистки.

Однако, как показали опыты по снижению цветности воды озоном, растворенные в воде вещества, образующие цветность, наиболее эффективно поддаются окислению озоном (рис. 19) [274] при обработке исходной воды канала в производственных условиях.

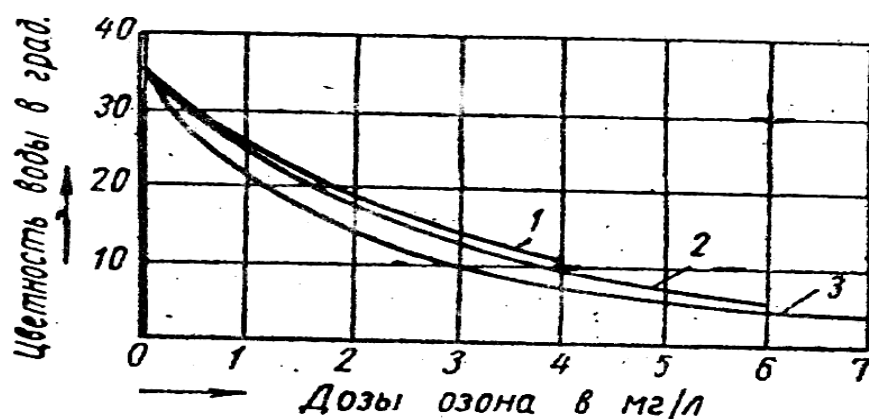


Рис. 19. Обесцвечивание воды озоном на Часов-Ярской фильтроозонной станции в зависимости от дозы озона и продолжительности контакта [274]. 1-4 мин; 2-6 мин; 3-8 мин.

Результаты экспериментальных исследований по обесцвечиванию проточной воды канала в естественном и искусственно-зацвеченном виде на опытной установке на рис. 20 [274].

Из приведенных данных следует, что снижение цветности воды при озонировании зависит от исходной цветности, дозы озона и продолжительности контакта с водой. Однако процесс цветности обесцвечивания протекает непропорционально увеличению дозы озона, поскольку в начальный период озонирования снижение цветности происходит значительно быстрее, чем в последующие периоды. Так, при озонировании воды канала с естественной

начальной цветностью 30^0 при дозе озона до 2 мг/л цветность снижается на 20^0 , т.е. по 10^0 на 1 мг озона. Это означает, что процесс снижения цветности в начальный период проходит почти в 10 раз интенсивнее, чем в последующие этапы.

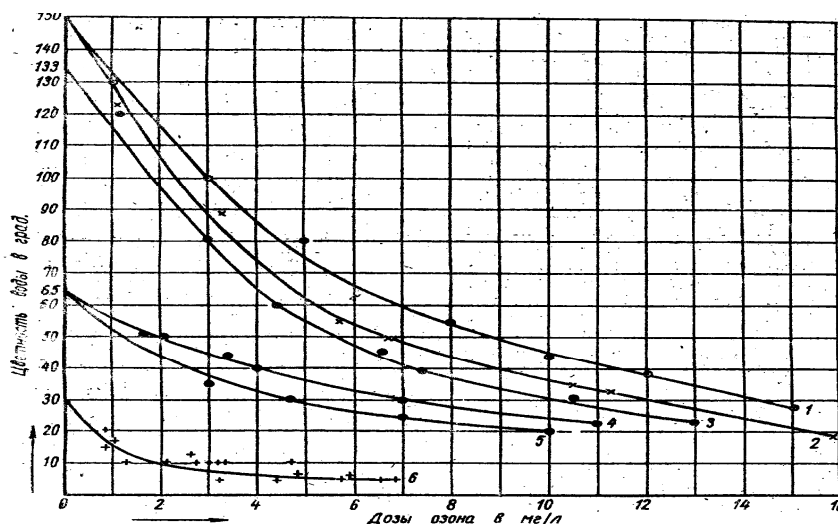


Рис. 20. Обесцвечивание воды озоном на опытной установке в зависимости от исходной цветности, дозы озона и продолжительности контакта [274]. 1-6 мин; 2-10 мин; 3-10 мин; 4-6 мин; 5-10 мин; 6-6 мин.

Такое явление имеет место при озонировании высокоцветных вод и объясняется различием свойств цветообразующих веществ, часть которых быстрее окисляется при сравнительно малых дозах озона, а другая часть более устойчива к окислению. На степень цветности высокоцветных вод большое влияние оказывает также продолжительность контакта озона с водой. При одних и тех же дозах озона с увеличением контакта от 6 до 10 мин снижение цветности увеличивается на 20-22%. Обесцвечивание воды зависит от температуры воды, причем с повышением её температуры при одинаковых дозах озона в воде снижение цветности уменьшается, как видно на рис. 21 [274].

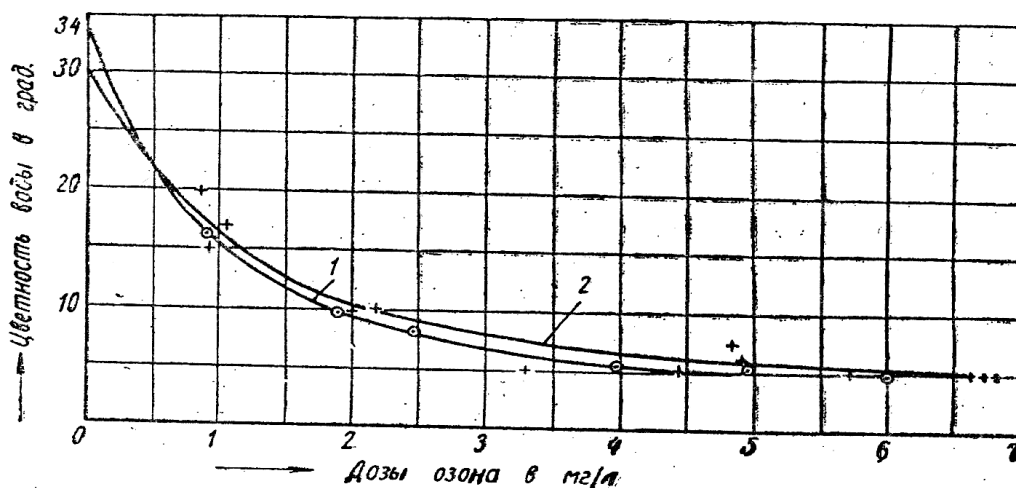


Рис. 21. Влияние температуры воды на глубину обесцвечивания [274].

1 – при 17⁰С; 2 – при 23⁰С.

Замедление снижения цветности воды с повышением температуры объясняется расходом части озона в этих условиях не по прямому назначению, а на окисление нецветообразующих органических веществ в воде, количество которых с повышением температуры увеличивается. Одновременно со снижением цветности при озонировании снижается также окисляемость воды, что объясняется увеличением насыщения обрабатываемой воды кислородом, получаемым в результате диссоциации в воде озона и переходом его в исходное состояние – кислород.

4.2.4 Дезодорация озоном запахов и привкусов в воде

Неприятные привкусы и запахи в некоторых природных водоемах, особенно в поверхностных, вызываются присутствием в воде соединений минерального и органического происхождения, находящихся в растворенном и коллоидном состоянии. Окисление этих соединений приводит к расщеплению, при этом запахи и привкусы исчезают. Вода канала Северский Донец – Донбасс обладает запахами и привкусами болотно-землистого характера, свойственными поверхностным источникам. Интенсивность этих запахов при $t=20^{\circ}\text{C}$ не превышает порога осязаемости «3» (см. табл. 9). Однако летом в период развития фито-планктона (в основном, зеленые водоросли), а затем в

осеннее-зимний период при его отмирании в воде канала появляются гнилостно-рыбные привкусы и запахи интенсивностью «5». Появление этих привкусов и запахов в воде связано с прижизненным выделением клетками водорослей эфирных масел.

Дезодорация запахов и привкусов воды озонированием в зависимости от исходного «порога осязательности» и дозы озона при продолжительности контакта 6 мин [274] (таблица 9)

№ опыта	Режим озонирования					Качество воды			
	концентрация озона в мг/л	доза озона в мг/л	остаточный озон в мг/л	озонопоглощаемость в мг/л	потери озона в %	температура в °С	цветность в град	запахи и привкус	
								характер запаха и привкуса	порог осязательности
Вода с искусственными запахами						22	33	Гнилостно-рыбный	12
185	2,3	1,0	0	1,0	0	-	-	То же	11
185а	2,3	2,0	0	1,92	4,4	-	-	»	6
186	2,25	2,63	0	2,48	7,0	-	-	-	0
Вода с искусственными запахами						22	33	Гнилостно-рыбный	9,3
191	2,5	0,63	0	0,60	5,0	-	-	»	6
192	2,8	1,11	0	1,04	7,0	-	-	-	0
Вода с искусственными запахами						23	33	Гнилостно-рыбный	6
193	2,2	0,44	0	0,44	-	-	-	То же	5
194	2,2	0,48	0	0,48	-	-	-	»	5
195	2,1	0,71	0	0,71	-	-	-	»	1,3
196	2,2	0,94	0	0,94	-	-	-	-	0
Вода с искусственными запахами						22,2	36	Фенольный	6
226	2,95	0,66	0	0,66	-	-	-	То же	6
227	2,94	0,87	0	0,87	-	-	-	»	5
228	2,96	1,18	0	1,18	-	-	-	»	3
229	3,0	1,48	0	1,48	-	-	-	-	0
Вода с искусственными запахами						23	33	Гнилостно-рыбный	4
199	1,50	0,34	0	0,34	-	-	-	То же	4
200	1,54	0,58	0	0,58	-	-	-	»	2
201	1,54	0,82	0	0,82	-	-	-	-	0
Вода канала в естественном состоянии						23	33	Болотно-землистый	2
197	2,28	0,44	0	0,44	-	-	-	»	1
198	2,16	0,63	0	0,63	-	-	-	-	0

Хлорирование воды, применяемое до введения озонирования, с дозами хлора до 6 мг/л, еще более усиливало запахи и привкусы. В результате вода, подаваемая населению, оказалась непригодной к употреблению.

Эксплуатационными наблюдениями степени дезодорации естественных и искусственных запахов в воде озоном показали высокую эффективность дезодорации при озонировании воды.

Опыты по дезодорации воды с искусственными запахами гнилостно-рыбного характера, а также с фенольными при сравнительно небольших дозах озона оказались вполне удовлетворительными. В табл. 9 приведены результаты дезодорации воды в зависимости от исходного «порога осязательности» и дозы озона, вводимого в воду. Из приведенных данных следует, что при сравнительно небольших дозах озона достигалась полная дезодорация воды, причем для воды канала с естественными запахами и привкусами порога осязательности «2» болотно-землистого характера оказалась достаточной доза озона 0,63 мг/л.

Из приведенных данных следует, что для получения равноценного результата дезодорации воды в зависимости от характера запахов и привкусов в воде и исходного порога осязательности доза озона не превышает 1,5 мг/л, в то же время расход активированного угля исчисляется сотнями мг/л.

4.2.5 Бактерицидные свойства озона и озонированной воды

Озон по своему бактерицидному действию имеет ряд преимуществ перед хлором. Благодаря высокому окислительному потенциалу озон разрушает клеточные мембраны и стенки, а также окислительно-восстановительную систему бактерий и их протоплазму в отличие от хлора, действующего только на ферменты бактерий [272]. Возбудители паратифа и микрококки более устойчивы, а по отношению к споровым формам хлор мало эффективен [275]. Относительно устойчивы к хлору микобактерии, энтеровирусы, цисты простейших, синегнойная палочка [271]. Что касается сточных вод, то в последние годы все чаще поднимается вопрос о необходимости полного отказа от хлорирования при их очистке. Все сточные воды, сбрасываемые в водоемы, должны быть обеззаражены, а количество остаточного хлора в них не должно превышать 1,5 мг/дм³. Исследования же, проведенные в Мосводоканале НИИ

проекте показали, что предельная концентрация остаточного хлора в сточной воде при разбавлении ее речной водой (1:1) примерно составляет 0,43-0,45 мг/дм³. Наличие даже небольшого количества остаточного хлора токсично для фауны водоемов. При хлорировании сточных вод образуются химические соединения, обладающие мутагенными и канцерогенными свойствами, которые попадая в водоемы питьевого назначения, загрязняют воду и практически не извлекаются в процессе водоподготовки. Поэтому в настоящее время, во многих странах ведутся интенсивные поиски альтернативных методов обеззараживания сточных вод [272]. Одним из таких альтернативных методов обеззараживания сточных вод является озонирование. Обеззараживающее действие озона на патогенные микроорганизмы оказывается в 15-20 раз быстрее, чем хлор. Так, вирус полиомиелита погибает при действии озона через 2 мин., если его остаточное количество составляет 0,45 мг/л, а при использовании хлора гибель вируса наступает только через 3 часа при увеличении дозы до 1 мг/л. Действие озона на споровые формы бактерий примерно в 300-600 раз сильнее, чем действие хлора [276].

Биоцидное действие озона является результатом его реакции с жирными кислотами по двойной связи в клеточных стенках и мембранах бактерий, в протеиновых оболочках вирусов. В случае бактерий окисление приводит к изменению проницаемости клетки и переходу содержимого клетки в раствор. Для вирусов изменение протеиновой оболочки препятствует их захвату восприимчивыми клетками. При воздействии озона на клеточную стенку цист *Jiardia* происходит изменение цитоплазматической мембраны и ультраструктурных элементов организмов [277]. При сравнении обеззараживающего действия озона и хлора по 0,1 мг/дм³ каждого было установлено, что для полного уничтожения 60000 кишечных палочек в 1 л воды необходимо 5 секунд для озона и 15000 сек для хлора [278].

Озон обладает более сильным бактерицидным и спороцидным действием. По данным большинства исследователей [271], для инактивации вирусов в сточных водах, требуется значительно более высокие дозы озона, чем для тех

же микроорганизмов в чистой воде. Увеличение резистентности к озону описано для энтеровирусов, сорбированных на частицах фекалий и клетках хозяина. Заслуживает внимание тот факт, что озон, является эффективным дезинфектантом для инактивации цист простейших, судя по концентрации и продолжительности контакта «С·t», необходимых для достижения требуемой степени инактивации. Процесс инактивации вирусов и бактерий под действием озона в обычных концентрациях относительно нечувствителен к рН в диапазоне от 6-8,5 [271]. Доза озона, необходимая для обеззараживания воды, составляет 0,5-5 мг/дм³ в зависимости от содержания в воде органических веществ, а продолжительность контакта воды с озоном 5-20 мин. Для эффективного обеззараживания питьевой воды необходимо ввести дозу озону, достаточную для обеспечения остаточной концентрации растворенного озона 0,4 мг/дм³, которая должна поддерживаться в течение 4 мин. Скорость распада озона зависит от солесодержания, рН и температуры воды. С увеличением температуры с 1 до 20⁰С скорость распада возрастает в 22 раза, а при повышении рН воды с 7,6 до 9,2 – в 15 раз. Обычно температуру воды перед озонированием принимают порядка 25⁰С. В нержавеющей трубах самопроизвольное размножение озона составляет порядка 6% за 4-6 мин. Поэтому, в случае применения озонированных вод, должен предусматриваться кратчайший путь его доставки. Обычно скорость движения озона в трубопроводах (стеклянных, нержавеющей сталь) принимается порядка 8-12 м/с. Концентрация остаточного озона в воде после контактных камер равна 0,2-0,5 мг/дм³, которая быстро уменьшается. Важно, что в случае применения озона в технологических процессах, воздух, богатый озоном, не выбрасывался в атмосферу [272].

Авторы Дайкермэн, Кэстребирти и Фоллер [279] проделали исследования с речной водой, содержащей естественные загрязнения (табл. 10) [279]. Исследователи показали, что бактерицидное действие озона проявляется значительно в водах, содержащих весьма малое количество органических веществ. Все виды бактерий погибают при содержании озона 2 мг/л,

поддерживаемого в течение 1 мин. Исключение составляет только спорообразующая *Bacillus subtilis*, для устранения которой требуется более продолжительная время воздействия озона.

Действие озона на бактерии, содержащиеся в речной воде [279] (таблица 10)

Серии опытов	Начальный счет бактерий в 1 мл	Потребная доза озона в мг/л	Потребное время выдержки в мин
1	20	1,6	1
2	130	1,7	1
3	2700	1,9	1
4	3200	2,1	1
5	4000	2,35	3
6	41000	1,5	3
7	72000	1,3	1

4.2.6 Влияние озона на жизнедеятельность гидробионтов

Дайкермэн, Кэстребурти и Фоллер [279] обнаружили, что озон более действенен для устранения микроводорослей и простейших, чем хлор. Так, например, озон в количестве 15 мг/л за 3 мин разрушает виды простейших организмов, которые сохраняют стойкость при обработке воды дозой хлора 250 мг/л в течение более продолжительного времени.

На экспериментальной установке Восточной водопроводной станции (Москва) проведены исследования по влиянию озона на жизнедеятельность гидробионов [280]. В результате озонирования воды клетки фитопланктона обесцвечивались, хроматофор отставал от стенок и сбивался в комочек. Для гибели водорослей оказалась достаточной доза озона 0,5-1 мг/л. Личинки моллюска дрейссены при дозе озона 0,9-1 мг/л погибали в количестве 90%, при дозе озона 2 мг/л – 98%, а при дозе 3 мг/л погибали полностью. Для уничтожения взрослых форм моллюска дрейссены оказалось необходимым увеличить продолжительность контакта озона с водой. При 30-минутном контакте и дозе 2,2 мг/л погибло 80% взрослых форм моллюсков дрейссены.

Очень чувствительны в озону пиявки: при дозе озона 1 мг/л с поверхности пиявки сходит слизь, тело их сжимается и прекращаются движения. Для полной гибели таких представителей зоопланктона, как циклопы, олигохеты, дафнии, коловратки, требуется доза озона 2 мг/л. При такой же дозе озона погибает только 75% ветвистоусых рачков. Наиболее стойкими по отношению к озону являются хирономиды, водяные клещи, которые не погибли даже при дозе озона 3-4 мг/л (необходимо отметить, что эти представители зоопланктона устойчивы также и по отношению к хлору).

4.2.7 Применение озона для очистки сточных вод от фенолов

Фенолы и их производные встречаются не только в сточных водах предприятий различных отраслей промышленности, но и в природных водах. Применяемая в процессах водоподготовки и очистки сточных вод обработка хлором, как известно, может приводить к образованию хлорфенольных соединений, обладающих неприятным запахом [281]. Поэтому изучалась возможность использования озонирования для очистки воды, загрязненной фенолами [282,283]. Исследования, проведенные в последние годы, были направлены на дальнейшее изучение механизма самой реакции и продуктов распада фенола, нахождение условий, при которых повышается скорость и эффективность этого процесса. Кинетика и механизм реакции обстоятельно исследовались в ряде работ [284,285].

Химические реакции озона с органическими веществами, которые содержатся в поверхностных или подземных водах, протекают с высокой скоростью. Примером такой реакции может служить окисление фенола с помощью озона, механизм которого показан на рис. 22 [286].

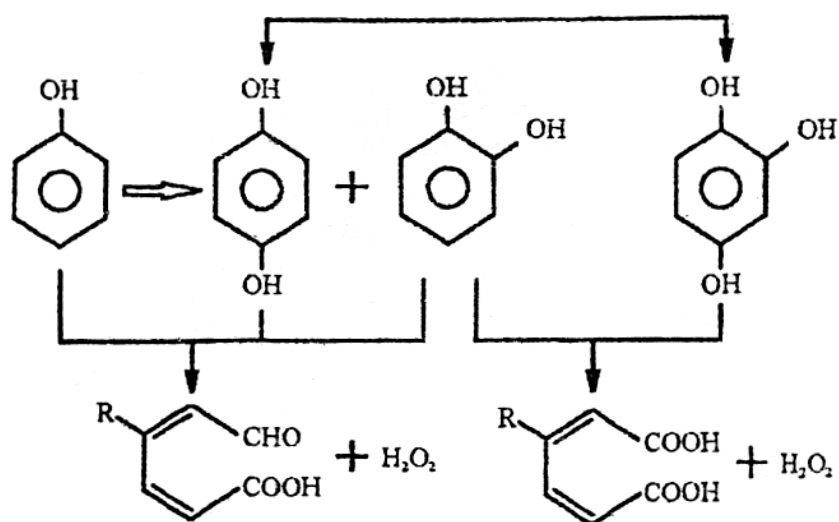


Рис. 22. Механизм окисления фенола при помощи озона [286].

Вторичные загрязнения (ненасыщенные альдегиды и кислоты), образуются в результате взаимодействия с озоном. При этом альдегиды преобразуются в кислоты которые в свою очередь, разрушаются до оксида углерода (IV) и воды. Возможной проблемой при использовании озона образование побочных продуктов окисления, к которым принадлежат пероксиды, формальдегид, ацетальдегид и др. В свою очередь эти соединения поддаются биodeградации или быстро распадаются [287]. Изучалась [288] гигиеническая и токсикологическая характеристика продуктов деструкции фенола при озонировании воды. Эксперименты на белых мышах, лягушках и кроликах с озонированными и неозонированными 2-5%-ными растворами фенола, гидрохинона и пирогаллола показали, что продукты глубокого окисления этих соединений не токсичны и практически не кумулятивны.

4.2.8 Действие озона на синтетические поверхностно-активные вещества

Особый интерес представляют исследования, целью которых является изучение действия озона на синтетические поверхностно-активные вещества (СПАВ), т.к. удаление этих веществ из сточных вод достаточно актуальная задача [281]. Установлено [289,290], что при озонировании в щелочной среде (pH=10,5-11) достаточно хорошо окисляется негель (дибутилнафталинсульфат

натрия). Расход озона зависит от концентрации вещества и составляет 1-5 мг/л. При высоком содержании никеля (200-300 мг/л) рекомендуется [289] предварительная регентная очистка воды сульфатом алюминия и известью, что обеспечивает снижение исходной концентрации вещества до 60-80 мг/л. При последующем озонировании содержание никеля уменьшается до 0,5-1 мг/л.

Расход озона в зависимости от исходной концентрации веществ колеблется в пределах 0,6-2 мг/л. Как показали исследования [291] при озонировании в 1,5-2 раза снижается токсичность растворов «жестких» СПАВ (сульфанола НП-3, никеля ОП-10). Продукты деструкции проявляют более мощную кумулятивность, чем исходные вещества, и не обладают аллергенными свойствами. При окислении СПАВ образуются альдегиды, которые придают воде неприятный специфический запах, ощущаемый при концентрации СПАВ более 2 мг/л. Поэтому метод озонирования для очистки воды от ПАВ рекомендуется применять при их содержании не более 4 мг/л [292]. Перспективным является также использование озона для деструктирования неионогенных и, особенно, анионных ПАВ, которые биологически не окисляются. Так алкилбензосульфوناتы (общая формула $R-CH_2-C_6H_4-SO_3Me$) окисляются до оксида углерода (IV) через промежуточные продукты – озониды, формальдегид и органические кислоты [283].

4.3 Универсальный характер действия озона

Озонирование представляет собой современный метод обработки воды, который действительно универсален, поскольку он проявляет свое действие одновременно в бактериологическом, физическом и органолептическом отношениях. С бактериологической точки зрения весьма существенно, что все микробы – патогенные и сапрофитовые, встречающиеся в воде, уничтожаются озоном. Озон обладает высоким спороцидным эффектом, который находится в прямой зависимости от количества озона, пропущенного через воду, и в обратной зависимости от органического загрязнения воды. Исследования установили преимущества озона для нейтрализации вируса полиомиелита по

сравнению с обычными средствами обеззараживания (хлором и двуокисью хлора), а также цист и сопутствующих бактерий. Благодаря значительному уменьшению содержания органических веществ в озонированной воде, последняя становится менее подверженной последующим загрязнениям. С физиологической точки зрения вода после озонирования претерпевает значительные качественные изменения. В достаточно большом слое воды приобретает красивую голубоватую окраску, свойственную водам родниковым. При озонировании вода хорошо аэрируется, что делает ее более усвояемой и приятной для питьевого потребления. С органолептической точки зрения в озонированной воде не только не возникает каких-либо привкусов и запахов (что неизбежно при хлорировании), но, и устраняются всякие следы привкуса и запаха, ранее существовавшие в обрабатываемой воде.

С химической точки зрения минеральные вещества, растворимые в воде и определяющие в некоторой мере ее питательные свойства, не изменяются после озонирования. В то же время обработка озоном не придает воде никаких дополнительных посторонних веществ и химических соединений. В воде остаются только продукты озонирования тех веществ, которые придавали ей цветность и запах. Традиционные методы очистки не устраняют значительного содержания микрзагрязнений, ухудшающих качество конечного продукта – питьевой воды. Даже адсорбция активированным углем не обеспечивает необходимой эффективности очистки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Д.Г. Донець. Озонотерапія в клініці внутрішніх хвороб. Фармакологія та лікарська токсикологія. №2 (9), 2009, В.Д. Авіцена, С. 9-10.
2. Wolff A. Ozon in der Wundbehandlung. // Btre. Klin. Wschr. – 1920. – II р. 785.
3. Fox C.B. Ozon and Antrozone: Their History and Nature // J and A. Churchile, London – 1873
4. С.А. Иванченко. Современное обоснование применения озона в медицине // Лікарська справа, 1998 г, №3. Київ «Здоров'я», С. 40-41
5. Rilling S. 30 years of ozone-oxygen therapy a historical perspective // Ozone in medicine Proceedings of the Eleventh Ozone World Congress. – San-Francisco – 1993. P. 1-14.
6. Viebahn-Haensler R. The use of ozone in medicine. – ODREI – Publishers, 1999. – 148 p.
7. Ганичев В.В. Исторические аспекты открытия озона, его изучения и развития озонотерапии // Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині. Збірник наук. робіт Першої міжнарод. науково-практичної конференції, присвяченої 10-річчю Незалежної України. 21-22 травня 2001. Харків, 2001, С. 5-11.
8. Payr E. Uber ozon behandlung in der Chirurgie // Munch Med Wschr – 1935. – Vol. 82. – P. 220-291.
9. Fisch E.A. L'ozone en Medicine dentaire // Seminare Dentaire 1936. – Vol. 17. – P. 1-7.
10. Bocci V. Ozonotherapy as a complementary medical approach. Ware are we and Where do we need to go? // Inter-national ozone symposium 21 and 22 October 1999. Basel, 1999. p. 353-368.
11. Бояринов Г.А., Перетягин С.П., Монахов А.Н. и др. Исторические аспекты интрасосудистого пути введения насыщенных озоном растворов. Результаты, нерешенные задачи и перспективы развития данного метода озонотерапии // Тез. докладов III Всерос. научно-практич. конференции «Озон и методы эффектив. терапии в медицине». – Н. Новгород – 1998. – С. 136-142.
12. Перетягин С.П. Патологическое обоснование озонотерапии постгеморрагического периода: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М. – 1991 г.

13. Рябов С.В., Бояринов Г.А. Исторические аспекты и методы эффективной терапии в медицине «IV Всерос. научно-практ. конференция», Н. Новгород – 2000. – С. 1-2.
14. Ветохин И.А. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1989. - №10. –С. 64-67.
15. Wolfstadter H.D. Zur ozontherapie // Internist. Prax. – 1994. – Vol. 34. №2. – Bd. 392-395.
16. Грошев А.Н., Хайдак А.А., Шевяков В.П. // Тез. докл. Всерос. научн. конф. «Эффективные методы в медицине». – М. 1992. –С. 110.
17. Ляликов А.Д., Касульян С.А., Алексеев Б.П. // Тез. докл. Всерос. научн. конф. «Эффективные методы в медицине». – М. 1992. –С. 223-224.
18. Мирошин С.И., Кудрявцев Б.П. // Тез. докл. II Всерос. научн.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – М. 1995. –С. 27-28.
19. Егоров В.И., Николаевских С.С., Макарснев И.М. // Воен.- мед. журн. – 1988. - №2. –С. 70-71.
20. Васильев И.Т., Колесова О.Е., Мумладзе Р.Б. // Тез. докл. II Всерос. научн.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – М. 1995. –С. 20.
21. Кнох Х.Г., Клуг В. // Терапевт. арх. – 1990. - №2. –С. 92-98.
22. Шахов Е.В., Ключин О.З., Ермаков Н.А. // Тез. докл. I Всерос. научн.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – М. 1992. –С. 84-85.
23. Смирнов С.В., Спиридонова Т.Г. // Тез. докл. I Всерос. научн.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – М. 1992. –С. 88-89.
24. Шепотинский В.Н., Микашинович З.И. // Тез. докл. I Всерос. научн.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – М. 1992. –С. 15-16.
25. Ермаченко О.А., Перетягин С.П. // Тез. докл. I Всерос. научн.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – М. 1992. –С. 88.
26. В.А. Маланчук, А.В. Копчак. Озоно-кислородная терапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Киев. 2004.
27. К. Неницеску. Общая химия. М. Из-во «Мир» 1968 г.С. 322-325.
28. Б.Н. Некрасов. Основы общей химии, М., Из-во «Химия», 1965 г. с. 51-53.
29. Стопка П. // Новое в стоматологии. М. – 2005, №4.,С. 80-83.
30. Дж. Хьюсе. Неорганическая химия. М. «Химия», 1987 г.,С. 171-172.
31. Г.П. Хомченко, И.К. Цитович. Неорганическая химия. М.: «Высшая школа», 1987г.С. 378.

32. С.С. Оленин, Г.Н. Фадеев, неорганическая химия, М.: «Высшая школа», 1979 г., С. 230-234.
33. Н.С. Ахметов. Общая и неорганическая химия. М.: «Высшая школа», 1988 г. С. 307-309.
34. Я.И. Михайленко. Курс общей и неорганической химии. М., Из-во «Высшая школа», 1966 г., С. 560-561.
35. У. Слейбо, Т. Персонс. Общая химия, М., 1979 г. С. 444.
36. Л.А. Николаев. Неорганическая химия. М.: «Просвещение» 1982 г. С. 371-372.
37. Л.Д. Тондїй, В.В. Ганїчев, Ю.І. Козїн. Під редакцією М.І. Хвїсюка. Основні принципи та методи озонотерапії в медицині: Посібник для лікарів. Харків: Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Українська асоціація озонотерапевтів і виробників медобладнання. – 2001 р. – 104 с.
38. Миненков А.А., Максимов В.А., Куликов А.Г. и др. Основные принципы и тактика озонотерапии. 2000, Москва, 230 с.
39. Разумовский С.Д., Зайков Г.Е. Озон и его реакции с органическими соединениями. – М., 1974 г.
40. Yriesbaum K. Organic ozone chemistry: fundamentals and synthetic potentials // intermadional ozone symposium 21 and 22 October 1999. Basel, 1999. p. 313-324.
41. Yerard V. Ozone in medicine: Overview and future Directions // Ozone in medicine. Proceedings of the Ninth Ozone World Congress. – New York. – 1989. – P. 1-17.
42. Hoigne J., Bader H. Rate constants of reactions of ozone with organic and inorganic compounds I/II // Water Res. – 1983. – Vol. 17 – P. 173-194.
43. Семенкова Г.Н., Кедиц Г., Черенкевич С.Н., Хмельницкий А.И. Влияние озона на проницаемость плоских биослойных липидных мембран // Биофизика. – 1984 г, - Т. 29. – вып. 2. –С. 323-325.
44. Viebahn R. Physikalisch – chemische Yrundlagen der Ozontherapie // Erfahr. Heilk. – 1975. – V. 24 - №5. – P. 129-134.
45. O’Neil C.A. Van der Veiet A., Hu M.L. Oxidation of ozone: effect of pH // J. Lab. Clin. Med. – 1993. – Vol. 122. – P. 497-505.
46. Yriegee R. Die ozonolyse // Liebigs Annalen der Chemic. – 1953. – Vol. 9 – P. 538.

47. Cross C.E., Reznik A.Z., Packer L. et al. Oxidative damage to human plasma proteins by ozone // *Free Rad Res Comms.* – 1992. – Vol. 15. – p. 347-352.
48. Yuerrero A.L., Dorado-Martinez C., Rodriguer Pedroza-Rios K., Borgonio-Perez Y., Rivas-Arancibia S. Effects of vitamin E on ozone – induced memory deficits and lipid peroxidation in rats // *Neurorepot.* – 1999. Vol. 10., №8 – P. 1689-1692.
49. Зайцев В.Я., Разумовский С.Д. Озонотерапия // Тез. докладов III Всерос. научно-практ. конференции «Озон и методы эффективной терапии в медицине». – Н. Новгород. – 1998. –С. 11-12.
50. Balkanyi A. The interaction between ozone therapy and oxygen radicals and their importance in practice // *Ozone in medicine. Proceedings of the Ninth Ozone World Congress.* – New York. – 1989. – P. 22-27.
51. Разумовский С.Д., Константинова М.Л., Зайцев В.Я. Жидкокристаллическое состояние «Масла Озонид» и его роль в повышении лечебных свойств масла // В кн: «Озон и методы эффективной терапии в медицине. IV Всерос. научно-практ. конференция». – Н. Новгород. – 2000. – С. 10.
52. Mudd I.B., Dawson P.I., Adams I.R. et all. Reaction of ozone with enzymes of erythrocyte membranes. // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* – 1996. – Vol. 335.(1) – p. 145-151.
53. Roy D. Wonge P.K. Engelbrecht R.S. Chian E.S. Mechanisms of enteroviral inactivation by ozone // *Appl Enuir Microbiol.* – 1981. – Vol. 41. p. 718-723.
54. Freeman B.A., Mudd I.B. Reactions of ozone with sulphhydris of human erythrocytes // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1981. – Vol. 208. – p. 212-220.
55. Конторщикова К.Н., Ефременко Ю.А., Округ И.Е. Дозозависимый эффект озона на протеолитические системы организма // В кн: «Озон и методы эффективной терапии в медицине. IV Всерос. научно-практ. конференция». – Н. Новгород. – 2000. –С. 24-25.
56. Конторщикова К.Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии // *Озонотерапия в клинич. медицине.* – М., 1995. – 260 с.
57. Victorin K. Review of the genotoxicity of ozone. // *Mtat Res.* – 1992. – Vol. 227. – p. 221-228.
58. В.А. Маланчук, В.Д. Циделко, А.В. Копчак, А.И. Кульмичев // *Український медич. часопис*, 6/20 – XI/XII К: 2000 г.,С. 61-68.

59. Oepen I. Eisenmenger W., Schmitt H., Makoske D (1983) [Advantages and risk of ozone therapy]. *Offente Yesundheitswes.*, 45(7): 79-92.
60. Каратаев С.Д. Озонотерапия хемкобактерзависимых заболеваний: Дис... д-ра мед. наук, М. 2000 г.
61. Сеппо А., Верес А., Колласт В., Зайцева В. Окислительные препараты и озон, как дезинфицирующие и антибактериальные средства. // Лечение костно-гнойной инфекции методами Арнольда Сеппо: Сборник научн. трудов. – Таллин. – 1986. –С. 83-87.
62. Lynch E., Silwod C.I., Smith C. , Yrootveld M. Oxidising actions of an Anti-Bacterial Ozone-Generating Device to Wards Root Yaries Biomolecules // *Journal of Dental Research*.
63. Альферина Е.Н., Амплеева Н.П., Мамыкина В.М. и др. Сравнительная оценка эффективности озонотерапии при стрептококковых инфекциях в зависимости от способа применения // В кн: «Озон и методы эффективной терапии в медицине. IV Всерос. научно-практ. конференция». – Н. Новгород. – 2000. –С. 111-112.
64. Задорожний В.А. Эффективность применения озонотерапии в комплексном лечении нарушений фето-плацентарного комплекса у женщин с туберкулезом легких // В кн: «Озон в биологии и медицине». Одесса, 2004, С. 19-20.
65. Ільницька Л.І. Механізми терапевтичного ефекту озонікисневих сполук за даними аналітичних досліджень. Галицький лікарськ. вісник, 2007, Т.14. №3. Видавництво Івано-Франківського державн. мед. університету. с. 118-121.
66. И. Литус. Озонотерапия «за» и «против» // *Косметолог*, №6(20), 2006 г, г. Киев, С. 48-49.
67. Идоев И.Э. Аспекты применения озона в медицине: Обзор литературы // *Анест. и реаниматология*. – 1997. - №1. –С. 90-91.
68. В.В. Макленко. Биологический эффект озона: Обзор литературы // *Медіко-соц. проблеми сім'ї*, 2004, Т.9, №2. Донецький державн. мед. університет ім. М. Горького.С. 74-79.
69. Васильев И.Т., Марков И.Н., Мумладзе Р.Б. и др. Антибактериальное и иммунокоррегирующее действие озонотерапии при перитоните // *Вестник хирургии им. Грекова*. – 1995. Т. 154, №3.С. 56-60.

70. Antoszewski Z., Kulej I., Wygledowski M et al. Some, aspects of ozone therapy // *Przegl. Lek.* – 1997. Vol. 54. №7-8. – P. 561-564.
71. Ozmen V., Thomas W.O., Healy I.T. et al. Irrigation of the abdominal cavity in the treatment of experimentally induced microbial peritonitis: efficacy of ozonated saline // *American Surgeon.* – 1993. – Vol. 59 №5. – p. 297-303.
72. Белигоцкий Н.Н., Спиридонов М.И., Сероштанов А.И., Трушин А.С. Применение озона для лечения гнойных ран // *Клинич. хирургия.* – 1994. - №5. –С. 52-55.
73. Lohr A., Yratzek I. Bactericidal and parasiticidae effects of an activated air oxidant in a closed aquatic system // *J. Aquatic Aquat Sci* 1984. – 4. – p. 1-8.
74. Белянин И.И., Николаева Г.М., Мартынова Л.П. Влияние растворимого озона на микобактерии туберкулеза и альвеолярные макрофаги при экспериментальном туберкулезе // *Проблемы туберкулеза.* М.: Медицина. – 1997. - №1. –С. 56-59.
75. Куванина Н.А., Пылаева С.И. Изучение адгезивной способности синегнойных бактерий в условиях воздействия на них озонированного физиологического раствора // В кн.: *Нові технології оздоровлення природними та переформованими факторами (фізіотерапія, озонотерапія, курортологія). Матеріали конференції присвяченої 80-річчю ХМАПО та 140-річчю Харківської фізіотерапевтичної школи.* 26-27 листопада 2002, Харків, 2002. – С. 107.
76. Приймак А.А., Калюк А.Н., Киргинцев А.Г. Воздействие озонкислородной смеси на микобактерии туберкулеза и условно-патогенные микроорганизмы // *Проблемы туберкулеза.* М.: Медицина. – 1991. - №4. – С. 7-10.
77. Eberhardt H.Y. The Efficacy of Ozone Therapy as antibiotic // *Ozone in medicine Proceedings of the Eleventh Ozone World Congress.* – San-Francisco – 1993. – p. 18-31.
78. Murakami H., Mizuguchi M., Hattori M. et al. Effect of denture cleaner using ozone against methicillin-resistant staphylococcus aureus and E. coli te phage // *Dent Mater J.* – 2002. – Vol. 21, №1. – p. 53-60.
79. Beck E.Y., Tilkes F. The ozone use in preventive medicine // *10th Ozone World Congress, March 1991.* – Monaco Proceedings. – 1991. - №3. – p. 13-20.

80. Врочинский К.К. Изменчивость кишечной палочки в воде под влиянием озона // Журнал микробиол., эпидемиологии и иммунобиологии. – 1964. - №3. – С. 79-84.
81. De Morini D.M., Abu-Shakra A., Felton C.F. et al. Mutation spectra in salmonella of chlorinated, or ozonated drinkinh water extracts: comparison to MX // Entironmental and molecular Mutagenesis. – 1995. – Vol. 26, №4, p. 270-285.
82. Шахова Н.М. Применение медицинского озона в комплексном лечении острого течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин. Автореф. дис. канд. мед. наук. Иваново, 1996. –С. 17.
83. Пыгарь А.Б. Оценка бактерицидной активности озono-кислородной смеси при комплексном лечении генерализованного пародонтита // Озон в биологии и медицине. Материалы I украинско-русской научно-практич. конференции – Одесса, 2003,С. 112-113.
84. Вокк Р.А., Коган В.Э., Сухарева Н.Н. Активность супероксиддисмутазы у некоторых микроорганизмов после воздействия озоном // Научн. доклады высш. школы Биол. наук. – 1982. - №10. –С. 95-98.
85. Ishizaki K., Sawadaischi O., Miura R. Shinriki N. Effect of ozone on plasmid DNA of Escherichia Coli in situ // Water Res. – Vol. 21(7). – p. 823-828.
86. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е. Озонотерапия в хирургической клинике. – М.: Российск. медиц. академия последипломн. образования, 2001. – 160 с.
87. Жебенко Г.И., Васильев И.Т., Яровая Г.А. и др. Состояние калликреин-кининовой системы и уровня антипротеиназного потенциала при послеоперационном лечении разных форм перитонита // Вопросы медиц. химии. – 1995. – Т. 41 №1,С. 49-53.
88. Rilling S. The basis clinical applications of ozone therapy, Ozonachrichten. – 1985. №4. – p. 7-17.
89. Матус В.К., Прокопова Ж.В., Мельникова А.М., Кириллов В.А. Электронно-микроскопический анализ действия озона на дрожжевые клетки // Цитология, 1982. - №8. –С. 954-957.
90. Мельникова А.М., Матус В.К., Бранец Н.Л. Механизмы стимуляции физиологической активности дрожжевых клеток и клеточные мишени действия озона // Озон в биол. и медицине: Тезисы докладов II Всерос. научно-практ. конференции. Н. Новгород, 1995. –С. 6-7.

91. Мартынова М.А., Матус В.К., Конев С.В. // Озон в биол. и медицине: Тезисы докладов II Всерос. научно-практ. конференции. Н. Новгород, 1995. – С. 7-8.
92. Мельникова А.М., Матус В.К., Баранец Н.А., Конев С.В. // Озон в биол. и медицине: Тезисы докладов II Всерос. научно-практ. конференции. Н. Новгород, 1995. –С. 6-7.
93. Павловская К.М., Павловская О.М. Сучасні аспекти застосування озонотерапії в клініці внутрішніх хвороб // Загальна патолог. та патологічн. фізіологія. Научно-теоретич. журнал м. Луганск. Луганс. державн. мед. університет Т.2 №3, 2007,С. 14-18.
94. Гаврилов В.Б. Трухачева Т.В. Кинетика инактивации микроорганизмов при ограниченной и избыточной подачи O₃ // Озон в биол. и медицине: Тезисы докладов II Всерос. научно-практ. конференции. Н. Новгород, 1995. – с. 5-6.
95. Carpendale M.T., Yriffs J. // Proceeding of the Eleventh ozone world congress. – San-Francisco, 1993.
96. Рикельми П., Франзини М., Вальденасассле Л. Озоно-кислородная терапия: Пер. с итал. – Павиа-Бергамо, 1995 г.
97. Рилинг З., Фибман Р. Практическая озонокислородная терапия. Пер. с нем. – Гейдельберг: Из-во мед. литературы д-ра Эванда Фишера, 1986. – 106 с.
98. Синегуб Г.А., Зайцев В.Я. Озон в медицине: Обзор литературы // Физ. медицина. – 1991. – Т.1,С. 48-49.
99. Корнилова Г.В., Карамов Э.В., Зайцев В.Я. и др. Влияние озона на ВИЧ-инфекцию // Всерос. конф. по озону «Озон в биол. и медицине», I-я: Тезисы докладов. - Н. Новгород, 1991. –С. 32.
100. Snyder J.E., Chang P.W. Relative Resistance of Eight Human Enteric Viruses to Ozonation in Saugatucket River Water // Aquatic Applications of Ozone Proceedings JOA. – Boston. – 1974.
101. Зайцев В.Т., Бойко В.В., Брусницина М.П. и др. Применение озонбилиосорбции в комплексе лечебных мероприятий у больных с холангитом на почве холедохометиаза // Тез. докл. научно-практ. конференции хирургов Украины «Гнойно-септические осложнения в неотложной хирургии». – Харьков. – 1995. –С. 142-144.
102. Lacroix Y., Lambre C. Ozone and the immune system // Rev. Mal. Respir. – Mc. Yraw-Hill, 1996. – 637 p.

103. Schierhom K., Zhang M., Matthias C., Kunkel Y. Influence of ozone and nitrogen dioxide on histamine and interleukin formation in a human nasal mucosa culture system // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* -1999. – Vol. 20, №5. – P. 1013-1019.
104. Bocci V., Paulesu L., Stades on the biological effects of ozon: Indication of interferon on human leicocytes // *Heematologic.* – 1990. – 75. P. 510-515.
105. Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone // *Areapprais 1. – Int. – Med. – Res.* – 1994. – 5,6 - №22(3). – P. 131-144.
106. Л.И. Ильницкая. Озонотерапия: Современное состояние проблемы и перспективы использования в фтизиатрии и пульмонологии // *Практична медицина.* – 2007, №4 (том XIII) С. 86-90.
107. Зуев Б.М., Побединский Н.М., Джибладзе Т.А. Озонотерапия в гинекологии // *Акушерство и гинекология.* – 1998. - №3. –С. 3-5.
108. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Озонотерапия (внутренние болезни): Пособие. – Н. Новгород, 1999. – 55 с.
109. Bocci V., Luzzi E., Corradeschi F., Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone: 5 Evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers receiving ambulatory autohaemotherapy // *Biotherapy.* – 1994. – Vol. 7. – p. 83-90.
110. Margalit M., Attias E., Attitas D., Elstein D., Zimran A., Matzner V. Effect of ozone on neutrophie function in vitro. // *Clin. Lab. Haematol.* – 2001. – Vol. 23, №4. – P. 243-247.
111. Mochitate K., Miura T. Metabolic enhancement and increase of alveolar macrophages induced by ozone // *Environ. Res.* – 1989. – Vol. 49 №1. – P. 79-92.
112. Wolff H. *Das Medizinische Ozon* // Heidelberg, VFM Publications, 1979
113. Bocci V., Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone: J. Induction of interferon gamma on human leucocytes // *Haematologia* – 1990. Vol. 75 – p. 510-515.
114. Bocci V., Valacchi Y., Corradeschi F., Silvestri S. Studies on the biological effects of ozone: 6. Production of transfor-treatment // *J. of Biological and Homeostatis Agents.* – 1998. – Vol. 12 №3. – p. 67-75.
115. Mc. Kinney W.I., Iaskot R.H., Richards I.H., Costa D.L., Dreher K.L. Cytokine mediation of ozone-induced pulmonary adaptation // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1998. – Vol. 18, №5. – P. 696-705.

116. Zhao Q., Simpson L.Y., Driscoll K.E., Leikauf Y.D. Chemokine regulation of ozone-induced neutrophil and monocyte inflammation // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, №1 Pt.1. – P. 139-146.
117. Bocci V., Valacchi Y., Rossi D. et al. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets // *Platelets.* – 1999. – Vol. 10. – P. 110-116.
118. Bocci V. Ozonotherapy as a complementary medical approach. Where are we and Where do we need to go? // *International ozone symposium 21 and 22 October 1999, Basel, 1999.* P. 353-368.
119. Valacchi Y., Bocci V.Y. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets // *Mediators of Inflammation.* – 1999. – Vol. 8. – P. 205-209.
120. Paulesu L., Luzzi E., Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 2. Induction of tumor necrosis factor (TNF- α) on human leucocytes // *Lymphokine and cytokine research.* – 1991. – Vol. 10, №5. – P. 409-412.
121. Bocci V., Valacchi Y., Corradeschi F. et al. Studies on the biological effects of ozone: 7. generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 1998. – Vol. 12 №3. – P. 67-75.
122. Bocci V., Valacchi Y., Corradeschi F., Fanetti Y. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production // *Mediators of Inflammation.* – 1998. – Vol. 7. – p. 313-317.
123. Haddad E.B. et al. Ozone induction of cytokine-induced neutrophil chemotractant and nuclear factor- κ B in rat lung: inhibition by corticosteroids // *Fed Env Biochem Soc Letters.* – 1996. – Vol. 379. – p. 265-268.
124. Александров О.В., Стручков П.В., Зубкова А.В. Озонотерапия в клинике внутренних болезней // *Российск. мед. журнал.* – 2002 - №3. –С. 47-49.
125. Мирзоян Ж.В. Применение O_3 в акушерско-гинекологической практике // *Акушерство и гинекология.* – 2000. - №5. –С. 45-47.
126. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today // *J. Biol. Regulat Homeost Agent.* – 1996. – Vol. 10. – p. 31-53.
127. Bocci V., Luzzi E., Corradeschi F. et al. Studies on the biological effects of ozone: 3. An attempt to define conditions for optimal induction of cytokines // *Lymphokine Cytokine Res.* – 1993. – Vol. 12. – p. 121-126.

128. Cardile V., Iang X., Russo A. et al. Effects of ozone vitro // Cell Biology and Toxycology. – 1995. – Vol. 11, №1. – p. 11-21.
129. Coppola L., Yiunta R., Verrazzo Y. et al. Influence of ozone on hemoglobin oxygen affinity in type-2 diabetic patients with peripheral vascular disease: in vitro studies // Diabetes et Metabolizme. – 1995. – Vol. 21, №4. – P. 252-255.
130. Romero Valdes A., Menendes Cepero S., Yomes Moraleda M., Yey Pozo I. Ozone therapy in the advanced stages of arteriosclerosis. // Angiologia. – 1993. – Vol. 45, №4. – P. 146-148.
131. Чуев П.В., Иванченко С.А., Владыка А.С. Внутриклеточные механизмы лечебного действия озона при критических состояниях // Лікарська справа. – 1998. - №6. –С. 27-30.
132. Yoldstein B.D., Balchum O.I. Effect of ozone on lipid peroxidation in the red blood cell // Proc soc Exp Biol Med. – 1967. – Vol. 126. – p. 356-359.
133. Hernandez F., Menendaz S., Wong R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy // Free Radical Biology and Medicine. – 1995. – Vol. 19, №1. – p. 115-119.
134. Paralta C., Leon O.S., Xaus C. et al. Protective effect of ozone treatment on the injury associated with hepatic ischemia-reperfusion antioxidant-prooxidant balance // Free. Radic. Res. – 1999. – Vol. 31, №3. – p. 191-196.
135. Rokitansky O. Clinical consideration and biochemistry of ozone therapy // Hospitalis. – 1982. – Vol. 52. – P. 643-647.
136. Yong H. Ir., Wong R., Sarma R.I. et al. Cardiovascular effects of ozone exposure in human volunteers // Am. J. Respir. Crit Care Med. – 1998. – Vol. 158, №2. – P. 538-546.
137. Никольский В.О., Бояринова Л.В., Бояринов Г.А. Влияние O₃ на функциональный элемент селезенки при длительном искусственном кровообращении // Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині. Збір. наук. робіт Першої міжнародної науково-практич. конференції, присвяченої 10-річчю Незалежності України. 21-22 травня 2001 – Харків, 2001, С. 15-16.

138. Prohorova S., Patel N., Laskin D.I. Regulation of alveolar macrophage and type II cell DNA synthesis: effects of ozone inhalation // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275, №6. – P. 1200-1207.
139. Shiratori R., Kaneco V., Vamamoto V. et al. Can ozone administration activate the tissue metabolism? – A study on brain metabolism during hypoxia // *Masui – Japanese J. of Anesthesiology.* – 1993. Vol. 42, №1. – P. 2-6.
140. Bocci V. Does ozone therapy normalize the therapy redox balance? Implications for therapy of human immunodeficiency virus infection and several other diseases // *Medical Hypotheses.* – 1996. – Vol. 46, №2. – P. 150-154.
141. И. Кошелева, Н. Исаева, С. Урецкий. Любите ли Вы озон. *Здоровье*, №5, 2007, С. 10-12.
142. Chow C.K., Tappel A.L., Activities of pentose ozone-exposed rats // *Arch Environ Health.* – 1973. – Vol. 26. – p. 205-208.
143. Verrazzo Y., Coppola L., Luongo C. et al. Hyperbaric oxygen oxygen-ozone therapy, and theologic parameters of blood in patient with peripheral occlusive arterial disease // *Undersae and Hyperbaric Medicine.* – 1995. – Vol. 22, №1. – P. 17-22.
144. Matsuno H., Miura T., Shinriki N. The effect of ozone on Platellet Activation // *13th Ozone World Congress Proceedings.* – Kyoto – 1997. – p. 11-19.
145. Адамян А.А., Кашперовский Ю.П. Морфологическое изучение печеночной паренхимы в зоне раны подвергнутой флаторному озоновому гемостазу в эксперименте // В кн: Тез. докл. III Всерос. научно-практ. конференции «Озон и методы эффективной терапии в медицине». – Н. Новгород. – 1998. –С. 31-33.
146. Кашперовский Ю.П., Адамян А.А., Макаров В.А., Глянцев С.П., Жуков В.А. Изучение кровоостанавливающих свойств газообразного озона // *Бюллетень эксперим. биологии и медицины.* – 1995. - №7. –С. 62-65.
147. Дмитриев Т.М., Спиридонов Ю.Л., Муранов А.П., Захарченко М.П. Гигиеническая оценка деозонирования воздуха // *Гигиена и санитария.* – 1985. - №2. –С. 12-14.
148. Mental D. Ozone: An overview of its toxicity in man and animals // *Toxical. And Enuintn. Health.* – 1984. - №13. – P. 183-204.

149. Basha M.A., Yross K.B., Ywizdala C.I. et al Bronchovellar lavage neutrophilia in asthmatic and healthy volunteers after controlled exposure to ozone and filtered purified air // *Chest*. – 1994. – Vol. 106, №6. – P. 1757-1765.
150. Schierhorn K., Zhang M., Racym., Kunkel Y. Ozone – induced augmentation of eicosanoid metabolism in human nasal mucosa in vitro // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 1997. – Vol. 113, №1-3. – P. 312-315.
151. Pryor W.A. Mechanisms of radical formation from reactions of ozone with target molecules in lungs // *Free Radic Biol Med*. – 1994. – Vol. 17. – P. 451-456.
152. Jacobs M.-Th. Untersuchung über zwischenfälle und typische komplikationen in der ozon-sauerstoff therapie // *Ozonachrichten*. – 1982. – Vol. 1. – p.5.
153. Jimenez I., Agüter Y., Moro E.L. et al. The use of ozone in medicine. Casuistical analysis. // *Ozone-News*. – 1997. – Vol. 25, №4, p. 42.
154. Xineg H., Hu X., Liu H., Li Y. Study on DNA oxidative damage of O₃ aging model in mice // *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2001. – Vol. 32, №2. – P. 229-231.
155. Rilling S., Viebahn R. The use of ozone in Medicine // New York: Hong, 1987.
156. Oepan I., Eisenmenger W., Schmitt H., Maroske D. Advantages and risks of ozone therapy // *Offente Yesundheitswes*. – 1983. – Vol. 45, №7. – P. 323-326.
157. Конторщикова К.Н., Ефременко Ю.Р., Окрут И.Е. Дозозависимый эффект озона на протеолитические системы организма. // В кн: «Озон и методы эффективной терапии в медицине. IV Всерос. научно-практ. конференция». – Н. Новгород. – 2000. – С. 24-25.
158. Mc. Donnal W., Horstman D. Abdul-Salaam S., House D. Reproducibility of individual responses to ozone exposure // *Am. Rev. Respir. Det*. – 1985. – Vol. 31 №1. – P. 36-40.
159. Белянис И.И., Абдуллаев Р.Ю. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови при использовании растворенного О₃ в комплексном лечении туберкулеза легких // *Проблемы туберкулеза*, 2000, №3, С. 41-44.
160. Ефременко Ю.Р. Состояние системы протеолиза в условиях окислительных воздействий на организм. Н. Новгород, 2001, 120 с.

161. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Озонотерапия. Внутренние болезни. Н.Новгород, 1999, 120 с.
162. Белянин И.И. Воздействие озонирования крови на течение прогрессирующего туберкулеза легких, сочетающегося с сахарным диабетом. // Тер. архив, 1997, №11, С. 44-48.
163. Белянин И.И., Мартынова Л.П., Шмелев Е.И. Изменение устойчивости к изониазиду и рифампицину полирезистентного штамма микобактерии туберкулеза после обработки растворенным озоном. // Пробл. туберкулеза, 2002, №1, С. 46-48.
164. Winkler J.M., Vallancien B. Immunomodulating an acquired sysimmunity of viral origin. In man: Proceedings of the Ninth Ozone World Congress, New-York, 1984, p. 77-79.
165. Х.Б. Бабаев. Патогенические эффекты озонкислородной терапии. Харківська хірург. школа №3(26) 2007.С. 57-61.
166. Зеленков Д.М. Влияние озонированного физиологического раствора и гутимидина на морфометаболические изменения в печени и почках при длительном искусственном кровообращении. Автореф. дисс. к.м.н., – 1988. – С. 14-16.
167. Л.В. Львова. Врачующий газ // Провизор №18, 2003, С. 17-20.
168. Патент РФ №2020945 от 1986 г. Конторщикова К.Н., Перетяжная С.П., Бояринова Т.А. и др.
169. В.В. Макиенко. Возможности применения методов озонотерапии в хирургии и комбустиологии // Вестник неотложн. и восстановит. медицины. Т.3 №3, 2002, Донецкий гос. университет им. М. Горького, С. 57-59.
170. Бойко В.В., Райимов Г.Н., Гниденко Ю.П. Бактерицидный эффект лаважа брюшной полости с использованием озонированных растворов при желчном перитоните // Клинич. хирургия. – 1996. - №2,3. –С. 10-11.
171. Велигоцкий Н.Н., Марков И.Н., Мумладзе Р.Б. и др. Применение озона для лечения гнойных ран // Клинич. хирургия. – 1994. - №5. –С. 52-55.
172. Мирошин С.И. Применение озона при оказании помощи раненым и пострадавшим с боевыми повреждениями // Нижегородский мед. журн. – 1995. - №4. С. 56-58.

173. Гасанов Т.М., Заяц Т.Л., Пучкова Л.С. Местная озонотерапия и лечение обожженных в абактериальной среде как метод подготовки ран к ранней аутодермопластике // Ожоги: Тез. докладов VIII научн. конференции. – С. Петербург. – 1995. –С. 47-48.
174. Султанбиев Т.Ж., Бекмуратов А.Я. Стимуляция регенераторных процессов в ожоговых ранах с помощью озона // Матер. 5 междунар. конгресса «Раны, ожоги, повязки». – Тель-Авив. – 1998. –С. 74.
175. Конторщикова К.Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии // Мат. 1-й междунар. научно-практич. конференции «Местное и парентеральное использование озонотерапии в медицине». – Харьков. – 2001. С. 13-16.
176. Autoszewski J., Kulej I., Wyyledowski M. et al. Some aspects of ozone therapy // *Przegl. Lek.* – 1997. Vol. 54, №7-8. P. 561-564.
177. Hoffer E., Baum Y., Inore H. et al. Adgesion molecules of blood polymorphonuclear leykocytes and alveolar macrophages in rets: modulation by exposure to ozone // *Hum. Exp. Toxicol.* – 1999. – Vol. 18, №9. – P. 547-551.
178. Lee K., Vallarino I., Dumyahn T. et al. Ozone decay rates in residences // *J. Air. Waste Manad Assoc.* – 1999. – Vol. 49 №10. – P. 1238-1244.
179. Основы колопроктологии / Под. Ред. академика РАМН, профессора Воробьёва Г. И. – Ростов н/Д: изд – во «Феникс», 2001. – 416с.
180. Снигоренко А.С. Технологии озонотерапии в лечении гнойных и огнестрельных ран / А.С. Снигоренко, С.В. Семенов, В.Н. Мормышев // Интенсивная терапия и профилактика хирургических инфекций: 4-я Всеармейская международная конференция.– Москва, 2004.- С.120.
181. Белокуров Ю.Н., Молодкин В.М. Озонотерапия гнойных ран //Озон в биологии и медицине. – Нижний Новгород, 1995. – С. 29-30.
182. Зайцев В.Т., Бойко В.В., Паев Б.И. Применение озона и озонирование бактерицидных средств в лечении гнойных заболеваний мягких тканей // Тез. докл. Международной конференции. Раны и раневая инфекция. Москва, 12-13 октября, 1993. – С. 12-13.
183. Лазарева Е.Б., Спиридонова Т.Г., Васина Т.А. Сравнительное изучение бактерицидных свойств различных озонированных растворов // Тез. докл. 2-й

Всерос. научно-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». 1995. Н.Новгород. – С. 9.

184. Гречко В.Н. Применение газообразного озона и озонированного раствора при лечении огнестрельных ран мягких тканей в эксперименте // Тезисы докладов VI Съезда травматологов и ортопедов России. Н.Новгород, 1997. – С. 296.

185. Королёв Д.В. Влияние озона на микрофлору ран у больных с синдромом диабетической стопы / Д.В. Королёв, М.В. Кожухов // Материалы VI Всеармейской международной научно-практической конференции «Инфекции в хирургии мирного и военного времени», г. Москва, 2006 г. – С. 10-11.

186. Королёв Д.В. Экспериментальное обоснование влияния комбинированного применения озонотерапии и магнитно-инфракрасно-лазерного излучения на репаративные процессы в длительно заживающих ранах / Д.В. Королёв, М.В. Кожухов // Материалы I Всероссийской конференции молодых учёных г. Воронеж, 2007 г. – С. 205-207.

187. Гречко В.Н. использование озона и озонированных растворов в лечении гнойных ран / В.Н. Гречко, А.В. Воробьёв, И.В. Подушкина // Материалы научно-практической конференции ППС ВМИФС РФ 1998, Н.Новгород. – С. 94.

188. Гречко В.Н. Влияние газообразного озона на микрофлору гнойных ран / В.Н. Гречко, Г.Г. Матвеева, И.Л. Сорокина // Сборник докладов научно-практической конференции хирургов Горьковской железной дороги, Н. Новгород, 1998. – С. 17-18.

189. Снигоренко А.С. Озонотерапия в комплексном лечении острого парапроктита / А.С. Снигоренко, В.Н. Мормышев // Интенсивная терапия и профилактика хирургических инфекций: 4-я Всеармейская международная конференция.– Москва, 2004.– С. 120-121.

190. Снигоренко А.С. Опыт лечения острого парапроктита озоном / А.С. Снигоренко, С.В. Семенов, В.Н. Мормышев // Новые методы диагностики и лечения: Сборник научных работ.– Москва, 2004.– С. 98-99.

191. Ханевич М.Д. Применение масла «озонид» в комплексном лечении острого парапроктита/ М. Д. Ханевич , Б.П Кудрявцев., Е.М. Фоминых, В.Н.

Мормышев //Достижения и проблемы современной клинической и экспериментальной хирургии: Материалы конференции хирургов России.– Тверь, 2004.– С. 285-286.

192. Снигоренко А.С. Озонотерапия в лечении заболеваний аноректальной области / А.С. Снигоренко, С.В. Семенов, В.Н. Мормышев // Достижения и проблемы современной клинической и экспериментальной хирургии: Материалы конференции хирургов России.– Тверь, 2004.– С. 280-281.

193. Снигоренко А.С. Озонотерапия острого парапроктита/ А.С. Снигоренко, С.В. Семенов, В.Н. Мормышев // Нижегородский медицинский журнал – 2005.- Приложение «Озонотерапия».– С. 156.

194. Кудрявцев Б.П. Опыт применения масла «озонид» в местном лечении острого парапроктита / Б.П. Кудрявцев, А.С. Снигоренко, В.Н. Мормышев //Нижегородский медицинский журнал – 2005.– Приложение «Озонотерапия».– С. 156-157.

195. Снигоренко А.С. Озонотерапия в лечении гнойных ран / А.С. Снигоренко, С.В. Семенов, В.Н. Мормышев // Нижегородский медицинский журнал – 2005.– Приложение «Озонотерапия».– С. 171.

196. Кудрявцев Б.П. Применение масла «озонид» для лечения послеоперационных ран, у больных острым парапроктитом / Б.П. Кудрявцев, А.В. Сахаров, А.С. Снигоренко // Инфекции в хирургии.– 2005.– Приложение: современные проблемы терапии хирургических инфекций. – С.52.

197. Мормышев В.Н. Опыт лечения острого парапроктита озоном / В.Н. Мормышев, А.К. Мартынов, А.В. Сахаров // Инфекции в хирургии мирного и военного времени: Сборник материалов 6-й всеармейской международной конференции. – Москва, 2006.– С.71-72.

198. Malanchuk V., Korpchak A., Dovbysh N. (1999) Ozonotherapy in prevenuon of inflammatory complications ofjow fractures 2nd cgress of the polish association for oral and maxillofacial surgery. Cracow.

199. Sandhaus S. (1968) Hydrozotomy: a therapeutie method using ozone. SSO Schweiz Monatsscher Zahnheiled, 78(6): 620-623.

200. Лукина Л.М., Косюга С.Ю. (1998). Изменение количественного состава микробной флоры зубного налета при интенсификации гигиены полости рта. *Стоматология*, 77(6):С. 7-8.
201. Sandhaus S. (1965) Ozone therapy in odontostomatology, *esnals. Rew. Belge. Med. Dent.*, 20(6): 633-646.
202. Haimovici A., Yacatusu S., Irjicianu A., Joan E. (1970). Ozone in endodontic therapy. *Stomatologia (Bucur)*, 17(4): 303-307.
203. Brauner A.W. (1991). Ozone application in periodontology. 10th ozone World congress. March. 1991. Monaco Proceedings, 1(3): 55-63.
204. Sorokina S., Lukinych J. (1997) Ozone therapy asa part ofa complex treatmen ofa paradontium disease. *Ozone-News*. 25(4):47.
205. Чупурнова И.Н. (1996). Остеопластика и озонотерапия в лечении генерализованного пародонта тяжелой степени. *Стоматология*, спецвыпуск, С. 90-91.
206. Дурнова Н.А., Дубова Н.Г. (1998) Состояние антиоксидантной активности полости рта у больных с периоститами челюстей при использовании озона. В кн.: *Озон и методы эффективной терапии в медицине. Тез. докл. III Всерос. науч.-практ. конфер. Новый Новгород*, С. 97-98.
207. Шупаков В.В., Смирнов С.Н. (1998) Иммунокоррекция с помощью озонотерапии при лечении вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области. В кн.: *Озон и методы эффективной терапии в медицине. Тез. докл. III Всерос. науч.-практ. конфер. Новый Новгород*, С. 94-95.
208. Белигоцкий Н.Н., Спиридонов М.И., Сероштанов А.И., Трушин А.С. (1994). Применение озона для лечения гнойных ран // *Клин. хирургия*, №5, С. 52-55.
209. Маланчук В.А., Кузьмичев А.И., Копчак А.В., Довбыш В.А., Крыжановский В.И. (1998). Регенерация костной ткани нижней челюсти у крыс под воздействием малых концентраций озона. В кн.: *Озон и методы эффективной терапии в медицине. Тез. докл. III Всерос. науч.-практ. конфер. Новый Новгород*, С. 21.
210. Маланчук В.О., Циделко В.Д., Кузьмичев А.И., Крыжановский В.И., Довбыш Н.О., Копчак А.В. (1998). Застосування низьких концентрацій озону

при переломах нижней челюсти. В кн.: Электроника и связь. Материалы международного науч.-тех. конфер. «Проблемы физич. и биомедиц. электроники», Київ, С. 506-508.

211. Malanchuk V., Korchak A., Dovbysh N. (1999) Ozonotherapy in prevention of inflammatory complications of jaw fractures. 2nd Congress of the Polish association for oral and maxillofacial surgery. Cracow.

212. Cruz O., Menende S., Martinez M.E., et al. (1997) Application of ozonized oil in the treatment of alveolitis. Ozone-News, 25(4):47.

213. Vienbahn-Hansler R., (1991). Ozone therapy – the underlying therapeutical concept and models of efficacy. Erfahrungshei.

214. Щербак Т.Г., Конторщикова К.Н., Романов В.С., Снопина Л.Б., Гончарова Т.А. (1998). Противоопухолевый эффект озона в условиях экспериментального онкогенеза. В кн.: Озон и методы эффективной терапии в медицине. Тез. докл. III Всерос. науч.-практ. конфер. Новый Новгород, С. 23-24.

215. Русова М.Р. Применение озона в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. Научно-практ. журнал, Москва. – 2003. - №4. – С. 4-7.

216. Андикьям В.М., Волощук И.Н., Ковганко П.А., Клементе Х.М. Морфофункциональные изменения плаценты после озонотерапии // Бюллетень эксперимент. биологии и медицины. – 2000. – Том 130 №7. – С. 117-120.

217. Качалина Т.С., Гречканев Г.О. Опыт использования озонотерапии в комплексном лечении невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 2001. - №3. – С. 25-29.

218. Иванченко С.А. Коррекция дисбаланса в системе антиоксидантной защиты организма больных с тяжелым гестозом. // Лікарська справа. – 1999. - №5. – С. 113-116.

219. Озон в биологии и медицине: Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород. 1995. – 20 с.

220. Гречканев Г.О., Качалина Т.С., Конторщикова К.Н. // Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород. 1995. – С. 68.

221. Зуев В.М., Побединский Н.М., Джибладзе Т.А. и др. // Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород. 1995. – С. 64.
222. Шакутина М.Г. // Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород. 1995. – с. 67.
223. Шакутина М.Г. // Нижегород. мед. журн. – 1995. - №2-3. – с. 16-18.
224. Shacutina M.Y., Dobrotina A.F., Perechein A.V. // Rev. Franc. Yynecol. Obstet. – 1995. - №8. – P. 582-586.
225. Шакутина М.Г., Перешеин А.В. Современные взгляды на патогенез анемии при беременности. Н. Новгород, 1995.
226. Шахова Н.М., Качалина Т.С. // Озон в биологии и медицине.Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. – Н. Новгород. 1995. – С. 59.
227. Качалина Т.С. // Озон в биологии и медицине.Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. – Н. Новгород. 1995. – С. 65.
228. Качалина Т.С., Конторщикова К.Н., Усачева О.Н., Окрут И.Е. // Озон в биологии и медицине.Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. – Н. Новгород. 1995. – С. 66.
229. Качалина Т.С., Усачева О.Н., Кубышева И.И. // Озон в биологии и медицине.Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. – Н. Новгород. 1995. –С. 66.
230. Джибладзе Т.А. Комплексное лечение заболеваний репродуктивной системы у женщин, вызванных вирусом папилломы человека, с использованием лазерного излучения и озонотерапии: Дис... канд.мед.наук. – М., 1994.
231. Зуев В.М. Воспалительные заболевания и доброкачественные новообразования органов репродуктивной системы – проблемы этиологии, патогенеза, клиники и лечения. Дис. д-ра мед.наук. – М. 1998г.
232. Муравьев А.В. Озонотерапия гнойных ран и трофических язв. Дис...канд.мед.наук. – Ярославль, 1992г.
233. Трухачева Т.В., Гаврилина В.Б., Малама Г.А., Астанов В.А. // Микробиология. – 1992. – т.61.№4. – С. 660-665.
234. Зуев В.М., Джибладзе Т.А., Симонова А.В., Красников Д.Г. // Озон в биологии и медицине.Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. – Н. Новгород. 1995. – С. 62.




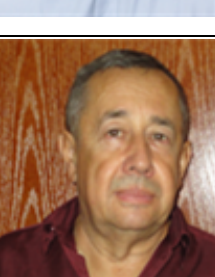
235. Ботвин М.А., Побединский Н.М., Зуев В.М. и др. // Озон в биологии и медицине.Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. – Н. Новгород. 1995. –С. 61.
236. Ищенко А.И., Бабурина И.П., Ботвин М.А., Зуев В.М., Джибладзе Т.А. // Озон в биологии и медицине.Тез. докл. 2-й Всерос. научн-практ. конф. – Н. Новгород. 1995. – С. 61.
237. В. Лунин, П. Морозов, И. Кошелева. Исцеляющий озон. // Наука в России №4, 2006, с. 17-21. Учредитель Российская академия.
238. И. Литус. Озонотерапия «за» и «против» // Косметолог №6(20) 2006 г., Киев. – С. 48-49.
239. Застосування озонотерапії в комплексному лікуванні опечених(методичні рекомендації) Київ; Міністерство охорони здоров'я України. Український центр наукової медичної інформації і патентно- ліцензійної роботи, 2005. – С.7-8.
240. Методики озонотерапії (методичні рекомендації). – Київ; Міністерство охорони здоров'я України. Український центр наукової медичної інформації і патентно- ліцензійної роботи, 2001. – 23 с.
241. Султанбаев Т.Ж., Бекмуратов А.Я. Стимуляция регенераторных процессов в ожоговых ранах с помощью озона. // Материалы 5 международного конгресса "Раны, ожоги, повязки."– Тель-Авив, 1998.–С.74.
242. Идов И.З. Аспекты применения озона в медицине: Обзор литературы. // Анест. и реаниматология. – 1997. – №1. – с.90-91.
243. Тондій Л. Д., Ганічев В.В., Козін Ю.І. Основні принципи та методи озонотерапії в медицині. Навчальний посібник. - Харків: Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. Українська асоціація озонотерапевтів і виробників медобладнання. – 2001. – 104с.
244. Зайцев В.Т., Бойко В.В., Тарабан И.А. и др. Применение озона и озонированных растворов в комплексном лечении гнойных ран и профилактика нагноений. II Мат.V международного конгресса "Раны, ожоги, повязки",Тель-Авив,1998.– С.19.
245. Вилков С.А., Пылаева С.И., Костина О.Н. и др. Парентеральная озонотерапия в лечении пневмоний у тяжелообожженных // Мат. 5-й Всероссийской науч,- практ. конф. "Озон в биологии и медицине". – Н.Новгород, 2003. –С. 235-236.

246. Перетягин С.П., Жегалов В.А., Стручков А.А. и др. Опыт комбинированного применения озono- и аэроионотерапии ожоговых ран. // Международ. конференция "Комбустиология на рубеже веков". –М., 2000. – С.126.
247. Шевелев И.И., Лакатош К.О., Гречихин О.В. Использование озонотерапии в лечении больных с обширными ожогами. // Международ. конференция "Комбустиология на рубеже веков". – М., 2000.– С.90.
248. Сологуб В.К., Гасанов Т.М., Яковлев В.П. и др. Применение местной озонотерапии в лечении инфицированных ожогов. // Тез. Докл. 6-й Респ. Научной конференции " Патогенез и лечение термических поражений и их последствий у детей". – Харьков, 1988. – С. 210 -211.
249. Герасимова Л.И., Артемова В.В., Шахламов М.В., Спиридонова Т.Г. Клиническая оценка местного применения озонотерапии при ожогах конечностей // Мат. 6-й респуб. Науч.-практ. конф. по проблеме термических повреждений. - Горький, 1990. – С.110-112.
250. Герасимова Л.И., Спиридонова Т.Г. Локальная озono-кислородная терапия в комплексном лечении ожогов дистальных отделов конечностей. - М., 1994.– 11 с.
251. Лапшин В. В., Давиденко В. Б., Вьюн В. В., Махер А. А. Юсеф. Профилактика и лечение послеоперационного пиелонефрита при хирургической коррекции гидронефроза у детей // Врачебная практика. – 2001. – № 2. – С. 91-93.
252. Волосовец А. П., Кривоустов С. П. Антибактериальная терапия инфекций мочевой системы у детей. Лекции для врачей. – Киев, 2003. – 340 с.
253. Тондїй Л. Д., Ганїчев В. В., Козїн Ю. І. Основні принципи та методи озонотерапїї в медицині. Навчальний посїбник. – Харків, 2001. – 116 с.
254. Лапшин В. В., Давиденко В. Б., Вьюн В. В., Махер А. А. Юсеф. Лечение пиелонефрита у детей в практике уролога: реалии, проблемы, перспективы // Врачебная практика. – 2004. – № 2. – С. 62-67.
255. В.М. Кожинов, И.В. Кожинов. Озонирование воды. М. Стройиздат., 1973 г, 160 с.

256. Псахис Б.И., Псахис И.Б., Войтенко А.М. Озоновая обработка питьевой воды. // Актуальные проблемы транспортной медицины №2 (8), 2007, с. 55-61.
257. А.К. Запольский, Н.А. Меликова-Клименко, И.Н. Астремин, М.Г. Брик, П.И. Гвоздяк, Т.В. Князькова. Физико-химические основы технологии очищения сточных вод // Киев «Либра» 2000 г. – С. 6-9.
258. Кожинов В.Ф. Установки для озонирования воды. М. Стройиздат., 1968 г.
259. Кожинов В.Ф. Озонирование воды «Городское хозяйство Москвы», 1970, №7.
260. Yomella C. Le traitement des laux par lozone – “Extract du mensuel du centre Belge d’etude et de documentation les laux, 287, oct., 1967.
261. Вахлер Б.Л. Озонирование воды канала Северный Донец-Донбасс для питьевых целей. М., Стройиздат, 1965.
262. Габович Р.Д., Врочинский К.К., Сучков Б.П. Гигиенические вопросы озонирования воды. В сб.: «Всесоюзн. Научн. Конференция по вопросам гигиены воды и санитарн. Охраны водоемов». М., изд. «Министерство здравоохранения», 1963.
263. Богданова Т.П., Губарь М.А. Озон как средство обеззараживания воды от бактериальных спор. В сб.: Доклады на I Всесоюзной межвузовской конференции по озону. М. изд. МГУ, 1960 г.
264. Г.П. Зарубин, Ю.В. Новиков. Современные методы очистки и обеззараживания питьевой воды. М. «Медицина», 1976. С. 113-114.
265. Steinhardt. Stadtehygiene, 15, 1956.
266. Naumann E. «Das Gas und Wasserfach», 1952, №4, p. 81.
267. Луи Коэн, Клод Аннун и Кирилл Гомелла. Обеззараживание озоном вируса полиомиелита, присутствующего в воде. В инф. сб.: «Франция» №1. Париж, 1969 г.
268. Кульский Л.А., Шевченко М.А. Озонирование воды для хозяйственно-питьевых целей. «Водоснабжение и санитарная техника», 1960, №3.
269. А. Белевцев, В. Жаворонкова. Применение озона в технологиях обработки воды // Aqua-Терм, водоснабжение и водоподготовка, 2010, №4, с. 40-43. г. Киев.

270. О.О. Слипченко «Дослідження щодо виділення органічних речовин з питної води озонуванням та фільтруванням» // Вісник Державн. академії житлово-комунального господарства, 2009, №1., с. 49-52, м. Київ.
271. Гончарук В.В., Потапенко Н.Г. Современное состояние проблемы обеззараживания воды. Химия и технология воды. – 1998, т. 20, №2. – С. 190-213.
272. Долина Л.Ф. Новые методы и оборудование для обеззараживания сточных и природных вод. г. Днепропетровск. Из-во «Континент», 2003 г, С. 37-63.
273. Яковлев С.В., Воронов Ю.В. Водоотведение и очистка сточных вод. М.: АСВ, 2002, С. 9-11.
274. Б.А. Вахлер. Озонирование воды канала Северный Донец-Донбасс воды канала для питьевых целей. М.: Из-во литературы по строительству, 1965. С. 46-59.
275. Dickerman I.M., Castraberti P.D. and Fuller I.E., “Journal New England Water Works Association”, 1, 11, 1954.
276. Фрог Б.Н., Левченко А.П. Водоподготовка. – М.: Изд-во МГУ, 1996 – 680 с.
277. Технические указания по применению озона для обработки природных вод. Киев, 1976 г. Научно-исслед. и конструкторско-технолог. институт городского хозяйства. С. 24-34.
278. Пуассон А., Чепурнов А.В., Щепетильников В.П. Озонаторное оборудование четвертого поколения фирмы «Озония». // Водоснабжения и сантехника. – 2000. – №1 – С. 29-32.
279. Recknow D.A., Singer P.C. Chlorination by products in drinking water from formation potentials to finished water concentration. J. AWWA. 1990 – 82, №4. – p. 173-180.
280. Шалашова Е.С. Применение озона для очистки воды. // Жилищное хозяйство, 1960, №6.
281. С.Н. Бурсова, П.Ф. Кандзас, А.И. Тринко. Применение озона для очистки промышленных сточных вод. М.: Из-во Научно-исслед. институт и технико-экономич. исследований (НИИТЭХИМ), 1977 г., С. 1-5.

282. Кандзас П.Ф., Мокина А.А. // Журнал Всес. хим. общества им. Д.И. Менделеева, 1972 г., №2., С. 169-177.
283. Королев А.А., Тихомиров Ю.М., Шкодич П.Е. Сб. «Вопросы профилактики загрязнения окружающей человека среды канцерогенными веществами». Таллин, 1972 г., С. 72-82.
284. Eisenhower Hugh R. Water Res. 1971, 2, №7, 467-472.
285. Eisenhower Hugh R. Water Pollut. Contr. Fed. 1971, 43, №2, 200-208.
286. Лазненко Д.О., Буденный А.П., Конев С.А. Перспективы использования роторных массообменных аппаратов в процессах озонирования сточных вод // Вісник Кременчугського держ. університету ім. Михайла Остроградського вип. 6., ч. 1, 2010 р., С. 169-173.
287. Гончарук В.В., Потапченко Н.Г., Вакуленко В.Ф. Озонирование как метод подготовки питьевой воды: возможные побочные продукты и токсикологическая оценка // Химия и технология воды. – 1995. – Т. 17. №1. – С. 3-33.
288. Королев А.А. и др. // Гигиена и санитария. 1973, №8, С. 6-10.
289. Сватиков В.П. и др. Сб.: «За чистоту и полноводность рек». Воронеж, 1975 г., С. 93-99.
290. Ласков Ю.М., Шеховцев И.М. Сб.: «Труды МИСИ» М.: 1971 г., вып. 87, С. 37-42.
291. Королев А.А., Богданов М.В., Витвицкая Б.Р. // Гигиена и санитария, 1975 г., С. 89-91.
292. Лукиных Н.Н. Очистка сточных вод содержащих синтетические ПАВ. М.: «Стройиздат», 1972 г., с. 89-91.

	<p>ЧЕКМАН ИВАН СЕРГЕЕВИЧ – член-корреспондент НАН и НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца. Научные исследования посвящены общей фармакологии, биохимической и квантовой фармакологии, нанофармакологии.</p>
	<p>СЫРОВАЯ АННА ОЛЕГОВНА – доктор фармацевтических наук, доцент, зав. кафедрой медицинской и биоорганической химии Харьковского национального медицинского университета. Научные исследования посвящены химико-фармацевтическому обоснованию фармакологических свойств композиций, содержащих кофеин, квантовой фармакологии, нанофармакологии.</p>
	<p>МАКАРОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ – кандидат химических наук, доцент кафедры медицинской и биоорганической химии Харьковского национального медицинского университета. Научные исследования посвящены изучению свойств пластмасс, применяемых в стоматологии и хирургии, установлению закономерностей токсикодинамики химических веществ в условиях холодового стресса.</p>
	<p>МАКАРОВ ВИТАЛИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии №1 Харьковского национального медицинского университета. Научные исследования посвящены особенностям хирургического лечения больных с гнойными заболеваниями лёгких и плевры, вопросам неотложной торакальной хирургии, дистанционным оперативным вмешательствам при доброкачественных образованиях грудных желез.</p>
	<p>ЛАПШИН ВЯЧЕСЛАВ ВАСИЛЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и детской анестезиологии Харьковского национального медицинского университета. Круг научных интересов – коррекция врождённых пороков развития у детей, реконструктивная хирургия мочеполовой системы у детей.</p>
	<p>ШАПОВАЛ ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и лабораторной диагностики медицинского факультета Харьковского национального университета им.В.Н.Каразина. Сфера научных интересов – применение нетрадиционных методов лечения в медицинской практике.</p>

**ЧЕКМАН И.С., СЫРОВАЯ А.О., МАКАРОВ В.А.,
МАКАРОВ В.В., ЛАПШИН В.В., ШАПОВАЛ Е. В.**

ОЗОН И ОЗОНОТЕРАПИЯ

Монография

Видавництво «Цифрова друкарня №1»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

серія ДК, №4354 від 06.07.2012 р.



Формат 60x841/16. Папір офсетний.

Друк цифровий. Ум. друк. арк 6,00

Ум. вид. арк 8,64 Тираж 300 екз.

Друк ФЛП Томенко Ю.И.

Адреса: м. Харків, пл. Руднева, 4

тел. 757-93-82