

УДК 615.83:616-006-036.86

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА ОЗОНОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Шаназаров Н.А., ²Лисовская Н.Ю., ²Лисовский Е.В., ³Шакирова А.Ф.¹Медицинский центр управления делами Президента Республики Казахстан, Астана²АО «Республиканский Детский Реабилитационный Центр», Астана³АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», Астана,
e-mail: nasrulla@inbox.ru

В обзоре проведен анализ возможности использования озонотерапии в реабилитации онкологических пациентов. Представлена краткая информация об истории метода озонотерапии, приведены известные факты о механизмах действия озона и особенностях его биологического влияния. Учитывая широкий спектр воздействия озона как природного фактора на организм человека, области клинического применения отличаются значительным разнообразием. В онкологии могут использоваться следующие эффекты воздействия озона: детоксирующий, прооксидантный, иммуномодулирующий, улучшение реологии крови. В обзоре освещены возможности озонотерапии в курации онкологических пациентов, как на этапе лечения, так и в фазе реабилитации.

Ключевые слова: озон, механизмы действия, онкология, реабилитация, показания.

THE CAPABILITY OF OZONOTHERAPY IN REHABILITATION OF ONCOLOGICAL PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

¹Shanazarov N.A., ²Lisovska N.Yu., ²Lisovsky E.V., ³Shakirova A.F.¹Hospital of the Medical Center of the President's Administration of the Republic Kazakhstan, Astana²JSC «Republican Children's Rehabilitation Center», Astana³JSC «National Scientific Center of Oncology and Transplantology», Astana,
e-mail: nasrulla@inbox.ru

The possibility of ozonotherapy in rehabilitation of oncological patients was analyzed in review. The brief information about the history of ozonotherapy was provided; the known facts about the ozone mechanisms of action and particularities of its biological influences were analyzed in the work. Ozone as a native factor has a wide spectrum biological activity in its influence on the human organism. That's why the area of ozone clinical application is characterized by a considerable variety. The follow effects of ozone can be used in oncology: detoxicative, prooxidative, immunomodulative, and desagregative. Capability of ozonotherapy in the treatment and rehabilitation of oncological patients was concisely shown in the review.

Key words: ozon, mechanisms of action, oncology, rehabilitation, indication.

Неутешительная статистика, касающаяся распространенности злокачественных новообразований, сохраняющаяся тенденция к росту заболеваемости опухолями приводит к увеличению количества больных, нуждающихся как в первичном, так и в восстановительном лечении. Поэтому большую медицинскую значимость и социальную важность приобретают проблемы реабилитации и сопутствующей терапии в онкологии. В настоящее время актуальной тенденцией в клинической практике является активное использование реабилитационных мероприятий в комплексе с лечебными методами. Расширение показаний к реабилитации, ее применение при большем перечне заболеваний, приводит к расширению и спектра реабилитационных методик, применяемых в комплексе восстановительного лечения. Помимо давно известных и широко применяемых методов физиотерапии, в

настоящее время развиваются относительно новые методики, которые связаны с использованием природных факторов. Они могут заменить или существенным образом ограничить потребность в лекарственных препаратах, как за счет самостоятельного лечебного эффекта, так и за счет модификации действия лекарственных препаратов, позволяющей существенно снизить их дозировку. Одним из таких методов является озонотерапия, которая обладает широким спектром биологических эффектов и за счет этого может воздействовать на различные стороны и звенья патологического процесса, способствуя регуляции нарушенного гомеостаза и улучшению функционального состояния органов и систем [6].

Озон – это естественный, природный фактор, представляющий собой бесцветный газ с характерным запахом и являющийся активной формой кислорода. Основное ко-

личество природного озона содержится на высоте от 15 до 50 километров над поверхностью Земли – в стратосфере, где он образуется из кислорода под действием жесткого ультрафиолетового излучения. Озон играет ключевую роль для поддержания жизни на земле, существенно влияя на метеорологическую обстановку на планете. Физико-химические свойства озона, а именно то, что озон – мощный окислитель, намного более реакционно-способный, чем двухатомный кислород, и растворим в жидких средах, определяют спектр его биологической активности [7].

Применение озона в лечении различных заболеваний имеет довольно длинную историю, начинающуюся с его открытия голландским физиком Мак Ван Марумом в 1785 году и создания первого генератора озона Nikola Tesla в 1896 году. Вскоре, в 1898 году, был создан первый Институт озонотерапии в Берлине. С тех пор Германия является страной, где широко используется метод озонотерапии и производится современное оборудование для его практического применения [7]. Серьезный прорыв в клиническом использовании озона произошел в период Первой Мировой войны, когда бактерицидные свойства озона широко использовались в лечении инфицированных ран, ожогов, свищей. Перед Второй Мировой войной центр использования медицинского озона переместился в Европу (Швейцария, Италия, Франция, Германия). В каждой из этих стран было несколько институтов, где методом озонотерапии лечились тысячи пациентов ежегодно. В послевоенный период широкие систематические исследования в области озонотерапии проводились в первую очередь в Германии, Италии и на Кубе, когда в повседневной медицинской практике появились стойкие к озону полимерные материалы и удобные для работы озонаторные установки. В 1979 г. было организовано Международное медицинское общество озонотерапевтов (International Ozone Association), объединившее специалистов Германии, Австрии, США, Франции, Италии, Кубы, Японии, которое провело в разных странах более 20 всемирных конгрессов, посвященных применению озона в медицине. В России наиболее мощной школой озонотерапии является Нижне-Новгородская школа, трудами ученых которой внесен значительный вклад в практические разработки схем озонотерапии при

различной патологии. Кроме того, уникальными являются экспериментальные и клинические работы ниже-новгородских исследователей, проливающие свет на механизмы действия озона [2,3,11]. В 2000 году в Харькове был создан «Институт озонотерапии и медоборудования», и впервые в СНГ в 2001 году Украинской ассоциацией озонотерапевтов совместно с Институтом озонотерапии и Харьковской медицинской академией последипломного образования были разработаны и методические рекомендации «Методики озонотерапии» и получено официальное разрешение на применение озонотерапии в медицинской практике [8].

Теоретические аспекты озонотерапии

Несмотря на высокий окислительный потенциал озон обладает высочайшей селективностью, что обусловлено полярным строением молекулы: мгновенно реагируют с озоном соединения, содержащие свободные двойные связи ($-C=C-$). В результате чувствительными к озону оказываются в первую очередь ненасыщенные жирные кислоты, ароматические аминокислоты и пептиды с наличием SH-групп. При внутривенном введении озона основными реагентами являются клеточные мембраны форменных элементов крови (эритроцитов, лимфоцитов, тромбоцитов), клетки сосудистой стенки и плазменные метаболиты. Первичным продуктом взаимодействия молекулы озона с биоорганическими субстратами является молекула первичного озонида, который также нестабилен и распадается с образованием карбоксильного соединения и карбонилоксида, при взаимодействии которых образуется вторичный озонид. Последний при восстановлении распадается с образованием пероксида. И озониды и пероксиды являются сильнейшими окислителями [7].

Спектр биологических эффектов озона

Обладая высокой реактогенной способностью, озон активно вступает в реакции с различными биологическими объектами, в том числе с мембранными структурами клетки, которые выступают в роли основной мишени биологического действия озона на клетку. Описаны следующие эффекты действия озона [7]: бактерицидный, вируцидный; фунгицидный; активация метаболизма за счет повышения активности ферментов; улучшение реологии крови за счет

влияния на систему гомеостаза; оптимизация про- и антиоксидантных систем; противовоспалительный; обезболивающий; детоксицирующий; иммуномодулирующий эффект. Практически все из перечисленных выше эффектов могут быть полезными онкологическим пациентам на различных этапах лечения и в зависимости от клинической ситуации. Поэтому позволим себе вкратце остановиться на каждом из вышеперечисленных механизмов.

Бактерицидное, вируцидное, фунгицидное действие озона происходит за счет повреждения плазматической мембраны бактерий, разрушение оболочки вируса, инактивации фермента обратной транскриптазы вируса, нарушения внутриклеточного гомеостаза грибов [18,24]. Озон действует губительно практически все виды бактерий, грибов, вирусов и простейших. При этом грамположительные бактерии и капсулярные вирусы, имеющие липидный бислой, особенно чувствительны к окислению. К вируцидному действию озона чувствительны вирусы гепатита, вирус иммунодефицита человека [18].

Активация метаболизма наблюдается даже при введении очень низких доз озона, которое сопровождается повышением содержания в крови свободного и растворенного кислорода [27]. На фоне этого отмечается интенсификация активности ферментов, катализирующих аэробные процессы окисления углеводов, липидов и белков с образованием энергетического субстрата АТФ. По мере нарастания дозы озона в плазматической мембране модифицируются силы межмолекулярного воздействия, что проявляется изменением зарядового состояния клеточной поверхности. Растет гидрофильность, изменяется микровязкость бислоя, изменяется микровязкость бислоя, связанные с окислительной деструкцией липидов и белков.

Оптимизация про- и антиоксидантных систем на фоне введения озона происходит за счет повышения активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион пероксидазы). Хемолуминесцентные исследования выявили повышение общей антиоксидантной активности плазмы, что авторы объясняют повышением концентрации в ней липопротеидов, церулоплазмينا, альбумина, серотонина, инсулина в течение недели после инфузии озонированного физиологического раствора [26].

Противовоспалительный эффект озона связан с окислением арахидоновой кислоты и ее производных, восстановлением метаболической реакции в тканях в месте воспаления и окислением двойных связей в других (сугубо патологических) соединениях — медиаторах воспаления; повышением метаболической активности нейтрофилов. После введения озона отмечается повышение метаболической активности полиморфноядерных нейтрофилов, что проявлялось увеличением количества активных нейтрофилов в 2-3 раза [1]. Озон положительно влияет на такие характеристики нейтрофилов, как спонтанная миграция, хемотаксис. Кроме того, за счет бактерицидного действия озон препятствует развитию вторичной инфекции в очаге воспаления [29].

Обезболивающий эффект озона наступает в результате окисления аллоген-медиаторов при острой боли и восстановления баланса между содержанием продуктов перекиса и уровнем антиоксидантной системы защиты при хронической боли. Окисление продуктов распада белковых молекул, так называемых алгопептидов, определяющих интенсивность болевой реакции, ведет к уменьшению их воздействия на нервные окончания в поврежденной ткани и, как следствие, к уменьшению болевого синдрома.

Прямой детоксицирующий эффект отмечается в результате деструкции так называемых молекул средней массы и других субстратов интоксикации (ДНК тканевой и опухолевой природы при аутоиммунных и опухолевых заболеваниях). Опосредованный детоксицирующий эффект озона связан с повышением активности микросомальной системы гепатоцитов с накоплением цитохрома Р-450, каталаз, что проявляется в поддержании пластического и энергетического гомеостаза гепатоцитов; с усилением почечной фильтрации. Снижение содержания гликогена на фоне повышенной утилизации глюкозы свидетельствует о том, что гликолиз при озонотерапии протекает более интенсивно. Озон активирует гликолитический и пентозный путь окисления глюкозы, тем самым повышая энергетический потенциал клеток. После озонотерапии обнаружено снижение в сыворотке крови количества холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, свободных жирных кислот [21].

Влияние озона на систему гемостаза является также дозозависимым эффектом: низкие дозы вызывают гипокоагуляцию за

счет снижения показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза и увеличения фибринолитической активности [5]. В связи с этим во время проведения курса лечения отменяются лекарственные препараты, способствующие снижению свертываемости крови. Высокие концентрации озона, назначаемые чаще всего при наружном применении, вызывают выраженный гиперкоагуляционный эффект.

Иммуномодулирующий эффект основан на взаимодействии озона с липидными структурами клеточных мембран иммунокомпетентных клеток и является дозозависимым. Низкие концентрации озона способствуют накоплению на мембранах фагоцитирующих клеток, моноцитов и макрофагов, гидрофильных соединений – озонидов, которые стимулируют синтез в этих клетках различных классов цитокинов. Цитокины, являясь биологически активными пептидами, способствуют дальнейшей активации неспецифической системы защиты и активируют клеточный и гуморальный иммунитет [1]. В тоже время, высокие концентрации озона усугубляют течение процессов перекисного окисления липидов клеточной мембраны тех же фагоцитирующих клеток с накоплением токсичных и жестких продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и оснований Шиффа), которые ингибируют синтез цитокинов и тем самым прекращают активацию Т-лимфоцитов, тормозят выработку IgB-лимфоцитами.

Такое многообразие механизмов лечебного действия озона определяет многообразие методов его клинического применения [4,6,8,9,10]. При парентеральном введении озона происходит запуск или активизация целого каскада биохимических процессов. В частности, это проявляется в нормализации нарушенного при многих патологических состояниях равновесия про- и антиоксидантной систем. Терапевтические дозы озона существенно усиливают микроциркуляцию и улучшают трофические процессы в органах и тканях, влияют на реологические свойства крови, обладают выраженным иммуномодулирующим эффектом, способствуют активизации детоксикационной системы организма.

В клинической практике используются как местные формы озона (озонированная дистиллированная вода; озонированное растительное масло; ректальные инсуфля-

ции озono-кислородной смеси; газация в пластиковом мешке), так и парентеральные способы его введения (озонированный физиологический раствор для внутривенных инфузий; большая и малая аутогемотерапия с озono-кислородной смесью; экстракорпоральная обработка плазмы и лимфы; подкожное и внутримышечное введение озono-кислородной смеси) [7]. Наиболее инвазивными методами, требующими забора крови пациента с последующим озонированием ее и возвращением, являются малая и большая аутогемотерапия. В процессе большой аутогемотерапии взятая у больного венозная кровь смешивается с озono-кислородной смесью концентрацией до 40 мг/л, после чего внутривенно возвращается больному. Процедура является высокотехнологичной, поскольку требует забора крови у пациента, экстракорпорального ее насыщения озонem и реинфузии; при использовании современного оборудования перед реинфузией проводится контроль крови на предмет содержания в ней частиц (сгустков) или воздушных эмboлов при помощи ультразвукового сканера. Озонированный физиологический раствор наиболее распространенная форма применения озона в онкологии, поскольку является не сложной в применении, и позволяет решать разные клинические задачи за счет использования различных концентраций озono-кислородной смеси (от 400 до 100 000 мкг/л). Чаще всего используются низкие терапевтические концентрации, а при необходимости применения более высоких концентраций озона инфузия физиологического раствора сопровождается последующим введением антиоксидантов, например, аскорбиновой кислоты.

При назначении озонотерапии необходимо помнить о **противопоказаниях** к этому методу: ранний период после различных кровотечений; геморрагический инсульт; гипертиреоз; склонность к судорогам; острая алкогольная интоксикация; тромбоцитопения; снижение свертываемости крови; аллергия на озон. Важным условием, необходимым для профилактики осложнений при проведении озонотерапии, является доза вводимого озона, которая не должна превышать потенциала антиоксидантных ферментов. Это необходимо для предупреждения переизбытка активных форм кислорода. Наиболее рациональный метод – индивидуальный подбор дозы озона, исходя из показателей перекисного окисления у

каждого пациента. На практике доза озона подбирается эмпирически с учетом возраста, задач озонотерапии, разработанных схем лечения для каждой нозологической формы заболевания. Процедура озонотерапии проводится только в присутствии врача [8].

Учитывая многообразие механизмов лечебного действия озона, озонотерапия имеет широкий спектр показаний к применению в клинической медицине [6,8,20,25]. В онкохирургии обозначены следующие показания к назначению озонотерапии: осложненные инфекцией экзофитные опухоли, трофические язвы, а также такая серьезная хирургическая патология как перитонит [4,12]. В комплексе лечебных мероприятий при перитоните применяется интраоперационная санация брюшной полости с использованием озонированного физиологического раствора; перитонеальный лаваж с использованием озонированного физиологического раствора в послеоперационном периоде [21]; используются внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора; большая и малая аутогемотерапия. Учитывая выраженные антисептические свойства озона, применение местной (стерильные повязки с озонированным маслом) и парентеральной (внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора или ректальные инсуффляции с озонкислородной смесью, аутогемотерапия) озонотерапии может быть успешным в лечении осложненных инфекцией опухолей мягких тканей с экзофитным компонентом.

Возможности озонотерапии в **онкологической реабилитации** по сравнению с другими физиотерапевтическими методами очень широки, поскольку комплекс биологических эффектов озона является крайне важными для пациентов со злокачественными опухолями [14,15,18,19]. Внутривенное введение низких терапевтических концентраций озонированного физиологического раствора у онкологических пациентов позволяет достичь значительный интегральный эффект за счет следующих составляющих его компонентов: дезинтоксикационный, улучшающий реологию, прооксидантный и модифицирующий действие химиопрепаратов.

Дезинтоксикационный эффект является наиболее важным в фазе ранней реабилитации, которая по срокам соответствует этапу установления диагноза и специфической

противоопухолевой терапии [13]. Установлено, что у пациентов с клинически манифестировавшей опухолью, даже в отсутствие клинически выраженных симптомов интоксикации, присутствуют субклинические или лабораторные ее проявления в виде определенного количества циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот опухолевой природы в плазме и других биологических жидкостях [17,22]. В связи с этим инактивация и элиминация сывороточных субстратов интоксикации, в том числе ДНК опухолевой природы, становится одной из первоочередных задач, решение которой не только приводит к улучшению общего состояния пациента, но и способствует повышению эффективности специфического лечения. Показано, что удаление из рециркуляции внеклеточной опухолевой ДНК препятствует горизонтальному трансферу генетической информации, являющемуся одним из механизмов опухолевой прогрессии [28]. В связи с этим, дезинтоксикационный эффект озонотерапии у онкологических пациентов заключается не только в усилении ферментного звена детоксикационной функции печени, но и в инактивации сывороточных субстратов интоксикации. Внеклеточная ДНК, циркулируя в форме экзосом, которые являются результатом апоптотической гибели опухолевых клеток и представляют собой окруженные клеточной мембранной, упорядоченно фрагментированные участки ядерной ДНК, и находясь в плазме онкологического пациента в избыточном количестве [22], тоже может быть объектом воздействия озона при его внутривенном введении.

Прооксидантный эффект озонотерапии подразумевает прямое усиливающее апоптоз действие на опухолевые клетки, поскольку известно, что оксидативный стресс является мощным проапоптотическим фактором [16,19]. Помимо прямого пути индукции апоптоза опухолевых клеток возможен опосредованный путь за счет влияния на сывороточные проапоптотические лиганды [11,16]. Модификация действия химиопрепаратов на опухолевые клетки заключается в зарегистрированном снижении химио-резистентности опухолевых клеток при использовании озонированного физиологического раствора в низких терапевтических концентрациях по методике проведения его внутривенных инфузий в предшествии инфузиям цитостатиков [2];

Наиболее весомый вклад в развитие, как практического применения озона, так и экспериментально-теоретического его обоснования в онкологии, внесли ученые Нижегородской школы озонотерапии [2, 3, 7, 11]. Исследователями этой школы сделан ряд открытий, касающихся применения озона в онкологии. А именно, выявлена закономерность изменения сывороточного уровня растворимого FAS антигена и количества FAS+ моноклеарных клеток периферической крови организма человека под действием низких терапевтических доз озона [11], что подтверждает его проапоптотическую активность. Кроме того, зарегистрировано явление снижения металлодепрессивного действия противоопухолевых препаратов на организм человека и животных под действием низких терапевтических доз озонированного физиологического раствора [2], проявляющееся повышением чувствительности опухолевых клеток к цитостатическому воздействию.

Таким образом, озонотерапия является одним из наиболее действенных по спектру биологических эффектов и безопасным ввиду отсутствия стимулирующего на опухоль действия методом физиотерапии, приемлемым для реабилитации онкологических пациентов.

К сожалению, несмотря на широкий спектр эффектов озона, потенциально полезных для онкологического пациента, озонотерапия пока не находит широкого применения в клинической онкологии и реабилитации. Это связано с известным консерватизмом медицинской общественности по отношению к методам лечения, не занесенным в стандарты терапии и реабилитации. Однако, этот метод, основанный на использовании природного фактора, относится к физиотерапевтическим воздействиям и является вполне законным.

На наш взгляд, более широкому клиническому применению озонотерапии может способствовать активное изучение теоретических и экспериментальных аспектов его действия в случае злокачественного роста. Обладая широкой вариабельностью биологических механизмов действия, незначительными побочными эффектами, при грамотном применении и использовании надежной аппаратуры, может принести большую пользу в лечении и реабилитации пациентов различного профиля, в том числе онкологических.

Список литературы

1. Абдрашитова Н.Ф., Романов Ю.В. Влияние длительного воздействия озона на функциональную активность фагоцитов человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – №9. – С. 333-335.
2. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Терентьев И.Г., Цыбусов С.Н. Влияние озонированного физиологического раствора и доксорубина на обмен микроэлементов в организме опухоленосителя в экспериментальных условиях // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – № 2 (том 11). – С. 4.
3. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Терентьев И.Г., Цыбусов С.Н. Влияние озонированного физиологического раствора на содержание микроэлементов и показатели перекисного окисления липидов при опухолевом росте // Медиаль. – 2013. – №4 (9). – С. 35-38.
4. Гаджиев Н.Д. Оценка эффективности перитонеальной санации медицинским озоном при распространенных перитонитах // Украинский Журнал Хирургии. – 2011. – № 3 (12). – С. 252-255.
5. Куликов А.Г., Максимов В.А., Чернышев А.Л. и др. Микроциркуляторные аспекты озонотерапии. Тезисы IV Всероссийской научно-практич. конф. "Озон и методы эфферентной терапии в медицине" 6-8 дек. 2000. – С. 70.
6. Масленников О.В., Грибкова И.А., Масленникова И.Р. Озонотерапия в лечении наиболее часто встречающихся заболеваний. Материалы V Украинско-русской научно-практической конференции IV Азиатско-европейской научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине», 6-8 мая 2010 года. – С. 90.
7. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Практическая озонотерапия: учебное пособие. – Н. Новгород: Изд-во «Вектор – ТиС», 2003. – 52 с.
8. Методики применения озона в медицине: методические рекомендации / под ред. проф. Шакова И.П. – Киев, 2004. – 39 с.
9. Методические рекомендации № 2003/84 "Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии" (утв. Минздравом РФ 12.02.2004).
10. Миненков А.А., Филимонов Р.М., Покровский В.М. и др. Основные принципы и тактика озонотерапии: пособие для врачей. – М., 2001. – 37 с.
11. Новиков В.В., Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Михайлова Е.М., Барышников А.Ю., Караулов А.В. Молекулярно-иммунологические механизмы терапевтического действия озона при раке молочной железы // Биология: Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2007. – № 5. – С. 68-74.
12. Рустомова К.Р. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных перитонитом // Вестник КРСУ. – 2006. – Том 6, № 4. – С. 173-176.
13. Шаназаров Н.А., Булекбаева Ш.А., Лисовская Н.Ю., Кусаинова К.К., Лисовский Е.В. Возможности и проблемы современной реабилитации в онкологии / обзор литературы // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С.1735-40.
14. Щербатюк Т.Г. Озонотерапия злокачественных новообразований: за и против // «Медикум». – 2003. – №1. – С. 17-19.
15. Щербатюк Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. перспективы применения в онкологии // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 1. – С. 99-106.
16. Barbouti A., Doulias P.T., Nouis L., Tenopoulou M., Galaris D. DNA damage and apoptosis in hydrogen peroxide-exposed Jurkat cells: bolus addition versus continuous generation of H₂O₂ // Free Radic Biol Med. – 2002 Sep 1;33(5):691-702.
17. Bettgowda C., Sausen M., Leary R.J., Kinde I., Wang Y. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies // Sci Transl Med. – 2014 Feb 19;6(224):224ra24.
18. Cassileth B. Oxygen therapies // Oncology (Williston Park). – 2009 Nov 30;23(13):1182.

19. Clavo B., Pérez J.L., López L., Suárez G., Lloret M., Rodríguez V., Macías D., Santana M., Hernández M.A., Martín-Oliva R., Robaina F. Ozone Therapy for Tumor Oxygenation: a Pilot Study // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2004 Jun 1;1(1):93-98.
20. Crockett M.T., Moynagh M., Long N., Kilcoyne A., Dicker P., Synnott K., Eustace S.J. Ozone-augmented percutaneous discectomy: a novel treatment option for refractory discogenic sciatica // *Clin. Radiol.* – 2014 (Dec);69(12):1280-6.
21. Gadzhiev N.D., Nasirov M.Ia., Sushkov S.V., Klimova E.M. Effect of combined and local cytokine- and ozonotherapy on the indices of lipid peroxidation, endogenous intoxication and ferroproteins in diffuse peritonitis // *Vestn Khir Im I I Grek.* – 2014;173(2):38-41.
22. Goebel G., Zitt Marion, Zitt Matthias, Muller H.M. Circulating nucleic acids in plasma or serum (CNAPS) as prognostic and predictive markers in patients with solid neoplasias // *Disease Markers* – 21(2005):105-120.
23. Hisada Y., Geddings J.E., Ay C., Mackman N. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials // *J Thromb Haemost.* – 2015 Aug;13(8):1372-82.
24. Khatri I., Moger G., Kumar N.A. Evaluation of effect of topical ozonotherapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis // *Indian J. Dent. Res.* – 2015 Mar-Apr; 26(2):158-62.
25. Murphy K., Muto M., Steppan J., Meaders T., Boxley C. Treatment of Contained Herniated Lumbar Discs With Ozone and Corticosteroid: A Pilot Clinical Study // *Can Assoc Radiol J.* – 2015 Jun 17. pii: S0846-5371(15)00011-X.
26. Strzałkowski A., Antoszewski Z. The role of free radicals // *Pol Merkur Lekarski.* – 2005 Mar; 18(105):321-2.
27. Sycheva E.I., Khodasevich L.S., Solomina O.E., Zubareva M.I. The influence of ozonotherapy on oxygen metabolism kinetics and the microcirculation system during spa and resort treatment of the post-infarction patients // *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* – 2013 Nov-Dec; (6):9-13.
28. Trejo-Becerril C., Pérez-Cárdenas E., Taja-Chayeb L., Anker P. et al. Cancer progression mediated by horizontal gene transfer in an in vivo model // *PLoS One.* – 2012;7(12):e52754.
29. Zhang J., Guan M., Xie C., Luo X., Zhang Q., Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozonotherapy in diabetic patients with foot ulcers // *Oxid Med Cell Longev.* – 2014;2014:273475.