

OZONE OXYGENATION OF BLOOD IN THE COMPLEX THERAPY OF HEMORHEOLOGICAL DISORDERS IN HIGHLY TRAUMATIC SURGICAL INTERVENTIONS

Belyakov V.,

Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of the City Clinical Hospital No. 16 Kazan, Chief freelance expert traumatologist-orthopedist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kazan State Medical Academy

Pankov I.,

MD, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kazan State Medical Academy Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Researcher of the Research Department of the RCH of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

Sirazitdinov S.

Head of the Traumatology Department of the consultative polyclinic Republican Clinical Hospital, assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kazan State Medical Academy

ОЗОНООКСИГЕНАЦИЯ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВЫСОКОТРАВМАТИЧНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Беляков В.Г.

Кандидат медицинских наук, главный врач Городской клинической больницы №16 г.Казани, главный внештатный специалист-эксперт травматолог-ортопед Министерства Здравоохранения Республики Татарстан, доцент кафедры травматологии и ортопедии Казанской государственной медицинской академии

Панков И.О.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Казанской государственной медицинской академии Минздрава России, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»

Сиразитдинов С.Д.

Заведующий травматологическим отделением консультативной поликлиники Республиканской клинической больницы, ассистент кафедры травматологии и ортопедии Казанской государственной медицинской академии

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10899375>

Abstract

The article presents and substantiates the basic principles of blood ozone oxygenation in the complex therapy of hemorheological disorders in highly traumatic surgical interventions. The mechanism of development of perioperative complications from the blood coagulation system, as well as the relationship of blood rheology with microcirculation features, is shown. The main mechanisms of ozone oxygenation in the treatment of patients with severe osteoarticular pathology are presented.

Аннотация

В статье представлены и обоснованы основные принципы озonoоксигенации крови в комплексной терапии гемореологических нарушений при высокотравматичных оперативных вмешательствах. Показан механизм развития периоперационных осложнений со стороны свертывающей системы крови, а также связь реологии крови с особенностями микроциркуляции. Представлены основные механизмы озonoоксигенации при лечении пациентов с тяжелой костно-суставной патологией.

Keywords: highly traumatic surgical interventions, features of microcirculation, hemorheological disorders, ozone oxygenation of blood.

Ключевые слова: высокотравматичные оперативные вмешательства, особенности микроциркуляции, гемореологические нарушения, озonoоксигенация крови.

Актуальность проблемы. Проблема коррекции гемореологических нарушений при высокотравматичных операциях на сегментах нижних конечностей является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Роль и значение таких нарушений важны в понимании развития ряда тяжелых осложнений на этапах травматической (послеоперационной) болезни. Необходимо отметить, что проблема профилактики и лечения

послеоперационной болезни непосредственно связана с профилактикой и коррекцией гемореологических нарушений, возникающих как следствие нанесения операционной травмы при выполнении высокотравматичных оперативных вмешательств. Пути решения этой проблемы являются современные малотравматичные технологии оперативных вмешательств, адекватные анестезиологические пособия, обеспечивающие защиту пациента от повреждающих факторов хирургической операции,

а также восстановление нормальной реологии крови на этапах лечения.

Среди тяжелых осложнений травматической болезни необходимо, в первую очередь, отметить развитие венозных тромбозов и тромбоэмболий, синдрома жировой эмболии, инфарктов миокарда, нередко приводящих к фатальным последствиям.

Травматичность оперативного вмешательства определяется как совокупность повреждающего воздействия на организм пациента всех элементов хирургической операции, анестезии, включая трансфузиологическое обеспечение [1,2,3,4,5,17,18]. Здесь, в первую очередь, необходимо отметить следующее: – это положение пациента на операционном столе, длительность пребывания его в вынужденном положении; входящие в план оперативного вмешательства рассечение тканей, перемещения или случайные повреждения анатомических структур; нарушение нормального функционирования органов и тканей вследствие операции, либо под влиянием кровопотери, ее замещения, используемых фармакологических препаратов и вызванных перечисленными факторами изменения гомеостаза [13,15,18,20].

Также к факторам, определяющим травматичность оперативного вмешательства на нижних конечностях, относятся: локализация вмешательства; оперативный доступ; величина разреза и операционной раны мягких тканей, которые зависят от конституциональных особенностей пациента и оказывают влияние на длительность операции, величину кровопотери; размеры костной раны при возможном дополнительном повреждении кости в ходе операции; технические особенности установки компонентов эндопротеза; продолжительность самого оперативного вмешательства [10,11]. При этом необходимо отметить, что травматичность каждого конкретного оперативного вмешательства пропорциональна продолжительности операции и, особенно, ее «костного» этапа [12,13,16,21].

Как правило, травматичные оперативные вмешательства сопровождаются более или менее выраженной кровопотерей. На этом фоне нередко развиваются осложнения, связанные с нарушением текучести крови по типу синдрома ее пониженной или повышенной вязкости. При этом, у пациентов с избыточным питанием и чрезмерным развитием подкожной жировой клетчатки общая кровопотеря может достигать 40% объема циркулирующей крови.

Необходимо отметить, что величина кожного разреза с целью обеспечения операционного доступа, с одной стороны, определяет поверхность раны мягких тканей, потерь при испарении и, тем самым, величину крово- и плазмопотери; с другой стороны, – условия работы хирурга: широкий, большой разрез улучшает обзор и возможность хорошо ориентироваться в ране, сокращая время вмешательства. Этим характеризуется разнонаправленное влияние величины разреза на травматичность операции. Сокращение длительности операции за счет разреза оптимальной величины остается важным моментом в уменьшении ее трав-

матичности. Применение разреза оптимальной величины, выбор доступа, достаточное оснащение инструментарием и аппаратурой при полноценной комбинированной анестезии позволяет уменьшить травматичность операций и расширить показания к их выполнению у больных категории высокого риска.

Механизм развития периоперационных осложнений со стороны свертывающей системы крови (тромбозы и тромбоэмболии, жировая эмболия, геморрагический и ДВС синдромы) соответствует современной научной концепции: все патологические состояния необходимо рассматривать с точки зрения реологических нарушений микроциркуляции (крово- и лимфообращения) [19]. Необходимо особо отметить, что с реологическими свойствами крови тесно связана микроциркуляция: чем оптимальнее вязкость, пластичность и упругость крови, тем лучше микроциркуляция и наоборот. Расстройство периферического кровообращения играют большую роль в патогенезе травматической, в том числе, послеоперационной болезни [1]. В настоящее время считается установленным, что в норме влияние плазмы на реологические свойства крови незначительно, но оно сильно возрастает в условиях повреждения органов и тканей (травматичных оперативных вмешательств). Нарушения реологических свойств крови и микроциркуляции способствуют развитию гипоксии, метаболическим нарушениям, а в последующем ведут к неадекватному макрореологическому состоянию крови [1,2,5,17]. В связи с этим решение вопроса о профилактике и коррекции нарушений гемостаза в до- и послеоперационных периодах имеет одно из первоочередных значений. Сложный патофизиологический механизм микро- и макрогемореологических расстройств, выраженный динамизм процессов на уровне терминального сосудистого русла создают значительные трудности для их медикаментозной коррекции [1,2]. Учитывая имеющий место механизм развития осложнений, а также проведенные научные исследования реологических свойств крови с применением оксигенированных растворов у пациентов хирургического профиля, нам представляется актуальным и своевременным объяснить механизм положительного клинического эффекта использования кристаллоидных растворов, насыщенных окислительной смесью при проведении высокотравматичных оперативных вмешательств на сегментах нижних конечностей.

Материалы и методы исследования. Озоно-оксигенация крови. Озон (O_3) – аллотропная модификация кислорода. Медицинский озон представляет собой смесь озона и кислорода, получаемую из чистого кислорода путем электрического разряда [2,9,10,25].

Основными особенностями озона является его нестойкость и сильная окислительная активность (его окислительно-восстановительный потенциал равен 2,07 в нейтральной среде, что почти вдвое выше, чем у кислорода и гипохлорида натрия), обусловленная высоким сродством к электрону. Он

способен реагировать с большинством органических и многими неорганическими веществами [11,24]. Озон по особому реагирует с нуклеофильными двойными и тройными углеродистыми соединениями, образуя большое число простых и сложных озонидов, которые в дальнейшем, подвергаясь гидролизу, окисляются до разнообразных органических групп, включая альдегиды, кетоны, кислоты и спирты.

Так как мембрана эритроцитов содержит большую долю фосфолипидов с цепями частично насыщенных жирных кислот, то эритроциты при озонотерапии являются одним из центров (клетками-мишенями), где происходят реакции. Цепи жирных кислот (ЖК) при озоноллизе разрываются, образуются пероксиды, а структура эритроцитарных мембран становится более эластичной [2,6,19]. Это порождает двойственный эффект: во-первых, повышенную подвижность и пластичность эритроцитов относительно друг друга и, во-вторых, способность влиять на их внутриклеточный обмен. В обмене эритроцитов имеет место непосредственное окисление глюкозы через гликолиз, а также ее метаболизация через пентозофосфатный цикл, в ходе которого образуется 1,3-ДФГ и, как побочная связь, 2,3-ДФГ. Последний играет важную роль в дезоксигенировании гемоглобина (Rokitansky O., 2003). Образующиеся при озоноллизе гидроперекиси, попадая внутрь клетки, влияют на клеточный метаболизм, взаимодействуя в первую очередь с глутатионовой системой, включая детоксикационный механизм.

В лечебной практике озон, кроме прямого бактерицидного эффекта, способствует повышению функциональной и фагоцитарной активности нейтрофилов [3,20,22].

При озонотерапии в организм попадают активные формы кислорода, то очень важным является рассмотрение влияния озона на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). В многочисленных исследованиях показано, что терапевтические дозы озона стимулируют антиоксидантную систему и уменьшают интенсивность ПОЛ.

Причиной нормализации в системах перекисного окисления липидов-антиоксидантной активности (ПОЛ-АОС) может быть повышение уровня липопротеидов высокой плотности, которые, как установлено работами А.Н.Климова и Н.Г.Никульчевой (1995); С.П.Перетягина (2003); А.Kurasawa (2003) являются антиоксидантами или угнетение образования продуктов ПОЛ за счет увеличения активности ферментов антиоксидантной системы под влиянием внутривенной озонотерапии. Повышение антиоксидантной активности крови может происходить за счет механизмов обратной связи [12,13,15,23,25]. В эритроцитах активация кислородозависимых процессов проявляется, в частности, повышением содержания НАДФН₂, который восстанавливает окисленный глутатион и антиоксидантный фермент глутатионпероксидазу. В результате нормализуется перекисное окисление липидов, которое регулирует структурно-функциональное состояние мембран [6,8,10,17,24,25,26].

Важность полученных результатов заключается не только в доказательстве безопасности использованных концентраций озона. Регуляция процессов ПОЛ и антиоксидантной активности в организме, по-видимому, является одним из механизмов лечебного действия озонотерапии. Вместе с тем, многие авторы считают активацию ПОЛ одним из универсальных патогенетических факторов при различных заболеваниях, в частности, при ишемии. В то же время озонотерапия, судя по полученным результатам, восстанавливает динамическое равновесие между ПОЛ и антиоксидантной системой защиты.

Тот факт, что в терапевтических дозах озон способен снижать интенсивность процесса ПОЛ, очень важен, так как, согласно современным представлениям, выраженной атерогенностью обладают перекисно окисленные липопротеиды [17,20,23]. В свете перекисной теории атеросклероза очень важным признается активация антиоксидантной системы защиты и нормализация показателей ПОЛ, что снижает токсичность липопротеидных комплексов, уменьшает их способность проникать в сосудистую стенку и активизировать макрофаги.

Озон окисляет липоевую кислоту, которая вступает в реакцию с активированной формой ацетальдегида. В результате многими авторами отмечено снижение уровня липидов в плазме крови (особенно холестерина и атерогенных фракций липопротеидов), а также углеводов и ряда недоокисленных продуктов [6,7,8,9,21].

Обнаруженный механизм действия озона очень важен, так как может влиять на развитие атеросклеротического поражения сосудов. Кроме того, снижение содержания холестерина в мембранах приводит к нормализации текучести мембран, гемореологии, функционирования мембраносвязанных ферментов и сопровождается заметным клиническим улучшением/

Проведенные исследования по изучению спектра белков в плазме крови у экспериментальных животных не выявило изменений в соотношении фракций, что свидетельствует о том, что терапевтические концентрации озона не повреждают белковые структуры. Кроме того, озонотерапия обеспечивает усиленную отдачу кислорода недостаточно кровоснабжаемым тканям, что было подтверждено на основе анализа газового состава крови: парциальное давление кислорода в венозной крови после курса озонотерапии снижается с 40 до 20 мм рт.ст. [18,25]. Это означает, что в тканях, страдающих от недостаточности кровоснабжения, высвобождается больше кислорода – эффект, которого невозможно достичь с помощью медикаментов.

Озон не оказывает разрушающего действия на ткани и клетки, он восстанавливает или увеличивает нормальное клеточное окисление, которое было снижено болезненным состоянием. Кровь в присутствии озона может поглощать в 2-10 раз больше кислорода, чем при обычных условиях, так как в этом случае кислород растворяется в плазме [25]. Исследования доказали тропизм озона для тка-

ней и его фиксацию тканями. В процессе озонотерапии происходит насыщение кислородом, как сыворотки крови, так и эритроцитов. При этом возможно поддержание обмена веществ через внеклеточную жидкость, несмотря на нарушенный тонус сосудов. При проведении большой аутогемотерапии с озоном у всех пролеченных пациентов показано статистически значимое повышение парциального давления кислорода в артериальной крови, снижение парциального давления углекислого газа и увеличение содержания гемоглобина.

После прекращения лечения повышенная точка времени редукции оксигемоглобина снижается очень медленно, в течение нескольких недель и даже месяцев (до 6 месяцев). Таким образом, повышенное содержание кислорода в крови может иметь терапевтическое влияние и тогда, когда лечение озоном уже прекращено.

Показано также влияние озона на кровяные пластинки. Изменение их функциональной активности под влиянием озонотерапии изучали по показателям индекса агрегации тромбоцитов (ИАТ) с АДФ, ристомидином и адреналином. При использовании всех методик были получены односторонние результаты - снижение агрегационной способности кровяных пластинок. Такая динамика наблюдалась у 60% пролеченных пациентов неврологического профиля [13]. Важно отметить, что уменьшение агрегации тромбоцитов после курса внутривенных капельных инфузий озонированного изотонического раствора хлорида натрия происходило во всех случаях с исходно повышенной агрегационной способностью тромбоцитов.

На стадии первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза снижение агрегационной способности тромбоцитов может достигаться следующим путем. В их мембране содержится арахидоновая кислота, которая с одной стороны является источником образования мощного активатора агрегации тромбоцитов - тромбоксана, а с другой - мощного ингибитора тромбоксана - простаглицлина в сосудистой стенке. Озон способен активировать тромбоцитарный фермент фосфолипазу А₂, которая, расщепляя фосфолипидные мембраны, приводит к высвобождению жирных кислот, главным образом арахидоновой. Эта кислота является субстратом целого ряда ферментов, один из которых - циклооксигеназа, которая превращает арахидоновую кислоту в эндопероксид. Дальнейшее превращение эндопероксида зависит от его локализации: в неповрежденной сосудистой стенке он превращается в простаглицлин и препятствует распространению тромбоцитарного агрегата, а в месте повреждения - в тромбоксан, который обеспечивает немедленное освобождение ряда высокоактивных агентов, которые инициируют процесс свертывания крови. В терапевтических концентрациях озон способен селективно реагировать по месту двойной связи в арахидоновой кислоте, запуская ее метаболизм по пути образования простаглицлина, предотвращая тем самым создание тромбоцитарных агрегатов.

Из показателей, характеризующих третью фазу свертывания крови (образование фибрина) этаноловый тест и активность XIII фактора плазмы (фибринстабилизирующего) практически не менялись, а концентрация растворимых комплексов фибрин-мономера, повышенная до лечения, достоверно снижалась и в основной, и в контрольной группах больных. Растворимые комплексы фибрин-мономера - высокомолекулярные производные фибриногена, которые не трансформируются в фибрин при добавлении тромбина. Их повышение свидетельствует о склонности к внутрисосудистому тромбозу, а уменьшение их количества после озонотерапии является положительным моментом.

У пациентов, у которых уровень фибриногена исходно был повышен, после лечения он достоверно ($p < 0,05$) снижался до нормальных значений. Фибриноген - I плазменный фактор, биологическим свойством которого является его способность свертываться под воздействием специфического фермента - тромбина. Продукт этой реакции - фибрин образует сетчатую основу тромба, закупоривающего поврежденный сосуд. Фибриноген играет важную роль в агрегации эритроцитов и тромбоцитов. При увеличении концентрации фибриногена возрастает вязкость крови [2,6,17,18,20]. Таким образом, снижая концентрацию фибриногена, озон уменьшает агрегацию форменных элементов крови и улучшает ее реологические свойства.

При исследовании первичных естественных антикоагулянтов оказалось, что после проведения курса озонотерапии увеличивается активность комплекса антитромбин III-гепарин 93,9 до 101,7%, который нейтрализует ферментативную активность тромбина, калликреина, активированные факторы свертывания крови - XIIa, XIa, Xa, IXa и является наиболее мощным ингибитором свертывания крови (Покровский А.В., 2004).

Под воздействием озонотерапии наблюдалась активация фибринолиза (фибринолитическая активность изменялась с 221,2 до 203,9 мин., снижаясь на 7,8%). Протаминсульфатный тест для обнаружения продуктов деградации фибрина при этом остается отрицательным. Следовательно, вводимый внутривенно озонированный физиологический раствор повышает фибринолитическую активность крови пациентов, не приводя к гиперфибринолизу. Активация фибринолитического звена системы гемостаза препятствует росту тромбов, вызывая частичный или полный тромболизис, ведет к лизису фибрина, обеспечивает его удаление из сосудистого русла, является одним из ведущих механизмов реваскуляризации и восстановления кровотока в органах и тканях.

Практически по всем показателям коагулограммы под воздействием озонотерапии получены односторонние сдвиги - в сторону гипокоагуляции, причем эти изменения были умеренными, не выходя, в большинстве случаев, за пределы нормальных значений. У двух пациентов при использовании концентрации озона в озон-кислородной смеси 1600 мкг/л после курса лечения по данным

коагулограммы была получена резкая гипокоагуляция, которая клинически никак себя не проявила. Данные коагулограммы у них самостоятельно нормализовались в течение недели. Учитывая вышеизложенные факты, необходимо очень осторожно использовать концентрации озона в озон-кислородной смеси 1600 мкг/л и выше из-за опасности геморрагических осложнений.

Результаты лечения. Таким образом, озон воздействует на всех этапах сложной цепной ферментативной реакции, каковой является процесс свертывания крови, однонаправлено и умеренно сдвигая систему коагуляционного гомеостаза в сторону снижения свертывающей способности крови, предотвращая тем самым внутрисосудистое тромбообразование, особенно в участках с замедленным кровотоком. Уменьшая вязкость и свертываемость крови, озонированный изотонический раствор хлорида натрия улучшает микроциркуляцию, которая охватывает множество взаимосвязанных и взаимосвязанных процессов, среди которых, в первую очередь, следует назвать закономерности циркуляции крови и лимфы в сосудах диаметром от 2 до 200 мкм, закономерности поведения клеток крови (деформация, агрегация, адгезия и др.), закономерности свертывания крови (коагуляция, фибринолизис, тромбообразование, роль тромбоцитов), закономерности трансапиллярного обмена и ультраструктурные особенности микрососудов. Показано, что одним из эффектов озонотерапии является улучшение периферического кровообращения и микроциркуляции. Озон обладает сосудорасширяющим действием, механизм которого не совсем ясен. В эксперименте показано, что введение озонированной аутокрови или озонированного физиологического раствора ведет к увеличению ц-ГМФ в ткани головного мозга и активации ц-ГМФ-зависимой протеинкиназы, что может стимулировать фосфорилирование белков гладких мышц и приводить к расслаблению последних. В результате сосуды головного мозга расширяются.

Список литературы:

1. Бернакевич А.И. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии / А.И. Бернакевич, А.Ф. Лазарев, Н.А. Еськин // Фарматека. - 2004. - №11. - С. 35-40.
2. Бояринов Г.А. Озонированное искусственное кровообращение / Г.А. Бояринов, В.В. Соколов. - Н. Новгород, 1999. - 318 с.
3. Верхнев В.А. Сравнительная характеристика бактерицидного действия озонированного физиологического раствора различной концентрации / В.А. Верхнев, М.И. Романова // Материалы V Всероссийской научно-практ. конференции «Озон в биологии и медицине». - Н. Новгород, 2003. - С. 18-19.
4. Губский В.И. Реологические свойства крови в условиях стрессорных воздействий на организм / В.И. Губский // Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. - 1974. - Т.77, №1. - С. 27-30.

5. Гуревич Г.Л. Озонотерапия: механизм действия, методики и применение в медицинской практике / Г.Л. Гуревич, В.С. Улащик, Н.В. Егорова [и др.] // Здравоохранение. - 2009. - №4. - С.23-27.
6. Контрщикова К.Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии / К.Н. Контрщикова // Тез. докл. II Всероссийской научно-практ. конференции с международным участием «Озон в биологии и медицине». - Н. Новгород, 1995. - С. 8.
7. Контрщикова К.Н. Исследование дозозависимости эффекта озонотерапии по данным голографической интерференционной микроскопии / К.Н. Контрщикова, Т.М. Бархоткина, А.А. Кудь [и др.] // Материалы V Всероссийской научно-практ. конференции «Озон в биологии и медицине». - Н. Новгород, 2003. - С. 42-43.
8. Окрут И.Е. О Механизмах гипокоагуляционного действия озонированного физиологического раствора / И.Е. Окрут, К.Н. Контрщикова // Материалы V Всероссийской научно-практ. конференции «Озон в биологии и медицине». - Н. Новгород, 2003. - С. 69-70.
9. Пантелеев В.И. Учёт и использование явления резонанса магнитосвязанных контуров при разработке высокочастотных источников питания озонаторов / В.И. Пантелеев, Ю.В. Кротов // Материалы ежегодной региональной НТК ВятГУ, ЭТФ: Наука – производство – технология – экология. - Киров, 2003. - С.21-25.
10. Пичугин Ю.П. Структура барьерного разряда и синтез озона / Ю.П. Пичугин // Материалы Первой Всероссийской конференции «Озон и другие экологически чистые окислители. Наука и технологии», посвящ. 250-летию МГУ им. М.В. Ломоносова на CD. - М., 2005. - С. 64-66.
11. Покровский А.В. Клиническая ангиология: Руководство для врачей / А.В. Покровский. - М.: Медицина, 2004. - 888 с.
12. Полухина М.Г. Влияние гипоксической гиперкапнии на гемостаз и гемореологию / М.Г. Полухина, В.П. Куликов, В.В. Усынин // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2007. - №2. - С. 33-39.
13. Стручков П.В. Нормобарическая гипоксия, озонотерапия и дыхательная гимнастика с экспираторным сопротивлением в восстановительном лечении больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой / П.В. Стручков, А.Г. Куликов, А.В. Зубкова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2010. - №4. - С. 7-11.
14. Яблоков Е.Г. Роль гемореологических расстройств в патогенезе острого венозного тромбоза / Е.Г. Яблоков, Н.П. Александрова, Е.Б. Петухов // Кардиология. - 1981. - №8. - С.72-76.
15. Якимов Л.А. Влияние факторов, ограничивающих операционную активность, на определение тактики лечения пациентов с переломами области тазобедренного сустава в раннем посттравматическом периоде / Л.А. Якимов, А.В. Гаркави, В.Ю. Мурьев // Электронные публикации в Медлайн. Хирургия. - 2010. - С. 307-328.

16. Ямашкина Е.И. Экспериментальные исследования антиульцерогенного действия мексидола отрицательных аэроионов кислорода и их комбинации: автореф. дисс. ... канд.мед.наук / Е.И. Ямашкина. – Саранск, 2002. - 19 с.
17. Adderley S.R. Oxidative damage of cardiomyocytes is limited by extracellular regulated kinases 1/2-mediated induction of cyclooxygenase – 2 / S.R. Adderley, D.J. Fitzgerald // *J. Biol. Chem.* -2005. - V. 274. - P. 5038-5046.
18. Angelova-Fisher I. Noninvasive bioengineering assessment of the skin barrier function in patient with chronic venous insufficiency / I. Angelova-Fisher, D. Wuthe // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – V. 103. – P. 59-65.
19. Beckman M.G. Venouse thromboembolism: a public health concern / M.G. Beckman, W.C. Hooper, S.E. Critchey, N.L. Ortel // *Am. J. Prev. Med.* – 2010. – V. 38. – P. 495-501.
20. Berry D.J. The cumulative long-term risk of dislocation after primary Charnley total hip arthroplasty / D.J. Berry, M. von Knokh, C.D. Schleck // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2004. – V. 86. – P. 9-14.
21. Haas S. Management of venous thromboembolism / S. Haas // *Hemostasiology.* - 2007. - V.18. - P. 18-26.
22. Hardistry R. Platelet aggregation and the availability of platelet factor 3 / R. Hardistry, R. Hutton // *Br. J. Haematol.* -2009. - V.12. - P.764-776.
23. Kurasawa A. Effect of applied voltage waveform on ozone generation efficiency / A. Kurasawa, Y. Ehara, H. Kishida, T.Ito // *International Ozone Association 16-th World Congress Las Vegas, Nevada USA, 2003: Abstracts of Oral Presentations and Congress Schedule (CD version).* 2003.