

## Экспериментальные исследования применения пароводяной озонсодержащей смеси газов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний органов дыхательной системы

М. В. Костылев<sup>1</sup>, С. Л. Рыбалко<sup>2</sup>, А. А. Владимиров<sup>3</sup>, Н. В. Чухраев<sup>4</sup>, Г. В. Терехов<sup>1</sup>,  
С. Н. Титаренко<sup>1</sup>, Д. Б. Старосила<sup>2</sup>, И. М. Савицкая<sup>1</sup>, О. А. Гейленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев,

<sup>2</sup>Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л. В. Громашевского НАМН Украины, г. Киев,

<sup>3</sup>Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев,

<sup>4</sup>Научно-методический центр «Медицинские инновационные технологии», г. Киев

## Experimental investigations of application of the water–steam ozone–containing gaseous mixture for prophylaxis and treatment of respiratory infectious diseases

M. V. Kostylev<sup>1</sup>, S. L. Rybalko<sup>2</sup>, A. A. Vladimirov<sup>3</sup>, N. V. Chukhraiev<sup>4</sup>, G. V. Terehov<sup>1</sup>,  
S. N. Titarenko<sup>1</sup>, D. B. Starosila<sup>2</sup>, I. M. Savytska<sup>1</sup>, O. A. Geylenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv,

Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Kyiv,

<sup>3</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv,

<sup>4</sup>Scientific–Methodical Centre «Medical Innovation Technologies», Kyiv

### Реферат

**Цель.** Определение вирусо- и бактерицидного действия пароводяной смеси, содержащей озон, которую получали, используя аппарат ПОС–1, на моделях вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней семейства корона-вирусов и полирезистентных клинических штаммов бактериальных культур, а также подбор оптимальных параметров подачи озона в составе газовой смеси, не вызывающей патологических изменений со стороны органов и систем организма.

**Материалы и методы.** Для получения газовой смеси, содержащей озон, использовали аппарат ПОС–1, созданный коллективом Научно–методического центра «Медицинские инновационные технологии». Вирусологические исследования проведены на базе Института эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л. В. Громашевского. В качестве рабочего материала использовали модели вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней семейства коронавирусов. Серии бактериологических и экспериментальных исследований выполняли на базе Национального института хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины. Для бактериологических исследований использовали полирезистентные культуры в концентрации  $10^6$  колониеобразующих единиц на 1 мл. Для изучения воздействия озонсодержащей смеси газов на живые биологические ткани в эксперименте были проведены исследования на белых крысах.

**Результаты.** Вирусологические исследования показали, что при экспозиции 20 мин в контакте с внеклеточным вирусом инфекционный титр снижался в 100 000 раз, а при экспозиции 30 мин происходила полная деактивация вируса. Бактериологические исследования выявили полное отсутствие роста культур после обработки озонсодержащей смесью в течение 20 мин. Результаты плавательных тестов и поведенческой реакции белых крыс контрольной и экспериментальных групп не отличались между собой. Гистологические исследования тканей органов дыхательной системы, а также селезенки, щитовидной железы, почек и надпочечников не выявили признаков патологического воздействия озонсодержащей смеси.

**Выводы.** Изучены и оптимально подобраны параметры генерации и подачи озона в составе пароводяной газовой смеси. Исследования воздействия озонсодержащей смеси на штамм вируса семейства коронавирусов, а также бактериологические исследования на полирезистентных клинических бактериальных культурах подтвердили ее выраженные вирусо- и бактерицидные свойства. Использование озонсодержащей смеси не вызывает каких-либо патологических изменений со стороны органов и систем живого организма. Данная газовая смесь может быть использована для предупреждения и лечения инфекционных заболеваний органов дыхательной системы как вирусного, так и бактериального генеза.

**Ключевые слова:** пароводяная озонсодержащая смесь; полиэтиологические заболевания дыхательных путей; вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней; семейство коронавирусов.

**Abstract**

**Objective.** Determination of the virus-cidal and bacterio-cidal action of the ozone-containing steam-water mixture, which was obtained, using apparatus POS-1, simulated on viral models of transmissible gastroenteritis of pigs of the coronaviruses family and polyresistant clinical strains of bacterial cultures, as well as adjustment of optimal parameters of ozone in the gaseous mixture content, which do not cause pathological changes in the organism's organs and systems.

**Materials and methods.** Apparatus POS-1, created by collective of Scientific-Methodical Centre «Medical Innovation Technologies», was applied for production of the ozone-containing gaseous mixture. Virusological investigations were conducted on the base of the Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L. V. Gromashevskiy. As a working material the models of virus of the pigs transmissible gastroenteritis of the coronaviruses family were applied. The series of bacteriological and experimental investigations were conducted on the base of Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology NAMS of Ukraine. Polyresistant cultures in concentration of  $10^8$  colony-creating units per 1 ml were applied for bacteriological investigations. The experiment was conducted on white rats to study the gaseous ozone-containing mixture affection on living biological tissues.

**Results.** Virusological investigations have shown, that in the 20 minutes exposition and a contact with extracellular virus the infection titer have lowered in 100 000 times, and in a 30 minutes exposition – a complete deactivation of virus have had occurred. Bacteriological investigations have revealed the complete absence of the cultures development after their processing with the ozone-containing mixture during 20 min. The results of swimming tests and behavioral reactions in white rats of control and experimental groups did not differ. Histological investigations of the respiratory organs tissues as well as of spleen, thyroid gland, kidneys and suprarenal glands did not reveal pathological effects of the ozone-containing mixture.

**Conclusion.** Parameters of the ozone generation and delivery in the gaseous mixture content were studied and optimally selected. Investigations of the ozone-containing mixture affection on a viral strain of the coronaviruses family, as well as bacteriological investigations on polyresistant bacterial cultures have had confirmed its pronounced virus-cidal and bactericidal properties. Application of the ozone-containing mixture do not cause any pathological changes in the living organism organs and systems. This gaseous mixture may be used for prevention and treatment of respiratory infectious diseases of viral and bacterial genesis.

**Keywords:** the water-steam ozone-containing mixture; polyetiological respiratory diseases; virus of transmissible gastroenteritis of pigs; family of coronaviruses.

В клинической практике все чаще диагностируются пневмонии, осложняющие собой течение острых инфекционных заболеваний органов дыхательной системы и занимающие одно из первых мест в структуре детской смертности [1, 2]. В 2017 г. пневмония явилась причиной смерти 808 694 детей в возрасте до 5 лет, что составило 15,0% всех детей, умерших в данном возрасте во всем мире [3, 4]. По данным ВОЗ в мире ежегодно около 450 млн. человек заболевают пневмонией и примерно 7 млн. из них умирают от этой болезни [5].

По данным Государственной службы статистики Украины в 2018 г. в Украине вследствие пневмонии умер 6101 больной, что на 23,87% больше, чем в 2017 г., было зарегистрировано 36 смертей от острых респираторных заболеваний органов дыхательной системы, 13 – от гриппа, 23 – от вирусной пневмонии, 919 – от бактериальных пневмоний, 5095 – от пневмоний, возбудитель которых не был установлен (Статистичний бюлетень, 2018).

Пневмонию как осложнение вызывает целый ряд возбудителей, включая вирусы, бактерии и грибковые поражения органов дыхательной системы. К наиболее частым возбудителям острых заболеваний дыхательных путей относятся различные вирусы, а также бактерии, такие как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*,  $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* [6].

Однако с 2020 г. в связи с пандемией SARS-COVID-19 основной причиной развития пневмонии являются различные штаммы этого коронавируса, унесшие сотни тысяч жизней.

Учитывая то, что пандемия не отступает, а также мутагенность вируса и вероятность возникновения по-

вторных волн, авторами разработан метод профилактики и лечения вирусных и бактериальных заболеваний органов дыхательной системы с помощью гипербарической оксигенации пароводяной озонсодержащей смесью.

Благодаря высокой реактогенной способности, озон активно вступает в реакции с различными биологическими объектами, в том числе с вирусами и бактериями. Основной мишенью его окислительного действия являются мембранные структуры клеток, в которых разрушаются двойные углеродные связи в молекулах полиненасыщенных жирных кислот с образованием органических пероксидов и озонидов [7]. При введении минимальных доз озона в организм происходит активация метаболических процессов, которая сопровождается повышением содержания в крови растворенного кислорода [8]. Озон улучшает кровообращение и доставку кислорода в поврежденные ткани, ускоряет обмен веществ, обеспечивает улучшение общего самочувствия пациентов, активизирует геропротекторные системы, обеспечивает повышение эффективности терапии и уменьшение лекарственной нагрузки [9]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что применение низких доз (0,6 мкг) озона сопровождается минимально иницирующим влиянием на перекисное окисление липидов в крови с преимущественным защитным антиоксидантным действием как на системном (кровь), так и на клеточном (эритроциты) уровне. Использование более высоких доз озона (2,0 и 8,0 мкг), также стимулируют активность супероксиддисмутазы, что сопровождается уменьшением влияния озона на окислительно-восстановительные процессы в организме [10].

Следует отметить, что фактором, снижающим эффективность лечения озоном, является его молекулярная нестабильность, а также уменьшение клинически эффективной концентрации в применяемых растворах в течение короткого промежутка времени [11].

Однако, учитывая прямое действие озона на биологические мембраны патогенных агентов, а также его стимулирующее влияние на органы и комплексы тканей организма, озонотерапия является перспективным методом для того, чтобы решить задачи повышения эффективности лечения вирусных и бактериальных заболеваний органов дыхательной системы, что особенно важно в условиях пандемии SARS–COVID–19.

Нами были проведены исследования применения пароводяной озонсодержащей смеси газов с целью предупреждения обсеменения и дальнейшего распространения инфекционных агентов в органах дыхательной системы.

Кроме того, устаревшие представления о повреждающем действии озона в высоких концентрациях на дыхательные пути человека являются одним из факторов, сдерживающих его клиническое применение.

Цель исследования: определение вирусо- и бактерицидного действия пароводяной смеси, содержащей озон, получаемой с помощью аппарата ПОС–1, на моделях вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней (ВТГС) семейства коронавирусов и полирезистентных клинических штаммов бактерий, а также подбор оптимальных параметров подачи озона в составе газовой смеси, не вызывающей патологических изменений со стороны органов и систем организма.

### Материалы и методы исследования

Для проведения исследований использовали аппарат для получения пароводяной озонсодержащей смеси ПОС–1, созданный коллективом Научно–методического центра «Медицинские инновационные технологии», г. Киев. Возможность его применения подтверждена заключениями Государственной санитарно–эпидемиологической экспертизы № 12.2–18–2/10782 от 15.05 2020 г. и № 12.2–18–1/11376 от 22.05.2020 г.

Параметры разработанного аппарата обеспечивают возможность получения озонсодержащей смеси газов с производительностью 7 л за 1 мин при концентрации озона 1,2 мг на 1 л (рис. 1).

Разработанная модель состоит из генератора озона, колбы Боброва для увлажнения озона и кислородной маски, предназначенной для добавочного поступления кислорода воздуха с целью создания приемлемой для дыхания смеси газов.

Программа проведения исследований была разработана коллективом авторов и утверждена на совместном совещании.

Вирусологические исследования проводили на базе Института эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л. В. Громашевского НАМН Украины. В качестве рабочего материала использовали модели ВТГС семей-

ства коронавирусов, который представляет собой этиологический агент трансмиссивного гастроэнтерита свиней (ТГС) и является высококонтагиозным кишечным заболеванием. Штамм вируса D52–5 (BRE79) имеет высокую патогенность для свиней всех возрастных групп на уровне 5 пассажа в перевиваемой монослойной культуре клеток тестикул поросят ST. Штамм представлен доктором Н. Laude из лаборатории молекулярной вирусологии и иммунологии Центра биотехнологии INRA в Жуа–ан–Жозаси (Франция). Им же доказан тропизм вирусов пищеварительной и дыхательной систем.

Титрование инфекционности вирусных материалов на культурах клеток проводили двумя методами: методом предельных разведений по ГПД, титр инфекционности определяли по методу Кербера – Ашмарина; методом подсчета негативных колоний (S–признак) под 1,35% агаровым покрытием (Difco – Vasto) устанавливали тканевую цитопатогенную дозу (ТЦД) 50/мл, титр инфекционности определяли в бляшкообразующих единицах (БОЕ)/мл. Результаты рассчитывали через 120 ч культивирования при температуре +38 °С.

Вирусную суспензию в дозе 1000 ТЦД<sub>50</sub>/мл инкубировали с более низкой концентрацией по СС<sub>50</sub> при различных экспозициях, отбирая образцы для определения инфекционного титра вируса. В качестве контроля использовали вирусную суспензию, которую инкубировали в тех же условиях без обработки аппаратом ПОС–1. Снижение инфекционного титра вируса на 1,5 – 2,0 lgТЦД<sub>50</sub> по сравнению с контролем свидетельствовало о вирусоцидном эффекте метода гипербарической оксигенации озоном.

Для выявления непосредственного деструктивного действия представленного метода на внеклеточный вирус была проведена группа исследований, при которых использовали штамм ВТГС с инфекционным титром 8,5 lgID<sub>50</sub>.

Для определения воздействия озонсодержащей смеси (аппарат ПОС–1) на внеклеточный коронавирус ТГС ис-



Рис. 1.  
 Аппарат для приготовления пароводяной озонсодержащей смеси ПОС–1.

пользовали перевиваемые культуры клеток СПЕВ (перевиваемая культура клеток почки эмбриона свиньи) и Vero (перевиваемая культура клеток почки зеленой обезьяны). Исследование проводили следующим образом. Суспензию коронавируса ТГС в дозе 1000 ТЦД50/мл обрабатывали озонсодержащей смесью, инкубировали при комнатной температуре и отбирали образцы внеклеточного вируса через 5, 20 и 30 мин. Затем определяли инфекционный титр ВТГС в культурах СПЕВ и Vero.

Рибонуклеиновую кислоту (РНК) выделяли с помощью набора «Рибосорб» согласно инструкции производителя (Ампли Сенс, РФ).

Реакцию обратной транскрипции проводили с помощью набора «Revert Aid TM H Minus First Strandc DNA Synthesis Kit» согласно инструкции производителя (Thermo Scientific, Литва).

Реакцию вируснейтрализации проводили в 96-луночных планшетах «Costar» (США) методом H. Laude с использованием в качестве положительного контроля референт-

ной гипериммунной сыворотки N6926 того же автора.

Популяцию клеток выращивали в плашках на среде RPMI-1640 + 10% фетальной сыворотки при температуре +37 °С в термостате с подачей углекислого газа.

Серии бактериологических и экспериментальных исследований выполняли на базе Национального института хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины.

В двух комплектах из пяти чашек Петри изолированно были помещены культуры *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* в концентрации  $10^8$  колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл.

Чашки Петри с бактериальными культурами были распределены на контрольные и исследуемые. Контрольные чашки с посевами бактериальных культур оставляли без обработки озоном. Исследуемые чашки помещали в ламинарный герметичный бокс микробиологической безопасности ШЛВ-02 с подключенным к нему аппаратом ПОС-1 для создания условий гипербарической оксигенации ( $P = A_d + 0,2$  мм рт. ст.). Исследуемые чашки обрабатывали пароводяной озонсодержащей смесью газов в течение 20 мин с максимальной концентрацией озона ( $0,16 \pm 0,03$ ) мг/м<sup>3</sup> при давлении ( $1,2 \pm 1$ ) атм. Объем получаемой смеси составлял ( $7 \pm 0,4$ ) л/мин.

Экспериментальная часть работы проведена с соблюдением мер этического и гуманного отношения к животным согласно положениям Конвенции Совета Европы по биомедицине и соответствующих законов Украины, а также согласована с Комиссией по медицинской этике Национального института хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова НАМН Украины.

Для изучения воздействия озонсодержащей смеси газов на живые биологические ткани в эксперименте нами проведены исследования на белых крысах. Лабораторные животные были распределены на три группы по 10 особей в каждой: 1-я группа – контрольная, 2-я и 3-я – экспериментальные. Животные 2-й группы дышали озонсодержащей смесью 10 мин, животные 3-й группы – 20 мин один раз в день в течение 5 дней при пребывании в герметичном контейнере. После каждой процедуры животным проводили тест принудительного плавания с нагрузкой в одно и то же время суток (с 10:00 до 11:00) в течение 5 дней подряд как в контрольной группе, так и в экспериментальных группах непосредственно после процедуры гипербарической оксигенации. После завершения плавательного теста проводили тест «открытое поле» [12]. Поведенческую реакцию животных (двигательная активность, ориентация в пространстве, чувство голода, реакция на внешние раздражители) оценивали субъективно в течение 10 мин наблюдения. На 6-е сутки животных выводили из эксперимента внутривенной передозировкой 5,0% раствора тиопентала натрия.

Цифровой материал, представленный в работе, обработан с использованием методов вариационной статистики. Для статистической оценки уровней значимости

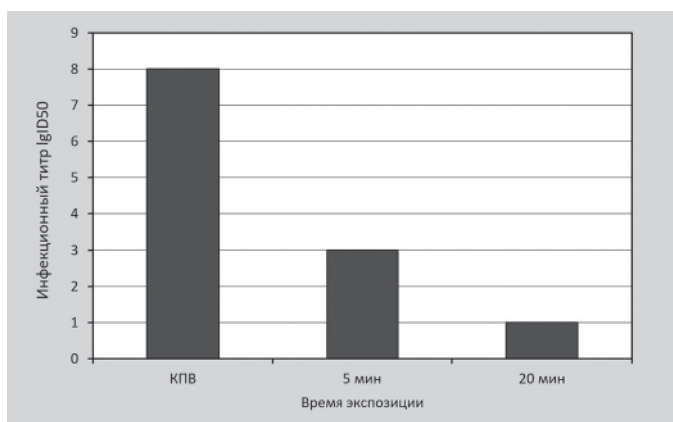


Рис. 2.

Инфекционный титр ВТГС 100 ID50 в лунках, обработанных озонсодержащей смесью, в культуре клеток СПЕВ. КПВ – контрольный посев вируса без обработки. Цифровые значения по оси ординат – логарифмы степени разведения, каждый логарифм соответствует разведению вируса в 10 000 раз. ID50 – полулетальная концентрация вируса.

То же на рис. 3.

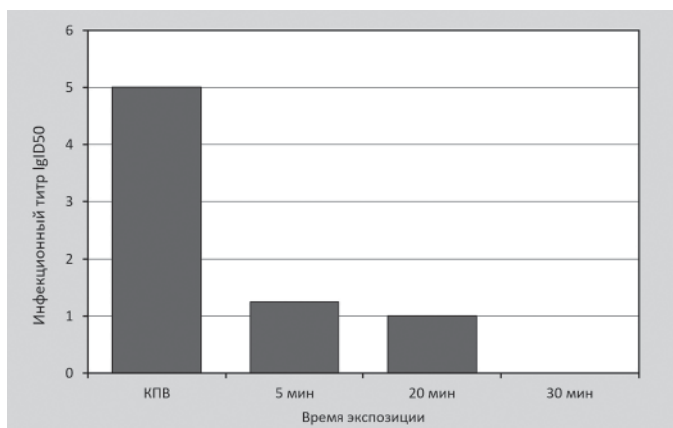


Рис. 3.

Инфекционный титр ВТГС 100 ID50 в лунках, обработанных озонсодержащей смесью, в культуре клеток Vero.

различий полученных цифровых показателей применяли T-критерий Стьюдента. Использовали программы «Microsoft Excel» и «Microcal Origin». Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При выполнении вирусологических исследований РНК ВТГС штамма D52-5 выявляли методом обратной полимеразной цепной реакции. Культуры клеток, инфицированные вирусом, обрабатывали пароводяной озонсодержащей смесью. Результаты определения вирусоцидного действия газовой смеси на внеклеточный ВТГС семейства коронавирусов представлены на рис. 2, 3. Значения инфекционных титров представляют собой степень разведения суспензии вируса, при которой погибают здоровые клетки.

Согласно результатам исследования было установлено, что озонсодержащая пароводяная смесь, получаемая с помощью аппарата ПОС-1, снижает инфекционный титр ВТГС семейства коронавирусов в зависимости от времени экспозиции соответственно на 4,0, 5,0 и 7,0 lg ID<sub>50</sub> в культурах клеток СПЕВ и Vero, другими словами, при экспозиции 20 мин в контакте с внеклеточным вирусом инфекционный титр снижался в 100 000 раз, а при экспозиции 30 мин происходила полная деактивация вируса. Полученные результаты доказывают выраженный вирусоцидный эффект пароводяной озонсодержащей смеси газов на ВТГС штамма D52-5.

Результаты определения бактерицидных возможностей предложенного метода представлены в таблице.

Проведенные бактериологические исследования подтвердили дальнейший рост культур в контрольных чашках Петри и полное отсутствие роста в чашках после обработки пароводяной озонсодержащей смесью в течение 20 мин в пробах с *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, а также значительное снижение титра *Klebsiella pneumoniae* (меньше  $10^3$  КОЕ/мл) и *Candida albicans* (меньше  $10^4$  КОЕ/мл), что является доказательством выраженного бактерицидного действия разработанного метода.

Результаты плавательных тестов и сравнений поведенческой реакции белых крыс контрольной и экспериментальных (после дыхания газовой смесью в течение 10 и 20 мин) групп не отличались между собой.

Биологический материал для гистологических исследований после выведения животных из эксперимента был представлен тканями гортани, трахеи, внелегочных бронхов, легких, печени, селезенки, щитовидной железы, почек и надпочечников. Каких-либо изменений со стороны структуры и паренхимы перечисленных органов лабораторных животных всех трех групп обнаружено не было.

### Обсуждение

Основными причинами смертности при коронавирусной инфекции являются осложнения, возникающие в органах дыхательной системы, в том числе последующие присоединяющиеся бактериальные поражения. Не-

### Концентрация полирезистентных клинических штаммов бактериальных агентов в контрольных и исследуемых чашках Петри

Микроорганизмы	Концентрация микроорганизмов, КОЕ/мл	
	контроль	исследование
<i>Escherichia coli</i>	$10^6$	Роста нет
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$10^6$	Меньше $10^3$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$10^8$	Роста нет
<i>Staphylococcus aureus</i>	$10^6$	Роста нет
<i>Candida albicans</i>	$10^6$	Меньше $10^4$

смотря на успехи в профилактике и лечении коронавирусных инфекций, проблема остается актуальной и далекой от разрешения.

Для предупреждения обсеменения и дальнейшего распространения инфекционных агентов в органах дыхательной системы нами были проведены исследования применения пароводяной озонсодержащей смеси газов, результаты которых были положительными.

Вирусологические исследования, проведенные *in vitro*, показали существенное снижение инфекционного титра вируса по сравнению с контролем. Так, при обработке в течение 20 мин суспензии ВТГС инфекционный титр снижался в 100 000 раз, через 30 мин наблюдалась полная деактивация вируса. Таким образом, обработка пароводяной озонсодержащей смесью газов суспензии ВТГС сопровождалась выраженным вирусоцидным эффектом.

Также было подтверждено бактерицидное воздействие на полирезистентные клинические штаммы *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*. Рост штаммов *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* полностью прекращался, а штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Candida albicans* существенно снижался.

Анализ данных системного воздействия на организм экспериментальных животных (белых крыс), которые 5 дней вдыхали пароводяную озонсодержащую смесь в течение 10 мин (1-я экспериментальная группа) и 20 мин (2-я экспериментальная группа), показал отсутствие различий в показателях исследуемых животных. Результаты гистологических исследований тканей органов дыхательной системы, а также паренхиматозных органов свидетельствовали, что вдыхание пароводяной озонсодержащей смеси как в течение 10 мин, так и в течение 20 мин не вызывало патологических изменений исследованных тканей.

Таким образом, полученные результаты дают основание рекомендовать метод оксигенации пароводяной озонсодержащей смесью для предупреждения и лечения инфекционных заболеваний органов дыхательной системы как вирусного, так и бактериального генеза.

### Выводы

1. Экспериментально изучены и оптимально подобраны параметры синтеза и подачи увлажненного озона в

составе пароводяной смеси газов, продуцируемой аппаратом ПОС–1.

2. Исследования воздействия озонсодержащей смеси на штамм ВТГС семейства коронавирусов, а также бактериологические исследования на полирезистентных клинических бактериальных культурах подтверждают выраженные вирусо- и бактерицидные свойства разработанного метода.

3. Процедура гипербарической оксигенации пароводяной озонсодержащей смесью не вызывает каких-либо патологических изменений со стороны органов и систем живого организма, а также развития стрессовых реакций, что доказывает безопасность применения методики.

4. Пароводяная смесь, содержащая озон, может быть использована для предупреждения и лечения инфекционных заболеваний органов дыхательной системы как вирусного, так и бактериального генеза, а также дезинфекции инструментария, медицинского материала, одежды и открытых помещений.

**Финансирование.** Внешние источники финансирования и поддержки отсутствовали.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли одинаковый вклад в эту работу.

**Конфликт интересов.** Авторы, которые приняли участие в этом исследовании, заявили, что у них нет конфликта интересов в отношении этой рукописи.

**Согласие на публикацию.** Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи. Все авторы дали согласие на публикацию этой рукописи.

## References

1. Bilichenko TN, Bystritskaya EV, Chuchalin AG, Belevskiy AS, Batyn SZ. Mortality of respiratory disease in 2014 – 2015 and ways of its improvement. *Pulmonologiya*. 2016;26(4):389–97. Russian. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397.
2. Turchina VN, Dulkin LA, Tempe NA. Antibacterial therapy in outpatient treatment of respiratory tract infections in children. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(3):66–9. Russian. doi: 10.15690/pf.v11i3.1011.
3. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Meshcheryakova NN, et al. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2014;(3):15–54. Russian. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
4. Yakovlev SV. Clinical and pharmacological rationale for the choice of antibiotics for community-acquired respiratory tract infections. *Consilium medicum*. 2013;(Extra release):4–5. Russian.
5. Mironov AN, editor. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part I. Moscow: Grif and K; 2012. 944 p. Russian. ISBN: 978-5-8125-17667-0.
6. Volchegorskiy IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Tselikman VE. Experimental modeling and laboratory assessment of the adaptive reactions of the organism. Chelyabinsk: ChSPU; 2000. 167 p. Russian. ISBN 5-85716-312-9.
7. Volkhovskaya NB, Kolesova OE. Experimental Studies of the effect of ozonized Saline solution on the state of redox equilibrium. *Simvol nauki*. 2015;(10-2): 217–21. Russian.
8. Kurylchik O, Smirnova O, Bulda V. Ozone therapy in contemporary clinical practice. *The Practitioner*. 2016;(3):92–4. Ukrainian.
9. Beynarovich KV, Kasumyan SA, Lelyanov AD, Kasumyan AS, Nesterov AA. Nitrogen monoxide and ozone in the complex treatment of advanced peritonitis. *Bioradicals and antioxidants*. 2016;3(3):195–8. Russian.
10. Solovieva AG, Peretyagin PV, Peretyagin SP, Martusevich AK. The state of the blood lipid peroxidation system in rats under prolonged exposure to ozone. *Bioradicals and Antioxidants*. 2017;4(1):31–7. Russian.
11. Lelyanov AD, Listratenkov KV. Antibacterial and healing effect of ozone and interactive dressings in the surgical treatment of ingrown nail with application of laser technologies. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2013, 12(3): 42–6. Russian.
12. Gostyukhina AA, Zamoshchina TA, Zaitsev KV, Gutor SS, Zhukova OB, Svetlik MV, et al. Adaptive reactions of rats after light desynchronization and physical overwork. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(3):22–34. Russian. doi: 10.20538/1682-0363-2018-3-22-34.

Надійшла 13.04.2021