

Механизм пульмопротекторного действия карбокситерапии

© Н.Д. БУНЯТЯН^{1,2}, С.М. ДРОГОВОЗ³, А.Л. ШТРОБЛЯ⁴, А.В. КОНОНЕНКО³, Г. ЗЕЛЕНКОВА⁵,
А.Б. ПРОКОФЬЕВ^{1,2}, М.М. САПОВСКИЙ¹, Л.Л. НИКОЛАЕВА¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

³Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина;

⁴Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина;

⁵Дерматовенерологическая клиника, Свидник, Словакия

Резюме

Проблема поиска новых путей фармакопрофилактики и лечения заболеваний дыхательной системы является весьма актуальной в здравоохранении. Для устранения гипоксии многие европейские и американские клиники в качестве дополнительного или альтернативного лечения применяют карбокситерапию. Введение углекислого газа (CO₂) устраняет последствия кислородного голодания путем создания искусственной гиперкапнии в тканях, что вызывает усиление доставки кислорода (O₂) и выведение CO₂ из тканей и далее из организма. Основным механизмом действия карбокситерапии связан с повышением оксигенации тканей и обусловлен эффектом Вериги—Бора: влияние концентрации CO₂ и величины pH на процесс связывания и высвобождения O₂ от гемоглобина. Карбокситерапия, влияя на хеморецепторы дыхательного центра, способствует усилению вентиляции легких, снижает тонус гладкой мускулатуры бронхов, секрецию слизи в них, воспаление, — все это усиливает дыхание. Карбокситерапия, оказывая прямое и рефлекторное влияние на дыхательный центр, вызывает учащение и углубление дыхания, что увеличивает легочную вентиляцию, ускоряет перфузию и газообмен в легких, устраняет отдышку и бронхоспазм, поэтому широко применяется при заболеваниях легких (бронхиальная астма, пневмосклероз, силикоз). Карбокситерапия улучшает функциональное состояние легких при бронхолегочной патологии, повышает работоспособность, улучшает качество жизни и используется как дополнительный метод в фармакотерапии многих заболеваний в пульмонологии.

Ключевые слова: карбокситерапия, углекислый газ, пульмопротекторное действие.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бунятян Н.Д. — д.фарм.н., проф.; <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>; e-mail: ndbun@mail.ru

Дроговоз С.М. — д.м.н., проф.; <https://orcid.org/0000-0002-9997-2197>; e-mail: drogovozsm@gmail.com

Штробля А.Л. — к.фарм.н.; <https://orcid.org/0000-0002-9499-4880>; e-mail: angelashtroblya@gmail.com

Кононенко А.В. — к.фарм.н.; <https://orcid.org/0000-0003-0845-9353>; e-mail: anna.v.kononenko@gmail.com

Зеленкова Г. — доктор медицины; <https://orcid.org/0000-0003-3995-8032>; e-mail: zelenkova@vl.sk

Прокофьев А.Б. — д.м.н., проф.; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Саповский М.М. — д.фарм.н., проф.; eLibrary SPIN: 6728-7293; e-mail: michael.sapovsky@mpbio.com

Николаева Л.Л. — к.фарм.н.; <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>; e-mail: alima91@yandex.ru

АВТОР, ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ПЕРЕПИСКУ:

Бунятян Наталья Дмитриевна — д.фарм.н., проф.; <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>; e-mail: ndbun@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бунятян Н.Д., Дроговоз С.М., Штробля А.Л., Кононенко А.В., Зеленкова Г., Прокофьев А.Б., Саповский М.М., Николаева Л.Л. Механизм пульмопротекторного действия карбокситерапии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019;96(4):58-62. <https://doi.org/10.17116/kurort20199604158>

The mechanism of the pulmoprotective action of carboxytherapy

© N.D. BUNYATYAN^{1,2}, S.M. DROGOVOZ³, A.L. SHTROBLYA⁴, A.V. KONONENKO³, H. ZELENKOVA⁵,
A.B. PROKOFYEV^{1,2}, M.M. SAPOVSKY¹, L.L. NIKOLAEVA¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine;

⁴Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine;

⁵Clinic of Dermatovenereology, Svidnik, Slovakia

Abstract

The problem of finding new ways for pharmacological prophylaxis and treatment of respiratory tract diseases is very relevant in public health. To eliminate hypoxia, many European and American clinics use carboxytherapy as an additional or alternative treatment. Carbon dioxide administration eliminates the sequels of oxygen starvation, by producing artificial tissue hypercapnia, which

causes an increase in oxygen delivery and carbon dioxide removal from the tissues and then from the body. The main mechanism of action of carboxytherapy is associated with enhanced tissue oxygenation and is due to the Verigo—Bohr effect: the effect of CO₂ concentration and pH on the binding of hemoglobin to oxygen and release of the latter from hemoglobin. By affecting the chemoreceptors of the respiratory center, carboxytherapy contributes to increased pulmonary ventilation and reduces bronchial smooth muscle tone and bronchial mucous secretion, as well as inflammation; all this improves breathing. By exerting a direct and reflex effect on the respiratory center, carboxytherapy induces hurried and deeper breathing, which increases pulmonary ventilation, speeds up perfusion and gas exchange in the lung, eliminates dyspnea and bronchospasm; therefore, it is widely used for lung diseases (asthma, pneumosclerosis, and silicosis). Carboxytherapy improves lung function in case of bronchopulmonary diseases, performance, and quality of life and it is used as an additional method in the pharmacotherapy of many diseases in pulmonology.

Keywords: carboxytherapy, carbon dioxide, pulmoprotective effect.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bunyatyan N.D. — DPh, Prof.; <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>; e-mail: ndbun@mail.ru
Drogovoz S.M. — MD, Professor; <https://orcid.org/0000-0002-9997-2197>; e-mail: drogovozsm@gmail.com
Shtroblya A.L. — PhD, <https://orcid.org/0000-0002-9499-4880>; e-mail: angelashtroblya@gmail.com
Kononenko A.V. — PhD, assistant professor; <https://orcid.org/0000-0003-0845-9353>; e-mail: anna.v.kononenko@gmail.com
Zelenkova H. — MD; <https://orcid.org/0000-0003-3995-8032>; e-mail: zelenkova@vl.sk
Prokofyev A.B. — MD, Prof; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
Sapovsky M.M. — DPh, Prof.; e-mail: michael.sapovsky@mpbio.com
Nikolaeva L.L. — PhD; <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>; e-mail: alima91@yandex.ru

CORRESPONDING AUTHOR:

Bunyatyan N.D. — DPh, Prof.; <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>; e-mail: ndbun@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Bunyatyan ND, Drogovoz SM, Shtroblya AL, Kononenko AV, Zelenkova H, Prokofyev AB, Sapovsky MM, Nikolaeva LL. The mechanism of the pulmoprotective action of carboxytherapy. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2019;96(4):58-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20199604158>

Проблема поиска новых путей фармакопрофилактики и лечения заболеваний дыхательной системы является весьма актуальной в здравоохранении. Легкие обеспечивают обмен кислорода (O₂) и углекислого газа (CO₂) между окружающей средой и организмом в соответствии с метаболическими потребностями последнего.

Кислородное голодание в тканях приводит к гипоксии, которая сначала вызывает умеренную гиперкапнию (в основном в результате возрастания частоты дыхания), а при увеличении степени гипоксии дыхание ослабевает и останавливается. Гипоксическому апноэ предшествует потеря сознания. Апноэ вследствие гипоксии смертельно опасно. Поддержание нормального газового состава крови основано на принципе отрицательной обратной связи: гиперкапния вызывает усиление активности дыхательного центра и увеличение вентиляции легких, а гипокапния — ослабление деятельности дыхательного центра и уменьшение вентиляции. CO₂ сигнализирует об опасности гипоксии. После открытия этих свойств CO₂ его начали добавлять в газовые смеси аквиалангистов для стимуляции дыхательного центра. Данный принцип действия CO₂ используют при задержке дыхания во время наркоза (карбоген: 5—7% CO₂ и 93% O₂) [1, 2].

Для устранения гипоксии многие европейские и американские клиники применяют метод, основанный на гомеопатическом принципе «от обратного», предлагая карбокситерапию как дополнительное или альтернативное лечение [3, 4]. С введением CO₂ подкожно, внутрикожно, трансдермально или ингаляционно

устраняются последствия кислородного голодания путем создания искусственной гиперкапнии в тканях, что в свою очередь вызывает усиление доставки кислорода и выведение CO₂ из тканей и далее из организма [5—7].

XXI век — время высоких технологий и уникальных открытий, среди которых карбокситерапия является одной из универсальных и широко используемых инновационных медицинских технологий.

Несмотря на 30-летний клинический опыт широкого применения карбокситерапии, систематизированная информация о механизме действия, равно как и теоретическое (этиопатогенетическое) обоснование ее медицинского применения, в литературе отсутствует [3].

Механизм регуляции обмена CO₂ и O₂ в организме обеспечивается синхронизацией нескольких процессов. В частности, в реализации многочисленных эффектов карбокситерапии участвуют гуморальные, биохимические и тканевые механизмы.

Механизм циркуляции CO₂ в организме известен как классический процесс альвеолярного обмена CO₂ ↔ O₂ в легких путем непрерывной диффузии. При этом диффузионная способность CO₂ в системе альвеола—капилляр в 25—30 раз выше, чем O₂, и не прерывается в альвеолах даже при остановке внешнего дыхания. Аналогичный процесс происходит и в тканях, где также путем непрерывной диффузии происходит обмен O₂ ↔ CO₂ [8].

Все клетки организма (нейроны, гепатоциты, кардиомиоциты, эпителиоциты и др.) независимо от выполняемых ими функций выделяют CO₂ в качестве конечного продукта биохимических реакций. Про-

цесс удаления CO_2 из организма через легкие способствует увеличению оксигенации гемоглобина. Одна часть CO_2 повышает концентрацию O_2 в тканях более чем в 3 раза [9]. В легких имеется избыток O_2 , тем самым сродство гемоглобина к CO_2 уменьшается и последний выделяется в альвеолярный воздух.

Основной механизм действия карбокситерапии связан с повышением оксигенации тканей и обусловлен эффектом Вериго—Бора: влияние концентрации CO_2 и величины рН на процесс связывания и высвобождения O_2 от гемоглобина. В периферических тканях с относительно низким значением рН и высокой концентрацией CO_2 сродство гемоглобина к O_2 падает, и наоборот, в легочных капиллярах выделение CO_2 и сопутствующее этому повышение рН крови приводит к увеличению сродства гемоглобина к O_2 [8].

Роль CO_2 как естественного стимулятора дыхания состоит в том, что при малейшем изменении его концентрации (на 0,1%) включаются различные механизмы быстрого возвращения концентрации CO_2 к физиологической норме, так как организм является самовосстанавливающейся и саморегулирующейся системой. CO_2 является важнейшим продуктом клеточного дыхания, поэтому в организме существует множество сенсоров, регулирующих концентрацию данного газа. Сдвиг уровня CO_2 в любую сторону от физиологических значений запускает многочисленные реакции адаптации [10]. Этот принцип отслеживается при проведении карбокситерапии.

При карбокситерапии механизм действия CO_2 связан с его опосредованным стимулирующим влиянием на дыхательный центр через рецепторы продолговатого мозга (центральные хеморецепторы) и сосудистые рефлексогенные зоны (периферические хеморецепторы), расположенные в дуге аорты (каротидный синус). Гиперкапния и ацидоз стимулируют, а гипокапния и алкалоз тормозят центральные хеморецепторы. Именно хеморецепторы сигнализируют в дыхательный центр о содержании O_2 и диоксида углерода в крови. Центральные хеморецепторы реагируют на изменения рН спинномозговой жидкости и оказывают более сильное влияние на деятельность дыхательного центра, чем периферические [8, 9].

Деятельность дыхательного центра, определяющая частоту и глубину дыхания, зависит прежде всего от напряжения газов, растворенных в крови, и концентрации в ней водородных ионов. Ведущее значение в определении величины вентиляции легких имеет напряжение CO_2 в артериальной крови: оно как бы создает запрос на нужную величину вентиляции альвеол [9, 10]. CO_2 в физиологической концентрации необходим для нормальной жизнедеятельности организма: регуляции клеточного дыхания, поддержания гомеостаза, кислотно-щелочного равновесия, ангиогенеза и иммунитета [8].

Карбокситерапия действует и на уровень микроциркуляции артериол и прекапиллярных сфинкте-

ров путем увеличения скорости кровотока в тканях, а также за счет улучшения лимфатического дренажа. Эти механизмы действия CO_2 широко используются в медицине при воспалительных и других заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, отеками, в том числе в пульмонологии при заболевании легких.

При различных заболеваниях легких наблюдается стойкое нарушение бронхиальной проходимости. К этой патологии принадлежат эмфизема легких и хронический бронхит, диагностическим критерием которых является стойкое снижение соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких. В чистом виде хронический обструктивный бронхит и эмфизема легких встречаются редко, но довольно часто эти заболевания сочетаются. В основании патогенеза хронической обструктивной болезни легких лежит необратимая обструкция дыхательных путей. При эмфиземе легких стенки альвеол повреждаются и теряют свою эластичность, «полезная площадь» легких для обмена O_2 и CO_2 между кровью и вдыхаемым воздухом уменьшается. В результате недостаточности поступления O_2 в кровь появляется одышка, а при хроническом бронхите — гипертрофия желез подслизистого слоя и бокаловидных клеток, хроническая воспалительная инфильтрация подслизистого слоя, гиперплазия мышц бронхов и хроническое воспаление [11, 12].

Карбокситерапия, влияя на хеморецепторы дыхательного центра, способствует усилению вентиляции легких, снижает тонус гладкой мускулатуры бронхов, секрецию слизи в них, воспаление — все это улучшает дыхание. Повышение концентрации CO_2 при карбокситерапии автоматически служит сигналом для усиления интенсивности дыхания и кровообращения, улучшения микроциркуляции артериол и прекапиллярных сфинктеров, лимфатического дренажа, уменьшения напряжения и спазма мышц, что способствует противовоспалительному эффекту, повышению сопротивляемости организма к вредным факторам.

При заболеваниях легких, помимо обструктивных нарушений дыхательных путей, нарушается газообмен. Деструкция легочной паренхимы (при эмфиземе легких) и поражение дыхательных путей (при хроническом обструктивном бронхите) ведут к неравномерности соотношения вентиляции и перфузии, что приводит к гипоксии и гиперкапнии, которые зависят от выраженности этого соотношения и состояния дыхательного центра.

Карбокситерапия вызывает учащение и углубление дыхания, что увеличивает легочную вентиляцию, ускоряет перфузию и газообмен в легких, устраняет одышку и бронхоспазм, поэтому широко применяется при заболеваниях легких (бронхиальная астма, пневмоклероз, силикоз) [8].

При бронхиальной астме в отличие от эмфиземы легких, когда обструкция сохраняется постоянно, последняя возникает эпизодически и проявляется по-

вышением сопротивления дыхательных путей, гипоксемией, вызванной несоответствием между процессами вентиляции и перфузии легких, что приводит к снижению парциального уровня O_2 (paO_2). При легких приступах бронхиальной астмы возникает гипервентиляция, которая ведет к уменьшению парциального уровня CO_2 ($paCO_2$) и дыхательному алкалозу. При тяжелых приступах возникает гиповентиляция, повышается $paCO_2$ и возникает дыхательный ацидоз. Перерастяжение легких и снижение $paCO_2$ в альвеолах вызывает капиллярспазм и повышение давления в легочной артерии [13].

Карбокситерапия при бронхиальной астме улучшает вентиляцию легких, возбуждая через центральные и рефлекторные механизмы дыхательный центр. Кроме того, под действием CO_2 снижаются рН крови и аффинность адренорецепторов сосудов к катехоламинам, что вызывает выраженные висцеральные реакции: вазодилатация и оксигенация. В результате нормализуются частота и глубина дыхания, устраняется спазм бронхов, а вентиляция легких увеличивается до 1—1,5 л/мин [3].

Пневмосклероз — патология, характеризующаяся необратимой заменой легочной ткани на соединительную, что приводит к нарушению газообмена, утолщению стенок альвеол, уменьшению объема и просвета бронхов. При данном заболевании альвеолы, бронхи и сосуды легких меняются морфологически, нарушается вентиляция легких, возникают хроническая дыхательная недостаточность, артериальная гипоксемия, присоединяются воспалительные процессы в легких [14].

Карбокситерапия, а именно гиперкапния в тканях, снижает сродство гемоглобина к O_2 , и высвобождение последнего происходит быстрее, активирует эритроциты для доставки большого его количества к клеткам и процессы метаболизма, а также приводит к расширению сосудов, что способствует усилению доставки в ткани O_2 и питательных веществ. При пневмосклерозе CO_2 улучшает микроциркуляцию, усиливает ангиогенез, вазодилатацию, оксигенацию тканей, обеспечивает антигипоксический, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [8].

Силикоз — заболевание, вызванное вдыханием пыли, содержащей большое количество диоксида кремния, в результате происходит атрофия мерцательного эпителия дыхательных путей, что резко снижает естественное выделение пыли из органов дыхания и способствует ее задержке в альвеолах. В интерстициальной ткани легких развиваются первичный реактивный склероз и воспаление. Основная роль в развитии воспаления принадлежит макрофагам, но они не погибают, а активируются и выделяют медиаторы воспаления, такие как цитокины, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли, что приводит к развитию гранулем, фиброза и воспалению. Кроме того, альвеолярные макрофаги выделяют фибронектин и макрофагальные факторы роста, которые также способствуют прогрессированию пневмосклероза [12].

При карбокситерапии организм реагирует на повышение концентрации CO_2 усилением кровообращения, оксигенации, микроциркуляции и выведения токсических веществ (диоксида кремния). Кроме того, фибробласты способствуют синтезу коллагена, эластина, протеогликана и ферментов, а также являются продуцентами интерферонов, которые принимают участие в обеспечении бактерицидного и противовоспалительного эффектов и способствуют разрушению фиброзных спаек и снижению гипоксемии.

CO_2 , влияя на обмен веществ, уменьшает вязкость коллоидных растворов и этим также способствует удалению из тканей продуктов обмена.

Таким образом, за счет основных гемодинамических, тканевых и биохимических механизмов действия CO_2 на микроциркуляцию крови и лимфы карбокситерапия может быть эффективной в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких (противовоспалительная терапия), эмфиземы легких (улучшает газообмен, устраняет одышку), бронхиальной астмы (влияет на частоту и глубину дыхания, улучшает вентиляцию, устраняет спазм), пневмосклероза (улучшает микроциркуляцию, усиливает ангиогенез, оксигенацию, что приводит к противовоспалительному и антигипоксическому эффектам), силикоза (антигипоксическая, антиоксидантная и иммуномодулирующая терапия, способствует разрушению фиброзных спаек).

Карбокситерапия — это эффективный, безопасный, доступный, удобный для пациента и врача, клинически проверенный многими десятилетиями метод лечения. На принципе карбокситерапии основаны дыхательные системы К.П. Бутейко и В.Ф. Фролова, эффективность которых в мире общеизвестна [1].

Заключение

Карбокситерапия улучшает функциональное состояние легких при бронхолегочной патологии, повышает работоспособность, улучшает качество жизни и используется как дополнительный метод в фармакотерапии многих заболеваний в пульмонологии. Карбокситерапия является примером универсального метода лечения благодаря своим физиологическим свойствам, полимодальности, отсутствию токсичности и относительной безопасности, что делает ее прекрасным выбором для применения в медицинской практике в целях ускорения реабилитации и восстановления пациентов с легочной патологией.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Зупанец М.В., Левинская Е.В., Грищенко Н.В. Уникальность фармакотерапевтических возможностей углекислого газа (карбокситерапии). *Рациональная фармакотерапия*. 2016;1:37-39.
Drogovoz SM, Shtrygol SYu, Zupanets MV, Levinskaya EV, Grischenko NV. The uniqueness of pharmacotherapeutic possibilities of carbon dioxide gas (carboxytherapy). *Ratsional'naya farmakoterapiya*. 2016;1:37-39. (In Russ.).
2. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Зупанец М.В., Кононенко А.В., Левинская Е.В. Карбокситерапия — альтернатива традиционной фармакотерапии. *Клінічна фармація*. 2016;20:1:12-17.
Drogovoz SM, Shtrygol SYu, Zupanets MV, Kononenko AV, Levinskaya EV. Carboxytherapy is an alternative of traditional pharmacotherapy. *Klinichna farmatsiya*. 2016;20(1):12-17. (In Russ.).
3. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Кононенко А.В., Зупанец М.В., Штробля А.Л. Механизм действия карбокситерапии. *Фармакология и лекарственная токсикология*. 2016;6(51):12-20.
Drogovoz SM, Shtrygol SYu, Kononenko AV, Zupanets MV, Shtroblya AL. The mechanism of carboxytherapy action. *Pharmacologia i lekarstvennaya toksicologia*. 2016;6(51):12-20. (In Russ.).
4. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Щекина Е.Г. *Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу*. Учебник-справочник. Харьков: Титул; 2013.
Drogovoz SM, Shtrygol SYu, Shchekina EG. *Farmakologiya v pomoshch' studentu, provizoru i vrachu*. Uchebnik-spravochnik. Kharkov: Titul; 2013. (In Russ.).
5. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Кононенко А.В., Зупанец М.В., Левинская Е.В. Физиологические свойства CO₂ — обоснование уникальности карбокситерапии. *Медицина та клінічна хімія*. 2016;18:1:112-116.
Drogovoz SM, Shtrygol SYu, Kononenko AV, Zupanets MV, Levinskaya EV. Physiological properties of CO₂ as substantiation of originality of carboxytherapy. *Medicinal and clinical chemistry*. 2016;18:1:112-116. (In Russ.).
6. Дроговоз С.М., Кабачный В.И., Кабачная И.В. Механизмы действия и фармакотерапевтические возможности карбокситерапии при заболеваниях нервной системы. *Український вісник психоневрології*. 2016;24:3:83-86.
Drogovoz SM, Kabachnyy VI, Kabachnaya IV. Mechanisms of action and pharmacological possibilities of carboxytherapy in the nervous system diseases. *Ukrayins'kyi visnyk psikhonevrolohiyi*. 2016;24:3:83-86. (In Russ.).
7. *Компендиум 2015 — лекарственные препараты*. Под ред. Коваленко В.Н. Киев: МОРИОН; 2015.
Compendium 2015 — lekarstvennyye preparaty. Ed. by Kovalenko V.N. Kiev: MORION; 2015. (In Russ.).
8. *Карбокситерапия: механизмы, эффекты, применения*. Справочник. Под ред. проф. Дроговоз С.М. Харьков: Титул; 2019.
Karboksiterapiya: mekhanizmu, efektu, priminenie. Ed. by prof Drogovoz S.M. Kharkov: Titul; 2019. (In Russ.).
9. Weibel ER. *The Pathway for Oxygen*. Cambridge: Harvard University Press; 1984.
10. Исаев Ю., Мойсюк Л. *Бронхиальная астма. Конвенциональные и неконвенциональные методы лечения*. М.: КУДИЦ-ПРЕСС; 2008.
Isaev Yu, Moysyuk L. *Bronhial'naya astma. Konventsyonal'nye i nekonventsyonal'nye metody lecheniya*. M.: KUDITS-PRESS; 2008. (In Russ.).
11. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. *Профессиональные болезни*. 4-е изд. М.: Медицина; 2009.
Artamonova VG, Mukhin NA. *Professional'nye bolezni*. 4th ed. M.: Meditsina; 2009. (In Russ.).
12. Бондарев О.И., Рыкова О.В., Разумов В.В., Черданцев М.В., Бугаева М.С. Гистологическая и цитологическая характеристика атрофической бронхопатии у шахтеров. *Медицина в Кузбассе*. Кемерово. 2012;11:4:35-42.
Bondarev OI, Rykova OV, Razumov VV, Cherdantsev MV, Bugayeva MS. Histological and cytological characteristics of miners atrophic bronchopathy. *Meditsina v Kuzbasse*. 2012;11:4:35-42. (In Russ.).
13. Tortora GJ, Anagnostakos NP. *Principles of anatomy and physiology*. 5th ed. New York: Harper & Row, Publishers; 1987.
14. *Общая врачебная практика по Джону Нобелю*. Книга 2-я. Под ред. Нобеля Дж. Пер. с англ. М.: Практика; 2005.
General medical practice by John Nobel. The second book. Ed. by Nobel J. M. Praktika; 2005. (In Russ.).

Получена 04.03.19

Received 04.03.19

Принята в печать 23.04.19

Accepted 23.04.19