

УДК 612.014.464-026.86

**МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТОКСИЧНОСТИ
И ДОЗИМЕТРИИ ГАЗООБРАЗНОГО ОЗОНА****Малков А.Б., Винник Ю.С., Якимов С.В., Волошенко Е.В.,
Сергеева Е.Ю., Теплякова О.В.***ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения
Российской Федерации», Красноярск, e-mail: genesis-med@yandex.ru*

В статье представлен научный обзор проблемы использования газообразного озона в медицинской практике в свете его ингаляционной токсичности. Дана краткая характеристика европейского опыта изучения токсичности озона в сфере экологии и медицины. Освещены современные нормы предельно допустимой концентрации озона в воздухе, и представлены последние стандарты требований к озонной аппаратуре. Затронута проблема многофакторности дозиметрической оценки ингаляционной токсичности газообразного озона и трудностей экстраполяции результатов токсичности озона с животного на человеческий уровень. На уровне экспериментального материала приведены различные аспекты легочной токсичности газообразного озона, среди которых рассматривался парасимпатический рефлекторный ответ и индукция асептической воспалительной реакции. Отдельно рассмотрены противоречивые аспекты мутагенеза и канцерогенеза газообразного озона, а также данные о внелегочном токсическом воздействии озона на ткани внутренних органов.

Ключевые слова: озон, легкие, токсичность, предельно допустимая концентрация (ПДК)**MEDICAL ASPECTS OF INHALATION TOXICITY AND DOSIMETRY
OF GASEOUS OZONE****Malkov A.B., Vinnik Y.S., Yakimov S.V., Voloshenko E.V., Sergeeva E.Y., Teplyakova O.V.***Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky,
Krasnoyarsk, e-mail: genesis-med@yandex.ru*

The scientific review of gaseous ozone use problem in medical practice in the light of its inhalation toxicity is presented in article. The short characteristic of the European experience of the ozone toxicity studying in the ecology and medicine sphere is given. Modern standards of maximum permissible concentration of ozone in air are shown and the last standards of requirements to the ozone equipment are submitted. The multifactorial nature problem of dosimetric estimation of gaseous ozone inhalation toxiferousness and difficulties of extrapolation of ozone toxiferousness results from an animal to the human level is affected. At the level of experimental material different aspects of pulmonary toxiferousness of gaseous ozone are brought, among that a parasympathetic reflex answer and induction of aseptic inflammatory reaction was examined. The contradictory aspects of gaseous ozone mutagenesis and carcinogenesis, and also data, are separately considered about the extrapulmonary toxic affecting of ozone on internal organs tissues.

Keywords: ozone, lungs, toxicity, maximum permissible concentration (MPC)

Вот уже в течение многих лет в различных областях медицины остается популярной озонотерапия, возможности которой со временем значительно увеличились. Это связано со значительным расширением области применения и увеличением арсенала методов, позволяющих эффективно и безопасно использовать озono-кислородную смесь, различные озонированные растворы и масла, обладающие рядом антиоксидантных, антигипоксантных, противовоспалительных, гепатопротекторных, анитоксических, иммуномодулирующих, реологических, антисептических и анестетических свойств [2, 5, 6].

Однако вопрос безопасности озона давно является междисциплинарным, противоречивым и поэтому достаточно спекулятивным. Ученые по сей день не могут разобраться, является ли озон лекарством или высокотоксичным поллютантом. При этом ортодоксальные критики очень часто отвергают воз-

можность более широкого и разностороннего анализа на первый взгляд токсичного вещества, тогда как сторонники в погоне за прогрессом и прибылью часто недобросовестно и поверхностно относятся к вопросам безопасности своих методов, тем самым дискредитируя озонотерапию [37, 42].

История токсичности озона послужила причиной многогранного исследования всех клинических и лабораторных аспектов токсического действия озона на различные органы и системы организма человека и служит поводом к тезису о неоспоримой токсичности озона уже в наши дни. Более того, существуют экологические исследования проблем тропосферного озона, образующегося в результате фотохимической реакции из предшественников-загрязнителей окружающей среды. Данные работы последовательно и аргументированно отстаивают позицию о бескомпромиссной и чрезвычайной вредности тропосферного озона, ссылаясь

на многочисленные исследования зарубежных университетов и правительственных организаций. Так, ВОЗ отнесла озон к веществам беспорогового действия, частично отрицая нормы предельно допустимой концентрации (ПДК), установленные для России и стран Европейского союза. По разным данным, озон обладает общетоксическим, раздражающим, канцерогенным, мутагенным, генотоксическим, гемолитическим, аллергическим действиями [7, 10, 29].

Вопросы дозиметрии озона активно изучаются последние три десятилетия. Наибольшая роль в исследовании токсичности различных концентраций и доз принадлежит зарубежным исследователям, прежде всего американской итальянской и германской группе ученых. Большинство оригинальных фундаментальных работ по дозиметрической токсичности озона при ингаляционном пути введения было сделано еще до 1998 года, подробно продемонстрировав все ее аспекты. В США этой проблеме уделяют пристальное внимание на протяжении уже нескольких десятилетий. В частности, в штате Калифорния существуют обширные государственные программы по изучению аэротоксичности озона в сфере экологии и медицины [12, 25].

Любое применение озона в медицинской практике начинается с обеспечения технической безопасности, связанной с возможностью присутствия определенного количества данного поллютанта в воздухе медицинских помещений. Несмотря на спорные подходы к токсичности озона, на территории России закреплена норма его предельно допустимой концентрации, равная для жилых зон 30 мкг/м^3 в сутки, для промышленных зон 100 мкг/м^3 в сутки. Для кратковременного контакта допустимой является концентрация озона не более 160 мкг/м^3 (в Европе не более 110 мкг/м^3). От данных норм отталкиваются отечественные и зарубежные государственные стандарты требований к медицинским и промышленным озонаторам, предусматривающие наличие надежных превентивных систем контроля и элиминации озона из воздуха рабочих помещений. Поэтому дозиметрическая оценка токсичности озона посредством его ингаляции является самой первостепенной и важной в токсикологии озона [3, 4, 7].

Ингаляция воздуха с различным содержанием озона представляет собой самый старый, классический путь введения озона в организм животных и человека с целью оценки его дозиметрической токсичности. Концентрация озона во вдыхаемой смеси является самой основной характеристикой, определяющей негативные последствия

озоновой экспозиции. На животных моделях в одних экспериментах доказано, что четырехчасовой контакт с газообразным озоном в концентрации 15 мг/л приводит к летальным исходам у большинства животных, в других исследованиях зафиксирована смерть животных при трехчасовом контакте с озоном в концентрации 20 мг/л [33, 41].

Большинство исследований по вопросу о биологическом действии озона сосредотачивается вокруг легочных реакций на него, причем упор делается на выявление его токсичности. Количественные измерения показывают, что по токсичности озон примерно равен боевым отравляющим веществам и превосходит синильную кислоту. Так, известно, что концентрация озона в воздухе 2 мг/л вызывает появление неприятных симптомов (кашель, жжение гортани, слабость), если человек пребывал в таком помещении несколько секунд. Пятиминутное пребывание вызывает отек легких, а десятиминутное – летальный исход [1].

Не смотря на первостепенность значения концентрации озона в токсикологии озоносодержащих газовых смесей, для определения суммарной дозы озона классически используются еще как минимум интенсивность (глубина, частота) дыхания и длительность экспозиции озона. Даже если не брать во внимание все индивидуальные различия в ответной реакции субъектов на воздействие озона, то дозиметрическая токсичность озона тяжело поддается стандартизации, так как из трех вышеописанных факторов вытекает множество условий, таких, как режимы активности субъектов и режимы экспозиции озона, а также физиологические характеристики легких. К тому же, легкие выступают одновременно мишенью и посредником токсического воздействия [9, 20].

Кроме того, исследования дозиметрической токсичности озона, как и других токсических веществ, сталкиваются с проблемой экстраполяции токсических порогов с животного на человеческий уровень. Так, экспериментальные исследования показали токсический ответ на разные дозы озона в расчете на килограмм массы тела для различных видов животных даже при непрерывной экспозиции, что говорит о существенных видовых различиях в отношении токсических порогов для доз озона [17, 34, 47].

Даже при экстракорпоральном воздействии озона на отдельные клетки и фракции белков отмечают расхождения дозиметрической токсичности у животных и человека. Так, исследования на человеческих и мышиных макрофагах показали признаки токсичности при 40 мг/л у первых и отсут-

ствие какой-либо токсичности при 100 мг/л у вторых [16].

Некоторые исследователи сталкиваются с проблемой отсутствия линейной связи между концентрацией озона во вдыхаемом воздухе и степенью интоксикации [24].

В литературе большинство исследователей дыхательной токсичности озона не рассматривает концентрацию озона выше 5 мг/л, чаще интересуясь вопросами длительности и режимов экспозиции, либо сравнивая негативное значение концентрации с ролью других показателей. Реже встречаются работы, где при равной непрерывной экспозиции происходит сравнение негативности различных концентраций озона [11, 26, 44].

Токсичность озона по отношению к легким имеет множество аспектов, основными из которых являются три. Львиная доля острых респираторных нарушений при вдыхании высоких концентраций озона связана с рефлекторной активацией парасимпатической нервной системы. Исследователями достаточно давно доказано, что озон вызывает рефлекторный спазм гладкой мускулатуры бронхов через активацию холинергических волокон блуждающего нерва путем повышения их чувствительности к ацетилхолину и гистамину [18, 38, 39].

Некоторые авторы акцентируют свое внимание на С-волоках парасимпатической нервной системы легких для объяснения причин легочной дисфункции, выявляя большое значение субстанции Р в активации данных волокон. Это играет огромную роль в большей части респираторных нарушений, препятствуя максимальному вдоху, снижая жизненную емкость легких и скорость выдоха, а также создавая дыхательный дискомфорт, кашель и иногда боли при дыхании [8, 27, 30].

Вторым аспектом токсичности озона в легких является индукция воспаления. Воспалительная реакция на воздействие озона в легких не имеет специфичный характер и аналогична асептическому воспалению в других органах. Озон индуцирует образование воспалительных медиаторов, повреждающих клетки легочной ткани с последующей активацией альвеолярных макрофагов и фагоцитированием поврежденных клеток. За первых несколько часов после начала воспаления происходит миграция нейтрофилов и эозинофилов из крови. При дальнейшем протекании воспаления начинается приток моноцитов крови в легкие с образованием макрофагов. Данный процесс более медленный, так как для образования полноценных макрофагов из моноцитов необходимо как минимум несколько часов. Макрофаги до-

минируют в легочной ткани от нескольких дней до нескольких недель, что при более серьезном воспалении определяется увеличением выработки моноцитов красным костным мозгом. Макрофагальная инфильтрация может продолжаться до нескольких лет, пока не закончится индуцированное озоном воспаление [19].

При этом озон в основном не проникает глубоко в ткань легких, а реагирует либо с мембранами эпителиальной выстилки либо с бронхоальвеолярной жидкостью. При контакте с бронхоальвеолярной жидкостью происходит образование альдегидов, гидроксипероксидов и озонидов, воздействующих на липиды эпителия с образованием медиаторов воспаления, непосредственно участвующих в клеточном повреждении, а также фактора активации тромбоцитов и цитокинов [31, 35].

Генотоксичность озона в легких является третьим аспектом, который изучается с конца прошлого века и является актуальным прежде всего в плане необходимости ответа на вопрос о его канцерогенности. В частности, для проверки индуцирования озоном мутаций, приводящих к онкологическим последствиям, R.C. Sills с соавторами были изучены мутации протоонкогена K-ras в легких мышей. Результаты показали, что озон вызывает прямые и косвенные мутации в этом гене и может приводить к злокачественному перерождению [23].

Несмотря на неопровержимую мутагенность озона, его канцерогенность в легких имеет очень слабую доказательную базу. Так, R.A. Herbert с соавторами смогли проследить статистически значимое увеличение случаев образования аденокарциномы в легких только у самок-мышей после более чем двухлетнего хронического контакта животных с озоном в концентрации 1 мг/л (максимальная концентрация в данном исследовании). При этом абсолютной достоверности образования карциномы у самцов выявлено не было. Аналогичные исследования на крысах не дали никаких достоверных доказательств канцерогенности озона. Однако при длительном хроническом воздействии озона в легких животных происходили доброкачественные клеточные трансформации эпителия как верхних дыхательных путей, так и легких. При этом в легких происходил гистиоцитоз, метаплазия бронхо-альвеолярного эпителия, утолщение эпителиальной выстилки и фиброз. В верхних дыхательных путях был зафиксирован гиалиноз, гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия переходного и респираторного эпителия, а также атрофия обонятельного эпителия [45, 46].

Клеточная метаплазия и гиперплазия в легких является основной причиной толерантности к озону при длительном хроническом контакте с ним. Так, C.G. Plorper установил дозависимое увеличение количества нереснитчатого эпителия бронхиол (клетки Клара и альвеолоциты 2 типа) с заменой им реснитчатых клеток, наиболее чувствительных к токсическому действию озона, при более чем двухмесячном контакте животных с озоном. Механизм адаптации сводится к замене реснитчатых клеток клетками (альвеолоциты 2 типа, макрофаги), богатыми антиоксидантами и протеолитическими ферментами, способными противостоять хронической агрессии озона. Также защитным механизмом является увеличение фибробластов и коллагеновых волокон в интерстиции и утолщение базальной мембраны, что после прекращения озоновой экспозиции ведет к необратимому интерстициальному фиброзу и сокращению дыхательной поверхности. Данный процесс может привести к обструктивной болезни легких и эмфиземе. Полученные результаты можно смело экстраполировать на человека, так как при исследовании различных видов животных (от грызунов до низших приматов) были получены аналогичные морфологические последствия со стороны легких [15, 32].

Озон при его вдыхании может вызывать токсические эффекты на ткани и органы вне дыхательных путей. При этом из-за высокой реакционной природы озона маловероятно, что он может непосредственно влиять на внелегочные ткани, однако продукты реакции озона могут поступать в кровоток и по нему распространяться из легких, токсически воздействуя на другие органы и ткани. Так Rahman I. обнаружил увеличение концентрации тиобарбитуровой кислоты, а также повышенную активность каталазы и глутатионпероксидазы в тканях сердца и мозга крыс с внутри- и внеклеточным их отеком. Другие исследования доказывают разрушительное влияние цитокинов (в частности, фактора некроза опухолей) и оксида азота, производимых альвеолярными макрофагами, активированными озоном, на ткань печени подопытных крыс [36, 40].

Недавние экспериментальные исследования продемонстрировали, что ингаляция озоном может отрицательно влиять на работу сердца, провоцируя брадикардию, различные формы аритмий и блокад. При этом данные явления могут провоцировать как высокие, так и более низкие концентрации озона при одинаковом времени экспозиции. Эти данные дополняются выводами о функциональном ослаблении деятельности миокарда при ежедневном контакте живот-

ных с озоном в течение длительного времени [13, 14, 28].

Экспериментально и клинически доказано, что озон при длительном контакте с ним обладает иммунотоксичностью по отношению к Т-лимфоцитам, а также органам иммунной системы, включая селезенку и вилочковую железу, отрицательно влияя на гуморальный иммунитет и снижает резистентность животных и человека к различным инфекционным агентам. Кроме того, озон может оказывать угнетающее влияние на ростки кроветворения при длительном непрерывном контакте с ним в концентрации не менее 0,5 мг/л [21, 22, 43].

Таким образом, дыхательная токсичность озона может иметь место в независимости от его концентрации в воздухе, а токсическая доза озона зависит от огромного количества факторов и аспектов токсичности. Именно поэтому нормы ПДК озона в воздухе не являются окончательными и подлежат постоянному пересмотру.

Список литературы

1. Алехина С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк. – Нижний Новгород: Изд-во «Литра», 2003. – С. 3–25.
2. Баллюзек Ф.В. Озон в медицине. / Ф.В. Баллюзек, З.И. Ачба, В.П. Челибанов. – Санкт-Петербург: Изд-во ООО «Сезам-Принт», 2005. – 176 с.
3. ГОСТ 31829-2012. Оборудование озонаторное. Требования безопасности. Официальное издание. Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. Использование и издательское оформление. – М.: Стандартинформ, 2013. – 7 с.
4. Кузьмичев П.П. Клиническое применение медицинского озона в педиатрии. / П.П. Кузьмичев, Н.Е. Кузьмичева. – Хабаровск: Изд-во центр ИПКСЗ, 2012. – С. 17–24.
5. Масленников О.В. Руководство по озонотерапии. / О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова, И.А. Грибкова. – Н. Новгород: Изд-во «Вектор-ТиС», 2008. – С. 326.
6. Методики применения озона в медицине. / И.П. Шмакова, Е.И. Назаров, Е.И. Якименко и др. – Методические рекомендации. – Киев, 2004. – С. 39.
7. Милев В.А. Ядовитый озон. Новая экологическая угроза для России. / В.А. Милев, С.Н. Котельников // Экология и жизнь. – 2008. – № 2(75). – С. 52–56.
8. Acute inhalation of ozone stimulates bronchial C-fibers and rapidly adapting receptors in dogs. / J.C. Coleridge, H.M. Coleridge, E.S. Schelegle, J.F. Green // J. Appl. Physiol. – 1993. – № 74. – P. 2345–2352.
9. Adams W.C. Relation of pulmonary responses induced by 6.6-hour exposures to 0.08 ppm ozone and 2-hour exposures to 0.30 ppm ozone via chamber and face-mask inhalation. / W.C. Adams // Inhal. Toxicol. – 2003. – Vol. 15, № 8. – P. 745–759.
10. Baeza A. Air pollution and respiratory diseases: a central role for oxidative stress. / A. Baeza, F. Marano // Med. Sci (Paris). – 2007. – Vol. 23, № 5. – P. 497–501.
11. Biomarkers of oxidative stress study iv: ozone exposure of rats and its effect on antioxidants in plasma and bronchoalveolar lavage fluid. / M.B. Kadiiska, G.E. Hatch, A. Nyska et al. // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – Vol. 51, № 9. – P. 1636–1642.
12. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. / V. Bocci // Br. J. Biomed Sci. – 2006. – Vol. 216, № 3. – P. 493–504.
13. Cardiac dysfunction subsequent to chronic ozone exposure in rats. / R.S. Perepu, D.E. Dostal, C. Garcia et al. // Mol. Cell Biochem. – 2012. – Vol. 360, № 1–2. – P. 339–345.
14. Chiu H.F. Air pollution and emergency room visits for arrhythmias: are there potentially sensitive groups? / H.F. Chiu,

- C.Y. Yang // J. Toxicol. Environ. Health. – 2009. – Vol. 72, № 13. – P. 817–823.
15. Dose-dependent tolerance to ozone. I. Tracheobronchial epithelial reorganization in rats after 20 months' exposure. / C.G. Plopper, F.P. Chu, C.J. Haselton et al. // Am. J. Pathol. – 1994. – Vol. 144, № 2. – P. 404–420.
16. Effects of ozone on some biological activities of cells in vitro. / V. Cardile, X. Jiang, A. Russo et al. // Cell Biol. Toxicol. – 1995. – Vol. 11, № 1. – P. 11–21.
17. Freed A.N. Antioxidant transport modulates peripheral airway reactivity and inflammation during ozone exposure. / A.N. Freed, R. Cueto, W.A. Pryor // J. Appl. Physiol. – 1999. – № 87. – P. 1595–1603.
18. Gertner A. Effects of ozone on peripheral lung reactivity. / A. Gertner, B. Bromberger-Barnea, R. Traystman // J. Appl. Physiol. – 1983. – № 55. – P. 777–784.
19. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology. / A.C. Guyton, J.E. Hall // Philadelphia, PA: WB Saunders Company. – 1996. – 1148 p.
20. Hazucha M.J. Effects of steady-state and variable ozone concentration profiles on pulmonary function. / M.J. Hazucha, L.J. Folinsbee, E.Jr. Seal // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146, № 6. – P. 1487–1493.
21. Histopathologic evaluation of lung and extrapulmonary tissues show sex differences in Klebsiella pneumoniae – infected mice under different exposure conditions. / A.N. Mikerov, T.K. Cooper, G. Wang et al. // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 176–190.
22. Immunologic and hematologic consequences in mice of exposure to ozone. / J.W. Goodman, F.E. Peter-Fizaine, S.G. Shipnock et al. // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 1989. – Vol. 9, № 3. – P. 243–252.
23. Increased frequency of K-ras mutations in lung neoplasms from female B6C3F1 mice exposed to ozone for 24 or 30 months. / R.C. Sills, H.L. Hong, A. Greenwell et al. // Carcinogenesis. – 1995. – № 16. – P. 1623–1628.
24. Lippmann M. The search for non-linear exposure-response relationships at ambient levels in environmental epidemiology. / M. Lippmann // Nonlinearity Biol. Toxicol. Med. – 2005. – Vol. 3, № 1. – P. 125–144.
25. Lloyd A.C. Review of the California ambient air quality standard for ozone / A.C. Lloyd // California Environmental Protection Agency Air Resources Board: California 2005. – Vol. 3. – Chapt. P. 9–11.
26. Newborn mice differ from adult mice in chemokine and cytokine expression to ozone, but not to endotoxin. / C.J. Johnston, G. Oberdorster, R. Gelein, J.N. Finkelstein // Mediators Inflamm. – 2000. – Vol. 12, № 3. – P. 205–224.
27. Nociceptive mechanisms modulate ozone-induced human lung function decrements. / A.N. Passannante, M.J. Hazucha, P.A. Bromberg et al. // J. Appl. Physiol. – 1998. – № 85. – P. 1863–1870.
28. Overt and latent cardiac effects of ozone inhalation in rats: evidence for autonomic modulation and increased myocardial vulnerability. / A.K. Farraj, M.S. Hazari, D.W. Winsett et al. // Environ. Health Perspect. – 2012. – Vol. 120, № 3. – P. 348–354.
29. Ozone and cardiovascular injury. / V. Srebot, E.A. Gianicolo, G. Rainaldi et al. // Cardiovasc. Ultrasound. – 2009. – № 7. – P. 30.
30. Ozone-induced increases in substance P and 8-epi-prostaglandin F2 alpha in the airways of human subjects. / M.E. Hazbun, R. Hamilton, A. Holian, W.L. Eschenbacher // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1993. – Vol. 9, № 5. – P. 568–572.
31. Ozone exposure increases aldehydes in epithelial lining fluid in human lung. / M.W. Frampton, W.A. Pryor, R. Cueto et al. // Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159, № 4 (Pt 1). – P. 1134–1137.
32. Paige R.C. Acute and chronic effects of ozone in animal models. / R.C. Paige, C.G. Plopper // In: Holgate S.T., Samet J.M., Koren H.S., Maynard R., editors. Air pollution and health. – London: Academic Press. – 1999. – P. 530–557.
33. Peavy D.L. Toxicologic interactions between ozone and bacterial endotoxin. / D.L. Peavy, E.J. Fairchild // Environ. Res. – 1987. – Vol. 42, № 1. – P. 63–71.
34. Plopper C.G. Relationship of inhaled ozone concentration to acute tracheobronchial epithelial injury, site-specific ozone dose, and glutathione depletion in rhesus monkeys. / C.G. Plopper, G.E. Hatch, V. Wong et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1998. – Vol. 19, № 3. – P. 387–399.
35. Pryor W.A. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. / W.A. Pryor, G.L. Squadrito, M. Friedman // Free Radic. Biol. Med. – 1995. – Vol. 19, № 6. – P. 935–941.
36. Rahman I. Exposure of rats to ozone: evidence of damage to heart and brain. / I. Rahman, G.D. Massaro, D. Massaro // Free Radic. Biol. Med. – 1992. – Vol. 12, № 4. – P. 323–326.
37. Reliable and effective oxygen-ozone therapy at a crossroads with ozonated saline infusion and ozone rectal insufflations. / V. Bocci, I. Zanardi, E. Borrelli, V. Travagli // J. Pharm. Pharmacol. – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 482–489.
38. Responses of the lung periphery to ozone and histamine. / A. Gertner, B. Bromberger-Barnea, R. Traystman et al. // J. Appl. Physiol. – 1983. – № 55. – P. 640–646.
39. Role of the parasympathetic nervous system in acute lung response to ozone. / W.S. Beckett, W.F. McDonnell, D.H. Horstman, D.E. House // J. Appl. Physiol. – 1985. – № 59. – P. 1879–1885.
40. Role of inflammatory cytokines and nitric oxide in hepatic and pulmonary toxicity. / I. Rahman, G.D. Massaro, D. Massaro // Toxicol. Lett. – 1998. – Vol. 102–103. – P. 289–293.
41. Sagai M. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? / M. Sagai, V. Bocci // Med. Gas Res. – 2011. – Vol. 29, № 1. – doi:10.1186/2045-9912-1-29.
42. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug / V. Bocci, E. Borrelli, V. Travagli, I. Zanardi // Med. Res. Rev. – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 646–682.
43. The effects of ozone on immune function. / G.J. Jakab, E.W. Spannake, B.J. Canning et al. // Environ. Health Perspect. – 1995. – Vol. 103, № 2. – P. 77–89.
44. The effect of ozone exposure on the release of eicosanoids in guinea-pig BAL fluid in relation to cellular damage and inflammation. / H.J. van Hoof, F.J. Zijlstra, H.P. Voss et al. // Mediators Inflamm. – 1997. – Vol. 6, № 5–6. – P. 355–361.
45. Toxicology and carcinogenesis studies of ozone and ozone 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in Fischer-344/N rats. / G.A. Boorman, R. Hailey, S. Grumbein et al. // Toxicol. Pathol. – 1994. – № 22. – P. 545–554.
46. Two-year and lifetime toxicity and carcinogenicity studies of ozone in B6C3F1 mice / R.A. Herbert, J.R. Hailey, S. Grumbein et al. // Toxicol. Pathol. – 1996. – № 24. – P. 539–548.
47. Van Bree L. Dose-effect models for ozone exposure: tool for quantitative risk estimation. / L. Van Bree, M. Marra, H.J. Van Scheindelen et al. // Toxicol. Lett. – 1992. – № 82–83. – P. 317–321.

References

1. Alehina S.P. Ozonoterapija: klinicheskie i jeksperimentalnye aspekty. / S.P. Alehina, T.G. Shherbatjuk. Nizhnij Novgorod: Izd-vo «Litra», 2003. pp. 3–25.
2. Balljuzek F.V. Ozon v medicine. / F.V. Balljuzek, Z.I. Achba, V.P. Chelibanov. Sankt-Peterburg: Izd-vo OOO «Sezam-Print», 2005. 176 p.
3. GOST 31829-2012. Oborudovanie ozonatornoe. Trebovaniya bezopasnosti. Oficialnoe izdanie. Mezhsudarstvennyj sovet po standartizacii, metrologii i sertifikacii. Ispolzovanie i izdatelskoe oformlenie. M.: Standartinform, 2013. 7 p.
4. Kuzmichev P.P. Klinicheskoe primenenie medicinskogo ozona v pediatrii. / P.P. Kuzmichev, N.E. Kuzmicheva. Habarovsk: Izd-vo centr IPKSZ, 2012. pp. 17–24.
5. Maslennikov O.V. Rukovodstvo po ozonoterapii. / O.V. Maslennikov, K.N. Kontorshhikova, I.A. Gribkova. N. Novgorod: Izd-vo «Vektor-TiS», 2008. pp. 326.
6. Metodiki primenenija ozona v medicine. / I.P. Shmakova, E.I. Nazarov, E.I. Jakimenko i dr. Metodicheskie rekomendacii. Kiev, 2004. pp. 39.
7. Miljaev V.A. Jadovitij ozon. Novaja jekologicheskaja ugroza dlja Rossii. / V.A. Miljaev, S.N. Kotelnikov // Jekologija i zhizn. 2008. no. 2(75). pp. 52–56.
8. Acute inhalation of ozone stimulates bronchial C-fibers and rapidly adapting receptors in dogs. / J.C. Coleridge, H.M. Coleridge, E.S. Schelegle, J.F. Green // J. Appl. Physiol. 1993. no. 74. pp. 2345–2352.
9. Adams W.C. Relation of pulmonary responses induced by 6.6-hour exposures to 0.08 ppm ozone and 2-hour exposures to 0.30 ppm ozone via chamber and face-mask inhalation. / W.C. Adams // Inhal. Toxicol. 2003. Vol. 15, no. 8. pp. 745–759.

10. Baeza A. Air pollution and respiratory diseases: a central role for oxidative stress. / A. Baeza, F. Marano // *Med. Sci (Paris)*. 2007. Vol. 23, no. 5. pp. 497–501.
11. Biomarkers of oxidative stress study iv: ozone exposure of rats and its effect on antioxidants in plasma and bronchoalveolar lavage fluid. / M.B. Kadiiska, G.E. Hatch, A. Nyska et al. // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. Vol. 51, no. 9. pp. 1636–1642.
12. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. / V. Bocci // *Br. J. Biomed Sci.* 2006. Vol. 216, no. 3. pp. 493–504.
13. Cardiac dysfunction subsequent to chronic ozone exposure in rats. / R.S. Perepu, D.E. Dostal, C. Garcia et al. // *Mol. Cell Biochem.* 2012. Vol. 360, no. 1–2. pp. 339–345.
14. Chiu H.F. Air pollution and emergency room visits for arrhythmias: are there potentially sensitive groups? / H.F. Chiu, C.Y. Yang. // *J. Toxicol. Environ Health.* 2009. Vol. 72, no. 13. pp. 817–823.
15. Dose-dependent tolerance to ozone. I. Tracheobronchial epithelial reorganization in rats after 20 months' exposure. / C.G. Plopper, F.P. Chu, C.J. Haselton et al. // *Am. J. Pathol.* 1994. Vol. 144, no. 2. pp. 404–420.
16. Effects of ozone on some biological activities of cells in vitro. / V. Cardile, X. Jiang, A. Russo et al. // *Cell Biol. Toxicol.* 1995. Vol. 11, no. 1. pp. 11–21.
17. Freed A.N. Antioxidant transport modulates peripheral airway reactivity and inflammation during ozone exposure. / A.N. Freed, R. Cueto, W.A. Pryor // *J. Appl. Physiol.* 1999. no. 87. pp. 1595–1603.
18. Gertner A. Effects of ozone on peripheral lung reactivity. / A. Gertner, B. Bromberger-Barnea, R. Traystman // *J. Appl. Physiol.* 1983. no. 55. pp. 777–784.
19. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology. / A.C. Guyton, J.E. Hall // Philadelphia, PA: WB Saunders Company. 1996. 1148 p.
20. Hazucha M.J. Effects of steady-state and variable ozone concentration profiles on pulmonary function. / M.J. Hazucha, L.J. Folinsbee, E.Jr. Seal // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 146, no. 6. pp. 1487–1493.
21. Histopathologic evaluation of lung and extrapulmonary tissues show sex differences in *Klebsiella pneumoniae* infected mice under different exposure conditions. / A.N. Mikerov, T.K. Cooper, G. Wang et al. // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2011. Vol. 3, no. 3. pp. 176–190.
22. Immunologic and hematologic consequences in mice of exposure to ozone. / J.W. Goodman, F.E. Peter-Fizaine, S.G. Shipcock et al. // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 1989. Vol. 9, no. 3. pp. 243–252.
23. Increased frequency of K-ras mutations in lung neoplasms from female B6C3F1 mice exposed to ozone for 24 or 30 months. / R.C. Sills, H.L. Hong, A. Greenwell et al. // *Carcinogenesis*. 1995. no. 16. pp. 1623–1628.
24. Lippmann M. The search for non-linear exposure-response relationships at ambient levels in environmental epidemiology. / M. Lippmann // *Nonlinearity Biol. Toxicol. Med.* 2005. Vol. 3, no. 1. pp. 125–144.
25. Lloyd A.C. Review of the California ambient air quality standard for ozone / A.C. Lloyd // California Environmental Protection Agency Air Resources Board: California 2005. Vol. 3. Chapt. pp. 9–11.
26. Newborn mice differ from adult mice in chemokine and cytokine expression to ozone, but not to endotoxin. / C.J. Johnston, G. Oberdorster, R. Gelein, J.N. Finkelstein // *Mediators Inflamm.* 2000. Vol. 12, no. 3. pp. 205–224.
27. Nociceptive mechanisms modulate ozone-induced human lung function decrements. / A.N. Passannante, M.J. Hazucha, P.A. Bromberg et al. // *J. Appl. Physiol.* 1998. no. 85. pp. 1863–1870.
28. Overt and latent cardiac effects of ozone inhalation in rats: evidence for autonomic modulation and increased myocardial vulnerability. / A.K. Farraj, M.S. Hazari, D.W. Winsett et al. // *Environ. Health Perspect.* 2012. Vol. 120, no. 3. pp. 348–354.
29. Ozone and cardiovascular injury. / V. Srebot, E.A. Gianicolo, G. Rainaldi et al. // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2009. no. 7. pp. 30.
30. Ozone-induced increases in substance P and 8-epi-prostaglandin F2 alpha in the airways of human subjects. / M.E. Hazbun, R. Hamilton, A. Holian, W.L. Eschenbacher // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993. Vol. 9, no. 5. pp. 568–572.
31. Ozone exposure increases aldehydes in epithelial lining fluid in human lung. / M.W. Frampton, W.A. Pryor, R. Cueto et al. // *Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159, no. 4 (Pt 1). pp. 1134–1137.
32. Paige R.C. Acute and chronic effects of ozone in animal models. / R.C. Paige, C.G. Plopper // In: Holgate S.T., Samet J.M., Koren H.S., Maynard R., editors. *Air pollution and health*. London: Academic Press. 1999. pp. 530–557.
33. Peavy D.L. Toxicologic interactions between ozone and bacterial endotoxin. / D.L. Peavy, E.J. Fairchild // *Environ. Res.* 1987. Vol. 42, no. 1. pp. 63–71.
34. Plopper C.G. Relationship of inhaled ozone concentration to acute tracheobronchial epithelial injury, site-specific ozone dose, and glutathione depletion in rhesus monkeys. / C.G. Plopper, G.E. Hatch, V. Wong et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1998. Vol. 19, no. 3. pp. 387–399.
35. Pryor W.A. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. / W.A. Pryor, G.L. Squadrito, M. Friedman // *Free Radic. Biol. Med.* 1995. Vol. 19, no. 6. pp. 935–941.
36. Rahman I. Exposure of rats to ozone: evidence of damage to heart and brain. / I. Rahman, G.D. Massaro, D. Massaro // *Free Radic. Biol. Med.* 1992. Vol. 12, no. 4. pp. 323–326.
37. Reliable and effective oxygen-ozone therapy at a crossroads with ozonated saline infusion and ozone rectal insufflations. / V. Bocci, I. Zanardi, E. Borrelli, V. Travagli // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64, no. 4. pp. 482–489.
38. Responses of the lung periphery to ozone and histamine. / A. Gertner, B. Bromberger-Barnea, R. Traystman et al. // *J. Appl. Physiol.* 1983. no. 53. pp. 640–646.
39. Role of the parasympathetic nervous system in acute lung response to ozone. / W.S. Beckett, W.F. McDonnell, D.H. Horstman, D.E. House // *J. Appl. Physiol.* 1985. no. 59. pp. 1879–1885.
40. Role of inflammatory cytokines and nitric oxide in hepatic and pulmonary toxicity. / I. Rahman, G.D. Massaro, D. Massaro // *Toxicol. Lett.* 1998. Vol. 102–103. pp. 289–293.
41. Sagai M. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? / M. Sagai, V. Bocci // *Med. Gas Res.* 2011. Vol. 29, no. 1. doi:10.1186/2045-9912-1-29.
42. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. / V. Bocci, E. Borrelli, V. Travagli, I. Zanardi // *Med. Res. Rev.* 2009. Vol. 29, no. 4. pp. 646–682.
43. The effects of ozone on immune function. / G.J. Jakab, E.W. Spannhake, B.J. Canning et al. // *Environ. Health Perspect.* 1995. Vol. 103, no. 2. pp. 77–89.
44. The effect of ozone exposure on the release of eicosanoids in guinea-pig BAL fluid in relation to cellular damage and inflammation. / H.J. van Hoof, F.J. Zijlstra, H.P. Voss et al. // *Mediators Inflamm.* 1997. Vol. 6, no. 5–6. pp. 355–361.
45. Toxicology and carcinogenesis studies of ozone and ozone 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in Fischer-344/N rats. / G.A. Boorman, R. Hailey, S. Grumbein et al. // *Toxicol. Pathol.* 1994. no. 22. pp. 545–554.
46. Two-year and lifetime toxicity and carcinogenicity studies of ozone in B6C3F1 mice / R.A. Herbert, J.R. Hailey, S. Grumbein et al. // *Toxicol. Pathol.* 1996. no. 24. pp. 539–548.
47. Van Bree L. Dose-effect models for ozone exposure: tool for quantitative risk estimation. / L. Van Bree, M. Marra, H.J. Van Scheindelen et al. // *Toxicol. Lett.* 1992. no. 82–83. pp. 317–321.

Рецензенты:

Волков Ю.М., д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением № 1 НУЗ «Дорожной клинической больницы на станции Красноярск ОАО «РЖД», г. Красноярск;
Здзитовецкий Д.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. профессора Ю.М. Лубенского Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.