

БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ОЗОНУ НА КРОВ

О. Отчич

Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна
e-mail: oksanaotchych@gmail.com

У статті розглянуто фізико-хімічні властивості озону й озонованих розчинів, біологічні аспекти і механізм дії на клітини крові. Проаналізовано й узагальнено результати сучасних досліджень з використання озону у біології та медицині.

Ключові слова: озон, озонотерапія, кров.

У 1911 р. М. Eberhart використовував озон у лікуванні туберкульозу, анемії, пневмонії, діабету. А. Вольф у 1915 р., під час Першої світової війни використав озон як антисептичний засіб у вигляді місцевої озонотерапії поранень, опіків, абсцесів, гнійних ран [99, 101, 103]. Іоакім Хензлер у 1970 р. створив перший медичний озоновий генератор, за допомогою якого з'явилася можливість використовувати озон у дозованих кількостях у медицині. У 1974 р. Hans Wolff опублікував класичний метод впливу озонованої аутогемотерапії *ex vivo* на клітини крові людини протягом кількох хвилин в озоностійкій скляній пляшці, яка містила суміш медичного кисню (приблизно 95%) і спонтанно генерованого озону (5%) [102]. Подальші роки поступово накопичувалася інформація про успішне застосування озону при лікуванні різних захворювань. Протягом тривалого часу в основному використовувалися методи озонотерапії, які були пов'язані з прямими контактами газу із зовнішньою поверхнею та різними порожнинами тіла. Проте лише наприкінці ХХ ст. використання озону стало не тільки систематичним, але і науково обґрунтованим [46, 67]. Метою роботи було проаналізувати сучасні дані щодо впливу озону на кров і його біологічну дію.

Фізико-хімічні властивості озону

Озон (O_3) – алотропна форма кисню: його молекула складається з трьох атомів кисню і може існувати у трьох агрегатних станах. Молекула озону має один вільний зв'язок, і це забезпечує високу активність. Озон має циклічну структуру, відстань між атомами кисню 1,26 Å, молекулярна маса 48 (рис. 1) [62]. Озон – це чистий газ, який має світло-голубе забарвлення і різкий та їдкий запах. Розчинність озону (мл) у 100 мл води (при 0°C) становить 49,0. Унаслідок цього значна розчинність озону у воді дає йому змогу безпосередньо взаємодіяти з розчинними сполуками і біомолекулами, які присутні у біологічних рідинах [36, 47, 55, 72, 81].

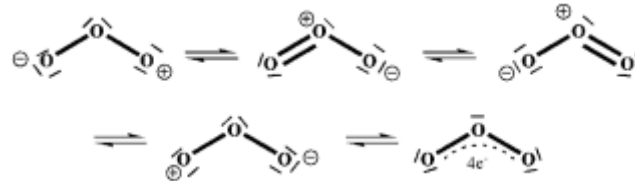
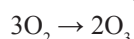


Рис. 1. Структура і агрегатні стани озону [62].

Озон – це дуже реакційноздатний газ, його окиснювальний потенціал 2,07 Вольт; проте він є нестабільним газом, і його період напіврозпаду становить 40 хв при 20°C. Він утворюється в усіх процесах, що супроводжуються появою атомарного кисню [58].

Озон має дуже високу спорідненість до електрона (1,9 eV), що зумовлює його властивість сильного окисника, перевершують його у цьому тільки фтор і персульфат. Озон окиснює всі метали, за винятком золота і платини, а також більшу частину елементів. Незважаючи на високий окиснювальний потенціал озону, взаємодіє він дуже селективно. Причиною цієї селективності є полярна будова молекули озону, або точніше – позитивно поляризований атом кисню, який надає всій молекулі електрофільного характеру [29, 43].

Озон є одним із найважливіших газів у стратосфері. Озоновий шар зі середньою концентрацією 10 мкг/мл захищає все живе на Землі від ультрафіолетового випромінювання довжиною хвилі 260–280 нм і поглинає інфрачервоне випромінювання, таким чином відіграючи роль світлофільтра. У природних умовах озон постійно утворюється на висоті 20–30 км над Землею під дією вакуумного УФ випромінювання сонця, з атмосферного кисню, а також при електричних розрядах в атмосфері:



І навпаки, молекула озону здатна абсорбувати частинку УФ випромінювання таким чином, що знову утворюється двоатомний кисень. Високі концентрації озону є токсичними для органів дихання у тропосфері, особливо в суміші з карбон монооксидом (CO), N₂O₂ і залишками кислот, які присутні у фотохімічному смозі (концентрація озону 0,2 мкг/мл) [71, 77]. Окисний стрес, викликаний озоном у легеневій тканині, призводить до вичерпання антиоксидантного потенціалу та зниження кількості запальних цитокінів, що і спричинює хронічне запалення в кількох органах [75, 95]. Кров, очі та легені є дуже чутливими до дії озону, оскільки мають мінімальну антиоксидантну і нейтралізуючу здатність [56].

У сучасній медичній практиці озон отримують за допомогою медичного генератора, який виробляє його з чистого кисню із застосуванням високої електричної напруги, градієнт (5–13 мВ), який залежний від реакції:



Озонова суміш складається не менше ніж з 95% кисню і не більше ніж з 5% озону [53]. Необхідною умовою є відсутність повітря, оскільки при його наявності утворюється нітроген діоксид (N₂O₂), так як і озон. Генератори виготовляють з озоностійких матеріалів: корозійностійка сталь, нейтральне скло; тефлон та ін.

Біологічні аспекти впливу озону

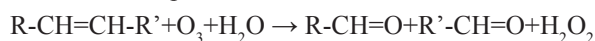
Озон швидко з'єднується з органічними сполуками, які мають подвійні та потрійні зв'язки. Контакт із цими молекулами призводить до утворення багатьох складних і перехідних сполук (мелозоніди, циклічні озоніди), які можуть гідролізуватись, окиснюватись, відновлюватись або термічно розщеплюватись на різні речовини, переважно альдегіди, кетони, кислоти або спирти [2, 43].

Мішенями дії озону в організмі є поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), вільні амінокислоти, амінокислотні залишки у пептидних структурах, нікотинамід-коензим [2, 90]. Основними продуктами, які при цьому утворюються, є озоніди – гідропероксиди [3, 81, 83, 102]. Реагуючи з ненасиченими і поліненасиченими жирними кислотами, вільні радикали озону ініціюють процес перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [22]. Молекула озону вбудовується у місце подвійного зв'язку з утворенням коротколанцюгових пероксидів і озонідів [43]. На відміну від довгих аутогенних пероксидів, які не можуть проникати всередину клітини, коротколанцюгові сполуки безперешкодно обминають мембрану [99]. Оскільки вони несуть перекисні групи, які містять кисень, то їх надходження в клітину підсилює кисневозалежні реакції. У першу чергу, це стосується аеробних процесів, які відбуваються в еритроцитах. Включаються керуючі процеси ПОЛ, змінюється метаболізм із підвищен-

ням напруженості кисню, підсилюються окисно-відновні зовнішньо- і внутрішньоклітинні процеси, перетворення і синтез біологічно активних речовин: серотоніну; катехоламіну; гістаміну та ін. [22]. Пероксиди, які утворилися в результаті реакцій озонолізу, відрізняються від аутогенних своєю коротколанцюговістю і гідрофільністю. Аутогенні пероксиди є коротколанцюговими пероксидами ліпофільного характеру. Невелика кількість пероксидів озону посилює поглинання кисню кров'ю у багато разів. Стабільність цих пероксидів є незначною, протягом короткого часу вони розпадаються [17, 22].

Озон взаємодіє також з антиоксидантами (такими як аскорбінова, сечова кислота, креатинін, таурин), з –SH групами (такими як цистеїн, знижений глутатіон і альбумін). Залежно від дози озон може також взаємодіяти з карбооксидами, ферментами, нуклеїновими кислотами – ДНК і РНК [43, 56].

Усі з цих перелічених сполук діють як електронний донор і не завершують окиснювальний процес. Основна реакція



показує одночасно структуру молекули пероксид водню (активні форми кисню, АФК) і дві молекули продуктів ПОЛ [58].

Фундаментальною молекулою АФК є пероксид водню (H_2O_2), він може діяти як месенджер озону та відповідати за виявлення певних біологічних і терапевтичних ефектів. Озон генерує утворення H_2O_2 і здатний дифундувати всередину клітин [74], його концентрація в цитоплазмі зростає залежно від ефективності роботи внутрішньоклітинної антиоксидантної системи. Гідро- і ліпорозчинність антиоксидантів є координованою системою білків, яка складається здебільшого з супероксиддисмутази, каталази, глутатіон пероксидази, глутатіон редуктази, глутатіон S-трансферази, які здатні утворювати і нейтралізувати H_2O_2 та продукти перекисного окиснення ліпідів шляхом окиснення зниженого глутатіону (GSH) до окисненої форми (GSSG). Глутатіон окисно-відновний цикл підтримує високе співвідношення GSH/GSSG, оскільки GSH є одним із найбільш важливих внутрішньоклітинних антиоксидантів [82], який знешкоджує H_2O_2 , також як і гідропероксида. Дослідженнями V. Bocsi et al. було продемонстровано, що протягом озонування крові знижується внутрішньоеритроцитарна концентрація глутатіону і що еритроцити активують гексозомонофосфатний шунт, генеруючи більш знижений нікотинамід аденін динуклеотид фосфат (НАДФ), необхідний для зниження GSSG до GSH завдяки GSH-RX [54].

Концепція, що АФК були завжди небезпечними для організму, широко переглядалася в науковій літературі, тому що в умовах “фізіологічної норми” вони діють як регулятори сигналу трансдукції та виконують важливу роль медіаторів головного захисту й імунних реакцій [50, 56, 73, 89, 97].

Озон розчиняється у воді та рідинах у 10 разів краще, ніж кисень, і утворює нестійкі розчини, швидкість його розпаду у водному розчині в 5–8 разів вища, ніж у газовому середовищі. Висока розчинність озону у воді дає змогу використовувати його у вигляді озонованих розчинів різної концентрації [19]. Період напіврозпаду озонованого фізіологічного розчину становить 30 хв. Розпад уповільнюється у дистильованій воді та при зниженні температури [12, 13, 18, 42]. Нейтральні та водні розчини озону є відносно стійкими, розпад озону в 0,2 М хлоридній кислоті відбувається повільніше, лише на 5% на добу. У лужних розчинах озон швидко руйнується [44, 51]. Озон розчиняється дуже швидко у плазмі крові та миттєво реагує з водорозчинними антиоксидантами (аскорбінова кислота: приблизно 50 мМ, сечова кислота: приблизно 400 мМ, знижений глутатіон – GSH: приблизно 6 мМ і поліненасичені жирні кислоти (ПЖК), здебільшого омега-6). Плазма містить

альбумін (приблизно 45 мг/мл), що має SH-групи і є одним із найбільш важливих антиоксидантів. Пул плазми крові містить приблизно 112 г альбуміну. В нормі плазма крові людини містить приблизно 5 мг/мл ліпідів. Фосфоліпіди та холестерол у ліпопротеїнах є легкодоступними для водорозчинного озону [61, 70, 93].

При парентеральному введенні озону відбувається його взаємодія з мембраною еритроцитів, у результаті чого на ній формуються озоніди. Ці речовини запускають роботу антиоксидантної системи, в тому числі глутатіону, антиоксидантні властивості якого зумовлені наявністю SH-групи. Зсув окисно-відновної дії озону призводить до накопичення окисненого глутатіону і, відповідно, до активації гліюкозо-фосфатного шляху: підвищення рівня гліюкозо-6-фосфатдегідрогенази; накопичення відновленого глутатіону [2, 25, 30].

З активацією гліюкозо-6-фосфатдегідрогенази пов'язаний гіпоглікемічний ефект озону: активується процес поглинання еритроцитами гліюкози із плазми крові. Це продемонстровано дослідженнями, проведеними у хворих на цукровий діабет [80].

Крім цього, в еритроцитах активується додатковий шлях перетворення, на вході якого утворюється 2,3-дифосфогліцерат (2,3-ДФГ), який визначає міцність зв'язку гемоглобіну з киснем [58, 62, 67]. Його утворення полегшує віддачу кисню оксигемоглобіном і, таким чином, покращує кисневе забезпечення тканин (рис. 2) [100].

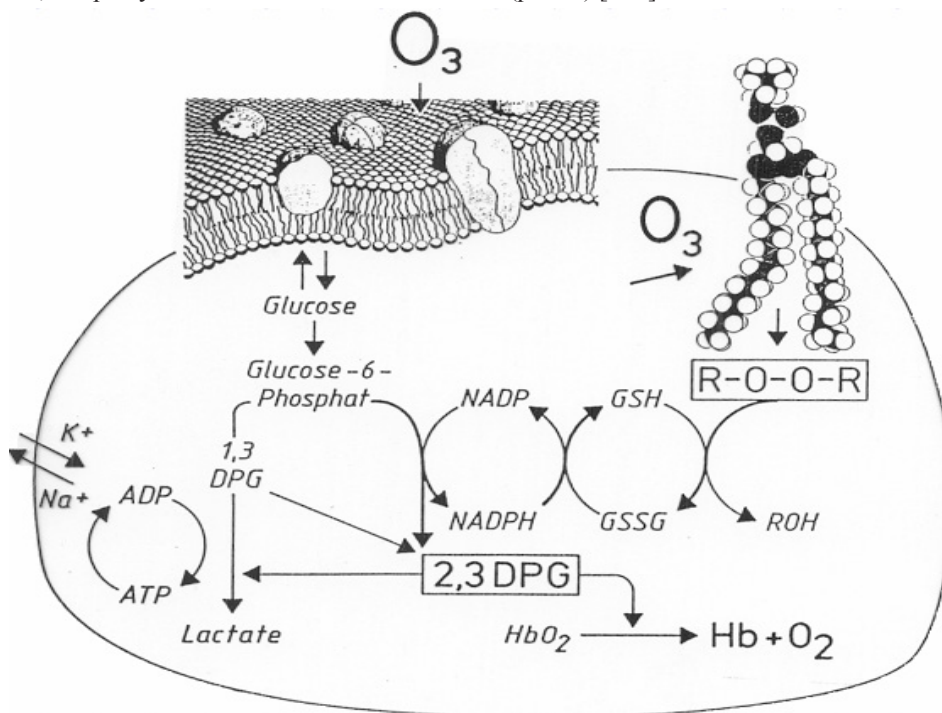
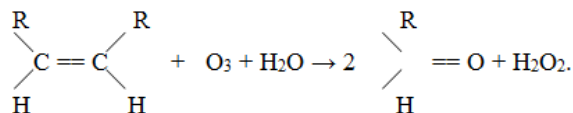


Рис. 2. Вплив озону на метаболізм еритроцитів [100].

Антиоксидантна здатність плазми крові є частково відповідальною за інактивацію сильних окиснювальних властивостей озону [52, 59]. Протягом швидкого розпаду електронні віддаються озону шляхом перетворення аскорбінової кислоти до дегідроаскорбату, коли використовується найвища терапевтична концентрація озону. Більше того, сечова кислота, взаємодіючи з аскорбіновою кислотою, незворотно окиснюється до алантоїну. Ця реакція з ПЖК [80] відбувається за схемою:



Фізіологічні рівні трансферину, церулоплазміну і металотіоніну запобігають утворенню $\cdot\text{OH}$. Сечова й аскорбінова кислоти знешкоджують $\cdot\text{OH}$, $\text{O}_2\cdot^-$, $\text{O}\cdot\text{-NOO}$ і ліпопероксидази [74, 78].

Озон стимулює фагоцитарну активність нейтрофілів, знижує рівні імуноглобуліну, а також активує продукцію цитокінів, які потім активують імунні клітини [54].

У низці досліджень було показано, що озон впливає на альвеолярні макрофаги й експресію адгезії молекул епітелію дихальних шляхів, і на прозапальні цитокіни, які можуть бути згубними для дихального мікросередовища [54].

Механізми лікувальної дії озону

Застосування медичного озону є ефективним при судинних захворюваннях із вираженою гіпоксією: стенокардії, атеросклерозі, вадах серця, ішемічній хворобі серця [1, 28, 57]. Озон активує обмінні процеси на клітинному рівні, поліпшує процеси мікроциркуляції крові й газообмін [21, 28]. Озонотерапія успішно доповнює дію антибіотиків при лікуванні запальних процесів та інфекцій різної етіології [6, 19, 35, 55]. Вона виявляє бактерицидний, фунгіцидний, вірусцидний та інші ефекти [7, 17, 48].

Залежно від концентрації та методів проведення озонотерапії розрізняють зовнішнє, парентеральне, ендovasкулярне застосування, кожне з яких має свої біологічні та медичні ефекти [19, 46].

При зовнішньому застосуванні озону у вигляді газової суміші або озонованих розчинів можна використовувати високі концентрації озону, які мають пряму окиснювальну дію на мембрану мікроорганізмів. Озон більш ефективний у вологому середовищі, оскільки при розпаді його у воді утворюється високореакційний гідроксильний радикал [2].

1. Озон знищує практично всі види бактерій, грибів, вірусів і найпростіших [7]. На відміну від багатьох антисептиків, озон у терапевтичних дозах не викликає руйнівної дії та подразнення на тканини, оскільки клітини багатоклітинного організму мають антиоксидантну систему захисту [22, 58]. Введення терапевтичних концентрацій озону в організм зумовлює бактерицидний ефект, який опосередкований активацією неспецифічної системи захисту (активація фагоцитозу, підсилений синтез цитокінів – інтерферонів, фактора некрозу пухлин, інтерлейкінів), а також компонентів Т-клітинного і гуморального імунітету [4, 16]. Даний ефект озону пов'язаний із порушенням цілісності оболонки бактеріальних клітин, який спричинюється окисненням фосфоліпідів і ліпопротеїдів [80]. У ролі основної мішені біологічної дії озону на бактеріальну клітину виступають плазматичні мембрани, а після їх пошкодження озон діє на внутрішньоклітинні органели [7, 20]. По мірі наростання концентрації озону в плазматичній мембрані модифікуються сили міжмолекулярного впливу, це проявляється зміною заряду поверхні мембрани. Зростає гідрофільність, змінюється мікрров'язкість бішару мембран, які пов'язані з окислювальною деструкцією ліпідів і білків [45, 69]. Озон є джерелом вільних радикалів [63, 94]. Під дією озону першими пошкоджуються білки: вторинні радикали діють і після припинення дії озону та рівноважні з його дією [90].

Грампозитивні бактерії більш чутливі до дії озону, ніж грамнегативні, і це пов'язано з різною будовою їх оболонок. Є також дані про взаємодію озону з протеїнами. Виявлено проникнення озону всередину мікробної клітини, вступ його в реакцію з речовинами

цитоплазми і перетворення замкнутого плазміда ДНК у відкриту ДНК, що знижує проліферацію бактерій [7, 10].

Вірусцидну дію озону пов'язують із пошкодженням поліпептидних ланцюгів оболонки вірусу, що може призводити до порушення здатності вірусів прикріплюватися до клітин-мішеней і розщеплення одної нитки РНК на дві частини, підриваючи фундамент реакції розмноження [7]. Капсульовані віруси більш чутливі до дії озону, ніж некапсульовані [3]. Це пояснюється тим, що капсула містить багато ліпідів, які легко взаємодіють з озоном. Важливим відкриттям було виявлення антивірусного ефекту озону на культурі лімфоцитів, інфікованій вірусом імунодефіциту людини – ВІЛ [66]. Механізм інактивації ВІЛ-інфекції пояснюється такими моментами: часткове руйнування оболонки вірусу і втрата його властивостей; інактивація ферменту зворотної транскриптази, що інгібує процес транскрипції і трансляції вірусних білків і, відповідно, розмноження вірусу; порушення здатності вірусів з'єднуватися з рецепторами клітин-мішеней [66].

2. Протизапальний ефект полягає у здатності озону окиснювати сполуки, які містять подвійні зв'язки, в тому числі арахідонову кислоту і складові, які утворюються з неї: простагландини – біологічно активні речовини, які беруть участь у розвитку і підтриманні запального процесу. Крім цього, озон відновлює метаболічні реакції у тканинах у місці запалення і корегує рН окисненням подвійних зв'язків у інших (патологічних) сполуках, які утворюються з арахідонової кислоти – лейкотрієнів, чим частково пояснюється ефективність озонотерапії при бронхіальній астмі [41, 48].

3. Знеболювальний ефект озону зумовлений, з одного боку, окисненням продуктів розпаду білків у тканині та білків, які визначають інтенсивність больової реакції, з іншого боку, нормалізацією антиоксидантної системи і, відповідно, зниженням кількості токсичних молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів на клітинних мембранах, які змінюють функцію мембранобудованих ферментів, що беруть участь у синтезі АТФ і підтриманні життєдіяльності тканин і органів [36, 37].

4. Дезінтоксикаційний ефект озону проявляється в корекції й активації метаболічних процесів у тканині печінки і нирок, що забезпечує виконання ними однієї з основних функцій – нейтралізації та виведення з організму токсичних сполук [63].

5. Активація кисневозалежних процесів, у першу чергу, процесів гліколізу і циклу Кребса. Важливе значення має утворення відновлених форм нікотинаміднуклеотиду, який є донором протонів для природних антиоксидантів - α -токоферолу, аскорбінової кислоти, глутатіону [3]. Введення навіть дуже низьких доз озону супроводжується підвищенням вмісту у крові вільного і розчиненого кисню [43]. Відзначається швидка інтенсифікація ферментів, які каталізують аеробні процеси окиснення вуглеводів, ліпідів і білків з утворенням енергетичного субстрату АТФ [47]. Дуже важливою є активація ферменту мітохондрій Н-АТФ-ази, яка визначає спряження процесів дихання і окиснювального фосфорилування, результатом чого є синтез АТФ [4].

6. Оптимізація про- і антиоксидантних систем організму є одним із основних біологічних ефектів системного впливу озонотерапії, яка здійснюється через вплив на клітинні мембрани та полягає в регуляції балансу рівнів продуктів ПОЛ і антиоксидантної системи захисту [22, 27]. У відповідь на введення озону в організм відбувається компенсаторне підвищення активності антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази (СОД), каталази і глутатіонпероксидази [58]. За рахунок відновлення аеробних метаболічних реакцій накопичуються НАДН₂ і НАДФН₂, які є донорами протонів для відновлення окислених компонентів неферментативної ланки антиоксидантної системи (глутатіон, вітамін Е, ас-

корбінова кислота й інші) [2, 3, 78]. Застосування екзогенних антиоксидантів з попереднім розрахунком дози є необхідним при використанні високих концентрацій озону [53, 60].

7. Гемостатичний ефект озону має дозозалежний характер. Високі концентрації озону, які використовують при зовнішньому застосуванні, **викликають виражений гіперкоагуляційний ефект** [39]. Парентеральне введення низьких концентрацій озону, навпаки, характеризується зниженням показників тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу і збільшенням фібринолітичної активності крові [65, 96].

Озон позитивно діє на систему протизсідання крові, відновлення електричного заряду мембран еритроцитів і тромбоцитів, знижує їх агрегаційну здатність [96]. Разом з цим, у крові спостерігається зниження концентрації фібриногену і підвищення фібринолітичної активності плазми [1, 11, 91].

У низці робіт було доведено позитивний вплив озонотерапії на показники мікроциркуляції крові [28, 39].

8. Імуномодуючі властивості озону полягають у його здатності взаємодіяти з ліпідними структурами клітинних мембран і залежать від певної дози. Низькі концентрації озону сприяють накопиченню на мембранах фагоцитуючих клітин, моноцитів і макрофагів гідрофільних сполук – озонідів, які стимулюють синтез різних класів цитокінів у цих клітинах. Цитокіни є біологічно активними пептидами, що сприяють подальшій активації неспецифічної системи захисту (підвищення температури тіла, вироблення білків “гострої фази запалення” печінки) і, крім цього, активують клітинний і гуморальний імунітет. Усе разом сприяє лікуванню вторинних імунодефіцитів [40, 64, 68, 88].

При парентеральному, внутрішньовенному, внутрішньом’язовому, внутрішньосуглобовому, підшкірному застосуванні методів озонотерапії використовують озон, який розчинений у фізіологічному розчині або у крові пацієнта. При застосуванні цих методів посилюється мікроциркуляція і покращуються трофічні процеси у різноспеціалізованих органах організму, що забезпечує його загальне очищення, оздоровлення і тонізацію [34].

Високі концентрації озону ускладнюють перебіг процесів ПОЛ у клітинних мембранах фагоцитуючих клітин, з накопиченням токсичних продуктів перекисного окиснення ліпідів (малонового діальдегіду і основ Шиффа), які інгібують синтез цитокінів і припиняють активацію лімфоцитів Т-хелперів, спрямовану на регуляцію вироблення В-лімфоцитами імуноглобулінів (антитіл) [40]. Цей ефект дає змогу корегувати антитілоутворення хворих з аутоімунною патологією (ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, склеродермія) без призначення лікарських препаратів [59].

Високі концентрації озону в озонованих розчинах використовуються для дезінфекції, середні – для зменшення болю та запалення, а низькі концентрації – сприяють епітелізації та загоєнню ран [14, 17, 23, 24, 33, 49].

9. Вазодилатуючий ефект озону пов’язаний з виділенням ендотеліоцитами оксиду азоту (NO), який належить до фактора розслаблення судин [98].

На сьогоднішній день розроблено різні методи застосування озону: внутрішньоартеріальне введення; ректальне введення; озонування води; внутрішньошкірне введення; застосування газу; підшкірне введення; велика і мала аутогемотерапія; внутрішньосуглобове введення; внутрішньом’язове введення; використання озонованих олій (оливкова, реп’яхова, олія авокадо); введення газу в порожнини [33, 63, 86]. Різні методики озонотерапії активно застосовуються при лікуванні хворих із широким спектром захворювань.

Активно використовується озон при різних запальних захворюваннях легень [5, 27, 30, 31], астмі [74, 80], при лікуванні цукрового діабету [55, 79, 80, 84]. Застосування озону

в комплексній терапії туберкульозу і неспецифічних захворювань легень зумовлене цілою низкою фармакологічних властивостей, притаманних озонкисневим сполукам. Механізм терапевтичного впливу озону ґрунтується на інактивації збудника туберкульозного та неспецифічного запалення шляхом руйнації оболонки збудника, втрати його патогенності, інгібіції процесів синтезу білкових компонентів [9]. При озонотерапії спостерігається активація фагоцитозу, системи інтерлейкінів та нормалізація окремих ланок клітинного і гуморального імунітету [9, 8, 21]. Одним із важливих біологічних ефектів озону є оптимізація метаболічних процесів в організмі через нормалізацію балансу рівня перекисного окислення ліпідів та про- і антиоксидантної систем, сприяння синтезу арахідонової кислоти і простагландинів, які знижують тканинну гіпоксію та корегують електролітний баланс, що особливо важливо при лікуванні туберкульозу в поєднанні з неспецифічним захворюванням легень [21, 26, 31–33].

Є повідомлення про успішне застосування озону при лікуванні гнійних ускладнень у хірургії, ортопедії, у хворих із відкритими переломами кісток, остеомієлітом, трофічними виразками [19, 47, 59, 70]. С. І. Мірошину і співавт. (1995) вдалось істотно підвищити ефективність лікування хворих із гострими гнійним захворюваннями м'яких тканин і сепсисом, використовуючи комплексну озонотерапію (місцеву в поєднанні з внутрішньовенним введенням озонованих розчинів). Зниження кількості гнійних ускладнень при використанні озонотерапії було відзначено у хворих із відкритими переломами кісток і опіками. Деякі автори успішно застосовували періартикулярне і внутрішньосуглобове введення озонованого розчину хлориду натрію у хворих артрозами, артритами і бурситами [15]. Істотне зменшення тривалості очищення гнійних ран було відзначено при їх обробці пульсуючим струменем озонованої рідини [38]. В. Г. Нікітін (2001), при ускладненому перебігу гнійного процесу, проводив аерацію пошкодженої поверхні озono-кисневою сумішшю, доповнюючи її імпульсною обробкою озонованого розчину хлориду натрію, і відзначав при цьому виражений антимікробний ефект і стимуляцію репаративних процесів.

Усі ці переваги дали можливість використовувати озонотерапію при лікуванні низки захворювань – легневих, порушеннях кровообігу, в кардіохірургії, неврології та інших. Розроблені методики загальної та місцевої озонотерапії дають змогу диференційовано застосовувати даний фізичний фактор із лікувальною та профілактичною метою, залежно від генезу захворювання, характеру перебігу та його тривалості, наявності ускладнень і супутньої патології.

Результати сучасних досліджень свідчать про успішне застосування озонотерапії у біології та медицині. На сьогоднішній день залишається актуальним подальше дослідження медико-біологічних ефектів і розширення терапевтичних можливостей дії різних доз озону з розробкою термінів і тривалості його введення при лікуванні багатьох захворювань різної етіології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян А. А., Каиперский Ю. П., Жуков В. А. Кровоостанавливающие свойства газообразного озона // Озон в биологии и медицине: II Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1995. С. 13–14.
2. Алексеева В. Л., Родникова А. А., Зайцев В. Я., Синегуб Г. А. Влияние озона на некоторые биохимические системы организма крыс // Озон в биологии и медицине. Н. Новгород, 1992. С. 19–20.
3. Алехина С. П., Щербатюк Т. Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород, 2003. Гл. 1. С. 3–11.

4. *Алехина С. П., Щербатюк Т. Г.* Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород, 2003. Гл. 2. С. 12–36.
5. *Баззаев Т. В., Руделев С. А.* Озонотерапия гнойных заболеваний легких и плевры // Озон в биологии и медицине: тез. докл. III Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1998. С. 63–64.
6. *Баллюзек Ф. В., Ачба З. И., Челибанов В. П.* Озон в медицине. СПб.: Сезам-Принт, 2005. 175 с.
7. *Белянин И. И., Сафонова С. Г.* Бактерицидное воздействие растворенного озона на различные штаммы микобактерий туберкулеза *in vitro* // Пробл. туберкулеза. 1999. № 2. С. 48–49.
8. *Белянин И. И., Миронова Л. П., Шмелев Е. И.* Изменение устойчивости к изониазиду и рифампицину полирезистентного штамма микобактерий туберкулеза после обработки растворенным озоном // Пробл. туберкулеза. 2002. № 1. С. 46–48.
9. *Белянин И. И., Титюхина М. В.* Усиление эффекта химиотерапии туберкулеза парантеральным введением растворенного озона // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2000. № 6. С. 57–61.
10. *Белянин И. И., Шмелев Е. И., Мартынова Л. П., Никоненко Б. В.* Использование растворенного озона при лечении экспериментального туберкулеза у мышей // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2004. № 10. С. 36–39.
11. *Бояринов Г. А., Соколов В. В.* Озонированное искусственное кровообращение. Экспериментальное обоснование и результаты применения // Н. Новгород, 1999. 316 с.
12. *Бояринов Г. А.* Растворимость и распад озона в физиологическом растворе // Нижегород. мед. журн. 2000. № 2. С. 40–45.
13. *Бояринов Г. А.* Растворимость озона в дистиллированной воде // Озон в биологии и медицине: тез. докл. IV Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 2000. С. 4.
14. *Васина Т. А., Сидорова И. В., Зайцева В. Я.* Результаты применения озонированных растворов в клинике // Озон в биологии и медицине: I Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1992. С. 40–41.
15. *Зайцев А. Б.* Лечение остаточных костных полостей у больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей с использованием озона // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. Н. Новгород, 2000. С. 90–91.
16. *Зайцев В. Я., Разумовский С. Д.* Озонотерапия // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: материалы III Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1998. С. 11–12.
17. *Змызгова А. В.* Клинические аспекты озонотерапии. М.: Изд. НПЦ “Озонотерапия”, 2003. 27 с.
18. *Иванова И. П., Контрорщикова К. Н.* Физико-химические свойства озонированных растворов // Озон в биологии и медицине: II Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1995. С. 10–11.
19. *Идов И. Э.* Аспекты применения озона в медицине: обзор литературы // Анестезиология и реанимация. 1997. № 1. С. 56–63.
20. *Конев С. В., Матус В. К.* Экспериментальные основные механизмы лечебного действия озона. Озонобиология: молекулярно-мембранные основы // Озон в биологии и медицине: I Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1992. С. 3–4.
21. *Контрорщикова К. Н., Ефременко Ю. Р., Окрут И. Е., Альянсова И. Е.* Биологические механизмы эффективности озонотерапии // Озон в биологии и медицине: VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Казань, 2007 г. // Казанский мед. журн. 2007. Т. LXXXVIII. С. 3–4.

22. *Конторщикова К. Н.* Биохимические основы эффективности озонотерапии // Озон в биологии и медицине: тез. докл. II Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1995. С. 8–9.
23. *Конторщикова К. Н., Ефременко Ю. Р., Окрут И. Е.* Дозозависимый эффект озона на протеолитические системы организма // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: IV Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 2000. С. 24–25.
24. *Конторщикова К. Н.* Лабораторные алгоритмы для оценки безопасности и эффективности озонотерапии // Клин. лаб. диагностика. 2001. № 10. С. 42.
25. *Конторщикова К. Н.* Озонотерапия: биологические механизмы эффективности // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2004. № 3. С. 13–21.
26. *Конторщикова К. Н.* Перекисное окисление липидов в норме и патологии: учеб. пособие. Н. Новгород, 2000. 24 с.
27. *Корнилецкий И. Д.* Эффективность озонотерапии, эфферентного и квантового методов лечения гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2000. 16 с.
28. *Куликов А. Г., Максимов В. А., Чернышев А. Л.* Микроциркуляторные аспекты озонотерапии // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: IV Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 2000. С. 70–71.
29. *Лунин В. В., Попович М. П., Ткаченко С. Н.* Физическая химия озона. М.: Медицина, 1996. 464 с.
30. *Мажак К. Д., Тарасюк О. О., Иванов Г. А.* Біохімічні реакції організму на застосування різних режимів озонотерапії в комплексній хіміотерапії деструктивних форм туберкульозу легень // Современные аспекты применения озона в медицине и в быту: материалы V Всеукр. науч.-практ. конф. з міжнар. участю, 24–26 сентебря 2007 г. АР Крым, г. Ялта. 2007. № 3 (26). С. 51–52.
31. *Мажак К. Д., Иванов Г. А., Ткач О. А.* та ін. Вплив озонотерапії на біохімічні процеси при лікуванні хворих на туберкульоз легень з супутньою печінковою патологією // Озон в биологии и медицине: матер. V украинско-русской науч.-практ. конф., 6–10 мая 2010 г., Одесса, 2010. С. 181–183.
32. *Мажак К. Д., Иванов Г. А., Ткач О. А., Павленко О. В.* Застосування еферентних методів в комплексному лікуванні хворих на бактеріальні форми деструктивного туберкульозу легень // Озон в біології і медицині. Одеса, 2010. С. 184–192.
33. *Максимов В. А., Чернышев А. Т., Кортаев С. Д.* Озонотерапия: Пособие. М.: 1998. 30 с.
34. *Масленников О. В., Конторщикова К. Н.* Озонотерапия. Внутренние болезни. Н. Новгород, 2003. 131 с.
35. *Масленников О. В., Конторщикова К. Н.* Практическая озонотерапия: пособие. Н. Новгород: Вектор-ТиС, 2003. 52 с.
36. *Масленников О. В., Конторщикова К. Н.* Руководство по озонотерапии. Н. Новгород: Вектор-ТиС, 2008. 326 с.
37. *Матус В. К., Мартынова М. А., Мельникова А. М.* Озон как инструмент повышения фармакологического потенциала клеток // Озон в биологии и медицине: II Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1995. С. 6.
38. *Мошуров И. П., Сорокалетов Ю. М.* Озонотерапия гнойных ран // Озон в биологии и медицине: II Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1995. С. 28.
39. *Окрут И. Е., Конторщикова К. Н.* О механизмах гипокоагуляционного действия озонированного физиологического раствора // Озон в биологии и медицине: V Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 2003. С. 69–70.

40. Папонов В. А., Симонов А. В., Редько С. П. Влияние озона на лейкоциты человека // Озон в биологии и медицине: I Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1992. С. 13–14.
41. Перетягин С. П. О многофакторном механизме лечебного действия озона // Озон в биологии и медицине: V Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 2003. С. 6–10.
42. Пятаев Н. А., Бояринов Г. А., Котлов И. С. Оптимизация дозирования озона при инфузии озонированного физиологического раствора // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: IV Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 2000. С. 115–116.
43. Разумовский С. Д. Физико-химия озона и ее биохимические и медицинские приложения // Озон в биологии и медицине: тез. докл. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 1995. С. 4.
44. Разумовский С. Д. Стабильность озона в растворах и пути ее повышения // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: материалы IV Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 2000. С. 7.
45. Рилинг З. С., Фибан Р. О. Практика озонкислородной терапии. Н. Новгород, 1996. 150 с.
46. Рябов С. В., Бояринов Г. А. Исторические аспекты развития озонотерапии // Озон в биологии и медицине: Тез. докл. IV Всерос. науч.-практ. конф. Н. Новгород, 2000. С. 1–2.
47. Стопка П. Озон. Физические, химические, биохимические характеристики озона, его местонахождение в природе, обнаружение и использование // Новое в стоматологии. 2005. № 4. С. 80–83.
48. Усанова А. А. Механизмы лечебного действия озона на организм человека // Вестн. Мордовского ун-та. 2005. № 1/2. С. 123–125.
49. Яковлев А. Ю. Применение высоких концентраций озона в растворе в интенсивной терапии // Озон в биологии и медицине: материалы VI Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Н. Новгород, 2005. С. 159.
50. Ariuota O. I. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease // J. Amer. Oil Chem. Society. 1998. Vol. 75. N 2. P. 199–212.
51. Battino R., Rettici T.R., Tominada T. The solubility of oxygen and ozone in liquids // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1983. Vol. 12. P. 163–178.
52. Bocci V., Aldinucci C. Biochemical modifications induced in human blood by oxidation-ozonation // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2006. Vol. 20. P. 133–138.
53. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of the dogma // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2006. Vol. 216. P. 493–504.
54. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 1996. Vol. 10. P. 31–53.
55. Bocci V. Ozone: a new medical drug // Dordrecht, The Netherlands: Springer. 2010. P. 1–4.
56. Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy // Arch. Med. Res. 2006. Vol. 37. P. 425–435.
57. Bocci V. Non-specific immunomodulation in chronic heart failure // Lancet. 2008. Vol. 37. P. 2083.
58. Bocci V. Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation // Dordrecht. The Netherlands: Kluwer Academic Publisher. 2002. P. 216.
59. Bocci V. Aldinucci C., Borelli E. et al. Ozone in medicine // Ozone Science & Engineering. 2000. Vol. 23. P. 207–217.
60. Bocci V., Zanardi I., Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship // J. Transl. Med. 2011. Vol. 9. P. 66–76.

61. Bocci V., Bianchi L., Larini A. The ozone enigma in medicine. The biochemical relationship between ozone and body fluids may account for its biological, therapeutic and toxic effects // Riv. Ital. Ossigeno-Ozonoterapia. 2003. Vol. 2. P. 113–120.
62. Bocci V., Borelli E., Travagli V. et al. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug // Med. Res. Rev. 2009. Vol. 29. N 4. P. 646–682.
63. Bocci V., Valacchi G., Corradeschi F. et al. Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone // Biol. Regul. Homeost. Agents. 1998a. Vol. 12. P. 67–75.
64. Bocci V., Valacchi G., Corradeschi F. et al. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production // Mediators Inflamm. 1998b. Vol. 7. P. 313–317.
65. Bocci V., Valacchi G., Rossi R. et al. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets // Platelets. 1999. Vol. 10. P. 110–116.
66. Bocci V., Venturi G., Catucci M. et al. Lack of efficacy of ozone therapy in HIV infection // Clin. Microbiol. Infect. 1998. Vol. 4. P. 667–669.
67. Bocci V., Zanardi I., Michaeli D. et al. Mechanisms of action and chemical-biological interactions between ozone and body compartments: a critical appraisal of the different administration routes // Current Drug Therapy. 2009. Vol. 4. N 3. P. 159–173.
68. Bocci V., Luzzi E., Corradeschi F. et al. Studies on the biological effects of ozone 3: An attempt to define conditions for optimal induction of cytokines // Lymphokine Cytokine Res. 1993. Vol. 12. P. 121–126.
69. Burgassi S., Zanardi I., Travagli V. et al. How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components? // J. Appl. Microbiol. 2009. Vol. 106. N 5. P. 1715–1721.
70. Cross C. E., Reznick A. Z., Packer L. et al. Oxidative damage to human plasma proteins by ozone // Free Radic. Res. Commun. 1992. Vol. 15. P. 347–352.
71. Di P., Bocci V., Gaggi E. Ozone therapy editorial review // Int. J. Artificial Organs. 2004. Vol. 27. P. 168–175.
72. Elvis A. M., Ekta J. S. Ozone therapy: A clinical review // J. Nat. Sc. Biol. Med. 2011. N 7. Vol. 2. P. 66–70.
73. Grisham M. B. Reactive oxygen species in immune responses // Free Rad. Biol. Med. 2004. Vol. 36. P. 1479–1480.
74. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease // Annu Rev. Nutr. 1996. Vol. 16. P. 33–50.
75. Hernández F. A. To what does ozone therapy need a real biochemical control system? Assessment and importance of oxidative stress // Arch. Med. Res. 2007. N 38. P. 571–578.
76. Hernández F. A., Fernández J. L., Figueras J. et al. Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma // Arch. Med. Res. 2005. N 36. P. 549–554.
77. Jerrett M., Burnett R. T., Pope C. A. et al. Long-term ozone exposure and mortality // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 306. N 11. P. 1085–1095.
78. Kermani S., Ben-Jebria A., Ultman J. S. Kinetics of ozone reaction with uric acid, ascorbic acid and glutathione at physiologically relevant conditions // Arch. Biochem. Biophys. 2006. Vol. 451. P. 8–16.
79. Lamberto R., Mohamed N., Menéndez S. et al. Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential // Arch. Med. Res. 2007. Vol. 3. P. 231–243.
80. Martínez-Sánchez G., Al-Dalain S. M., Menéndez S. et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic food // Eur. J. Pharmacol. 2005. Vol. 523. P. 151–161.

81. Maslennikov O., Kontorschchikova C., Gribkova I. Ozone therapy in practice. Health Manual // Nizhny Novgorod, Russia. 2008. P. 5–8.
82. May J. M., Qu Z-C., Whitesell R. R. et al. Ascorbate recycling in human erythrocytes: role of GSH in reducing dehydroascorbate // Free Radical. Biol. Med. 1996. Vol. 20. P. 543–551.
83. Mazak K., Iwanov G., Pysarenko E. Ozonoterapia, możliwości wykorzystania w leczeniu astmy oskrzelowej Ozonotherapy - prospects of asthma treatment // „Alergia, Astma, Immunologia Kliniczna” Przegląd kliniczny. Tom – Supl. Czerwiec 2008. IX Konferencja Srodkowo-Europejska. Łódź, 19–21 czerwca. P. 123–127.
84. Morsy M. D., Hassan W. N., Zalat S. I. Improvement of renal oxidative stress markers after ozone administration in diabetic nephropathy in rats // Diabeteol. Metabol. Syndr. 2010. Vol. 2. P. 29–35.
85. Pryor W. A. The ozonation of saturated fatty acids: aldehydes and hydrogen peroxide as products and possible mediators of ozone toxicity // Chem. Res. Toxicol. 1991. Vol. 4. P. 341–348.
86. Rilling S. The basis clinical applicacion of ozone therapy // Ozonchrichten. 1985. N 4. P. 7–17.
87. Rilling S., Viebahn R. The Use of Ozone in Medicine // New Jork. Haug. 1987. 180 p.
88. Smith-Garvin J. E., Koretzky G. A., Jordan M. S. T cell activation // Annu. Rev. Immunol. 2009. Vol. 27. P. 591–619.
89. Stone J. R., Yang S. Hydrogen peroxide: a signaling messenger // Antioxydants & Redox Signaling. 2006. Vol. 8. P. 243–270.
90. Sunnen G. V. Ozone in medicine // Ozone in medicine: Proceedings of the 9th World Congress of Ozone. New-York. 1989. Vol. 3. P. 1–16.
91. Travagli V., Zanardi I., Bocci V. A realistic evaluation of the action of ozone on whole human blood // Int. J. Biol. Macromol. 2006. N 39. P. 317–320.
92. Travagli V., Zanardi I., Silviotti A. et al. A physiochemical investigation on the effects of ozone on blood // Int. J. Biol. Macromol. 2007. Vol. 41. N 5. P. 504–511.
93. Travagli V., Zanardi I., Bernini P. et al. Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood // Int. J. Toxicol. 2010. Vol. 29. N 2. P. 165–174.
94. Ueno I. Ozone exposure generates free radicals in blood samples *in vitro*. Detection by the ESR spin-trapping technique // Free Rad. Res. 1998. Vol. 29. P. 127–135.
95. Uppu R. M. What does ozone react with at the air/lung interface?: Model studies using human red blood cell membranes // Arch. Biochem. Biophys. 1995. Vol. 319. P. 257–266.
96. Valacchi G., Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets // Mediators Inflamm. 1999. Vol. 8. P. 205–209.
97. Valacchi G. Oxidants in biology. A Question of Balance // Springer. 2008. P. 160–162.
98. Valacchi G., Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from human endothelial cells // Mediators Inflamm. 2000. Vol. 9. P. 271–276.
99. Viebahn R. The use of ozone in medicine // Iffezheim: ODREI Publishers. 1999. P. 1–148.
100. Viebahn-Hänsler R. The use of Ozone in Medicine. Mechanisms of action / Munich May 23–25. 2003. P. 4–28.
101. Wolff M. M. Das Ozon und seine Eigenschaften // Arztl. Praxis XIII. 1961. S. 909–914.
102. Wolff H. H. Die Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Ozon // Erfahr Hk. 1974. Vol. 23. P. 181–184.
103. Wolff M. M. Therapie mit O₃ // Krebs in der Praxis. Med. Lit Verlaggesuelgen. 1969. S. 146–153.

Стаття: надійшла до редакції 13.03.12

доопрацьована 03.05.12

прийнята до друку 04.05.12

BIOLOGICAL ASPECTS OF THE INFLUENCE OF OZONE**O. Otchych**

*Ivan Franko National University of Lviv
4, Hrushevskiy St., Lviv 79005, Ukraine
e-mail: oksanaotchych@gmail.com*

In the article considers the physico-chemical properties of ozone and ozonized solutions, biological aspects and mechanism of action on blood cells. Analyzed and summarized the results of modern research on the use of ozone in biology and medicine.

Keywords: ozone, ozone therapy, blood.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОЗОНА**О. Отчич**

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко
ул. Грушевского, 4, Львов 79005, Украина
e-mail: oksanaotchych@gmail.com*

В статье рассмотрены физико-химические свойства озона и озонированных растворов, биологические аспекты и механизм действия на клетки крови. Проанализированы и обобщены результаты современных исследований по использованию озона в биологии и медицине.

Ключевые слова: озон, озонотерапия, кровь.