

54. Virchow J.C., Walker C., Hafner D. et al. T cells and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in atopic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, № 4.— P.960—968.
55. Walker C., Bauer W., Braun R.K. et al. Activated T cell and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia // *Ibid.*— 1994.— Vol.150, № 4.— P.1038—1048.
56. Wang J.H., Devalia J.L., Xia L., Sapsford R.J., Daves R.J. Expression of RANTES by human bronchial epithelial cells in vitro and in vivo and the effect of corticosteroids // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1996.— Vol.14, № 1.— P.27—35.
57. Wardlaw A.J. Eosinophils in the 1990-s: new perspectives in their role in the health and disease // *Postgrad. Med. J.*— 1994.— Vol.70, № 826.— P.536—552.
58. Werfel S.J., Yednock T.A., Matsumoto K. et al. Functional regulation of  $\beta_1$  integrins on human eosinophils by divalent cations and cytokines // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1996.— Vol.14, № 1.— P.44—52.
59. Xiu Q., Fujimura M., Nomura M. et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway neutrophil accumulation induced by interleukin-8 and the effect of the thromboxane A2 antagonist S-1452 in guinea pigs // *Clin. Exp. Allergy.*— 1995.— Vol.25, № 1.— P.51—59.

Поступила 15.12.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК [615.835.3:546.214].015:612.2

С.О.Алейников, А.Г.Чучалин

## РЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОЗОНА

НИИ пульмонологии МЗ РФ

Создание экологически чистых гипоаллергенных помещений связано с проблемой определения пороговых доз воздушных поллютантов. Для здоровых людей принято использование значений предельно допустимых концентраций (ПДК). Для больных аллергическими бронхолегочными заболеваниями (АБЗ) величины ПДК в большинстве случаев не определены. Кроме того, следует иметь в виду достаточную условность данного понятия, рассчитанного в отношении среднего человека, без учета индивидуальных особенностей жизнедеятельности и функционирования организма.

Целью исследования является изучение состояния проблемы по определению пороговой дозы озона, являющегося одним из наиболее распространенных и агрессивных поллютантов.

В 1785 г. голландский химик Ван Марум открыл ранее неизвестный газ, выделяющийся из воздуха при электрических разрядах. В 1840 г. швейцарский ученый Шейнбейн доказал, что при электролизе воды появляется новый газ, который он назвал озоном (в переводе с греческого языка — пахнущий) в связи с характерным запахом свежести. Дальнейшие исследования свойств озона связаны с именами Андриуса Мариньяка и Дилярива, Фрелиса и Беккереля, которые показали возможность преобразования кислорода в озон. В 1863 г. Сорет ввел формулу  $O_3$ .

В настоящее время доказано, что молекула озона включает три атома кислорода. Структура молекулы — равнобедренный треугольник с углом  $116^{\circ}49'$ . Согласно современным представлениям существует четыре изомерных формы озона. Третья и четвертая формы являются изомерами первой и второй соответственно.

Физические и химические свойства озона хорошо изучены. Среди них следует обратить внимание на высокую растворимость в воде (0,4 г/л), которая

значительно больше, чем у кислорода. Следовательно, значительная часть озона может транспортироваться в организме с плазмой крови. Отмечена также более высокая окислительная способность озона.

Озон образуется в атмосфере на высоте 20—30 км от поверхности земли под влиянием ультрафиолетового излучения и солнечной радиации. Вторжение озона в тропосферу происходит в результате перемещения воздушных слоев, которое наиболее выражено весной.

В тропосфере образованию озона способствуют терпины и изопрены, выделяемые деревьями, а также метан, являющийся продуктом естественного биогенного разложения органических веществ. Эффективными вкладчиками при образовании озона являются также продукты антропогенной деятельности, к которым относятся олефиновые углеводы, формальдегид и окиси азота. Пиковая концентрация озона зависит от соотношения в атмосфере реактивных органических газов и окисей азота [28].

Зарегистрированы сезонные и суточные колебания концентрации озона в тропосфере. Наибольшие концентрации зарегистрированы весной, в результате усиленного обмена воздушных слоев и поступления озона из стратосферы.

Суточные колебания содержания озона определяются соотношением между фотохимическим синтезом озона и поглощением его окисями азота и этиленом. Наиболее высокая концентрация отмечается в полдень, на высоте солнечной активности, наименьшая — в вечернее время. Возможно накопление озона в отдельных регионах. Наиболее высокие уровни озона зарегистрированы в городах с влажным жарким климатом (Калифорния, Лос-Анжелес). Высокая концентрация озона обнаружена на обширных областях и не является проблемой только городов, как принято считать.

Более половины населения США живет в областях с повышенным содержанием озона. Американский стандарт по озону 120 ррв в час периодически превышает.

Усилиями правительства и промышленности удалось снизить содержание в атмосфере углеводородов и выхлопных автомобильных газов, способствующих образованию озона. Американское общество по контролю за окружающей средой сообщило о снижении концентрации озона в последние годы на 16—29% [93].

Домашние концентрации озона всегда ниже уличных вследствие поглощения озона предметами интерьера. В зависимости от уровня вентиляции домашние концентрации составляют от 20 до 80% от уличных. Данный факт является важным в связи с тем, что 90% людей большую часть времени проводят в помещении и, следовательно, ингалируют меньшие дозы озона. Исключения составляют дети и спортсмены, проводящие много времени на открытом воздухе.

Источниками озона в помещениях являются лазерные принтеры, высоковольтные приборы, ультрафиолетовые излучатели, воздухоочистители и др. В связи с этим люди определенных профессий представляют собой группу риска.

Пиковые концентрации озона, зарегистрированные в атмосфере, периодически превышают ПДК по О<sub>3</sub>, что может сопровождаться возникновением ряда респираторных симптомов и изменением функции внешнего дыхания.

Показано, что при 2-часовой экспозиции озона 120 ррв и тяжелой физической нагрузке у некоторых лиц возникает кашель, затрудненное дыхание и боль при глубоком вдохе в грудной клетке, хотя групповой ответ был достоверен лишь по кашлю. Выше 120 ррв озона возникали следующие симптомы: сухость в глотке, чувство комка в груди, субстернальная боль, кашель, чихание, боль в грудной клетке при глубоком вдохе [55, 56, 66, 70, 85, 90, 104, 105].

Экспозиция в течение 6,6 часа при 80—100 ррв озона вызывала достоверное возникновение таких симптомов, как кашель и боль при глубоком дыхании [82, 89].

Кратковременная экспозиция (16—28 мин) при 120—130 ррв озона и высокой минутной вентиляции легких сопровождалась появлением кашля и симптомами раздражения верхних дыхательных путей [86].

Наличие корреляционной взаимосвязи между концентрацией озона в воздухе более 100 ррв и такими симптомами, как першение в горле, дискомфорт в груди, кашель и головная боль, подтверждено при эпидемиологических исследованиях [67, 99]. Симптомы, возникающие при экспозиции к атмосферному и профильтрованному воздуху с повышенным содержанием озона, были идентичными. Данный факт свидетельствует о том, что они были вызваны именно озоном, а не примесью других газов. Раздражение глаз, наблюдавшееся у некоторых людей, было обусловлено примесью альдегидов и пероксиацетилнитратов [27, 124].

Описанные респираторные симптомы возникали при пиковых концентрациях озона в атмосферном воздухе у взрослых. Однако у детей они могут отсутствовать [30, 89]. На это указывают данные обследования детей,

отдыхавших в летнем лагере. У них не обнаружено никаких симптоматических реакций, несмотря на изменения функции внешнего дыхания (ФВД), пропорциональные концентрации озона в окружающем воздухе [120, 121]. Эти сведения соответствуют данным, полученным в условиях лаборатории. У детей в возрасте 8—11 лет, экспозированных в течение 2,5 часа при 180 ррв озона при переменной физической нагрузке (минутная вентиляция легких 39 л/мин), не получено респираторных симптомов, несмотря на достоверное снижение бронхиальной проходимости [103, 104]. Идентичные данные получены у подростков 12—15 лет, экспозированных к 144 ррв озона при физической нагрузке [30].

Многочисленными исследованиями установлено, что при ингаляции озона происходит зависимое от дозы снижение минутной вентиляции легких (МВЛ), дыхательного объема (ДО), проходимости дыхательных путей (ПДП), максимального транспульмонального давления (МТД) и повышение резистивности дыхательных путей. Минимальная концентрация озона, вызывающая такие изменения, составляла 0,08 ррв [69, 85, 104, 105].

Показано, что дети в летнем лагере, проводящие значительную часть времени на открытом воздухе, имели более выраженное снижение ФВД, чем дети, экспозированные при сопоставимых условиях в специальной камере [124]. По-видимому, имело значение присутствие других окислителей в атмосферном воздухе. Кумулятивные эффекты также были более выраженными у детей в летнем лагере, так как они большее время находились на воздухе. Установлено, что функциональная реакция на озон возрастает с увеличением физической активности и МВЛ. В связи с тем, что у детей в летнем лагере физическая нагрузка была меньше, чем у детей в лабораторных условиях, то данный фактор не мог оказать влияние на усиление реакции со стороны ФВД.

Кумулятивный эффект озона подтвержден исследованиями ФВД на 10 добровольцах, экспозированных в течение 6,6 часа к 120 ррв озона при прерывистой физической нагрузке. Функция внешнего дыхания прогрессивно снижалась после каждого часа экспозиции. По-видимому, это могло быть обусловлено возрастанием общей дозы озона, величина которой определяется концентрацией озона, временем экспозиции и МВЛ [55]. Моделирование этих данных с помощью множественной линейной регрессии показало, что время экспозиции к озону важно даже в том случае, если концентрация его находится в нормальном диапазоне [93].

Установлено, что при ингаляции различных доз озона повышается неспецифическая бронхиальная реактивность людей. Об этом свидетельствует усиление и увеличение продолжительности бронхоконстрикторной реакции, определяемой при проведении ингаляционных провокационных проб с биологически активными веществами [33, 55, 71, 81].

Тесты, включающие 6,6-часовые экспозиции к 80, 100, 120 ррв озона показали соответственно 56, 89,

121% увеличения бронхиальной реактивности на метахолин [74]. Повышение бронхиальной реактивности на метахолин наблюдалось также при одночасовой экспозиции к 350 ррв озона [54].

Возрастание реактивности дыхательных путей к гистамину описано при концентрации ингалируемого озона свыше 400 ррв [72, 118]. Повышение реакции на гистамин, зависимое от дозы озона, определялось у соревнующихся велосипедистов. При одночасовой экспозиции 120 ррв озона бронхиальная реактивность возрастала у одного из 17 соревнующихся спортсменов, при 200 ррв реактивность возрастала уже у 9 из 17 людей [61]. Описано также возрастание бронхиальной реактивности к гистамину у лиц с аллергическим ринитом после двухчасовой экспозиции к 180 ррв озона при физической нагрузке [102].

Повышение бронхиальной реактивности лабораторных животных зарегистрировано при электрической и медикаментозной холинергической стимуляции [77, 98, 101].

До настоящего времени механизмы влияния озона на ФВД полностью не изучены. Исследования, проведенные на 14 добровольцах, ингалировавших 500 ррв озона в течение двух часов с периодической физической нагрузкой, показали снижение ДО, общей емкости легких, повышение частоты дыхания, остаточного объема и резистентности дыхательных путей. Зарегистрировано также снижение транспульмонального давления при отсутствии уменьшения эластичности легких и силы дыхательной мускулатуры. Сопоставление указанных данных свидетельствует о том, что эластическая тяга легких не имеет существенного значения в механизме действия озона на ФВД.

Все параметры ФВД приходили к норме после ингаляции лидокаина, блокировавшего чувствительность рецепторов бронхов и верхних дыхательных путей. Это позволило сформулировать гипотезу, согласно которой озон раздражает рецепторы С волокон, находящихся в гладкой мускулатуре бронхов. Последние могут активироваться также субстанцией анафилаксии, простагландинами и рядом токсинов [39, 94, 100].

Посредством аксон- или спинальных рефлексов тормозится действие дыхательной мускулатуры, что ведет к снижению транспульмонального давления, уменьшению объема вдоха, снижению общей емкости легких. Уменьшение МВЛ лишь частично компенсируется возрастанием частоты дыхания [68, 70].

Важным звеном является повышение реактивности дыхательных путей. Под влиянием озона усиливается высвобождение гистамина из тучных клеток [117] и снижается активность легочной холинэстеразы [62]. Бронхиальная констрикция, вызванная ингаляцией озона, может быть частично блокирована введением атропина. Однако при этом не зарегистрировано изменений в частоте возникновения респираторных симптомов и величине дыхательных объемов. Эти данные позволили сделать заключение о том, что возрастание резистивности бронхов при ингаляции озона опосредуются механизмами активации парасимпатического отдела нервной системы [78, 131]. Данное заключение под-

тверждается экспериментальными исследованиями на лабораторных животных. Респираторные реакции ослабляются охлаждением блуждающего нерва [114]. Вместе с тем имеются работы, демонстрирующие сохранение гиперчувствительности к гистамину после перерезки блуждающего нерва и введения ганглиоблокаторов [77].

Вклад  $\beta$ -адренергических механизмов в реакцию дыхательных путей на ингаляцию озона минимален. Об этом свидетельствует изучение респираторных симптомов и ФВД у 15 спортсменов, экспозированных в течение 60 мин при тяжелой физической нагрузке к 120 ррв озона. Предварительное введение альбутерола не предупреждало возникновения респираторных симптомов, угнетения ФВД и бронхиальной гиперреактивности [61].

Важные данные получены в экспериментальной работе на собаках. Озон (1000 ррв, 2 часа) подводился к отдельным сегментам легких с помощью бронхоскопа. В данных сегментах бронхиальное сопротивление увеличивалось в течение 25 мин и оставалось повышенным на 150% в течение двухчасовой экспозиции. Оно не возвращалось к исходному уровню даже спустя 15 часов. Определялась повышенная бронхиальная реактивность по отношению к ацетилхолину. В бронхоальвеолярной жидкости, полученной из сегментов, экспозированных к озону и воздуху, не было выявлено различий по количеству нейтрофилов, мононуклеарных и тучных клеток. Эти факты позволили сделать вывод о независимости повышения бронхиальной реактивности от наличия воспалительной реакции [34].

В механизме повышения бронхиальной реактивности при ингаляции озона, важное место отводится изменению метаболизма арахидоновой кислоты.

Показано увеличение в бронхоальвеолярной жидкости концентрации простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ , которые стимулируют ряд реакций, характерных для острых экспозиций к озону [40, 110]. Данные изменения происходят на фоне стабильного уровня 15-гидрокси- $PG$ -дегидрогеназы, что указывает на активацию цикла арахидоновой кислоты [63]. В пользу этого положения говорят также данные работы по обследованию студентов, экспозированных к 350 ррв озона при физической нагрузке. Показано, что введение индометацина предупреждало изменения ФВД [80, 115].

Клетками, участвующими в выделении циклооксигеназных продуктов, являются нейтрофилы. В ряде работ показана нейтрофильная инфильтрация дыхательных путей после острой экспозиции к озону [72, 96]. Предварительное введение индометацина и истощение нейтрофилов ингибируют индуцированную озоном гиперреактивность дыхательных путей [95, 96]. Однако следует учитывать, что нейтрофильная инфильтрация дыхательных путей является относительно поздней реакцией и развивается лишь спустя 6 часов после ингаляции озона. Вероятно, она не ответственна за немедленные респираторные реакции.

Интерес представляет гипотеза о выработке различных эйкозаноидов при травме окислителем эпителия дыхательных путей. Исследование влияния экспозиции к 100—1000 ррв озона эпителиальных клеток

трахеи быка показало увеличение циклооксигеназных и липоксигеназных продуктов с достоверным повышением уровня простагландинов  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$ , 6-кето- $F_{2\alpha}$  и лейкотриена  $B_4$  [90]. Ингибция лейкотриена  $C_4$  /  $D_4$  и тромбксана  $A_2$  препятствовала возникновению бронхиальной гиперреактивности [97]. Эти сведения указывают на усиление эйкозаноидного метаболизма в эпителиальных клетках дыхательных путей.

Несмотря на неполную изученность механизма влияния озона на ФВД, приведенные выше данные позволяют проследить последовательность реакций, возникающих в легких при ингаляции озона. Озон стимулирует образование продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, которые повышают чувствительность ирритантных рецепторов дыхательных путей. Действие озона неврально опосредовано. С помощью аксон- или спинальных рефлексов тормозится действие дыхательной мускулатуры, приводящее к частичному подавлению вдоха, уменьшению дыхательного объема, жизненной емкости легких и снижению экспираторного потока. Повышается реактивность бронхов, возникает бронхokonстрикция. Важную роль в этом процессе играют холинергические рецепторы и волокна блуждающего нерва.

Выраженность воспалительной реакции определяется дозой ингалируемого озона. При повышении концентрации озона до 1,8 ppm возникала альтерация легочного эпителия, реснитчатых клеток трахеи и бронхов [111]. Отмечено повышение проницаемости азрогематического барьера [107, 108].

Экспонирование мышей к 380, 750, 1250 и 2000 ppm озона в течение 1, 2, 4 и 8 часов показало возрастание уровня протеина в бронхоальвеолярной жидкости [114]. Повышение концентрации протеина наблюдалось также у людей через 18 часов после экспозиции к 100 ppm озона в течение 6,6 часа [83].

Ингаляция 400 ppm в течение 2 часов при периодической физической нагрузке вызывала у некурящих молодых людей увеличение клиренса ДТПА с 0,59 до 1,7% мин. Данный процесс возникал на фоне типичных респираторных симптомов, снижения функциональной емкости легких на  $14 \pm 2,8$  % и увеличения резистивности дыхательных путей на  $71 \pm 22$  % [78].

В лабораторных исследованиях на крысах показано, что ингаляция 800 ppm озона увеличивала проницаемость трахеи и бронхов для ДТПА. Проницаемость трахеи оставалась повышенной в течение часа, а бронхиальная — в течение 24 часов. Физическая нагрузка во время ингаляции способствовала длительности повышения проницаемости как для трахеи, так и для бронхов [32].

Описано повышение легочной проницаемости для альбумина бычьей сыворотки при 400 ppm озона [64]. Повышенная проницаемость дыхательных путей у овцы определена после двухчасовой экспозиции к 500 ppm озона [26]. Аналогичные данные получены в экспериментах на крысах [64].

Экспозиция в течение двух часов к 400 ppm озона людей при периодической физической нагрузке показала, что спустя 18 часов в лаважной жидкости происходит

увеличение нейтрофилов в 8,2 раза, а также двухкратное увеличение протеина и альбумина [118].

На стимуляцию фиброгенных процессов указывало возрастание уровня фибронектина в 6,4 раза, тканевого фактора в 2,1 раза, фактора VII в 1,8 раза и активатора урокиназного плазминогена в 3,6 раза. Отмечено двухкратное увеличение уровня простагландина  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ , компонента комплемента  $C_{3a}$ . Отсутствовало изменение уровней лейкотриенов  $C_4$  и  $B_4$  [84].

Имеются сообщения о значении циклооксигеназных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты в развитии воспалительной реакции бронхолегочного аппарата. Двухчасовая экспозиция к 400 ppm озона при периодической физической нагрузке, наряду с притоком нейтрофилов в дыхательные пути и бронхиальной гиперреактивностью, характеризовалась повышением концентрации простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ , и тромбксана  $B_2$  в лаважной жидкости спустя три часа после ингаляции озона [118].

Доза озона, необходимая для развития воспалительной реакции, в полной мере не уточнена в связи с тем, что легочные изменения могут кумулироваться и персистировать длительное время после окончания экспозиции [112].

Ингаляция озона вызывала скопление альвеолярных макрофагов (АМ) в просвете альвеол [38,46,59]. Превалировали молодые формы АМ, которые, вероятно, были более устойчивыми к действию озона [51,132].

В лаважной жидкости кроликов, ингалировавших озон (0,1 ppm, 2 часа), отмечалось возрастание числа АМ спустя 7 дней. При повторных ингаляциях (13 дней по 2 часа в день, 0,1 ppm) количество АМ увеличилось на 7-й и 14-й дни. Фагоцитарная активность АМ была снижена в течение 24 часов после одной ингаляции озона. Повторные ингаляции озона вызывали уменьшение фагоцитарной активности на 3-й и 7-й дни, с возвращением к исходному уровню на 14-й день [46]. Вместе с тем имеются сведения о том, что изолированные АМ, экспозированные в течение 3 часов к 0,42 — 1,2 ppm озона, не показали снижения фагоцитарной активности [113]. По-видимому, это было обусловлено непосредственным влиянием озона на метаболизм АМ.

Важные сведения о состоянии ферментативной системы АМ были получены в лабораторных условиях на крысах, экспозированных в течение 14 дней к 200 ppm озона [106].

В 1-й день возрастало количество преимущественно больших АМ, на 7-й день — малых. Содержание протеина в лаважной жидкости снижалось в 1-й день и увеличивалось к 3—5-му дню. В последующее время оно приближалось к исходному уровню. Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (Г6ФД) и глутатионпероксидаза (ферменты пероксидазного пути) показали такую же динамику, что свидетельствовало об увеличении скорости пероксидазного метаболизма. Пируваткиназа (ПК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и гексокиназа (ГК) повышались на 3—5-й день, затем постепенно снижались, но оставались выше исходного уровня до конца ингаляции озона.

Градации индивидуальной физиологической реакции при острой экспозиции к озону\*

	Слабые	Средние	Тяжелые	Инвалидизирующие
Изменение спирометрических показателей, %	5—10	10—20	20—40	40
Продолжительность эффекта (полное восстановление)	<30 мин	<6 час	<24 час	<24 час
Симптомы	Слабый или сильный кашель	Слабый или средний кашель, боль при глубокой инспирации, одышка	Продолжительный кашель, боль при глубокой инспирации, одышка	Тяжелый кашель, боль при глубокой инспирации, выраженное утомление
Ограничение активности		Некоторые индивидуумы предпочитают ограничение активности	Небольшое число индивидуумов предпочитает ограничение активности	Большинство индивидуумов предпочитает ограничение активности

Известно, что ПК и ГК катализируют определенные этапы гликолиза. Следовательно, увеличение их уровня отражает возрастание скорости генерации энергии в АМ. Эти данные подтверждаются сообщениями об усилении пероксидазного метаболизма в легочной ткани [37,41]. Одновременно возрастает синтез ДНК. Таким образом, под влиянием озона происходила активация гликолиза, усиление генерации энергии и увеличение синтеза ДНК в АМ.

Описано изменение продукции супероксидного радикала ( $O_2^-$ ) АМ. У мышей, экспозированных в течение 3 часов к 0,11 ppm озона, происходило снижение уровня  $O_2^-$  на 25 %. Повышение концентрации озона до 1 ppm сопровождалось полным ингибированием продукции  $O_2^-$ . Одновременно происходило снижение уровня цитохрома С [113].

При двухчасовой экспозиции к 0,3 и 1,2 ppm озона многослойной культуры АМ кроликов повышалась продукция факторов, стимулирующих миграцию моноцитов и нейтрофилов [45].

Имеются сообщения о важной роли Т-лимфоцитов в ответной реакции организма на воспалительный процесс в легких, вызванный ингаляцией высоких доз озона. На это указывают данные об инфильтрации очагов воспаления Т-лимфоцитами центроацинарной зоны легких мышей, экспозированных в течение 4 и 14 дней, по 20 часов в день, к 0,7 ppm озона. Присутствие В-лимфоцитов в очагах пневмонии было незначительным [35].

Т-лимфоциты играют важную роль в защите легких от токсического действия озона. У мутантных атимических мышей, экспозированных в течение 7 и 14 дней по 20 часов в день к 0,7 ppm озона, воспалительный процесс в легких был выражен более значительно, чем у эутимических мышей [48].

Вместе с тем отмечено отрицательное действие озона на Т-лимфоциты тимуса и селезенки у мышей, экспозированных в течение 1—3 недель к 0,3 ppm озона. Отмечено снижение количества обоих видов клеток [91].

В дальнейших работах показано снижение активности легочных натуральных киллеров у крыс, экспозированных в течение 1,5 и 7 дней по 23,5 часа в день к 1 ppm озона. Продолжение экспозиции до 10 дней сопровождалось приходом к исходному уровню, что указывает на развитие адаптационных процессов. Использование меньших доз озона (0,5 ppm) не оказывало существенного влияния на активность киллеров [36]. Аналогичные данные получены другими авторами [128].

В механизме защиты от повреждающего действия озона на легкие, наряду с активацией Т-лимфоцитов, имеет значение выработка интерферона. У мышей, экспозированных в течение 4 дней по 20 минут в день к 0,7 и 0,9 ppm озона, происходила активация Т-лимфоцитов медиастиальных лимфоузлов. Изменения В-лимфоцитов не происходило. Введение индуктора интерферона сопровождалось уменьшением пневмонита, ингибитора — обратным эффектом [47].

У крыс, экспозированных в течение 3 дней к 0,45 ppm озона, зарегистрировано повышение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на 25%. S-аденозинметиониндекарбоксилазы на 86%, орнитиндекарбоксилазы на 147%. Уровень путресцина возрастал на 80%, спермидина — не менялся, спермина — снижался на 23%. Включение тимидина в ДНК легких увеличивалось на 155%, в то время как общее содержание ДНК легких оставалось неизменным. Сочетанное увеличение активности орнитиндекарбоксилазы (отражающее метаболизм полиаминов), включение тимидина в ДНК (отражающее синтез ДНК) указывает на ускорение клеточной регенерации на фоне повреждения легких озоном [50].

Изучение механизмов легочной регенерации показало, что в плазме и лаважной жидкости крыс, экспозированных в течение 2 недель к 1 ppm озона (1,96 мг/м<sup>3</sup>), присутствовал фактор, повышающий синтез ДНК в пневмоцитах. Он имел изоэлектрическую точку 6,45—6,75 и молекулярный вес 38,03 кДа. Эффек-

тивность действия данного фактора на культуру пневмоцитов была пропорциональна дозе озона [123].

Изучение эффекта двухчасовой экспозиции к 200 и 400 ррв озона у здоровых людей показало ускорение клиренса частиц в легких [57]. У кроликов, экспонированных в течение двух часов к 100 ррв озона, клиренс частиц был ускорен, а при 1200 ррв озона — снижен [58, 79].

Увеличение продолжительности экспозиции до 13 дней при 100 и 600 ррв озона приводило к ускорению клиренса в первые 10 дней, с наиболее выраженным эффектом при 600 ррв [44].

В механизме ускорения клиренса важная роль отводится гиперсекреции слизи в дыхательных путях. Об этом свидетельствовала гипертрофия субмукозных желез и повышение секреции гликопротеинов в трахее овец под влиянием озона (2 дня, по 2 часа в день при 500 ррв озона) [108].

Исследования с использованием моделей инфекционного процесса в легких показали, что экспозиция лабораторных животных к озону ведет к увеличению летальности после введения им патогенных бактерий. Это может быть следствием нарушения фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и уменьшения продукции супероксидного радикала  $O_2^-$ . Увеличение летальности определялось уже при уровне озона 0,08—0,35 ррм. Угнетение продукции  $O_2^-$  возникало при 0,11 ррм озона и коррелировало со снижением уровня цитохрома  $B_{558}$  [113].

Потенцирование бактериальной хронической легочной инфекции описано в опытах на крысах. Спустя 10 дней после инфицирования крысы подвергались четырехнедельной экспозиции к 0,64 ррм озона. Увеличение летальности авторы объясняют уменьшением продукции лизоцима в альвеолярных макрофагах [116].

Интерес представляет влияние озона на вирусную пневмонию. У мышей, экспонированных в течение пяти дней по три часа в день к 1 ррм озона с последующим инфицированием вируса гриппа, сохранялись высокие вирусные титры на фоне более значительных изменений легочной ткани [119].

У инфицированных гриппом мышей, непрерывно экспонированных к 0,5 ррм озона, наблюдалось уменьшение повреждения легочной ткани в первые 15 дней, несмотря на отсутствие изменений пролиферации вируса гриппа в легких. После 30 дня заболевания, ингаляции озона потенцировали развитие альвеолита. По-видимому, озон препятствовал репарации легких после окончания острой фазы заболевания [76].

Описано уменьшение воспалительной реакции в легких при гриппозной инфекции под влиянием экспозиции озона (0,5 ррм на протяжении болезни). Происходило торможение распространения вируса гриппа в легочной ткани. Данный процесс сопровождался снижением титра антивирусных антител в плазме крови и числа Т- и В-лимфоцитов [43].

Приведенные данные свидетельствуют о повреждающем действии озона как на вирусы, так и на легочную ткань. По-видимому, в острой фазе заболевания действие на вирусы гриппа более значительно.

Таким образом, эффект озона определяется схемой терапии, ориентированной на фазу воспалительного процесса.

С помощью эпидемиологических исследований показана способность озона оказывать влияние на базовые показатели ФВД. Жители Южной Калифорнии были более адаптированы к озону, чем жители Западной Канады [43]. Сравнение показателей ФВД в регионах с высоким (Глендора) и низким (Ланкастер) содержанием озона в атмосферном воздухе показало, что у жителей Глендоры дыхательные объемы и бронхиальная проходимость были более низкими [42]. В Ланкастере в 1985 г. было зарегистрировано 58 дней с одночасовой максимальной концентрацией озона в атмосферном воздухе более 120 ррв. В Азузе, расположенном рядом с Глендорой, зарегистрировано 117 дней с аналогичной концентрацией озона [49].

Описан пролонгированный эффект озона на ФВД. На это указывает изучение ФВД у детей, отдохавших в летнем лагере. Четырехдневное повышение концентрации озона до 120—185 ррв сопровождалось снижением показателей ФВД, которые приходили к исходному уровню спустя неделю [92]. Аналогичные изменения ФВД зарегистрированы у детей после повышения концентрации озона до 143 ррв [109]. Однако дозы озона, вызывающие изменения ФВД, могли быть занижены в связи с присутствием посторонних загрязнителей воздуха. В связи с этим представляют интерес работы, в которых исследование ФВД проводилось при ингаляции озона, содержавшегося в профильтрованном воздухе.

Пороговая концентрация озона составляла 0,4 ррм при двухчасовой экспозиции. Повторные экспозиции к озону показали усиление изменений ФВД на 2-й день, с последующим снижением ответов на 3—4-й день и отсутствием изменений на 5-й день [52, 53, 65, 73]. Описанный адаптационный процесс исчезает спустя неделю после прекращения ингаляции озона.

Двухчасовая экспозиция к 0,4 ррм озона вызывала у взрослых людей повышение бронхиальной реактивности к гистамину. Однако после второй и третьей экспозиции происходило снижение данной реакции. Адаптация распространялась не только на реактивность бронхов, но и на все показатели ФВД [52, 53, 60, 70, 80, 126].

Работы с более низкими концентрациями озона дали противоречивые результаты. Обнаружено достоверное увеличение сопротивления дыхательных путей у четырех экспонированных в течение одного часа к 0,1 ррм озона [60, 129]. Однако другие работы показали отсутствие изменений ФВД у здоровых людей [31, 88] и у людей с бронхиальной астмой [87].

Механизм адаптации к озону не известен. В большей степени отдельные его звенья изучены в опытах на животных. Предварительная экспозиция собак к озону (5 мин 1 ррм) блокировала индуцированную антигеном бронхоконстрикцию [81, 125].

Предэкспозиция животных сублетальными дозами озона предотвращала развитие летального отека легких при последующей ингаляции более высоких доз озона [52].

Обратимый характер изменений со стороны ФВД позволил некоторым авторам сделать заключение о безопасности данных доз озона для здоровья населения. Однако последующие исследования на животных показали повреждение легочного эпителия даже при развитии адаптационных реакций. Экспонирование крыс в течение пяти дней по 2,25 часа ежедневно к 350, 500 и 1000 ррв озона показало развитие адаптации ФВД при первых двух концентрациях озона. Однако одновременно обнаружено повреждение легочного эпителия и воспалительный процесс в терминальных бронхиолах [122].

Экспозиция крыс в течение 7 дней к 800 ррв озона вызывала повреждение клеток и гипертрофию клеток Клара [127]. Поврежденные альвеолоциты I типа заменялись альвеолоцитами II типа, а поврежденные реснитчатые клетки — нереснитчатыми [51]. По-видимому, эти клетки были более устойчивыми к действию озона.

Недостатком лабораторных исследований является использование слишком высоких доз озона. В связи с различной чувствительностью к озону животных и человека вопрос о токсических дозах нельзя решить на основании лабораторных исследований. В связи с этим необходимо остановиться на проблеме современных стандартов озона.

ЕРА (Американское агентство по контролю за окружающей средой) считает, что стандарту соответствуют показатели, согласно которым одночасовая экспозиция озона 0,12 ррм не нарушается в течение четырех часов за три года. При этом исходили из данных об отсутствии изменений ФВД при 120 ррв в течение трехчасовой умеренной физической нагрузке, вызывающей повышение МВЛ до 40 л/мин. В данном случае доза озона, рассчитанная по методу доктора Лимпана (результат вентиляции лёгких и концентрации озона), составила 1,48 мг озона. То есть, можно переносить без нарушения ФВД в течение 3,96, 3,15 и 2,62 часа соответственно 0,08, 0,1 и 0,12 ррв озона. Однако это относится только к одномоментной экспозиции озона. В связи с кумулятивным эффектом на легкие, развитием адаптации, наличием загрязнителей в атмосферном воздухе токсическая доза при хронической экспозиции к озону точно не известна. Для ее определения нужны дополнительные исследования.

Для определения индивидуальной чувствительности к озону необходимо ориентироваться на появление симптомов раздражения дыхательных путей и изменений ФВД (табл.). Ответные реакции на ингаляцию озона категоризированы как слабые, умеренные, тяжелые и инвалидизирующие. 10% изменение ФВД позволяет отнести данную реакцию на озон к умеренной категории. Более одной реакции умеренной категории уже пересекает порог вредности для здоровья, за исключением детей, так как у них не возникает респираторных симптомов при дозах озона, вызывающих такие же изменения ФВД у здоровых взрослых людей, сопровождающихся характерной симптоматикой [93].

Таким образом, дозы озона, вызывающие реакции умеренной категории, являются пороговыми в отно-

шении здоровья. Однако это относится только к острой экспозиции. При хронической экспозиции они не определены.

В настоящее время накоплен экспериментальный и клинический материал по озонотерапии при различных заболеваниях. В лечебных целях используются дозы озона, не обладающие токсическими свойствами.

Используются различные методы введения озона в организм. При ингаляциях используются озono-кислородные и озono-воздушные газовые смеси, при парентеральном введении — насыщенные озонem растворы и кровь. Применяется экстракорпоральный метод насыщения крови озонem. Лечебные эффекты проявляются в широком диапазоне концентраций от 8 до 200 мкг/л. Токсические эффекты, как правило, возникают при концентрации озона более 200 мкг/л [18]. Оптимальная концентрация составляет 48 мкг/л [13,14].

Действие озона в данных концентрациях многопрофильное, что позволяет использовать его при различных заболеваниях. Плазматические мембраны являются основной мишенью озона. Под его влиянием модифицируются силы межмолекулярного взаимодействия, растёт гидрофильность, изменяется заряд на поверхности мембран. Изменение физического состояния мембран связано с окислительной деструкцией липидов и белков [11]. Происходит повышение резистивности эритроцитов и возрастание их деформальности, что способствует оптимизации микроциркуляции [4,10, 22,23]. Не менее важное значение имеет влияние на перекисное окисление липидов (ПОЛ). Под влиянием озона происходит умеренная активация ПОЛ с соответствующим усилением антиоксидантной системы (АОС) [12,14]. Описано также тормозящее действие озона на ПОЛ и стимулирующее действие на АОС [3]. Внутривентриальное введение лабораторным животным озонированного изотонического раствора хлорида натрия (6—10 мг/л) угнетало процессы ПОЛ. Происходило снижение диеновых конъюгатов малонового альдегида и оснований Шиффа в 3—5 раз. Одновременно повышалась активность каталазы и супероксидемутазы эритроцитов крови. Повышалась антиоксидантная активность плазмы, что можно объяснить возрастанием в ней концентрации β-липопротеидов, церуллоплазмينا, альбумина и инсулина. Показано, что под влиянием озонированного изотонического раствора хлорида натрия возможна компенсаторная мобилизация эндогенных антиоксидантов из депо и активация дополнительных звеньев антиоксидантной защиты [11].

Описано эффективное действие озона в качестве антигипоксанта. Основными моментами действия озона являются: восстановление кислородотранспортной функции крови; влияние на метаболизм через озонлиз органических субстратов (реакции с аминокислотами, жирными кислотами, углеводами); умеренная инициация свободнорадикальных реакций ПОЛ с одновременным превалированием процессов АОС; оптимизация обменных процессов на уровне функционального элемента органа; активация ферментных систем и восстановление энергетического потенциала клеток

[1,2,3,19, 22—25]. Антигипоксические свойства озона позволили использовать его для защиты миокарда от ишемии при операциях на сердце, проводимых с искусственным кровообращением [5,16]. Имеются также сведения о том, что ингаляции озона при концентрации 2—4 мг/л и потоке газа 2 л/мин вызывают повышение  $PO_2$  и улучшение КЩС у детей с острой дыхательной недостаточностью [7].

Не менее важны дезинтоксикационные свойства озона. Описано применение озонированных растворов при хронической почечной недостаточности. Под их влиянием возрастает интенсивность ПОЛ сыворотки и эритроцитов [21].

Санирующее действие озона связано с влиянием на бактерии, вирусы и грибки. Низкие дозы озона стимулируют Н-АТФазу и репродуктивную способность микробных клеток, высокие вызывают обратный эффект [12]. Введение озono-кислородной смеси (0,8 мг/л по 30 мин.) в туберкулезную каверну подопытных животных приводило к гибели микобактерий туберкулеза и не оказывало токсического влияния на организм [20]. Клетки, инфицированные вирусом СПИДа, при обработке озоном (10 мг/мл) утрачивали способность инициировать инфекцию при сокультивации их с незагрязненными клетками. При воздействии той же концентрации озона на внутриклеточный вирус, находящийся в ростовой среде с 15% телячьей сывороткой, удалось на 33% снизить его активность [15]. Следует учитывать, что противовирусное действие может быть обусловлено активацией иммунной системы. Под влиянием терапевтических доз озона возрастала пролиферация лимфоцитов [17].

Использование озона в более высоких концентрациях возможно при местных аппликациях. Обработка инфицированных ран раствором, содержащим 4 мг/л озона, сопровождалась подавлением роста стафилококков, кишечной и синегнойной палочек, протей и клебсиелл. Описан хороший эффект озонированных растворов при перитоните, холангите и сепсисе [6,9].

Подводя итог вышеизложенному, можно выделить следующие положения:

1. Озон является постоянным компонентом воздуха, оказывающим уже при периодически повышающихся уровнях атмосферных концентраций многопрофильное влияние на систему органов дыхания человека.
2. Респираторные эффекты озона зависят от дозы, которая определяется концентрацией газа, продолжительностью ингаляции и величиной минутной вентиляции легких.
3. Озон оказывает отчетливое влияние на ФВД у здоровых лиц при дозе более 1,48 мг, то есть при экспозиции 3,96, 3,15 и 2,62 часа и соответственно концентрации 0,08, 0,1 и 0,12 ррв.
4. Превышение указанной дозы может сопровождаться появлением ряда симптомов: сухостью в глотке, чувством комка в груди, субстернальной болью, кашлем, чиханием, болью в грудной клетке при глубоком дыхании.

5. Воздействие озона на ФВД проявляется снижением максимального транспульмонального давления, дыхательного объема, минутной вентиляции легких, бронхиальной проходимости при увеличении частоты дыхания и неспецифической реактивности дыхательных путей.
6. Механизм действия озона на ФВД связан со стимуляцией образования продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, под влиянием которых повышается чувствительность ирритантных рецепторов дыхательных путей. При участии аксон- или спинальных рецепторов тормозится действие дыхательной мускулатуры, что ведет к частичному подавлению вдоха. Под влиянием повышения уровня простагландинов, эйкозаноидов и высвобождения гистамина из тучных клеток возрастает неспецифическая реактивность дыхательных путей, сопровождающаяся снижением бронхиальной проходимости. Важную роль в этом процессе играют холинергические механизмы.
7. Под влиянием высоких доз озона повышается проницаемость трахей и бронхов для жидкости и белка, развивается воспалительный процесс в бронхолегочной системе.
8. Озон оказывает иммуномодулирующее действие в зависимости от дозы.
9. Озон оказывает подавляющее действие на размножение бактерий, вирусов и грибков. Влияние на течение инфекционного воспалительного процесса в легких наиболее выражено в острую фазу заболевания в связи с тем, что повреждающее действие на инфекционные агенты более значительно, чем на легкие.
10. Индивидуальная чувствительность к озону может варьировать в широком диапазоне в связи с кумулятивным эффектом и адаптационными процессами. 10 % изменение показателей ФВД и появление одного из респираторных симптомов у взрослых людей рассматривается как пороговый уровень в отношении здоровья индивидуума.
11. Пациенты с аллергическими бронхолегочными заболеваниями более чувствительны к влиянию озона, по сравнению со здоровыми людьми.
12. Пороговая концентрация озона для больных данной категории ниже общепринятого уровня ПДК и варьирует в широких пределах в зависимости от индивидуальной чувствительности.
13. Для определения индивидуальной чувствительности к озону необходимо проведение ингаляционных провокационных тестов.
14. Основными критериями индивидуальной физиологической реакции при острой экспозиции к озону являются клинические симптомы и показатели ФВД.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Н., Перетягин С.П. Корректирующее действие экстракорпорального озонирования на спектр жирных кислот плазмы и миокарда в постгеморрагическом периоде // Всероссийская конф. по озону "Озон в биологии и медицине", 1-я: Тезисы докладов. — Нижний Новгород, 1991. — С.30.

2. Баландина М.В., Перетягин С.П., Сероглазова Т.С., Дергунова Т.В. Метаболизм миокарда при экстракорпоральном озонировании крови в постреанимационном периоде у экспериментальных животных // Там же.— С.29.
3. Бобков Ю.Б., Лебкова Н.П., Зайцев В.Я., Синегуб Г.А. Гомеостаз лабораторных животных при введении озонированного физиологического раствора // Там же.— С.17.
4. Бояринов Г.А., Тарасова А.И., Зеленов Д.М., Смирнов В.П. Влияние озонированного кислорода на микрогемодиализацию и реологические свойства крови при искусственном кровообращении // Там же.— С.8.
5. Бояринов Г.А., Балькин В.А., Зеленов Д.М., Смирнов В.П. Влияние озонированного искусственного кровообращения на состояние эритроцитов и метаболические показатели крови у больных при коррекции приобретенных пороков сердца // Там же.— С.39.
6. Васильев И.Т. и др. Озонотерапия больных с различными формами перитонита // Там же.— С.21.
7. Горбунов С.Н. и др. Использование ионно-озоновых смесей для коррекции острой дыхательной недостаточности у детей с хирургической патологией // Там же.— С.40—41.
8. Зеленов Д.М., Бояринов Г.А., Перетягин С.П., Монахов А.Н. Корригирующее действие озона на метаболизм и структуру печени и почек при искусственном кровообращении // Там же.— С.22.
9. Касумьян С.А., Леланов А.Д., Кочергина Е.Г. Озоно-кислородная смесь в лечении гнойной инфекции и эндотоксикоза // Там же.— С.41.
10. Кокишаров И.А., Перетягин С.П., Яхно В.Г. Вызываемые озоном изменения физических параметров эритроцитарных мембран. Дозозависимые эффекты // Там же.— С.15.
11. Конев С.В., Матус В.К. Озонобиология: молекулярно-мембранные основы // Там же.— С.3.
12. Колесова О.Е., Фролова Т.М., Зайцев В.А., Синегуб Г.А. Стимулирующий эффект озонированного физиологического раствора на антиоксидантную систему организма // Там же.— С.18.
13. Конторщикова К.Н., Андреева Н.Н., Сероглазова Г.С. Изменение белкового и липидного спектров плазмы крови под действием озона // Всероссийская конф. "Озон. Получение и применение". 2-я.— М., 1992.
14. Конторщикова Г.В. Озон и перекисное окисление липидов // Всероссийская конф. по озону "Озон в биологии и медицине". 1-я: Тезисы докладов.— Нижний Новгород, 1991.— С.6.
15. Корнилова Г.В., Карамов Э.В., Зайцев В.Я., Синегуб Г.А. Влияние озона на ВИЧ-инфекцию // Там же.— С. 32.
16. Королев Б.А. и др. Применение озона у кардиохирургических больных при коррекции пороков сердца, осложненных инфекционных эндокардитом // Там же.— С.38.
17. Папонов В.Д. и др. Влияние озона на лейкоциты человека // Там же.— С.13.
18. Перетягин С.П. Техника озонотерапии: Метод. рекомендации // Там же.— С.15.
19. Перетягин С.П. Механизмы лечебного действия озона при гипоксии // Там же.— С.4.
20. Приймак А.А., Киргинцев А.Г. Возможность применения озона для санации туберкулезных каверн легких // Там же.— С.33—34.
21. Шахов Е.Е. и др. Влияние озона на состояние перекисного окисления липидов и уровень "средних молекул" у больного с ХПН // Там же.— С.49.
22. Шепотинская В.И., Михашинович З.М. Молекулярные механизмы биологических эффектов действия озона на систему крови и перспективы его использования в медицине // Всероссийская конф. "Озон. Получение и применение", 2-я.— М., 1992.
23. Шепотинская В.И., Михашинович З.М., Шлык С.В., Терентьев В.П. Диагностическая информативность изменения метаболизма эритроцитов больных инфарктом миокарда при воздействии озоном // Там же.
24. Яковлева Е.И., Перетягин С.П. Повреждающее и реабилитирующее действие озона на систему крови и перспективы его использования в медицине // Там же.
25. Яковлева Е.И. и др. Влияние обработки крови озоном на метаболизм легкого при РДС // Всероссийская конф. по озону "Озон в биологии и медицине", 1-я: Тезисы докладов.— Нижний Новгород, 1991.— С.9.
26. Abraham W.M. et al. Changes in airway permeability & responsiveness after exposure to ozone // Environ. Res.— 1984.— Vol.34.— P.110.
27. Altshuller A.P. Eye irritation as an effect of photochemical air pollution // J. Air Pollut. Control. Assoc.— 1977.— Vol.27.— P.1125.
28. Altshuller A.P. Estimation of the natural background of ozone present at surface rural locations // Ibid.— 1987.— Vol.37.— P.1409.
29. Avol E.L. et al. Short-term respiratory effects of photochemical oxidant exposure in exercising children // Ibid.— P.158.
30. Avol E.L. et al. Respiratory effects of photochemical oxidant air pollution in exercising adolescents // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.132.— P.619.
31. Botes D.V., Bell G.M., Burnham C.D. Short-term effects of ozone on the lung // J. Appl. Physiol.— 1972.— Vol.32.— P.176—181.
32. Bhalla D.K. et al. Tracheal & bronchoalveolar permeability changes in rats inhaling oxidant atmospheres during rest of exercise // J. Toxicol. Environ. Health.— 1987.— Vol.22.— P.417.
33. Beckett W.S. et al. In vivo exposure to ozone causes increased in vitro responses of small airway // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.137, № 5.— P.1236—1238.
34. Beckett W.S. et al. Prolonged increased responsiveness of canine peripheral airways after exposure to ozone // J. Appl. Physiol.— 1988.— Vol.64, № 2.— P.605.
35. Bleavins M.R., Dziedric D. An immunofluorescence study of T & B lymphocytes in ozone-induced pulmonary lesions in the mouse // Toxicol. Appl. Pharmacol.— 1990.— Vol.105, № 1.— P.93—102.
36. Burlinson J.R., Keyes L.L., Stulzman J.D. Immunosuppressions of pulmonary natural killer activity by exposure to ozone // Immunopharmacol. Immunotoxicol.— 1989.— Vol.11, № 4.— P.715—735.
37. Chow C.K., Tappel A.L. Activities of pentose shunt & glycolytic enzymes in lungs of ozone — exposed rats // Arch. Environ. Health.— 1973.— Vol.26.— P.205—208.
38. Coffin D.L., Jardner D.E., Holzman R.S., Wolock J.I. Influence of ozone on pulmonary cell population // Ibid.— 1968.— Vol.16.— P.633—636.
39. Coleridge H.M. et al. Comparison of the effect of histamine & prostaglandin on afferent c-fiber endings & irritant receptors in the intrapulmonary airways // Adv. Exp. Med. Biol.— 1978.— Vol.99.— P.291—305.
40. Coleridge H.M. et al. Stimulation of "irritant" receptors & afferent c-fibres in the lungs of prostaglandins // Nature.— 1976.— Vol.264.— P.451.
41. De Lucia A.J., Hogue P.M., Mustafa M.J., Gross C.E. Ozone interaction with rodent lung: Effect of sulfhydryls & sulfhydryl-containing enzyme activities // J. Lab. Clin. Med.— 1972.— Vol.80.— P.559—566.
42. Detels R. et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. 9. Lung function changes associated with chronic exposure to photochemical oxidants; a cohort study among never-smokers // Chest.— 1989.— Vol.92.— P.594.
43. Dimeo M.J. et al. Threshold concentration of ozone causing an increase in bronchial reactivity in humans & adaptation with repeated exposures // Am. Rev. Respir. Dis.— 1981.— Vol.124, № 3.— P.245—248.
44. Driscoll K.E., Vollmuth T.A., Schlesinger R.B. Early alveolar clearance of particles in rabbits undergoing acute & subchronic exposure to ozone // Fund. Appl. Toxicol.— 1986.— Vol.7.— P.264.
45. Driscoll K.E., Schlesinger R.B. Alveolar macrophage stimulated neutrophil & monocyte migration: effects of in vitro ozone exposure // Toxicol. Appl. Pharmacol.— 1988.— Vol.93, № 2.— P.312—318.
46. Driscoll K.E., Vollmuth T.A., Schlesinger R.B. Acute & subchronic ozone inhalation in the rabbit: Response of alveolar macrophages // J. Toxicol. Environ. Health.— 1987.— Vol.21.— P.27—43.
47. Dziedric D., White H.J. Quantitation of ozone-induced lung lesion density after treatment with an interferon inducer or an anti-interferon antibody // Toxicol. Lett.— 1987.— Vol.39, № 1.— P.51—62.

48. *Dziedric D., White H.J.* Response of T-celldeficient mice to ozone exposure // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1987.— Vol.21, № 1—2.— P.57—71.
49. Effects of Ozone on Health. Technical Support Document. Air Resources Board, Sacramento, CA 95812.— Sacramento, 1985.
50. *Elsayed N.M., Ellingson A.S., Tierney D.F., Mustafa M.G.* Effects of ozone inhalation on pjlaminein metabolism and tritiated thymidine incorporation into DNA of rat lungs // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 1990.— Vol.102, № 1.— P.1—8.
51. *Evans M.J., Shami S.G., Cabral-Anderson L.G., Dekker N.P.* Role of nonciliated cells in renewal of the bronchial epithelium of rats exposed to NO<sub>2</sub> // *Am. J. Pathol.*— 1986.— Vol.123.— P.126—133.
52. *Farrell B.P. et al.* Adaptaiton in human subjects to the effects of inhaled ozone after repeated exposure // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1979.— Vol.119.— P.725.
53. *Follinsbee L.J., Bedi J.F., Horvanth S.M.* Respiratory responses in humans repeatedly exposed to low concentrations of ozone // *Ibid.*— 1980.— Vol.121.— P.431—439.
54. *Follinsbee L.J., Hazucha M.J.* Persistence of ozone-induced changes in lung function & airway responsiveness // *Atmospheric Ozone Research and its Policy Implications* / Schneider T. et al.— Amsterdam, 1989.— P.483—492.
55. *Follinsbee L.J., Mo Donnell W.F., Horsman D.H.* Pulmonary function & symptom responses after 6.6, hower exposure to 0.12 ppm ozone mith moderate exerise // *J. Air Pollut. Control Assoc.*— 1988.— Vol.38.— P.28.
56. *Follinsbee L.J., Silverman F., Shephard R.* Exercise responses following ozone exposure // *J. Appl. Physiol.*— 1975.— Vol.38.— P.396.
57. *Foster W.M., Costa D.L., Langenback E.G.* Ozone exposure alters tracheobronchial mucociliary function in humans // *Ibid.*— 1987.— Vol.63.— P.996—1002.
58. *Frager N.B., Phalen R.F., Kenoyer J.L.* Adaptation to ozone in reference to mucociliary cleatence // *Arch. Environ. Health.*— 1979.— Vol.34.— P.51.
59. *Gardner D.E. et al.* The role of tolerance in pulmonary defence mechanisms // *Ibid.*— 1972.— Vol.25.— P.432—438.
60. *Goldsmith J.R., Nadel J.A.* Experimental exposure of human subjects to ozone // *J. Air. Pollut. Conrol Assoc.*— 1969.— Vol.19.— P.329—330.
61. *Gong H. et al.* Inhaled albuterol does non protect against ozone toxicity in nonasthmatic athletes // *Arch. Environ. Health.*— 1988.— Vol.43.— P.46.
62. *Gordon T., Taylor B.F., Amdur M.O.* Ozone inhibition of tissue cholinesterase in guinea pigs // *Ibid.*— 1981.— Vol.36.— P.284.
63. *Garnison A.F. et al.* Age-dependent effect of ozone on pulmonary eicosanoid metabolism in rabbits & rats // *Fundam. Appl. Toxicol.*— 1990.— Vol.15, № 4.— P.779—790.
64. *Guth D.J., Warren D.L., Last J.A.* Comparative sensitivity of measurements of lung damage made by bronchoalveolar lavage after short-term exposure of rats to ozone // *Toxicology.*— 1986.— Vol.40.— P.131.
65. *Hackney J.D., Linn W.S., Mohler J.G., Collier C.R.* Adaptation to short-term respiratory effects of ozone in men exposed repeatedly // *J. Appl. Physiol.*— 1977.— Vol.43.— P.82—85.
66. *Hackney J.D. et al.* Experimental studies on human health effects of air pollutants. III. Two-hour exposure to ozone alone & in combination with other pollutant gases // *Arch. Environ. Health.*— 1975.— Vol.30.— P.385—390.
67. *Hammer D.I., Hasselblad V V., Portnoy B., Wehrle P.F.* Los Angeles student nurse study: Daily symptom reporting & photochemical oxidants // *Ibid.*— 1974.— Vol.28.— P.255.
68. *Hazucha M.J. et al.* Mechanism of action of ozone on the human lung // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— Vol.67.— P.1535—1541.
69. *Nazucha M.J.* Relationship between ozone exposure & pulmonary function ohanges // *Ibid.*— 1987.— Vol.62.— P.1671.
70. *Hazucha M.J. et al.* Pulmonary function in man after short-term exposure O<sub>3</sub> // *Arch. Environ. Health.*— 1973.— Vol.27.— P.183—188.
71. *Holroyde M.C., Norris A.A.* The effect of ozone on reactivity of upper & hower airwaysin guinea-pigs // *Br. J. Pharmacol.*— 1988.— Vol.94, № 3.— P.938—946.
72. *Holtzman M.J. et al.* Effect of ozone on bronchial reactivity in atopic & nonatopic subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1979.— Vol.120.— P.1059.
73. *Horvath S.M., Geline J.A., Folinsee L.J.* Adaptation to ozone: Duration of effect // *Ibid.*— 1981.— Vol.123.— P.496.
74. *Horstman D. et al.* Changes in pulmonary function & airway reactivity due to prolonged exposure to typical ambient ozone levels // *Atmospheric Ozone Research and its Policy Implications* / Schneider T. et al.— Amsterdam, 1989.— P.755—762.
75. *Jakab G.J., Bassett D.J.* Influenza virus infection, ozone exposure & fibrogenesis // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141, № 5.— P.1307—1315.
76. *Jakab G.J., Hmieleski R.R.* Reduction of influenza virus pathogenesis by exposure to 0.5 ppm ozone // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1988.— Vol.23, № 4.— P.455—472.
77. *Jones G.L., Lane C.G., Manning P.G., O'Byrne P.M.* Role of the parasympathetic nervous system in airway hyperresponsiveness after ozone inhalation // *J. Appl. Physiol.*— 1987.— Vol.63, № 3.— P.1174—1179.
78. *Kehrl H.R. et al.* Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.135.— P.1174.
79. *Kenoyer J.L., Phalen R.F., Davis J.R.* Particle clearance from the respiratory tract as a test of toxicity: Effect of ozone on short & long term clearance // *Exp. Lung Res.*— 1981.— Vol.2.— P.111.
80. *Kirby J.G. et al.* Effect of indomethacin on allergen-induced astmatic responses // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— Vol.66, № 2.— P.578—583.
81. *Kleeberger S.R., Kolbe J., Turner C., Spannake E.W.* Exposure to 1 ppm ozone attenuates the immediate antigenic response of canine peripheral airways // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1989.— Vol.28, № 3.— P.349—362.
82. *Koenig I.Q. et al.* The effects of ozone end nitrogen dioxide on pulmonary function in healthy & in asthmatic adolescents // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.1152.
83. *Koren H.S., Devlin R.B., Garham D., Mann R., Mc Donnell W.F.* The inflammatory response in human lung exposed to ambient levels of ozone // *Atmospheric Ozone. Reaserch and its Policy Implications* / Schneider T. et al.— Amsterdam, 1989.— P.745—753.
84. *Koren H.S. et al.* Ozone - induced inflammation in the lover airways of human subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.139.— P.407.
85. *Kulle T.J., Sauder L.R., Hebel I.R., Chatham M.D.* Ozone response relationships in healthy nonsmokers // *Ibid.*— 1985.— Vol.132.— P.36—41.
86. *Linder J., Herren D., Monn C., Wanner H.U.* Die Wirkung von Ozon auf die körperliche Leistungsfähigkeit // *Schweiz. Z. Sportmed.*— 1988.— Bd 36.— S.5.
87. *Linn W.S. et al.* Health effects of ozone exposure in asthmatics // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1978.— Vol.117.— P.835—843.
88. *Linn W.S., Jores M.P., Bachmayer E.A., Clarc K.W., Karuso S.K., Hackney J.D.* Effect of low level exposure to ozone on arterial oxygenation in human // *Ibid.*— 1979.— Vol.119.— P.731—740.
89. *Linn W.S. et al.* Short-term respiratory effects of polluted air: a laboratory study of volunteers in a hing-oxidant community // *Ibid.*— 1980.— Vol.121.— P.243.
90. *Leikauf G.D., Driscoll K.E., Wey H.E.* Ozone-induces angmentation of eicosanoid metabolism in epithelial cells from bovine trachea // *Ibid.*— 1988.— Vol.137.— P.435.
91. *Li A.F., Richters A.* Ambients level ozone effects on subpopulations of thymocytes and spleen T-lymphocytes // *Arch. Environ. Health.*— 1991.— Vol.46, № 1.— P.37—63.
92. *Liroy P.J., Vollmuth T.A., Lipmann M.* Persistence of peak flow decrement in children following ozone exposures exceeding the national ambient air quality standard // *J. Air Pollut. Control. Assoc.*— 1985.— Vol.35.— P.1068.
93. *Lipmann M.* Health effects of ozone. A, Critical review // *Ibid.*— 1989.— Vol. 39, № 5.— P.672—695.
94. *Lundberg J.M., Saria A.* Capsaicin-induced desensitization of airway mucosa to cigarette smoke, mechanical & chemical irritants // *Nature.*— 1983.— Vol.302.— P.251—253.
95. *O'Byrne P.M. et al.* Indometacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil induced by ozone in dogs // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1984.— Vol.130.— P.220.
96. *O'Byrne P.M. et al.* Neutrofil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced bu ozone exposure // *Ibid.*— P.214.

97. *Okazawa A. et al.* The effect of leucotriene C4/D4 receptor antagonist (OND-1078) & thromboxane synthetase inhibitor (OKY-046) on airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure in guinea pigs // *Nippon Kyoby Shikkan Gakkai Zasshi.*— 1990.— Vol.28, № 2.— P.293—299.
98. *Osebold J.W., Zee Y.C., Gershwin L.J.* Enhancement of allergic lung sensitization in mice by ozone inhalation // *Proc. Soc. Exp. Biol.*— 1988.— Vol.188, № 3.— P.259—264.
99. *Makino K., Mizogoshi I.* Symptoms caused by photochemical smog // *Nippon Koshu Eisei Zasshi.*— 1975.— Vol.2.— P.421.
100. *Martling C.R. et al.* Capsaicin pretreatment inhibits vagal cholinergic & non-cholinergic control of pulmonary mechanics in the guinea pig // *Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*— 1984.— Bd 325.— S.343—348.
101. *Mc Bride R.K., Oberdoerster G., Marin M.G.* Effects of ozone on the cholinergic secretory responsiveness of feral tracheal glands // *Environ. Res.*— 1991.— Vol.55, № 1.— P.79—90.
102. *Mc Donnell W.F. et al.* The respiratory responses of subjects with allergic rhinitis to ozone exposure & their relationship to nonspecific airway reactivity // *Toxicol. Induct. Health.*— 1987.— Vol.3.— P.507.
103. *Mc Donnell W.F. et al.* Respiratory responses of vigorously exercising children to 0.12 ppm ozone exposure // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1985.— Vol.132.— P.619.
104. *Mc Donnell W.F. et al.* Reproducibility of individual responses to ozone exposure // *Ibid.*— Vol.131.— P.36—40.
105. *Mc Donnell W.F. et al.* Pulmonary effects of ozone exposure during exercise: dose-response characteristics // *J. Appl. Physiol.*— 1983.— Vol.54.— P.1345—1352.
106. *Mochitate K., Miura T.* Metabolic Enhancement & increase of alveolar macrophages induced by ozone // *Environ. Res.*— 1989.— Vol.49.— P.79—92.
107. *Pickrell J.A. et al.* Effect of acute ozone exposure on the proteinase — antiproteinase balance in the rat lung // *Exp. Mol. Pathol.*— 1987.— Vol.42, № 2.— P.168—179.
108. *Philips R.J., Denas S.M., Siekzak M.W., Wanner A.* Effects of 0.5 ppm ozone on glycoprotein secretion, ion & water fluxes in sheep trachea // *J. Appl. Physiol.*— 1986.— Vol.60.— P.318.
109. *Raizenne M.E. et al.* Acute lung function responses to ambient acid aerosol exposure in children // *Environ. Health Perspect.*— 1989.— Vol.79.— P.179.
110. *Roberts A.M. et al.* Reflex tracheal contraction evoked in dogs by bronchodilator prostaglandins E2 and I2 // *J. Appl. Physiol.*— 1985.— Vol.58.— P.1823.
111. *Rombout P.J., Dormans J.A., Van Bree L., Marra M.* Structural & biochemical effects in lungs of Japanese quail following a 1-week exposure to ozone // *Environ. Res.*— 1991.— Vol.54.— P.39—51.
112. *Rombout P.J., Van Bree L., Heisterkamp S.H., Marra M.* The need for an eight hour standard // *Atmospheric Ozone Research and its Policy Implications* / Schneider T. et al.— Amsterdam, 1989.— P.710.
113. *Ryer-Powder J.E. et al.* Inhalation of ozone produces a decrease in superoxide anion radical production in mouse alveolar macrophages // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138, № 5.— P.1129—1137.
114. *Sasaki K., Nadel J.A., Hahn H.L.* Effect of ozone on breathing in dogs: vagal & nonvagal mechanisms // *J. Appl. Physiol.*— 1987.— Vol.62, № 1.— P.15—26.
115. *Schelegle E.S., Adams W.S., Siefkin A.D.* Indomethacin pretreatment reduces ozone-induced pulmonary function decrements in human subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.1350.
116. *Sherwood R.L., Lippert W.E., Goldshtein E.* Effect of 0.64 ppm ozone on alveolar macrophage lysozyme levels in rats with chronic pulmonary bacterial infection // *Environ. Res.*— 1986.— Vol.41, № 2.— P.378—387.
117. *Shields K.L., Gold W.M.* Effect of inhaled ozone on lung histamine in conscious guinea pigs // *Ibid.*— 1987.— Vol.42, № 2.— P.435—445.
118. *Seltzer J. et al.* O3 - induced change in bronchial reactivity to methacholine & airway inflammation in humans // *J. Appl. Physiol.*— 1986.— Vol.60.— P.1321.
119. *Selgrade M.K. et al.* Evaluation of effects of ozone exposure on influenza infection in mice using several indicators of susceptibility // *Fundam. Appl. Toxicol.*— 1988.— Vol.11, № 1.— P.169—180.
120. *Spector D.M. et al.* Effects of ambient ozone on respiratory function in healthy adults exercising outdoors // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138.— P.821.
121. *Spector D.M. et al.* Effects of ambient ozone on respiratory function in active normal children // *Ibid.*— Vol.137.— P.313.
122. *Tepper J. S. et al.* Functional & organic changes in a rat model of ozone adaptation // *Ibid.*— 1987.— Vol.135.— P.283.
123. *Tanswell A.K., Fraher L.J., Grose E.C.* Circulating factors that modify lung cell DNA synthesis following exposure to inhaled oxidants. II. Effects of serum and lavage on lung pneumocytes following exposure of adult rats to 1 ppm ozone // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1990.— Vol.29, № 1.— P.131—144.
124. *Toxicology // Ozone and Other Photochemical Oxidants* (National Academy of Sciences, Committee on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants) - Washington, 1977.— P.323—387.
125. *Turner C.R., Kleeberger S.P., Spannhaake E.W.* Preexposure to ozone blocks the oxygen-induced late asthmatic response of the canine peripheral airways // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1989.— Vol.28, № 3.— P.353—371.
126. *Young W.A., Show D.B., Bates D.V.* Effects of low concentration of ozone on pulmonary function on man // *J. Appl. Physiol.*— 1964.— Vol.19.— P.765—768.
127. *Van Bree L. et al.* Parahydrochemical effects in rat lung related to episodic ozone exposure // *Atmospheric Ozone Research and its Policy Implications* / Schneider T. et al.— Amsterdam, 1989.— P.723—732.
128. *Van Loveren H. et al.* Effects of ozone, hexachlorobenzene, & bis (tri-n-butyltin)oxide on natural killer activity in the rat lung // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 1990.— Vol.102, № 1.— P.21—33.
129. *Van Niedinning G., Wagner M., Lollgen H., Krekeler H.* Acute effect of ozone on the pulmonary function of man // *VDI — Berichte.*— 1977.— Bd 270.— S.123—129.
130. *Weschler C.J., Shields H.C.* Indoor ozone exposure // *J. Air. Pollut. Control Assoc.*— 1989.— Vol.39.— P.1562—1568.
131. *Witschi H.* Ozone, nitrogen dioxide & lung cancer: A review of some recent issues & problems // *Toxicology.*— 1988.— Vol.48.— P.1.
132. *Wright E.S. et al.* DNA synthesis in pulmonary alveolar macrophages & type II cells: effects of ozone exposure & treatment with  $\alpha$ -difluoromethylornithine // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1987.— Vol.21.— P.15—26.

Поступила 05.05.96.