

КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОЗОНА (обзор)

В.В. Зинчук, Е.С. Билецкая**

*Гродненский государственный медицинский университет
(г. Гродно, Республика Беларусь)

Проведен анализ литературных и собственных данных по исследованию механизмов физиологического действия озона на организм. При введении данного газа наблюдается активация метаболизма, улучшаются кровообращение и доставка кислорода в ишемизированные ткани. Озон способен сдвигать окислительно-восстановительное равновесие метаболических систем и вызывать компенсаторную мобилизацию эндогенных антиоксидантов из депо, активизировать ферментативное звено антирадикальной защиты; данные эффекты направлены на стабилизацию динамического равновесия между свободнорадикальным окислением липидов и антиокислительными процессами организма. Рассмотрено влияние данного физического фактора на кислородтранспортную функцию крови. Озон изменяет функциональные свойства гемоглобина – в частности, через путь «сероводород–цистеин–цистин» и NO-ергические механизмы. Увеличение концентрации монооксида азота в крови связано с способностью озона активировать факторы, облегчающие экспрессию NO-синтазы. Взаимодействие монооксида азота и сероводорода может влиять на модификацию сродства гемоглобина к кислороду через образование различных дериватов гемоглобина, модулирование внутриэритроцитарной системы формирования кислородсвязывающих свойств крови, а также через системные механизмы формирования функциональных свойств гемоглобина. Эффект озона проявляется в увеличении содержания таких газотрансмиттеров, как монооксид азота и сероводород, что влияет на модификацию кислородсвязывающих свойств крови. Противогипоксическое действие данного газа реализуется при участии внутриэритроцитарных газотрансмиттерных механизмов, что обосновывает возможность его применения во врачебной практике. Установленные закономерности конкретизируют эффекты озона и могут быть использованы в качестве теоретической основы для разработки новых способов улучшения адаптационных возможностей организма при гипоксии.

Ключевые слова: озон, кровь, кислород, газотрансмиттеры.

Ответственный за переписку: Зинчук Виктор Владимирович, *адрес:* 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80; *e-mail:* zinchuk@grsmu.by

Для цитирования: Зинчук В.В., Билецкая Е.С. Кислородзависимые механизмы физиологического действия озона (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7, № 2. С. 216–227. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.216

Применение озона (O_3) в медицине для решения задач практического здравоохранения (лечение и реабилитация организма человека) является одним из самых динамично развивающихся направлений физиотерапии [1]. Озонотерапия активно применяется как в клинической, так и профилактической медицине, относится к группе методов окислительной терапии, в которую включены как хорошо известные (гипербарическая оксигенация, ультрафиолетовое облучение крови, лазерное излучение низкой интенсивности и т. д.), так и новые методы (использование доноров оксида азота, синглетно-кислородная терапия).

Одним из наиболее перспективных методов воздействия может быть использование O_3 в онкологической практике [2]. Инкубирование клеток аденокарциномы в среде с O_3 снижает их жизнеспособность [3]. Применение озон-кислородной смеси (5 мл, при концентрации O_3 40 мкг/мл, на протяжении 4 недель) у пациентов с глиобластомой в послеоперационный период в сочетании с радиохимиотерапией увеличивает продолжительность их жизни [4]. Озон (при концентрации 1,2–1,5 мг/мл) оказывает противоотечный эффект, снижает уровень эндогенной интоксикации, улучшает доставку и утилизацию кислорода тканями, активизирует процесс аэробного окисления в комплексе послеоперационного лечения у пациентов с новообразованиями головного мозга [5].

В комплексном лечении O_3 стимулирует пролиферацию клеток, оказывает ранозаживляющий эффект [6]. На микроорганизмы и вирусы данный фактор влияет, разрушая их капсулы и повреждая дезоксирибонуклеиновую и рибонуклеиновую кислоты [7]. Инъекции озон-кислородной смеси (80 мкмоль/кг, при концентрации O_3 50 мкг/мл) мышам, зараженным вирусом папилломы HPV16, приводят к снижению диспластических поражений кожи [8]. Применение озонотерапии у пациентов с острым пиелонефритом приводит к уменьшению эндотоксикоза и активизации антиоксидантных механизмов [9]. Использование O_3 (при концентрации 3–4 мкг/мл на 400 мл, два раза в сутки, внутривенно

капельно) повышает эффективность лечебных мероприятий при остром панкреатите, уменьшая количество осложнений [10]. При внутрибрюшинном введении O_3 крысам с остеомиелитом бедренной кости отмечаются рост антиоксидантной активности, снижение воспалительной реакции, некроза и отека [11].

Благодаря высокой реактогенной способности, O_3 активно вступает в реакции с различными биологическими объектами, основной мишенью его физиологического действия являются мембранные структуры клетки. При введении даже низких доз данного газа наблюдается активация метаболизма, сопровождающаяся повышением содержания в крови свободного и растворенного кислорода (O_2) [12].

Озон улучшает кровообращение и доставку кислорода в ишемизированные ткани, а также увеличивает уровень 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), усиливает общий обмен веществ, обеспечивает хорошее самочувствие у большинства пациентов, активизирует нейротекторные системы [13]. Озонотерапия обеспечивает усиленную отдачу кислорода недостаточно кровоснабжаемым тканям, что подтверждено анализом газового состава крови (напряжение кислорода (pO_2) в венозной крови после курса озонотерапии снижается с 40 до 20 мм рт. ст.); улучшение метаболизма в тканях нивелирует отрицательные эффекты гипоксемии, при которой в избытке образуются ионы OH^- , изменяющие, в частности, функции интерлейкина-1 [14]. При использовании данного метода способность к быстрой отдаче оксигемоглобином кислорода снижается очень медленно – в течение нескольких недель и даже месяцев, пролонгируя терапевтическое действие O_3 [15]. Воздействие озон-кислородной смеси с концентрацией O_3 10–100 мкг/л на кровь собак обуславливает выраженное увеличение уровня pO_2 [16]. Установлено, что инкубация O_3 в интервале доз 1–3 мг/л с эритроцитарной массой приводит к увеличению содержания аденозинтрифосфата (АТФ) и 2,3-ДФГ, в то время как высокие концентрации O_3 (5–11 мг/л) не имеют подобного эффекта

[17]. Важно отметить позитивное воздействие этого газа на микроциркуляцию за счет активации NO-синтазы, являющейся мощным вазодилататором [18].

Озон в зависимости от дозы и способов введения способен сдвигать окислительно-восстановительное равновесие метаболических систем и вызывать компенсаторную мобилизацию эндогенных антиоксидантов из депо, активизировать ферментативное звено антирадикальной защиты; данные эффекты направлены на стабилизацию динамического равновесия между свободнорадикальным окислением липидов и антиокислительными процессами организма [14]. Сдвиг окислительно-восстановительного равновесия организма, происходящий в результате действия O_3 , приводит к накоплению окисленного глутатиона и, следовательно, к активации глюкозофосфатного шунта: повышению уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, накоплению восстановленного никотинамидадениндинуклеотида [19].

Многочисленные исследования показали, что коррекция O_3 хронического окислительного стресса за счет увеличения уровня антиоксидантных ферментов приводит к росту дифференцировки эритробластов; кроме того, O_3 способствует повышению уровня простаглицлина – известного сосудорасширяющего средства [20]. Также выявлено увеличение концентрации монооксида азота (NO) под влиянием O_3 , вероятно, связанное с его способностью активировать факторы, облегчающие экспрессию NO-синтазы; более того, стимуляция O_3 выработки антиоксидантных ферментов также предполагает увеличение уровня NO. Процессы окисления, вызванные применением O_3 при почечном синдроме ишемии-реперфузии, приводят к увеличению концентрации и индуцибельной экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, что свидетельствует о тесной связи процессов окисления с ростом производства NO, а также способствует уменьшению повреждения почек за счет снижения выработки эндотелина [18].

При длительном использовании O_3 в высоких дозах (2,0 и 8,0 мкг) оказывает ингибирую-

щее влияние на перекисное окисление липидов (ПОЛ) и общий антиоксидантный статус крови, повышая активность супероксиддисмутазы, а в дозе 0,6 мкг – менее выраженный токсический эффект [21]. Нами было выявлено, что действие O_3 при концентрациях 2, 6, 10 мг/л приводит к росту активности свободнорадикальных процессов крови, проявляющемуся увеличением уровней малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в эритроцитарной массе, а также повышением активности каталазы, содержания альфа-токоферола и ретинола. Наиболее выраженный рост вышеперечисленных показателей отмечается при концентрациях O_3 6 и 10 мг/л [22].

Терапия, проведенная пациентам пожилого возраста с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения функционального класса I-II, в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией O_3 2–4 мг/л (3 раза в неделю на фоне приема одного из трех препаратов: нитратов, бета-блокаторов или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента) обеспечивает стабильный и равномерный антигипертензивный эффект, снижая среднесуточный уровень систолического, диастолического артериального давления и урежая частоту сердечных сокращений [23].

Основными мишенями при внутривенном введении O_3 являются клеточные мембраны форменных элементов крови (лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов), клетки сосудистой стенки и плазменные метаболиты. При взаимодействии O_3 с биоорганическими субстратами образуется первичный озонид, который нестабилен и распадается с образованием карбоксильного соединения и карбонилоксида; взаимодействуя, последние образуют вторичный озонид, который при восстановлении распадается с образованием пероксида, являющегося сильнейшим окислителем [24]. Небольшое количество пероксидов O_3 многократно усиливает потребление кислорода кровью; помимо этого, в эритроцитах образуется 2,3-ДФГ, который определяет прочность связи

гемоглобина с кислородом, облегчая его отдачу, и улучшает кислородное обеспечение тканей [21]. Влияние данного газа на тромбоциты заключается в снижении их способности к агрегации за счет изменения структуры клеточной мембраны и ее заряда [25]. Озон активизирует работу фермента Na^+/K^+ -АТФазы, в результате усиливаются поступление калия внутрь клеток и выход ионов натрия, что препятствует адгезии эритроцитов и их прилипанию к сосудистой стенке [26]. Показаны активация фибринолитической активности и снижение уровня фибриногена в крови при воздействии O_3 [27]. Озон-воздействия на клеточный состав крови – эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, эндотелиальные клетки и их внутриклеточные компоненты – формируют мультифакторный, оптимально согласованный метаболический клеточный ответ, сохраняя высокий иммунный статус клеток в высокотоксичной среде организма [28]. Данный фактор стимулирует пролиферацию иммунокомпетентных клеток и синтез иммуноглобулинов. У морских свинок, помещенных в камеру с озоном, отмечается увеличение зрелых эозинофилов [29].

При обследовании пациенток с субкомпенсированной формой хронической плацентарной недостаточности, которые получали озонированный изотонический раствор хлорида натрия ежедневно в течение 5–7 сут, были выявлены существенные позитивные сдвиги (в 83,3 % случаев), проявляющиеся в нормализации измененных показателей гемостаза, иммунитета, ПОЛ и антиоксидантной системы защиты [30]. Введение озонированного изотонического раствора хлорида натрия (200 мл, с концентрацией O_3 400 мкг/л) беременным женщинам с железодефицитной анемией продемонстрировало его высокую эффективность за счет антигипоксических свойств, заключающихся в усиленной отдаче кислорода недостаточно кровоснабжаемым тканям, улучшении тканевого дыхания и нормализации реологических свойств крови, что позволило сократить сроки терапии пациенток [31].

Использование O_3 демонстрирует широкую вариабельность его эффектов, которая может быть обусловлена особенностью реализации воздействия данного газа, различием в дозах и условиях, в которых он вводится.

Активация метаболизма организма наблюдается даже при введении очень низких доз O_3 : наблюдаются повышение содержания в крови свободного и растворенного кислорода, интенсификация активности ферментов, катализирующих аэробные процессы окисления углеводов, липидов и белков с образованием энергетического субстрата АТФ [32]. Озон обладает выраженным противогипоксическим эффектом, который объясняют улучшением реологических свойств крови, повышением отдачи оксигемоглобином кислорода тканям и увеличением скорости микроциркуляции. Сеанс озонотерапии приводит к улучшению реологии крови у пациентов с комплексной патологией не только непосредственно после процедур, но и в течение двух месяцев после курса, что обусловлено снижением микровязкости мембран, прочности агрегатов и скорости спонтанной агрегации эритроцитов, возрастанием их деформируемости [33].

В организме сродство гемоглобина к кислороду (СГК) в значительной степени определяет диффузию кислорода из альвеолярного воздуха в кровь, а затем, на уровне капилляров, в ткань [34]. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) вправо направлен на компенсирование кислородной недостаточности, а в условиях окислительного стресса, когда нарушена утилизация кислорода тканями, влияет на активность процессов свободнорадикального окисления. Имеются единичные работы о непосредственном эффекте O_3 на СГК. Так, воздействие O_3 (1–3 ‰) на кровь не влияло на доставку кислорода, в т. ч. на СГК и концентрацию 2,3-ДФГ в эритроцитах [35]. Однако в исследовании пациентов с периферической окклюзией артерий озонированная аутогемотрансфузия (реинфузии 100 мл аутологичной крови, предварительно подвергнутой воздействию O_3 в течение 10 мин) повышала значе-

ние $p50_{\text{станд}}$ (парциальное давление кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50 % при стандартных условиях), а уровень 2,3-ДФГ при этом существенно не менялся [36]. Использование O_3 (в концентрациях 6,5; 13; 26; 78 мкг/л) в опытах *in vitro* с кровью, взятой от пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов (стадии II–IV по классификации Фонтане) и сахарным диабетом второго типа, приводило к снижению СГК [37]. Применение O_3 при кровопотере у крыс вызывает рост активности Na^+/K^+ -АТФ-азы, обусловленный развитием компенсаторных процессов за счет увеличения концентрации 2,3-ДФГ, уменьшающей СГК, а также за счет снижения концентрации АТФ [38]. В результате озонлиза индуцируется каскад реакций, которые, в конечном итоге, приводят к повышению уровня 2,3-ДФГ, облегчая высвобождение кислорода из оксигемоглобина [39]. 2,3-ДФГ является важным фактором внутриэритроцитарной системы регуляции кислородсвязывающих свойств крови, обеспечивающей ее адаптивные изменения. По нашим данным, инкубация крови с озонированным физиологическим раствором в диапазоне концентраций O_3 в растворе от 2 до 10 мг/л при экспозиции 30 и 60 мин вызывает изменение кислородтранспортной функции крови, проявляющееся в увеличении напряжения кислорода, степени оксигенации и уменьшении СГК; выраженность этих изменений усиливается с ростом концентрации O_3 [40]. Можно предположить, что отмечаемый в ряде работ положительный клинический эффект озонотерапии [41] обусловлен, как это наблюдалось в наших опытах, сдвигом КДО вправо, способствующим улучшению потока кислорода в ткани.

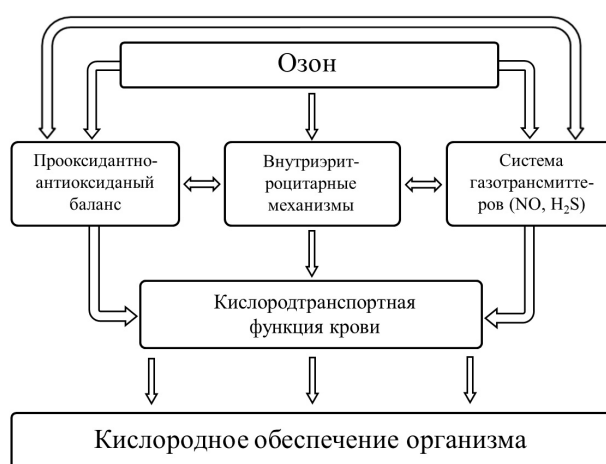
Физиологическая активность O_3 в организме – результат изменения свободнорадикального статуса в ответ на поступление активных кислородных и озоновых метаболитов от внешнего источника [42]. Известно, что добавление 0,4 мл озонированного изотонического раствора хлорида натрия с концентрацией O_3 400, 800, 1200 мкг/л к крови беременных с угрозой вы-

кидыша вызывает рост содержания как первичных, так и конечных продуктов ПОЛ (уровень ДК в крови становится в 2,4 раза выше, чем у здоровых беременных) [43]. При воздействии озono-кислородной смеси с концентрацией O_3 10–100 мкг/л на кровь собак установлено, что минимальные концентрации O_3 (10 и 20 мкг/л) не вызывают сдвига липопероксидации относительно исходного равновесного состояния, а при более высоких дозах O_3 (начиная с концентрации 50 мкг/л) интенсивность образования конечных продуктов ПОЛ возрастает [16]. При введении крысам после кровопотери отмых эритроцитов и озонированного изотонического раствора 0,9 % NaCl (2 мл, с концентрацией O_3 2 мг/л) происходит увеличение содержания МДА на 15 %, в тканях и органах наблюдается повышение активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [17]. Внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора (6 процедур через сутки, при концентрации O_3 2,2–2,4 мг/л) пациентам с миастенией приводят к снижению активности свободнорадикальных процессов [44].

В ответ на введение первых доз O_3 наблюдается некоторое увеличение свободнорадикальных процессов, а при дальнейшем добавлении данного газа в тканях и органах происходит повышение, прежде всего, активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы), свидетельствующее об активизации антиоксидантной системы организма [45], это наблюдалось и в наших опытах. Кроме того, O_3 воздействует на кислородзависимые процессы организма: он способен стимулировать энергетический обмен путем оптимизации утилизации кислорода и энергетических субстратов в энергопродуцирующих системах, повышать энергетическую эффективность тканевых окислительных процессов, при его воздействии отмечается рост активности ферментов, катализирующих аэробные процессы окисления углеводов, липидов и белков с образованием энергетического субстрата АТФ. Можно предположить, что сдвиг КДО вправо способствует улучшению

потока кислорода в ткани, а в условиях окислительного стресса, когда нарушена утилизация кислорода тканями, влияет на активность процессов свободнорадикального окисления [46]. Выявленный нами эффект O_3 на SGK реализуется как непосредственно через вклад в функционирование систем «цистеин–цистин» и «L-аргинин–NO», так и через модификацию функциональных свойств гемоглобина. Газотрансмиттер NO является аллостерическим фактором SGK: инкубация крови с донором NO (нитрозоцистеином) приводит к левостороннему сдвигу КДО. Газотрансмиттеры представляют собой класс физиологически активных веществ, выполняющих в клетках сигнальную функцию и участвующих в межклеточной и внутриклеточной коммуникации. Взаимодействие NO и сероводорода (H_2S) может влиять на модификацию SGK через образование различных дериватов гемоглобина, модулирование внутриэритроцитарной системы формирования кислородсвязывающих свойств крови, а также, опосредованно, через системные механизмы формирования функциональных свойств гемоглобина. Нами было обнаружено, что эффект O_3 проявляется в увеличении содержания таких газотрансмиттеров, как NO и H_2S , что имеет значение для модификации кислородсвязывающих свойств крови. Наибольший рост уровня данных газотрансмиттеров отмечается при концентрации озона 10 мг/л [47].

Наблюдаемое противогипоксическое действие O_3 реализуется с участием газотрансмит-



Возможные механизмы влияния озона на кислородное обеспечение организма

теров и внутриэритроцитарных механизмов, изменяющих кислородтранспортную функцию крови (см. рисунок).

Таким образом, проведенный анализ научной литературы и собственных данных по исследованию механизмов физиологического действия O_3 на организм свидетельствует о том, что противогипоксическое действие O_3 реализуется через системы, изменяющие кислородтранспортную функцию крови. Озонотерапия может быть использована для улучшения адаптационных механизмов при гипоксии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Кыткова О.Ю., Новгородцев А.Д., Гвозденко Т.А. Медицинский озон как редокс-окислительный горметин в гериатрии // Здоровье. Мед. экология. 2014. Т. 55, № 1. С. 26–30.
2. Luongo M., Brigida A.L., Mascolo L., Gaudino G. Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development // Anticancer Res. 2017. Vol. 37, № 2. P. 425–435.
3. Poma A., Colafarina S., Aruffo E., Zarivi O., Bonfigli A., Bucchianico S., Di Carlo P. Effects of Ozone Exposure on Human Epithelial Adenocarcinoma and Normal Fibroblasts Cells // PLoS ONE. 2017. Vol. 12, № 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0184519
4. Megele R., Riemenschneider M.J., Dodoo-Schittko F., Feyrer M., Kleindienst A. Intra-Tumoral Treatment with Oxygen-Ozone in Glioblastoma: A Systematic Literature Search and Results of a Case Series // Oncol. Lett. 2018. Vol. 16, № 5. P. 5813–5822.

5. Лебедь С.Л., Бояринов Г.А., Фраерман А.П. Применение озонированного физиологического раствора в послеоперационном периоде у больных с новообразованиями головного мозга // Биорадикалы и антиоксиданты. 2018. Т. 5, № 1. С. 30–39.
6. Valacchi G., Sticozzi C., Zanardi I., Belmonte G., Cervellati F., Bocci V., Travagli V. Ozone Mediators Effect on “in vitro” Scratch Wound Closure // Free Radic. Res. 2016. Vol. 50, № 9. P. 1022–1031.
7. Feng L., Zhang K., Gao M., Shi C., Ge C., Qu D., Zhu J., Shi Y., Han J. Inactivation of *Vibrio parahaemolyticus* by Aqueous Ozone // J. Microbiol. Biotechnol. 2018. Vol. 28, № 8. P. 1233–1246.
8. Peirone C., Mestre V.F., Medeiros-Fonseca B., Colaço B., Pires M.J., Martins T., Gil da Costa R.M., Neuparth M.J., Medeiros R., Bastos M.M.S.M., Marques-Magallanes J.A., Oliveira P.A. Ozone Therapy Prevents the Onset of Dysplasia in HPV16-Transgenic Mice – A Pre-Clinical Efficacy and Safety Analysis // Biomed. Pharmacother. 2018. Vol. 104. P. 275–279.
9. Мурзалиев А.Д., Жолдошбеков Е.Ж., Авасов Б.А. Опыт использования озонотерапии в урологии // Вестн. Смолен. гос. мед. акад. 2018. Т. 17, № 1. С. 94–98.
10. Ибраимов Д.С. Эффективность комплексного лечения больных острым панкреатитом // Соврем. медицина: актуал. вопросы. 2017. Т. 55, № 3. С. 65–72.
11. Bilge A., Öztürk Ö., Adali Y., Üstebay S. Could Ozone Treatment Be a Promising Alternative for Osteomyelitis? An Experimental Study // Acta Ortop. Bras. 2018. Vol. 26, № 1. P. 67–71.
12. Волховская Н.Б., Колесова О.Е. Экспериментальные исследования воздействия озонированного физиологического раствора на состояние окислительно-восстановительного равновесия // Символ науки. 2015. № 10. С. 217–221.
13. Курильчик А.В., Смирнова Е.В., Бульда В.И. Озонотерапия в современной клинической практике // Практикуючий лікар. 2016. Т. 5, № 3. С. 92–94.
14. Гулшева М.Г., Зейналова Э.И., Фигарова Н.А., Рафиев Ф.Д. Озонотерапия // Офтальмология. 2010. № 2. С. 102–109.
15. Балмагамбетова С.К. Применение озоновых технологий в акушерстве и гинекологии // Мед. журн. Зап. Казахстана. 2011. Т. 29, № 1. С. 19–26.
16. Перетягин С.П., Конторщикова К.Н., Мартусевич А.А. Оценка эффекта различных доз озона на процессы липопероксидации и кислородообеспечение крови *in vitro* // Мед. альм. 2012. Т. 21, № 2. С. 101–104.
17. Дерюгина А.В., Галкина Я.В., Симутис И.С., Бояринов Г.А., Мартусевич А.А. Экспериментальное обоснование использования озона в трансфузионной терапии кровопотери у крыс // Изв. Уфим. науч. центра РАН. 2017. № 1. С. 41–45.
18. Иващенко В.В., Плахотников И.А., Шаламов В.И., Сагалевиц А.И., Ковальчук В.С., Полунин Г.Е., Булавицкий Ю.В. Применение медицинского озона в комплексном лечении осложненных форм острого парапроктита // Вестн. неотлож. и восстанов. медицины. 2012. Т. 13, № 2. С. 273–274.
19. Каратеева С.Ю., Хомко О.И., Хомко Л.П., Сидорчук Р.И., Гродецкий В.К., Хомко Б.О. Озонотерапия в комплексном лечении гнойных осложнений у больных сахарным диабетом // Unity Sci.: Int. Sci. Period. J. 2015. № 2. С. 154–156.
20. Elvis A.M., Ekta J.S. Ozone Therapy: A Clinical Review // J. Nat. Sci. Biol. Med. 2011. Vol. 2, № 1. P. 66–70.
21. Соловьева А.Г., Перетягин П.А., Перетягин С.П., Мартусевич А.К. Состояние системы липопероксидации крови крыс при длительном воздействии озона // Биорадикалы и антиоксиданты. 2017. Т. 4, № 1. С. 31–37.
22. Зинчук В.В., Билецкая Е.С., Гуляй И.Э. Эффект озона на прооксидантно-антиоксидантный баланс крови в опытах *in vitro* // Новости мед.-биол. наук. 2018. Т. 17, № 2. С. 40–44.
23. Ковальчук Л.С., Ковальчук П.Н. Терапия пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца с включением озono-кислородной смеси // Проблемы здоровья и экологии. 2017. Т. 53, № 3. С. 35–39.
24. Галиева Н.В., Фазылов В.Х., Чижова М.А. Физико-химические свойства озона и его применение в медицине (клинико-экспериментальное обоснование) // Вестн. технол. ун-та. 2016. Т. 19, № 17. С. 172–175.
25. Кондратьева Е.В., Лобанова Е.Г. Влияние озона на мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов // Мед. альм. 2013. Т. 27, № 3. С. 58–59.
26. Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Башлакова К.А. Окислительный стресс в патогенезе витилиго и методы его коррекции // Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2016. Т. 1, № 19. С. 45–48. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-45-48

27. Клементе Анумайта Х.М., Сидорова И.С., Мурашко А.В., Пак С.В., Гречканев Г.О., Дворянский С.А., Иутинский Э.М. Влияние озонотерапии и гипербарической оксигенации на клинико-лабораторные и морфологические показатели у больных с хронической плацентарной недостаточностью // Мед. альм. 2010. Т. 11, № 2. С. 176–179.
28. Новгородцев А.Д., Кочагина Ю.А. Потенциал озонотерапии в онкологии // Онкология – XXI век: материалы XXI Междунар. науч. конф. «Онкология – XXI век», VII Итало-рос. науч. конф. по онкологии и эндокрин. хирургии, XXI Междунар. науч. конф. «Здоровье нации – XXI век» (Тбилиси, Грузия, 6–12 мая 2017 г.). Пермь: Книж. формат, 2017. С. 155–159.
29. Wicher S.A., Jacoby D.B., Fryer A.D. Newly Divided Eosinophils Limit Ozone-Induced Airway Hyperreactivity in Nonsensitized Guinea Pigs // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017. Vol. 312, № 6. P. 969–982.
30. Клементе Анумайта Х.М., Гречканев Г.О. Воздействие озон- и гипербаротерапии на показатели гемостаза, иммунитета, перекисного окисления липидов у беременных с субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточностью // Урал. мед. журн. 2010. Т. 75, № 10. С. 141–145.
31. Федорова Т.А., Дубровина Н.В., Сокур Т.Н., Бурлев А.В., Бакуридзе Э.М. Озонотерапия и показатели перекисного окисления липидов в комплексном лечении беременных с железодефицитной анемией // Мед. альм. 2013. Т. 27, № 3. С. 159–160.
32. Шаназаров Н.А., Лисовская Н.Ю., Лисовский Е.В., Шакирова А.Ф. Возможности метода озонотерапии в реабилитации онкологических пациентов (обзор литературы) // Науч. обозрение Мед. науки. 2016. № 2. С. 113–119.
33. Катюхин Л.Н. Влияние курсового лечения инъекциями озонированного физиологического раствора на реологические свойства эритроцитов у больных с комплексной патологией // Физиология человека. 2016. Т. 42, № 6. С. 100–105. DOI: 10.7868/S013116461605009X
34. Зинчук В.В., Глуткина Н.В. Кислородсвязывающие свойства гемоглобина и монооксида азота // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99, № 5. С. 537–554.
35. Ross B.K., Hlastala M.P., Frank R. Lack of Ozone Effects on Oxygen Hemoglobin Affinity // *Arch. Environ. Health.* 1979. Vol. 34, № 3. P. 161–163.
36. Zanardi I., Borrelli E., Valacchi G., Travagli V., Bocci V. Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity // *Curr. Med. Chem.* 2016. Vol. 23, № 4. P. 304–314.
37. Coppola L., Giunta R., Verrazzo G., Luongo C., Sammartino A., Vicario C., Giugliano D. Influence of Ozone on Haemoglobin Oxygen Affinity in Type-2 Diabetic Patients with Peripheral Vascular Disease: *in vitro* Studies // *Diabete Metab.* 1995. Vol. 21, № 4. P. 252–255.
38. Дерюгина А.В., Галкина Я.В., Мартусевич А.А., Симутис И.С., Бояринов Г.А. Роль озона в изменении активности Na-K-АТФазы и содержания АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах крови при моделировании острой кровопотери у крыс // Биорадикалы и антиоксиданты. 2016. Т. 3, № 3. С. 33–35.
39. Ковальчук П.Н., Ковальчук Л.С. Опыт применения различных методик озонотерапии в лечении осложнений сахарного диабета // Проблемы здоровья и экологии. 2011. № 2(28). С. 120–123.
40. Билецкая Е.С. Возможные механизмы действия озона на организм // Агаджанянские чтения = Aghajanian's reading: материалы II Всерос. науч.-практ. конф. (Москва, 26–27 января 2018 г.). М.: РУДН, 2018. С. 52–54.
41. Чекман И.С., Сырочая А.О., Макаров В.А., Макаров В.В., Лапишин В.В., Шаповал Е.В. Озон и озонотерапия: моногр. Харьков: Цифрова друкарня № 1, 2013. 144 с.
42. Ансатаров Ж.Э., Любинский В.Л. Влияние озона на динамику реологических показателей крови // Реаниматология и интенсивная терапия. Анестезиология. 2000. № 4. С. 19–20.
43. Гречканев Г.О., Конторщикова К.Н., Качалина Т.С. Экспериментальное обоснование озонотерапии акушерских осложнений // Нижегород. мед. журн. 2002. № 1. С. 20–25.
44. Лапишина О.В., Антипенко Е.А., Конторщикова К.Н., Баранова А.В., Седышев Д.В., Густов А.В. Влияние озонотерапии на окислительный гомеостаз пациентов с миастенией // *Практ. медицина.* 2017. Т. 2, № 1(102). С. 80–83.
45. Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Шахов Б.Е. Руководство по озонотерапии: моногр. 4-е изд. Н. Новгород: Исток, 2015. 346 с.
46. Зинчук В.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови и газотрансмиттеров в развитии оксидативных повреждений и гипоксических состояний // *Новости мед.-биол. наук.* 2016. Т. 14, № 4. С. 55–63.

47. Билецкая Е.С., Гурло Н.А., Тоустева Д.А. Эффект озона на механизмы транспорта кислорода кровью // Кислород и свободные радикалы: сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., 15–16 мая 2018 года / под ред. проф. В.В. Зинчука. Гродно: ГрГМУ, 2018. С. 17–18.

References

1. Kytikova O.Yu., Novgorodtsev A.D., Gvozdenko T.A. Meditsinskiy ozon kak redoks-okislitel'nyy gormetin v geriatrii [Ozone as a Redox Hormetin in Geriatrics]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya*, 2014, vol. 55, no. 1, pp. 26–30.
2. Luongo M., Brigida A.L., Mascolo L., Gaudino G. Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development. *Anticancer Res.*, 2017, vol. 37, no. 2, pp. 425–435.
3. Poma A., Colafarina S., Aruffo E., Zarivi O., Bonfigli A., Bucchianico S., Di Carlo P. Effects of Ozone Exposure on Human Epithelial Adenocarcinoma and Normal Fibroblasts Cells. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0184519
4. Megele R., Riemenschneider M.J., Dodoo-Schittko F., Feyrer M., Kleindienst A. Intra-Tumoral Treatment with Oxygen-Ozone in Glioblastoma: A Systematic Literature Search and Results of a Case Series. *Oncol. Lett.*, 2018, vol. 16, no. 5, pp. 5813–5822.
5. Lebed' S.L., Boyarinov G.A., Fraerman A.P. Primenenie ozonirovannogo fiziologicheskogo rastvora v posleoperatsionnom periode u bol'nykh s novoobrazovaniyami golovnoy mozga [The Use of Ozonized Saline Solution in the Postoperative Period in Patients with Brain Tumours]. *Bioradikaly i antioksidanty*, 2018, vol. 5, no. 1, pp. 30–39.
6. Valacchi G., Sticozzi C., Zanardi I., Belmonte G., Cervellati F., Bocci V., Travagli V. Ozone Mediators Effect on “in vitro” Scratch Wound Closure. *Free Radic. Res.*, 2016, vol. 50, no. 9, pp. 1022–1031.
7. Feng L., Zhang K., Gao M., Shi C., Ge C., Qu D., Zhu J., Shi Y., Han J. Inactivation of *Vibrio parahaemolyticus* by Aqueous Ozone. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2018, vol. 28, no. 8, pp. 1233–1246.
8. Peirone C., Mestre V.F., Medeiros-Fonseca B., Colaço B., Pires M.J., Martins T., Gil da Costa R.M., Neuparth M.J., Medeiros R., Bastos M.M.S.M., Marques-Magallanes J.A., Oliveira P.A. Ozone Therapy Prevents the Onset of Dysplasia in HPV16-Transgenic Mice – A Pre-Clinical Efficacy and Safety Analysis. *Biomed. Pharmacother.*, 2018, vol. 104, pp. 275–279.
9. Murzaliyev A.D., Zholdosbekov E.Zh., Avasov B.A. Opyt ispol'zovaniya ozonoterapii v urologii [Ozone Therapy in Urology]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 94–98.
10. Ibrahimov D.S. Effektivnost' kompleksnogo lecheniya bol'nykh ostrym pankreatitom [Efficiency of Complex Treatment of Patients with Acute Pancreatitis]. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy*, 2017, vol. 55, no. 3, pp. 65–72.
11. Bilge A., Öztürk Ö., Adali Y., Üstebay S. Could Ozone Treatment Be a Promising Alternative for Osteomyelitis? An Experimental Study. *Acta Ortop. Bras.*, 2018, vol. 26, no. 1, pp. 67–71.
12. Volkhovskaya N.B., Kolesova O.E. Eksperimental'nye issledovaniya vozdeystviya ozonirovannogo fiziologicheskogo rastvora na sostoyanie oksislitel'no-vosstanovitel'nogo ravnovesiya [Experimental Studies of the Effect of Ozonized Saline Solution on the State of Redox Equilibrium]. *Simvol nauki*, 2015, no. 10, pp. 217–221.
13. Kuril'chik A.V., Smirnova E.V., Bul'da V.I. Ozonoterapiya v sovremennoy klinicheskoy praktike [Ozone Therapy in Contemporary Clinical Practice]. *Praktikuyuchiy likar*, 2016, vol. 5, no. 3, pp. 92–94.
14. Gulieva M.G., Zeynalova E.I., Figarova N.A., Rafiev F.D. Ozonoterapiya [Ozone Therapy]. *Oftal'mologiya*, 2010, no. 2, pp. 102–109.
15. Balmagambetova S.K. Primenenie ozonovykh tekhnologiy v akusherstve i ginekologii [Application of Ozone Technologies in Obstetrics and Gynecology]. *Meditsinskiy zhurnal Zapadnogo Kazakhstana*, 2011, vol. 29, no. 1, pp. 19–26.
16. Peretyagin S.P., Kontorshchikova K.N., Martusevich A.A. Otsenka efekta razlichnykh doz ozona na protsessy lipoperoksidatsii i kislorodoobespechenie krovi in vitro [The Assessment of the Effect of Different Ozone Doses on the Processes of Lipid Peroxidation and Oxygen Supply of Blood in vitro]. *Meditsinskiy al'manakh*, 2012, vol. 21, no. 2, pp. 101–104.
17. Deryugina A.V., Galkina Ya.V., Simutis I.S., Boyarinov G.A., Martusevich A.A. Eksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya ozona v transfuzionnoy terapii krovopoteri u krysa [Experimental Substantiation of the Use of Ozone in Transfusion Therapy of Blood Loss in Rats]. *Izvestiya Ufimskogo nauchnogo tsentra RAN*, 2017, no. 1, pp. 41–45.

18. Ivashchenko V.V., Plakhotnikov I.A., Shalamov V.I., Sagalevich A.I., Koval'chuk V.S., Polunin G.E., Bulavitskiy Yu.V. Primenenie meditsinskogo ozona v kompleksnom lechenii oslozhnennykh form ostrogo paraproktita [Ozone Therapy in Treatment of Complicated Acute Paraproctitis]. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny*, 2012, vol. 13, no. 2, pp. 273–274.

19. Karateeva S.Yu., Khomko O.I., Khomko L.P., Sidorchuk R.I., Grodetskiy V.K., Khomko B.O. Ozonoterapiya v kompleksnom lechenii gnoynnykh oslozhneniy u bol'nykh sakharnym diabetom [The Role of Ozone in the Treatment of Poinflammatory Complications in Patients with Diabetes Mellitus]. *Unity Sci.: Int. Sci. Period. J.*, 2015, no. 2, pp. 154–156.

20. Elvis A.M., Ekta J.S. Ozone Therapy: A Clinical Review. *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, 2011, vol. 2, no. 1, pp. 66–70.

21. Solov'eva A.G., Peretyagin P.A., Peretyagin S.P., Martusevich A.K. Sostoyanie sistemy lipoperoksidatsii krovi krysa pri dlitel'nom vozdeystvii ozona [The State of Blood Lipid Peroxidation in Rats Under Prolonged Course of Ozone Administration]. *Bioradikaly i antioksidanty*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. 31–37.

22. Zinchuk V.V., Biletskaya E.S., Gulyay I.E. Effekt ozona na prooksidantno-antioksidantnyy balans krovi v opytakh *in vitro* [The Effect of Ozone on the Prooxidant-Antioxidant Balance of Blood in *in vitro* Experiments]. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*, 2018, vol. 17, no. 2, pp. 40–44.

23. Koval'chuk L.S., Koval'chuk P.N. Terapiya patsientov pozhilogo vozrasta s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa s vklucheniem ozono-kislorodnoy smesi [The Therapy of Elderly Patients with Ischemic Heart Disease Using Ozone-Oxygen Mixture]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, 2017, vol. 53, no. 3, pp. 35–39.

24. Galieva N.V., Fazylov V.Kh., Chizhova M.A. Fiziko-khimicheskie svoystva ozona i ego primeneniye v meditsine (kliniko-eksperimental'noye obosnovaniye) [Physical and Chemical Properties of Ozone and Its Application in Medicine (Clinical and Experimental Study)]. *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta*, 2016, vol. 19, no. 17, pp. 172–175.

25. Kondrat'eva E.V., Lobanova E.G. Vliyaniye ozona na membrannyy potentsial mitokhondriy trombotsitov [The Influence of Ozone on the Membrane Potential of Mitochondria of Thrombocytes]. *Meditsinskiy al'manakh*, 2013, vol. 27, no. 3, pp. 58–59.

26. Gereykanova L.G., Lomonosov K.M., Bashlakova K.A. Okislitel'nyy stress v patogeneze vitiligo i metody ego korrektsii [Oxidative Stress in the Pathogenesis of Vitiligo and Methods for Its Correction]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*, 2016, vol. 1, no. 19, pp. 45–48. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-45-48

27. Klemente Apumayta Kh.M., Sidorova I.S., Murashko A.V., Pak S.V., Grechkanev G.O., Dvoryanskiy S.A., Iutinskiy E.M. Vliyaniye ozonoterapii i giperbaricheskoy oksigenatsii na kliniko-laboratornyye i morfologicheskie pokazateli u bol'nykh s khronicheskoy platsentarnoy nedostatochnost'yu [The Influence of Ozonotherapy and Hyperbaric Oxygenation on Clinical-Laboratory and Morphologic Indices of Patients with Chronic Placental Insufficiency]. *Meditsinskiy al'manakh*, 2010, vol. 11, no. 2, pp. 176–179.

28. Novgorodtsev A.D., Kochagina Yu.A. Potentsial ozonoterapii v onkologii [The Potential of Ozone Therapy in Oncology]. *Onkologiya – XXI vek* [Oncology – 21st Century]. Perm, 2017, pp. 155–159.

29. Wicher S.A., Jacoby D.B., Fryer A.D. Newly Divided Eosinophils Limit Ozone-Induced Airway Hyperreactivity in Nonsensitized Guinea Pigs. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2017, vol. 312, no. 6, pp. 969–982.

30. Klemente Apumayta Kh.M., Grechkanev G.O. Vozdeystvie ozono- i giperbaroterapii na pokazateli gemostaza, immuniteta, perekisnogo okisleniya lipidov u beremennykh s subkompensirovannoy khronicheskoy platsentarnoy nedostatochnost'yu [Effect of Ozone and Hyperbaric Therapy on Haemostasis, Immune System and Lipid Peroxidation in Pregnant Women with Subcompensated Chronic Placental Insufficiency]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*, 2010, vol. 75, no. 10, pp. 141–145.

31. Fedorova T.A., Dubrovina N.V., Sokur T.N., Burlev A.V., Bakuridze E.M. Ozonoterapiya i pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov v kompleksnom lechenii beremennykh s zhelezodefitsitnoy anemiyey [Ozone Therapy and the Indices of Lipid Peroxidation in a Complex Treatment of the Pregnant with Iron-Deficient Anemia]. *Meditsinskiy al'manakh*, 2013, vol. 27, no. 3, pp. 159–160.

32. Shanazarov N.A., Lisovskaya N.Yu., Lisovskiy E.V., Shakirova A.F. Vozmozhnosti metoda ozonoterapii v reabilitatsii onkologicheskikh patsientov (obzor literatury) [The Capability of Ozonotherapy in Rehabilitation of Oncological Patients (Literature Review)]. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskie nauki*, 2016, no. 2, pp. 113–119.

33. Katiukhin L.N. Influence of the Course of Treatment by Injections of Ozonized Saline on Rheological Properties of Erythrocytes in Patients with Complex Pathology. *Hum. Physiol.*, 2016, vol. 42, no. 6, pp. 672–677. DOI: 10.7868/S013116461605009X

34. Zinchuk V.V., Glutkina N.V. Kislородsvyazyvayushchie svoystva gemoglobina i monooksida azota [Oxygen-Binding Capacities of Hemoglobin and Nitric Oxide]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2013, vol. 99, no. 5, pp. 537–554.
35. Ross B.K., Hlastala M.P., Frank R. Lack of Ozone Effects on Oxygen Hemoglobin Affinity. *Arch. Environ. Health*, 1979, vol. 34, no. 3, pp. 161–163.
36. Zanardi I., Borrelli E., Valacchi G., Travagli V., Bocci V. Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity. *Curr. Med. Chem.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 304–314.
37. Coppola L., Giunta R., Verrazzo G., Luongo C., Sammartino A., Vicario C., Giugliano D. Influence of Ozone on Haemoglobin Oxygen Affinity in Type-2 Diabetic Patients with Peripheral Vascular Disease: *in vitro* Studies. *Diabete Metab.*, 1995, vol. 21, no. 4, pp. 252–255.
38. Deryugina A.V., Galkina Ya.V., Martusevich A.A., Simutis I.S., Boyarinov G.A. Rol' ozona v izmenenii aktivnosti Na-K-ATFazy i sodержanii ATF i 2,3-DFG v eritrotsitakh krovi pri modelirovanii ostroy krovopoteri u krysov [The Role of Ozone in Changing the Activity of Na-K-ATPase and the Content of ATP and 2,3-DPG in Erythrocytes at Modelling of Acute Blood Loss in Rats]. *Bioradikaly i antioksidanty*, 2016, vol. 3, no. 3, pp. 33–35.
39. Koval'chuk P.N., Koval'chuk L.S. Opyt primeneniya razlichnykh metodik ozonoterapii v lechenii oslozhneniy sakharnogo diabeta [Experience of the Application of Different Ozonotherapy Techniques in the Treatment for Pancreatic Diabetes Complications]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, 2011, no. 2, pp. 120–123.
40. Biletskaya E.S. Vozmozhnye mekhanizmy deystviya ozona na organizm [Possible Mechanisms of Ozone Action on the Body]. *Agadzhanyanovskie chteniya [Agadzhanyan Readings]*. Moscow, 2018, pp. 52–54.
41. Chekman I.S., Syrovaya A.O., Makarov V.A., Makarov V.V., Lapshin V.V., Shapoval E.V. *Ozon i ozonoterapiya [Ozone and Ozone Therapy]*. Kharkov, 2013. 144 p.
42. Apsatarov Zh.E., Lyubinskiy V.L. Vliyanie ozona na dinamiku reologicheskikh pokazateley krovi [The Effect of Ozone on the Dynamics of Blood Rheological Parameters]. *Reanimatologiya i intensivnaya terapiya. Anesteziologiya*, 2000, no. 4, pp. 19–20.
43. Grechkanev G.O., Kontorshchikova K.N., Kachalina T.S. Eksperimental'noe obosnovanie ozonoterapii akusherskikh oslozhneniy [Experimental Substantiation of Ozone Therapy for Obstetric Complications]. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal*, 2002, no. 1, pp. 20–25.
44. Lapshina O.V., Antipenko E.A., Kontorshchikova K.N., Baranova A.V., Sedyshev D.V., Gustov A.V. Vliyanie ozonoterapii na okislitel'nyy gomeostaz patsientov s miasteniy [The Influence of Ozone Therapy on Oxidative Homeostasis in Patients with Myasthenia]. *Prakticheskaya meditsina*, 2017, vol. 2, no. 1, pp. 80–83.
45. Maslennikov O.V., Kontorshchikova K.N., Shakhov B.E. *Rukovodstvo po ozonoterapii [Guidelines on Ozone Therapy]*. Nizhny Novgorod, 2015. 346 p.
46. Zinchuk V.V. Rol' kislородsvyazyvayushchikh svoystv krovi i gazotransmitterov v razvitii oksidativnykh povrezhdeniy i gipoksicheskikh sostoyaniy [The Role of Oxygen-Binding Properties of Blood and Gas Transmitters in the Development of Oxidative Damage and Hypoxic States]. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*, 2016, vol. 14, no. 4, pp. 55–63.
47. Biletskaya E.S., Gurlo N.A., Toisteva D.A. Effekt ozona na mekhanizmy transporta kislорода krov'yu [The Effect of Ozone on the Mechanisms of Oxygen Transport in the Blood]. *Kislород i svobodnye radikaly [Oxygen and Free Radicals]*. Grodno, 2018, pp. 17–18.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.216

Viktor V. Zinchuk*, Elena S. Biletskaya*

*Grodno State Medical University
(Grodno, Republic of Belarus)

OXYGEN-DEPENDENT MECHANISMS OF THE PHYSIOLOGICAL ACTION OF OZONE (Review)

The authors analysed their own and literature data on oxygen-dependent mechanisms of the physiological effects of ozone on the body. Administration of ozone activates metabolism, improves blood

circulation and oxygen supply to ischemic tissues. Moreover, ozone can shift the oxidation-reduction equilibrium of metabolic systems, induce compensatory mobilization of endogenous antioxidants from the depot and activate the enzymatic unit of antiradical protection; these effects are aimed at stabilizing the dynamic equilibrium between free radical lipid oxidation and the body's antioxidant processes. In addition, the effect of this physical factor on the oxygen transport function of the blood is discussed. Ozone changes the functional properties of haemoglobin, in particular, through hydrogen sulfide–cysteine–cystine pathway and NO-ergic mechanisms. The increase in the concentration of nitrogen monoxide in the blood is associated with ozone's ability to activate factors facilitating the expression of NO synthase. The interaction of nitrogen monoxide with hydrogen sulfide can affect the modification of affinity of haemoglobin for oxygen through formation of various haemoglobin derivatives, modulation of the intra-erythrocyte system forming oxygen-binding properties of blood, as well as through systemic mechanisms forming functional properties of haemoglobin. The effect of ozone is manifested in an increase in the content of such gas transmitters as nitrogen monoxide and hydrogen sulfide, which influences the modification of oxygen-binding properties of blood. The antihypoxic action of ozone is realized with the participation of intra-erythrocyte gas-transmitting mechanisms, which justifies its application in medical practice. The established patterns specify the effects of ozone and can be used as a theoretical basis for developing new ways to improve the body's adaptation mechanisms during hypoxia.

Keywords: *ozone, blood, oxygen, gas transmitters.*

Поступила 05.07.2018
Принята 15.02.2019
Received 5 July 2018
Accepted 15 February 2019

Corresponding author: Viktor Zinchuk, *address:* ul. Gor'kogo 80, Grodno, 230009, Republic of Belarus; *e-mail:* zinchuk@grsmu.by

For citation: Zinchuk V.V., Biletskaya E.S. Oxygen-Dependent Mechanisms of the Physiological Action of Ozone (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 216–227. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.216