Биомедицинская химия, 2010 том 56, вып. 3, с. 380-386.

УДК 541.127

БРУТТО-ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗЛОЖЕНИЯ ОЗОНА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ РАСТВОРЕ И МЕТОДИКА ОЦЕНКИ КОЛИЧЕСТВА ОЗОНА, ВВЕДЕННОГО БОЛЬНОМУ ВМЕСТЕ С ДОЗОЙ РАСТВОРА

С.Д. Разумовский[1]*, М.Л. Константинова[1], Т.В. Гриневич[2], Г.В. Коровина[2], В.Я. Зайцев[3]

[1]Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4; факс: (495) 137- 4101; эл. почта: razum@sky.chph.ras.ru
[2]Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва
[3]ООО “Медозон”, Москва

Растворы озона в воде и растворах NaCl нашли широкое применение в технике и медицине. Однако использование озона встречает трудности, поскольку в растворах он быстро разрушается, и правильный расчет скорости распада мог бы повысить эффективность его применения. В статье изложены результаты исследования разложения озона в дистиллированной воде, водных растворах NaCl и физиологических растворах разных производителей, предложены механизмы, объясняющие влияние ионов гидроксила и хлора на скорость распада. Показано, что экспериментальные данные описываются мономолекулярным законом и спрямляются в координатах $\lg(C_t/C_0) = f(t)$, что закладывает основу новой методики оценки дозы озона, реально введенной больному.

Ключевые слова: Озон, вода дистиллированная, физиологический раствор.

ВВЕДЕНИЕ. Использование озона в медицинских целях получило достаточно широкое распространение [1- 4]. Врачи используют как газообразные смеси озона с воздухом или кислородом [5], так и его растворы в воде [6] или физиологическом растворе [7]. Для успешного лечения важно точно дозировать количества озона, доставленного в зону, где организм более всего нуждается в его действии [8]. Это оказалось трудной задачей как для практикующих врачей, так и для научных работников, вследствие высокой реакционной способности озона [9] и склонности к спонтанному разложению в водных растворах [10]. Озон в воде разрушается по сложному механизму с участием цепных ионно-радикальных реакций [11], промежуточные стадии которых весьма чувствительны к микропримесям органических и неорганических соединений. В первую очередь, это относится к иону гидроксила - OH^-, который всегда присутствует в воде вследствие её диссоциации [12]:

$H_2O \leftrightarrow OH^- + (H^+)_{aq}$.

Другие примеси могут дополнительно ускорять разложение озона [13] или замедлять его [14, 15] в зависимости от своей природы. Упомянутая нестабильность озона заметно отражается на его дозировке при проведении

* - адресат для переписки

процедур. В процедурах приготовление растворов озона и их применение разделены промежутками времени 3-30 мин. За это время концентрация озона в растворе может упасть на неопределенную, но заметную величину, поскольку время полураспада озона в дистиллированной воде колеблется в интервале 20-40 мин [16], а в физрастворе оно еще меньше. Трудности с дозировкой озона при его применении и последующей оценки его эффективности являются предметом профессиональных дискуссий [17,18] и эмпирических предложений по учёту вклада спонтанного разложения при расчетах дозы озона [19]. В частности, в наиболее продвинутых моделях используемые концентрации озона разделены на две области: 12 – 0,3 и 0,3 – 0,03 мг/л [18]. Для первой области время полураспада принято равным 30 мин, для второй – 20 мин и внутри этих областей уменьшение концентрации принимают пропорциональным времени между насыщением раствора озоном и его применением. В случае более длинных промежутков времени, превышающих 30 мин, скорости распада озона уменьшаются, но их также предлагалось аппроксимировать линейной зависимостью, хотя и с иными числовыми коэффициентами. У этих моделей есть общие недостатки: они не перекрывают всю рабочую зону, которая используется практикующими врачами, переменные численные коэффициенты способствуют появлению ошибок в дозировке. С целью поиска более общей модели нами было проведено систематическое исследование разложения озона в дистиллированной воде, водных растворах NaCl и физиологических растворах разных производителей и разработана новая методика оценки введенной дозы, которая представляется более удобной, чем известные. Результаты работы и описание методики представлены ниже.

МЕТОДИКА.

Озон синтезировали из кислорода в электрическом разряде, используя медицинский генератор озона УОТА-60-01 [20]. Начальные концентрации озона в опытах меняли в пределах 20-3 мг/л. Скорость подачи газовой смеси в реактор составляла 50 мл/мин.

Воду для приготовления растворов получали несколькими способами. Для приготовления особо чистой воды дистиллированную воду обрабатывали избытком $KMnO_4$ 60 мин при кипячении, затем дважды перегоняли, отбрасывая головную и кубовую фракции (по 5% объема), тридистиллат деионизировали с помощью ионообменных колонок. О качестве воды судили по ее сопротивлению (>1Мом/см).

Концентрацию озона измеряли спектрофотометрически при длине волны 254 нм.

Реактором служила кварцевая оптическая кювета с длиной оптического хода 1 см, объемом 3,5 мл, снабженная длинным узким горлышком и пришлифованной кварцевой пробкой. Насыщение раствора озоном производилось непосредственно в кювете, раствор в кювету заливали с таким расчетом, чтобы в ней оставался минимальный объем свободного пространства (>0,1 мл), и он не мог влиять на последующие процессы. В промежутках между измерениями кювету защищали от действия света экраном.

Органические примеси в воде анализировали суммарно бихроматным методом, содержание этилового спирта – хроматографически [21], неорганические – спектрально [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Растворы озона в воде и физиологических растворах нестабильны. Растворенный озон разрушается достаточно быстро, как это иллюстрируют данные рисунка 1. Сама вода с озоном не реагирует, разрушение обусловлено как спонтанным распадом молекул озона, так активностью примесей, всегда присутствующих в воде. Физиологические растворы обычно представляют собой раствор хлористого натрия (0,9±0,1%) в дистиллированной воде. Вопреки распространенному мнению, используемая для приготовления растворов вода не является чистой. В ней присутствуют в небольших количествах органические примеси, главным образом этиловый спирт, и многие неорганические ионы. В таблице приведены основные примеси в двух образцах физиологического раствора от разных производителей, обычной дистиллированной воды, полученной из медицинского дистиллятора и особо чистой воды, полученной деионизацией тридистиллированной воды. Видно, что и дистиллированная вода, и физиологические растворы содержат микропримеси ряда органических соединений, галоидметанов (в основном это хлороформ), ионов железа, меди, натрия, хлора, кремневых кислот и многих других элементов, не упомянутых в таблице.

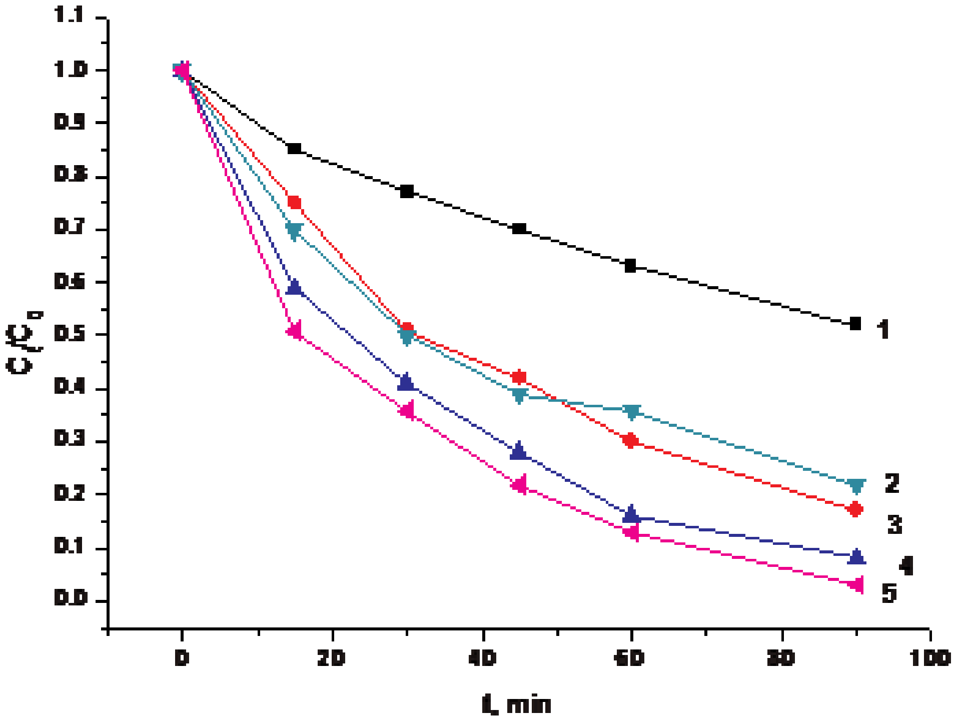

Рисунок 1.
Кинетика разрушения озона в водных растворах различного состава: 1 - особо чистая вода; 2 – дистиллированная вода по данным [16], 3 - дистиллированная вода, 4 – физраствор (образец №1), 5 - 1% раствор NaCl в особо чистой воде; T = 22°C, $[O_3] = 3{,}9\times10^{-4}$ моль/л.

Таблица. Содержание примесей в различных образцах воды.

Наименование образца	Содержание примесей, мкг/л							
	C_2H_5OH	$CHCl_3$	Cu^{+2}	Fe^{+n}	K^+	$SiO_3^{=}$	Br^-	Ni^{+2}
Вода дистиллированная	**500**	**40**	**0,2**	**0,4**	**4**	**6**	**5**	**0,4**
Физраствор №1	**60**	**6**	-	**0,03**	**0,5**	**8**	**0,5**	**0,07**
Физраствор №2	**40**	**0,5**	**0,03**	**0,01**	**0,6**	**7**	**8**	**0,8**
Особо чистая вода	-	-	-	**следы**	-	**следы**	-	-

Большинство упомянутых в таблице соединений попали в дистиллированную воду из природной воды, использованной как исходный материал для перегонки, и из хлорида натрия, в котором, по нашим наблюдениям, присутствует значительное количество примесей. Наиболее активными в процессах разрушения растворенного озона являются этиловый спирт и ионы металлов переменной валентности (Fe, Cu, Ni) и брома. Их активность можно оценить, используя данные о кинетике реакций этих соединений с озоном в водных растворах [13]. Однако, наибольший вклад в разрушение озона в водных растворах вносят спонтанное саморазложение озона и его реакция с ионом гидроксила OH^-, который образуется в воде за счет диссоциации части ее молекул:

$$H_2O \leftrightarrow OH^- + H^+ \qquad (1).$$

Ион гидроксила легко и быстро реагирует с озоном по достаточно сложному многостадийному механизму с образованием промежуточных радикалов $HO^\cdot$ и $HO_2^\cdot$ [12]:

$$O_3 + HO^- \rightarrow O_3^- + HO^\cdot$$
$$O_3^- + H^+ \rightarrow O_2 + HO^\cdot$$
$$HO^\cdot + O_3 \rightarrow O_2 + HO_2^\cdot$$
$$HO_2^\cdot + O_3 \rightarrow 2O_2 + HO^\cdot$$
$$HO^\cdot + HO_2^\cdot \rightarrow H_2O + O_2.$$

В нашем случае важно отметить, что, в конечном счете, почти весь разрушенный озон превращается в молекулярный кислород, а все примеси, включая ион гидроксила, сохраняются в мало измененном состоянии, не нарушая базовых свойств воды. Кинетику разрушения озона в воде можно представить по данным рисунка 1, на котором приведены результаты наблюдения за изменением концентрации растворенного озона во времени для особо чистой воды, дистиллированной воды и для 1% раствора очищенного и дважды перекристаллизованного хлористого натрия в особо чистой воде.

Видно, что во всех случаях озон распадается с заметной скоростью. При этом отчетливо видна разница между стабильностью озона в особо чистой воде и в других образцах. Наибольшая скорость разложения озона наблюдалась в растворах NaCl. Если оценивать скорость процесса по временам полураспада ($\tau_{½}$), то стабильность растворов выстроится в ряд: особо чистая вода > дистиллированная вода > физраствор №1 > раствор NaCl в чистой воде. Подобным образом располагаются времена полураспада: $\tau_{½}$ = 95 >32 > 20 > 15 мин. Повышенную скорость распада озона в физиологическом растворе и растворе NaCl в особо чистой воде, по-видимому, можно объяснить появлением новых реакций в дополнение к реакции с ионом гидроксила, обусловленных введением в систему хлорида натрия и сопутствующих этому продукту примесей. Для оценки возможного вклада NaCl в процесс разложения из реактивного NaCl марки осч был выращен монокристалл соли, из которого далее был приготовлен 1% раствор в особо чистой воде. Кинетика разложения озона в таком растворе представлена на рисунке 1 кривой 5. Видно, что присутствие NaCl заметно ускоряет процесс разложения озона. Анализ возможных вариантов механизма этого ускоряющего действия NaCl показывает, что наиболее вероятным является участие ионов хлора в первичной реакции превращения озона в нестабильные продукты:

$$NaCl \leftrightarrow Na^+ + Cl^- \qquad (2)$$
$$O_3 + Cl^- \leftrightarrow O_3^- + Cl^\cdot$$
$$O_3^- + H^+ \rightarrow O_2 + HO^\cdot$$
$$HO^\cdot + O_3 \rightarrow O_2 + HO_2^\cdot$$
$$Cl^\cdot + O_3 \rightarrow ClO + O_2$$
$$ClO + O_3 \rightarrow Cl^\cdot + 2O_2$$
$$Cl^\cdot + HO^\cdot \rightarrow HOCl$$
$$Cl^\cdot + HO_2^\cdot \rightarrow HCl + O_2.$$

Реакции промежуточных активных частиц, перечисленных в этой и предыдущих схемах с озоном достаточно хорошо известны из данных разложения атмосферного озона [23]. В частности, основные реакции схемы 1 составляют так называемый “водородный” цикл природного разложения озона в стратосфере [24], основные реакции схемы 2 воспроизводят “хлорный” цикл, наделавший недавно много шума в мировой прессе и приведший к резкому ограничению производства фреонов [25].

Как показывает врачебная практика, для успешного лечения тех или иных патологий с помощью растворов озона требуется точная дозировка последнего на стадии его контакта с пораженным органом [17, 26]. Это требование трудно выполнимо, так как анализ реальных концентраций озона в растворах проводится в отдалении от места его применения и требует времени, в течение которого концентрация озона в объеме раствора, предназначенного для его дальнейшего использования, заметно изменится. Эмпирические подходы к оценке дозы озона, введенной пациенту, затруднены нелинейной зависимостью скорости разложения озона от времени (см. данные рисунка 1). Для преодоления этих затруднений было предложено разбивать временную шкалу на отрезки, например 0-20 мин и 20-60 мин, в пределах которых скорость разложения аппроксимировать линейным законом с разными численными коэффициентами [19].

Однако это предложение нельзя назвать оптимальным, и широкого применения оно не получило. Наш анализ кинетики разложения озона в водных растворах различного происхождения показал, что в большинстве интересующих нас случаев брутто-процесс разложения озона подчиняется бимолекулярному закону:

$W = d[O_3]/dt = k[O_3]$[Активные частицы] (2).

Поскольку активные частицы в процессе не расходуются, интегральную форму этой зависимости можно выразить уравнением:

$[O_3]_t = [O_3]_0(1 - e^{-ct})$ (3),

где c = k[Активные частицы]. Зависимость (3) спрямляется в координатах

$\lg[O_3]_t = f(t)$ (4).

Для подтверждения этого утверждения мы обработали данные рисунка 1 в соответствии с требованиями уравнения (4). Полученные результаты представлены на рисунке 2.

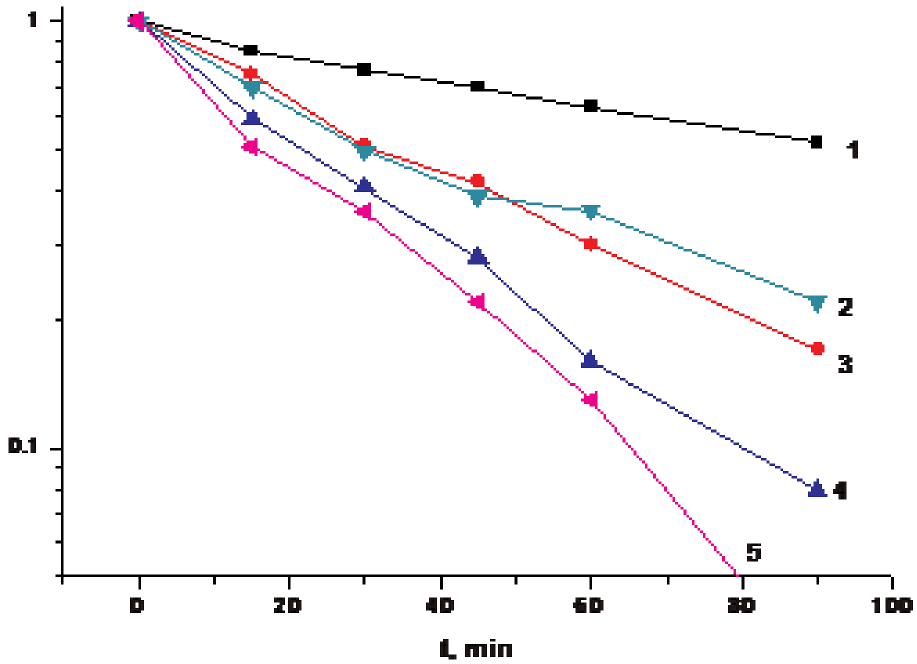

Рисунок 2.
Полулогарифмическая анаморфоза данных рисунка 1.

Видно, что экспериментальные данные, полученные в серии собственных экспериментов (линии 1, 3-5) достаточно хорошо спрямляются в координатах уравнения 4. Линия 2 построена по данным, взятым из работы [16]. Если считать излом на ней между 50 и 60 мин наблюдения случайной погрешностью, то обе оставшиеся ветви линии также имеют линейный характер. Углы наклонов прямых на рисунке отражают скорости разложения. Оценку дозы озона легко производить с использованием подобного графика во всем временном интервале, зная время между окончанием процесса насыщения раствора озоном и временем его применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ. Приведённые выше результаты позволяют перевести на количественный уровень представления об устойчивости растворов озона в физиологических растворах, основных механизмах его разложения и принципах расчета дозы озона, необходимых для эффективного лечения. Предложен механизм, объясняющий ускоренное разложение озона в физиологическом растворе за счёт инициирования этого процесса реакцией озона с ионом хлора. Показано, что экспериментальные данные хорошо описываются мономолекулярным законом и спрямляются в координатах $lg(C_t/C_0) = f(t)$. Эта линейная функция выполнялась во всем исследованном интервале концентраций, и поэтому её можно рекомендовать как пособие для учета разложения озона в ходе медицинских процедур и расчёта реальной дозы введённой больному.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rakovski S.K., Cherneva D.R., Razumovskii S.D., Zaikov G.E.* (1997) Oxidation Commun., **20**, 37-56.
2. *Viebahn-Hansler R*. (1999) The Use of Ozone in Medicine, K.F. Paul Publ, Heidelberg.
3. 17th World Congress “Ozone & Related Oxidants. Innovative & Current Technologies” (2005) Preprints, v.1-3, Strassbourg, France, 22-25.08.
4. Озон и методы эфферентной терапии в медицине. Сборник докл. (2000) Новости науки и техники, серия МЕДИЦИНА, ВИНИТИ, М.
5. *Баллюзек Ф.В., Арчба З.И., Челибанов В.П.* (2005) Озон в медицине, “Сезам-Принт”, С-Пб., с.91.
6. *Гончарук С.Ф., Касьяненко А.В., Рожков В.С., Цимпилова Т.Д.* (2004) Вестн. физиотерапии и курортологии, №5, 17-18.
7. *Щербатюк Т.Г.* (1997) Влияние озонированного физиологического раствора на про- и антиоксидантные системы опухолей животных, Дисс… канд. Н., Новгород.
8. *Кузьмина Е.И., Потехина Ю.П., Перетягин С.П., Масленников О.В.* (1998) Нижегородский медицинский журнал, №3, 37-41.
9. *Галстян Г.А., Тюпало Н.Ф., Разумовский С.Д.* (2004) Реакции озона с ароматическими и гетероароматическими соединениями, Изд. ВНУ, Луганск.
10. *Драгинский В.Л., Алексеева Л.П., Самойлович В.Г.* (2007) Озонирование в процессах очистки воды, “ДеЛи Принт”. М.
11. *Разумовский С.Д.* (1996) Журн. физической химии, **70**, 1325-1327.
12. *Разумовский С.Д., Овечкин В.С., Константинова М.Л., Заиков Г.Е.* (1979) Изв. АН СССР, с.289-293.
13. *Hoign J., Bader H., Haag W.R., Staehelin J.* (1985) Water Res., **19**, 993-1004.
14. *Hoign J., Bader H.* (1977) Vom. Vasser, **48**, 283-304.
15. *Sehested K., Cortitzen J., Holcman J., Fischer Ch.H., Hart E.J.* (1991) Environ. Sci. Tecnol., **25**, 1589-1596.

16. *Бояринов Г.А., Рябов С.В., Серова А.Н., Бояринова Л.В., Киселевич В.Е., Рахимов А.Т.* (2000) Озон и методы эфферентной терапии в медицине. Сборник докл. Новости науки и техники, серия МЕДИЦИНА, ВИНИТИ, М., с. 6-7.
17. *Schreiber M.* (2005) 17th World Congress "Ozone & Related Oxidants. Innovative & Current Technologies", Programme, Discussion on 3-rd Section, Strasbourg, France, 22-25.08.
18. *Назаров Е.И.* (2003) Материалы 1-й украинско-русской научно-практической конференции "Озон в биологии и медицине" 20-30.04, 16-19.
19. *Бояринов Г.А., Яковлев А.Ю., Симутис И.С.* (2004) Вестн. физиотерапии и курортологии №5, 17-16.
20. *Гибалов В.И., Зайцев В.Я.* (2003) Материалы 1-й украинско-русской научно-практической конференции "Озон в биологии и медицине" 20-30.04, 131.
21. *Разумовский С.Д., Ефременко Е.Н., Махлис Т.А., Сенько О.В., Быховский М.Я., Подмастерьев В.В., Варфоломеев С.Д.* (2008) Известия РАН, сер. химич., №8.
22. *Дорофеев В.С., Чупахин М.С.* (1973) Всес. Совещание по химическим и инструментальным методам анализа природных и сточных вод, тезисы докладов, ч.II, 29.10-01.11, 51-54.
23. *Перов С.А.* (1980) Современные проблемы атмосферного озона, Гидрометеоиздат, Л.
24. *Филиппов Ю.В., Вобликова В.А.* (1980) Озонный щит Земли, "Знание", 36-41.
25. *Роун Ш.* (1993) Озоновый кризис (пер. с англ), Мир, М.
26. *Конторщикова К.Н.* (1995) Биохимические основы эффективности озонотерапии // Озонотерапия в клинической медицине, М.

Поступила: 29. 10. 2008.

BRUTTO-LAW OF OZONE DECOMPOSITION IN PHYSIOLOGIC SOLUTIONS AND A METHOD OF EVALUATION OF OZONE DOSE REALLY INTRODUCED TO PAITIENTS TOGETHER WITH SOLUTION VOLUME

S.D. Razumovskii[1], M.L. Konstantinova[1], T.V. Grinevich[2], G.V. Korovina[2], V.Ya. Zaitsev[3]

[1]N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics Russian Academy of Sciences, Kosygin str., 4, Moscow, 119334 Russia; fax: (495)137 41 01; e-mail: razum@sky.chph.ras.ru
[2]N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia
[3]"Medozone" Ltd., Moscow, Russia

Ozone solutions in water and in NaCl solutions found are widely used in technology and medicine. Some times ozone employment meets difficulties due to instability of ozone in solution. The paper describes the results of study of ozone decomposition prepared using solutions in distilled water, solutions of NaCl in water, including physiologic solutions from different manufacturers. Also it was proposed the reaction mechanisms explained influence of OH^- and Cl^- ions on the decomposition rate. Experimental follow the monomolecular law and are described by a straight line in $lg(C_t/C_0) = f(t)$ coordinates. It can be used as a basis for a new method of evaluation of real ozone doze introduced to patients.

Key words: Ozone, distilled water, physiologic solution.