

# OZON U VETERINARSKOJ MEDICINI: PREGLEDNI ČLANAK

## Ozone in veterinary medicine: a review



Zobel, R., G. Juričić., M. Perak

### Sažetak

Ozon je vrlo nestabilan plin građen od tri atoma kisika u mezomeričkoj strukturi. U prirodi je slobodno prisutan u stratosferi, a uloga mu je štiti površinu zemlje od štetnog djelovanja ultraljubičastih zraka. Ozon aktivira imunski sustav, ponajprije lokalno na mjestu kontakta sa sluznicama, poticanjem proizvodnje interferona i interleukina, povećanjem razine glutation-peroksidaze, katalaze i superoksid-dismutaze, te aktivirajući neutrofile i sintezu citokina. Potvrđeno je baktericidno, fungicidno i virucidno djelovanje ozona u kontaktu sa spomenutim mikroorganizmima, a djeluje prije svega oksidacijom fosfolipida i lipoproteina stanične stijenke. Opisano je i snažno analgetsko djelovanje nakon rektalne insuflacije i aplikacije u akupunkturne točke. Zbog navedenih svojstava našao je uporabu u medicini te se rabi za liječenje raznih upalnih stanja i prevenciju postoperativnog bola. Ipak, najširu upotrebu u veterinarskoj medicini ozon je našao u liječenju upalnih stanja spolnog sustava u krava.

**Ključne riječi:** ozon, medicina, liječenje

38

### Abstract

Ozone is a highly unstable gas composed of three oxygen atoms in a mesomeric state. It is freely present in nature only in the stratosphere, where it protects the Earth's surface from ultraviolet light. Ozone activates the immune system, primarily locally on the contact surface, by activating production of interferon and interleukin, by increasing the level of glutathione peroxidase, catalase and superoxide dismutase, as well as by activating neutrophils and cytokine synthesis. Bacteria, spores, and viruses are inactivated by ozone in their contact via the process of oxygenation of phospholipid and lipoproteins within the cell membrane. The strong analgesic activity of ozone following rectal insufflation or insufflation into acupuncture points is also known. However, the most widespread use of ozone within the field of veterinary medicine is for treatment of various pathological conditions of the genital system in dairy cows.

**Key words:** ozone, medicine, therapy

### UVOD

Ozon je plin otkriven sredinom 19. stoljeća, a sastoji se od tri atoma kisika u vrlo nestabilnom, mezomeričkom obliku. Poluživot plina na temperaturi od 30 °C je 25 minuta i 140 minuta pri 0 °C (Folinsbee, 1981.). Plin je bezbojan i vrlo eksplozivan u tekućem i krutom stanju. Osnovna uloga plina u prirodi jest zaštita živih bića od vrlo štetnog utjecaja UV zraka

(DiPaoulo i sur., 2004.), a postoje izvješća o vrlo povoljnim (Bocci, 1996.; Teixeira i sur., 2013.), ali i vrlo štetnim utjecajima (Buckley i sur., 1975.; Pryor, 1992.; Elvis i Ekta, 2011.; Zimran i sur., 2000.) ozona na zdravlje ljudi i životinja. Primjena ozona ostaje i danas kontroverznom zbog njegove toksičnosti nakon ulaska u dišni sustav, a posebice kada je pomiješan s ugljikovim monoksidom (Bocci i DiPaolo, 2004.).

*Dr. sc. Robert Zobel, dr. med. vet., Goran JURČIĆ, dr. med. vet., Mladen PERAK, dr. med. vet.*

Ozon se u veterinarskoj medicini rabi dulje od 30 godina, a ima široku paletu uporabe (Altman, 2007.) i indikacija, uključujući i intravensku primjenu ozona otopljenog u fiziološkoj otopini za aplikaciju u probavni sustav, ponajprije za ispiranje crijeva u konja (Alves i sur., 2004.). Čini se da ozon djeluje i kao snažan analgetik nakon rektalne insuflacije te se može primjenjivati u kontroli i smanjivanju postoperativnog bola, primjerice nakon kastracije u kuja (Teixeira i sur., 2013.). U novije se vrijeme ozon počinje razmatrati kao sredstvo za liječenje više puerperalnih bolesnih stanja u krava, poput zaostajanja posteljice, upale maternice, urovagine, ali i za povećanje plodnosti (Đuričić i sur., 2012.a; Đuričić i sur., 2012.b; Đuričić i sur., 2014.; Zobel i sur., 2012.; Zobel, 2013.; Zobel i Tkalčić, 2013.; Zobel i Tuček, 2013.; Zobel i sur., 2014.).

Cilj rada je na jednom mjestu sabrati i prikazati podatke iz literature koja se bavi načinom djelovanja i mogućnosti uporabe ozona u liječenju i prevenciji raznih bolesnih stanja u domaćih životinja, ali i uputiti na njegovu eventualnu toksičnost pri uporabi.

## OZON U PRIRODI

Ozon se u prirodnim uvjetima proizvodi prolaskom visokog napona kroz molekulu kisika, ponajprije pražnjenjem elektriciteta prilikom oluja. U prirodi je stalno prisutan samo u stratosferi gdje ga proizvodi ultraljubičasto sunčevo zračenje, a zauzvrat štiti zemljinu površinu od njegova štetnog djelovanja. Fotokemijsko onečišćenje atmosfere tijekom posljednjih desetljeća (prije svega klorovodicima i raznim sprejevima) dovelo je do stanjenja i uništenja dijelova ozonskog zaštitnog sloja i nastanka „rupa“, ponajprije iznad Južnoga pola (Farman i sur., 1985.).

## MEHANIZAM DJELOVANJA

Ozon u organizmu povećava proizvodnju interferona i interleukina-2 koji, pak, pokreću cijelu kaskadu imunskih reakcija (Buckley i sur., 1975.; Jakab i sur., 1995.; Zimran i sur., 2000.; Bocci i DiPaolo, 2004.) te vraćaju staničnu imunost narušenu upalom (Travagli i sur., 2009.). Terapija ozonom povisuje razinu glikolize u crvenim krvnim zrnima što dovodi do porasta količine kisika otpuštenog tkivima. Osim toga, poznato je da ozon aktivira Krebsov ciklus (Bocci i Paulesu, 1990.) i stimulira proizvodnju enzima koji eliminiraju slobodne radikale te štite stanice (Johnson i sur., 1993.). Kao što je izvijestio Bocci (1996.), ozon već za nekoliko minuta inaktivira bakterije, spore i viruse *in vitro* narušavajući integritet bakterijske membrane oksidacijskim procesima fosfolipida i li-

poproteina (Sunnan, 1988.), a u gljivica inhibira rast (Korzun i sur., 2008.). Ozon prodire unutar stanice mikroorganizma, stupa u djelovanje sa strukturalno unutar citoplazme (ponajprije DNK) te im ometa umnožavanje (Jakab i sur., 1995.; Bocci, 1996.). Virucidno djelovanje ozona temelji se na oštećenju virusne ovojnice i prekidu umnožavanja virusa oksidacijskim mehanizmima (Bocci, 1996.). Unatoč izrazito snažnom dezinficirajućem djelovanju ozon ipak ne može inaktivirati bakterije i viruse smještene unutar stanice, no tada djeluje stimuliranjem imunološkog sustava, aktivirajući neutrofile i sintezu citokina (Bocci i sur., 1998.; Bocci i DiPaolo, 2004.).

Čini se da ozon djeluje stimulirajuće na metabolizam pospješujući oksigenaciju i smanjujući lokalnu upalu, najvjerojatnije povećavanjem aktivnosti superoksid-dismutaze, katalaze i glutation-peroksidaze (Hernández i sur., 1995.). Osim toga, izvjesno je da ozon aktivira fosfolipaze i sfingomijelinaze koje uzrokuju porast razine iona kalcija ( $Ca^{2+}$ ) u lokalnoj sluznici (Bocci i DiPaolo, 2004.). Baktericidna svojstva ozona temelje se i na stimulaciji fagocitoze i tvorbi vodikova peroksida ( $H_2O_2$ ) na mjestu aplikacije (Jakab i sur., 1995.). Ozon djeluje stimulirajuće na proizvodnju i aktivnost B-limfocita odgovornih za sintezu imunoglobulina, te stimulira stvaranje T-limfocita (Korzun i sur., 2008.; Johnson i sur., 1993.), a time djeluje imunomodulirajuće. Toksičnost ozona prema mikroorganizmima uz izostanak toksičnosti prema organizmu pacijenta tumači se izostankom enzimskih antioksidacijskih mehanizama u virusa, gljivica i bakterija, koji su karakteristika viših organizama (Bocci, 1996.b).

## TOKSIČNOST OZONA

Mehanizmi kojima ozon nakon udisanja djeluje toksično u plućima još uvijek nisu posve razjašnjeni (Bocci, 2006.), no Pryor i suradnici (1995.) te Valacchi i Bocci (1999.) smatraju da udahnuti ozon pokreće kaskadu toksičnih reakcija u plućima, uključujući oksidaciju bjelančevina i masnih kiselina uz nastanak slobodnih radikala na kontaktnoj površini između zračka i tkiva. Upala tkiva kao posljedica djelovanja ozona ustanovljena je u pokusima na ljudima (Koren i sur., 1989.) i životinjama (Kerhl i sur., 1987.), ali je mogućnost upalne reakcije nakon pravilne primjene ozona i višekratno opovrgnuta (Bocci i Paulesu, 1990.; Bocci, 2005.; Bocci, 2006.). Postoje ozbiljne naznake kako prisutnost ozona u plućima već nakon nekoliko sati uzrokuje nastanak upalne reakcije (Seltzer i sur., 1986.) koja se očituje infiltracijom neutrofila, pojačanom sekrecijom sluzi i pojačanom propusnošću oštećenih sluznica (Kerhl i sur., 1987.; Bromberg, 1989.).

## OZONOTERAPIJA KROZ POVIJEST

Ozon je u medicinu prvi put uveden koncem 19. stoljeća kao sredstvo za dezinfekciju vode (Staehelein i Hoigne, 1985.), a 1896. godine Nikola Tesla patentirao je prvi generator ozona i osnovao poduzeće Tesla Ozone Company za njegovu proizvodnju (Mandhare i sur., 2012.). Koncem 18. i početkom 19. stoljeća započela je primjena ozona u medicini u lokalnoj dezinfekciji, prije svega u liječenju upala slušnog kanala (Stoker, 1902.). Ipak, prvi znanstveni izvještaj o medicinskoj uporabi ozona datira iz 1888. godine (Love, 1888.), u kojemu je opisano pozitivno djelovanje ozona na uklanjanje gnojnih naslaga iz nosa i grla u djeteta oboljelog od difterije. Tijekom Prvoga svjetskog rata antibakterijska svojstva ozona već su bila poznata i primjenjivana u lokalnoj dezinfekciji rana (Sunnan, 1988.). Imunostimulirajuća i virucidna svojstva ozona iskorištena su u postupku autokemoterapije te su njemački znanstvenici 90-ih godina prošlog stoljeća izvijestili o vrlo uspješnoj borbi protiv virusa HIV-a (Carpendale i Freeberg, 1991.; Wells i sur., 1991.).

## OZONOTERAPIJA U VETERINARSKOJ MEDICINI

Akupunktura sa ubrizgavanjem ozona jedna je od mogućnosti ozonoterapije, a ako se pravilno primjenjuje, komplikacije poput potkožnih hematoma i alergijskih reakcija vrlo su rijetke (Bocci, 2005.). U slučaju neželjenih reakcija, one su najčešće posljedica reakcije ozona s plastičnim priborom, što se može izbjeći uporabom pribora otpornog na djelovanje ozona (Bocci, 2011.). Izvjesno je da ozon može

biti uporabljen za prevenciju bola. Opisano je da ozon apliciran lokalno (u akupunkturne točke na koži) i rektalno djeluje vrlo snažno kao postoperativni analgetik, gotovo jednako snažan kao mnogi široko primjenjivani analgetici u za kontrolu postoperativnog bola. Gotovo jedina negativna strana takve primjene ozona jest mogućnost pojave povraćanja tijekom opće anestezije, što se može izbjeći uporabom antiemetika (Teixeira i sur., 2013.). Ozon apliciran u kapsulu zgloba konja ublažava bol koja je posljedica osteoartritis koljenskog zgloba (McLean, 2009.) te ubrzava regeneraciju oštećene zglobne hrskavice (Bocci, 2005.). Objavljeni su relativno čvrsti dokazi da je ozon vrlo učinkovit u liječenju artifično izazvanog peritonitisa u pasa (Johnson i sur., 1993.) i oštećenih kralježaka u konja (D'Erme i sur., 1998.).

Objavljeni su izvještaji o vrlo povoljnom učinku ozonskih pripravaka u liječenju upale dojke u žena kao i vimena u mliječnim krava i koza pri čemu je pripravak ozona insuliran u oboljelu dojku, sisu ili četvrt (Ogata i Nagahata, 2000.; Liu i sur., 2011.; Ioffe i Chernova, 2013.). Čini se da je učinak čistog plina bez nosača čak i bolji u liječenju mastitisa od gotovih pripravaka s nosačima. Očito je da se čisti plin odlično raspoređuje u mliječnoj cisterni i alveolama mliječne žlijezde, a do poboljšanja zdravstvenog stanja dolazi već za 3 do 6 sati (Buckley i sur., 1975.; Mehlman i Borek 1987.; Ogata i Nagahata 2000.; Ohtsuka i sur., 2006.).

U veterinarskoj je medicini ozon ipak najčešće primjenjivan intrauterino u prevenciji i liječenju nekoliko stanja smanjene plodnosti. Pritom je u svim izvještajima korišten pjenoviti pripravak ozona (Riger spray®, Novagen, Parenzana, Italija), a samo

Tablica 1. Kronološki pregled uporabe ozona u medicini i veterinarskoj medicini

Godina	Upotreba ozona
1987.	apscesi, akne, alergije, nekroza, gangrena, cistitis, osteomijelitis, stomatitis, otvorene rane, cijeljenje rana, flebitis, Parkinsonova bolest,
1988.	herpes, AIDS, gripa, opekline, stafilokokne i gljivične infekcije, hemoroidi i analne infekcije, rak želuca, ekcemi
1989.	otkriven utjecaj na tumorske stanice – počinje se primjenjivati u liječenju više vrsta novotvorina; otkriven utjecaj na imunostani sustav – počinje se rabiti kao imunostimulator
1990.	ozonirana se krv počinje rabiti u borbi protiv virusa, a ustanovljeno je da ubrzava sintezu i otpuštanje limfokina
1991.	ustanovljeno da inaktivira spore
1992.	počinje se primjenjivati u rinoplastici jer je smanjen broj komplikacija i ubrzana sanacija ozljeda

u jednom izvještaju (Đuričić i sur., 2012.) korištena su zrnca za intrauterinu primjenu ozona (Ripromed Ovuli®, Novagen, Parenzana, Italija). Đuričić i suradnici (2012.) i Zobel i suradnici (2014.) izvijestili su o vrlo povoljnim učincima preventivne intrauterine aplikacije pripravka ozona tijekom ranog puerperija uz posljedično povećanje plodnosti u mliječnih krava. Đuričić i suradnici (2012.a), Zobel i Tuček (2013.) i Zobel i Tkalcic (2013.) izvijestili su o pozitivnom učinku ozona na stanje zaostale posteljice u krava, ali i u terapiji endometritisa (Đuričić i sur., 2012.; Zobel i Tuček, 2013.; Zobel, 2013.) pri čemu je učinkovitost ozonskog pripravka apliciranog u maternicu bila znatno bolja u odnosu na ostale pripravke registrirane za liječenje tih stanja. Osim toga, zabilježen je pozitivan učinak intrauterine i intravaginalne aplikacije ozonirane pjene na povećanje plodnosti u krava s dijagnozom urovagine pri čemu je plodnost krava s dijagnozom blagog do srednjeg stupnja urovagine bila gotovo jednaka neliječenim i zdravim kravama (Zobel i sur., 2012.; Zobel i Tuček 2013.). Niti u jednom od citiranih radova nisu navedeni negativni efekti intrauterine i/ili intravaginalne primjene ozona u krava. Vrlo važne prednosti ozona pred antibiotskim pripravcima za intrauterinu, intramamarnu ili parenteralnu primjenu jesu: a) nepostojanje karence za mlijeko i/ili meso te znatno smanjivanje troškova liječenja životinja i b) nepostojanje rezistencije mikroorganizama na ozonske pripravke.

## LITERATURA

- ALTMAN, N. (2007): *The Oxygen Prescription: The Miracle of Oxidative Therapies.* (ALTMAN, N. Ed.). Healing Arts Press, Rochester, Vermont, USA.
- ALVES, G. E. S., J. M. G. ABREU, J. D. RIBEIRO FILHO, L. A. L. MUZZI, H. P. OLIVEIRA, R. J., TANNUS, T. BUCHANAN (2004): Efeitos do ozônio nas lesões de reperfusão do jejuno em equinos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 56, 433-437.
- BOCCI, V. A. (1996): Ozone as bioregulator: pharmacology and toxicology of ozone therapy today. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 10, 31-53.
- BOCCI, V. A. (1996b): Biological and clinical effects of ozone: Has ozone therapy a future in medicine? *Br. J. Biomed. Sci.* 56, 270-279.
- BOCCI, V. (2005): *Ozone: A New Medical Drug.* BOCCI, V. A. (Ed.). Dordrecht, The Netherlands, Springer.
- BOCCI, V. (2011): *Ozone: A New Approach to the New Medical Drug.* Springer, London, UK.
- BOCCI, V. A. (2006): *Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art.* *Arch. med. Res.* 37, 425-435.
- BOCCI V. A., N. DiPAOLO (2004): Oxygenation-ozonation of blood during extracorporeal circulation (EBOO). III. A new medical approach, ozone. *Science* 26, 195-205.
- BOCCI, V. A., L. PAULESU (1990): Studies on the biological effects of ozone: Induction of interferon on human leucocytes. *Haematologica* 75, 510-515.
- BUCKLEY, R. D., J. D. HACKNEY, K. CLARK, C. POSIN (1975): Ozone and human blood. *Arch. Environ. Health* 30, 40-43.
- BROMBERG (1989): Ozone-induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139, 407-415.
- CARPENDALE, M. T., J. K. FREEBERG (1991): Ozone inactivates HIV at noncytotoxic concentrations. *Antiviral Res.* 16, 281-292.
- D'ERME, M., A. SCARCHILLI, A. M. ARTALE (1998): Ozone therapy in lumbar sciatic pain. *Radiol. Med.* 95, 21-24.
- DiPAOLO, N., I. V. BOCC, I. E. GAGGIOT (2004): Ozone therapy editorial review. *Int. J. Artificial Organs* 27, 168-175.
- DJURICIC, D., S. VINCE, M. ABLONDI, T. DOBRANIC, M. SAMARDZIJA (2012): Effect of preventive intrauterine ozone application on reproductive efficiency in Holstein cows. *Reprod. Dom. Anim.* 47, 87-91.
- DJURICIC, D., S. VINCE, M. ABLONDI, T. DOBRANIC, M. SAMARDZIJA (2012a): Intrauterine ozone treatment of retained fetal membrane in Simmental cows. *Anim. Reprod. Sci.* 134, 119-124.
- ĐURIČIĆ, D., M. LIPAR, M. SAMARDŽIJA (2014): Ozone treatment of metritis and endometritis in Holstein cows. *Veterinarski arhiv* 2, 103-110.
- FARMAN, J., B. GARDINER, J. SHANKLIN (1985): Large losses of total Ozone in Antarctica reveal seasonal Cl<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> interaction. *Nature* 315, 207.
- FOLINSBEE, L. J. (1981): Effects of ozone exposure on lung function in man. *Rev. Environ. Health.* 3, 211-240.
- HERNÁNDEZ, F., S. MENÉNDEZ, R. WONG (1995): Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. *Free Radical Biol. Med.* 19, 115-119.
- JAKAB, G. J., E. W. SPANNHAKE, B. J. CANNING, S. R. KLEEBERGER M. I., GILMOUR (1995): The effects of ozone on immune function. *Environ. Health. Perspect.* 103, 77-89.
- JOHNSON, A. S., J. J. FERRARA, S. M. STEINBERG (1993): Irrigation of the abdominal cavity in the



- treatment of experimentally induced microbial peritonitis: efficacy of ozonated saline. *Am. Surg. J.* 59, 297-303.
- KERHL, H. R., L. M. VINCENT, R. J. KOWALSKY, D. J. HORTSMAN, J. J. O'NEIL, W. H. McCARTNEY, P. A. BROMBERG (1987): Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans. *Ann. Rev. Respir. Dis.* 135, 1174-1180.
  - IOFFE, I. R., N. V. CHERNOVA (2013): Efficacy of application of radiofrequency scalpel and ozono-ultrasound method in dynamics of planimetric indices of the wound course process in the patients, suffering an acute purulent lactation mastitis. *Klin. Khir.* 2, 50-52 (na ruskom).
  - KOREN, H. S., R. B. DEVHN, D. E GRAHAM, R. MANN., M. P. McGEE, D. H. HORSTMAN, W. J. KOZUMBO, S. BECKER, D. E. HOUSE, W. F. McDONNELL, P. A.
  - KORZUN, W., J. HALL, R. SAUER (2008): The effect of ozone on common environmental fungi. *Clin. Lab. Sci.* 21, 107-111.
  - Liu, J., Z. Wang, Z. Xie, W. Ma (2011): A Therapeutic Effect of Ozonated Oil on Bovine Mastitis. Dostupno na: <http://nhjy.hzau.edu.cn/kech/synkx/dong/1lun/1/12.pdf>. Pristupljeno: 02. siječanj 2014.
  - LOVE, I. N. (1988): Is there a new future in the treatment of Dyphteria? *J. Am. Med. Assoc.* 3, 14-19.
  - McLEAN, L. (2009): The miracle of ozone therapy. Available from: <http://www.zeusinfoservice.com/Articles/TheMiracleofOzoneTherapy.pdf>. [pristupljeno: lipanj 2010. ]
  - MEHLMAN, M. A., C. BOREK (1987): Toxicity and biochemical mechanisms of ozone. *Environ. Res.* 42, 36-53.
  - OGATA, A., H. NAGAHATA (2000) Intramammary application of ozone therapy to acute clinical mastitis in dairy cows. *J. Vet. Med. Sci.* 62, 681-686.
  - OHTSUKA, H., A. OGATA, N. TERASAKI, M. KOIWA, S. KAWAMURA (2006): Changes in leukocyte population after ozonated hemoadministration in cows with inflammatory diseases. *J. Vet. Med. Sci.* 68, 175-178.
  - PRYOR, W. A, G. L. SQUADRITO, M. FRIEDMAN (1995): Friedman The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. *Free Radic. Biol. Med.* 19, 935-941.
  - SELTZER, J., B. G. BIGBY, M. STULBARG, M. J. HOLTZMAN, J. A. NADEL, I. F. IJEKI, G. D. LEIKAUF, E. J. GOETZL, H. A. BOUSHEY (1986): Ox-induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J. Appl. Physiol.* 60, 1321-1326.
  - SUNNEN, G. V. (1988): Ozone in medicine: Overview and future directions. *J. Adv. Med.* 1, 159-174.
  - MANDHARE, N. N., D. M. JAGDALE, P. L. GAIKWAD, P. S. GANDHI, V. J. KADAM (2012): Miracle of ozone therapy as an alternative medicine. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* 2, 63-71.
  - STAEHELIN, J., J. HOIGNE (1985): Decomposition of ozone in water in the presence of organic solutes acting as promoters and inhibitors of radical chain reactions. *Environ. Sci. Technol.* 19, 1206-1213.
  - STOKER, G. (1902): Ozone in chronic middle ear deafness. *Lancet* 160, 1187-1188.
  - TEIXEIRA L.R., S.P.L. LUNA, M.O. TAFFAREL, A.F.M. LIMA, N.R. SOUSA, J.G.F. JOAQUIM, P.M.C. FREITAS (2013): Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Vet. J.* 197, 794-799.
  - VALACCHI, G., V. A. BOCCI (1999): Studies on the biological effects of ozone: 10: Release of factors from ozonated human platelets. *Mediat. Inflamm.* 8, 205-209.
  - WELLS, K. H., J. LATINO, J. GAVALCHIN, B. J. POIESZ (1991): Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 by ozone in vitro. *Blood* 78, 1882- 1890.
  - ZIMRAN, A., G. WASSER, L. FORMAN, T. GELBART, E. BEUTLER (2000): Effect of ozone on red blood cell enzymes and intermediates. *Acta Haematol.* 102, 148-152.
  - ZOBEL, R. (2013): Endometritis in Simmental cows: incidence, causes, and therapy options. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 37, 134-140.
  - ZOBEL, R., R. MARTINEC, D. IVANOVIĆ, N. ROŠIĆ, Z. STANČIĆ, I. ŽERJAVIĆ, B. FLAJSIG, H. PLAVEC, O. SMOLEC (2014): Intrauterine ozone administration for improving fertility rate in Intrauterine ozone administration for improving fertility rate in Simmental cattle. *Veterinarski arhiv* 84, 1-8.
  - ZOBEL, R., S. TKALCIC (2013): Efficacy of ozone and other treatment modalities for retained placenta in dairy cows. *Reprod. Domest. Anim.* 48, 121-125.
  - ZOBEL, R., S. TKALCIC, I. STOKOVIC, I. PIPAL, V. BUIC (2012): Efficacy of Ozone as a Novel Treatment Option for Urovagina in Dairy Cows. *Reprod. Domest. Anim.* 47, 293-298.
  - ZOBEL, R., Z. TUČEK (2013): Poglavlje VI. Ozone as a Novel Treatment Modality for Urovagina, Endometritis and Retained Placenta in Cattle. U: *Cattle: Domestication, Diseases and the Environment*. Nova Publisher, (GEORGE LIU, Ed), New York, USA, str. 109-114.