

Effets de l'ozone troposphérique sur l'appareil respiratoire chez l'homme

Respiratory Health Effects of Tropospheric Ozone in Humans

Jean-Jacques HOSSELET (*) et Jean BIGNON (**)

RÉSUMÉ

Un nombre croissant d'études épidémiologiques réalisées dans les grandes villes des pays industrialisés comme Paris, New York, Los Angeles et Mexico démontre le rôle néfaste de l'ozone, associé aux facteurs climatiques et aux autres polluants particulaires ou gazeux, sur la morbidité et la mortalité en général et sur la fonction des voies aériennes en particulier. Les enfants et sujets présentant une affection bronchopulmonaire présentent une plus grande susceptibilité à l'action de l'ozone. De plus, l'ozone pourrait favoriser le développement d'affections allergiques et contribuer à l'augmentation de la prévalence et de la sévérité de la maladie asthmatique allergique. Des études contrôlées en laboratoire permettent de mieux préciser les mécanismes physiopathologiques de l'action de l'ozone. Des études sont menées pour développer des marqueurs biologiques d'exposition et/ou de susceptibilité individuelle à l'ozone. Ces données doivent conduire à la prise de mesures préventives pour limiter la production d'ozone et des autres polluants, mais aussi à mieux protéger les populations à risque.

ABSTRACT

Ozone constitutes a major air pollutant in industrialized countries and may contribute with others pollutants to deterioration of airway function and to the potentialisation of the allergic response in susceptible populations.

Effects of ozone lung function have been shown consistently both in laboratory and field studies. A potentialisation between pollutants and ozone is demonstrated in controlled chamber exposure experiments. The effects of ozone at ambient concentrations induces also a inflammatory response of the upper airways in normal subjects. Ozone have been shown to induce inflammatory responses in multiple animal species but the effect in humans has been less studied, due in part to the difficulty in obtaining samples for analysis. For this reasons, studies are in progress in order to develop biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans are as inexpensive tools for the acute inflammatory effect of ozone and therefore monitoring those effects in the lung.

Introduction

Les mécanismes impliqués dans les effets délétères de l'ozone sur les voies respiratoires de l'homme semblent d'une grande complexité du fait des synergies d'action avec les autres polluants et de la susceptibilité individuelle et bien des pathologies sous-jacentes. Des revues générales tentent régulièrement de faire le point sur l'ensemble des

études des effets de la pollution oxydante chez l'animal [4] ou chez l'homme [1, 2, 3]. Nous nous proposons ici d'effectuer une synthèse des résultats récents sur les données expérimentales et épidémiologiques des effets de l'ozone sur l'appareil respiratoire chez l'homme.

A. Méthodes d'étude

1. Exposition contrôlée de volontaires

L'exposition contrôlée de volontaires asthmatiques comparés à des sujets sains à différentes concentrations de gaz polluants et pour différents niveaux d'exercice est une méthode excellente pour tester les concentrations réalistes auxquelles sont exposés les citoyens, et pour voir comment

(*) Docteur Jean-Jacques Hosselet, Chef de Clinique, Clinique de Pathologie Respiratoire et Environnement, Unité INSERM 139, 94010 Créteil.

(**) Professeur Jean Bignon, Clinique de Pathologie Respiratoire et Environnement, Unité INSERM 139, 94010 Créteil.

réagissent à l'ozone les sujets aux poumons fragilisés par un état morbide comme l'asthme ou la bronchite chronique obstructive. De telles études, réalisées également chez des enfants et des adolescents, ont objectivé l'extrême sensibilité des asthmatiques à l'ozone pour des concentrations correspondant à des pics de pollution observés dans certaines villes européennes (180 ppb), avec chez des asthmatiques allergiques un abaissement du seuil de réactivité bronchique aux allergènes spécifiques pour des concentrations de 120 ppb d'ozone (*). L'inconvénient de ces études c'est l'absence de prise en compte des facteurs associés pouvant potentialiser les effets délétères du polluant étudié et qu'elles ne tiennent pas compte du continuum d'exposition des sujets en milieu urbain.

2. Etudes épidémiologiques

Les études épidémiologiques en milieu urbain sont difficiles à réaliser et à interpréter, car la pollution oxydante est le plus souvent associée à d'autres polluants, notamment à la pollution acido-particulaire en rapport avec les émissions de dioxyde de soufre et d'ions H⁺ et à l'émission de particules solides (sulfates et autres poussières industrielles). Il est difficile de faire la part respective sur la santé entre les différents polluants d'autant plus qu'il existe indéniablement des effets combinés soit additifs soit synergiques.

Les études qui ont essayé de corréliser les pics de pollution avec les événements morbides chez des adultes et surtout chez des enfants et adolescents ont constaté que les asthmatiques représentaient la pollution la plus sensible à des concentrations d'ozone supérieures à 100-120 ppb. A l'occasion de pics de pollution de cet ordre, on a constaté une demande accrue d'assistance médicale d'urgence (admission à l'hôpital ou visite à domicile) ou une augmentation de la consommation de médicaments chez les asthmatiques [6, 7]. Ceci peut survenir même pour des concentrations relativement faibles d'ozone, en cas de synergie avec d'autres polluants, notamment particuliers. Par ailleurs, des études réalisées aux USA dans des camps de vacances d'enfants et d'adolescents dans des régions à fort ensoleillement comme Los Angeles, mais aussi New York [10, 9] ont montré une aggravation indiscutable de la fonction respiratoire chez des sujets asthmatiques et ceci pour des concentrations d'ozone de l'ordre de 100 ppb [10]. De même dans la ville de Mexico, où les concentrations horaires d'ozone sont en moyenne de 182 ppb, des altérations de la fonction respiratoire, incluant la diminution du Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) et du Débit Expiratoire Moyen (DEB 25-75 %) ont été observées chez des enfants. Par ailleurs, les enfants présentant des antécédents d'exposition au tabagisme passif ou

d'hypersécrétion bronchique étaient plus sensibles aux polluants [11].

Ces études montrent également chez des sujets ne présentant ni atopie, ni affections bronchopulmonaires, une détérioration significative du VEMS alors que les concentrations n'excédaient pas 120 ppb [12]. De plus, la même équipe a montré que les effets observés chez l'homme, après une exposition unique ou sur plusieurs jours, étaient toujours plus importants que ceux obtenus en laboratoire pour des concentrations identiques. Les auteurs concluaient que les raisons expliquant les différences pouvaient être une exposition plus longue, la potentialisation par d'autres polluants et/ou la persistance des effets d'un jour sur l'autre. Ces données montrent bien les limites des études en chambres d'exposition qui sous-estiment certains effets de l'ozone en situation réaliste.

B. Mécanismes impliqués dans la toxicité de l'ozone

1. Données physico-chimiques

La toxicité de l'ozone est directement liée à l'instabilité de ce gaz, responsable de sa grande réactivité avec de nombreuses molécules organiques ou biologiques. En effet, l'ozone présente trois électrons non paires qui confèrent un grand pouvoir oxydant. Il peut agir par oxydation des groupements sulfhydriques et des acides aminés des enzymes et autres protéines ou par oxydation des acides gras polyinsaturés constituant les membranes cellulaires en peroxydes. De plus, du fait de sa faible solubilité dans l'eau, il possède la propriété de pénétrer jusque dans le poumon profond. Ceci explique que l'ozone, même pour des concentrations relativement faibles (80 à 100 ppb), soit capable d'endommager les cellules des voies aériennes distales et des alvéoles et d'interagir avec certains récepteurs et certaines molécules protéiques, comme l'ont montré de nombreuses études, aussi bien chez l'animal que chez l'homme [13].

2. Synergie d'action entre ozone et autres polluants

De nombreuses études animales, qui ont fait l'objet d'une revue exhaustive par P. CHITANO et collaborateurs [4], ont montré la réalité des effets synergiques ou additifs de l'ozone avec d'autres polluants atmosphériques. Ainsi, un effet synergique a été démontré après exposition simultanée de NO₂ et d'ozone vis-à-vis de l'inflammation bronchopulmonaire, de la peroxydation des phospholipides membranaires et de la mortalité par infection expérimentale. De plus ces effets délétères sont eux-mêmes potentialisés par des aérosols acides [4]. Chez l'homme, les études étudiant les effets de potentialisation sont de plus en plus nombreuses. Ainsi, a-t-on observé un effet potentialisateur de l'ozone pour les effets induits par le dioxyde de soufre dans une population d'adolescents asthmatiques [14].

(*) Facteur de conversion : 1 ppb = 2 µg/m³.

3. Ozone et exercice physique

Les effets de l'ozone sont dose-dépendants, et augmentent proportionnellement à la quantité inhalée, comme en témoignent les effets de l'exercice qui augmentent le volume courant, accroissant la dose d'ozone inhalée [16, 17]. Ceci explique que les enfants puissent être plus sensibles que les adultes pour une concentration identique d'ozone.

Avec des exercices légers, l'exposition à 300 ppb et au-delà provoque toux, irritation rétrosternale ainsi qu'une réduction du VEMS en 1 à 2 h [21]. Il s'agit de concentrations observées de temps à autre à Los Angeles, elles sont plus rares dans les pays du nord de l'Europe.

Pour des concentrations de 200-250 ppb, l'ozone n'a pas d'effet excepté pour une catégorie d'asthmatiques très sensibles [15].

Pour des exercices intenses, l'irritation survient à des concentrations inférieures de l'ordre de 200 ppb en 1 à 2 h [16, 17]. FOLINSBEE et coll. [17] ont exposé des cyclistes entraînés à 210 ppb d'O₃ pendant 1 heure à des efforts intenses. Ils ont noté une chute significative du VEMS avec symptômes d'irritation trachéale et sensation de compression thoracique. Les autres symptômes rapportés avec l'ozone sont douleurs rétrosternales, toux, sifflements, douleur à l'inspiration profonde, dyspnée et malaise général. SCHIEGLE et ADAMS [18] trouvent des résultats similaires sur 10 coureurs de longue distance pendant des exercices intenses. Les performances athlétiques peuvent être diminuées sous l'effet de l'ozone chez des sportifs de compétition [18].

3. Durée d'exposition

La plupart des études chez des volontaires sains ont exposé les sujets pendant des périodes inférieures à 2 heures. Mais des études sur une plus longue durée chez des sujets normaux ont montré des effets similaires, c'est-à-dire réduction de VEMS et augmentation de l'HRB (Hyperréactivité Bronchique) mais pour des concentrations plus faibles (120 ppb) [19]. Les effets respiratoires se développent plus lentement qu'avec le SO₂ et persistent plus longtemps, jusqu'à 18 h après une exposition de 70 minutes [20].

4. Ozone et population à risque

4.1. Enfants

Une étude récente a démontré que l'exposition d'enfants à l'ozone pendant 14 jours à des concentrations journalières supérieures à 180 µg/m³ mesurée dans l'atmosphère en Autriche était associée à une inflammation nasale [22]. Les enfants apparaissent plus sensibles que les adultes pour une concentration identique d'ozone, du fait de l'hyperventilation relative qui augmente la dose totale reçue d'ozone [16, 20]. Ces différences ont

été démontrées dans des études contrôlées sur 290 patients masculins de 18 à 32 ans exposés à des doses de 0,0 à 400 ppb d'ozone. Les sujets âgés présentaient une moindre sensibilité à l'ozone [23]. Ainsi, l'âge est-il considéré comme le meilleur marqueur de sensibilité à l'ozone. Il serait intéressant de réaliser des études visant à rechercher le rôle possible de l'exposition à la pollution photooxydante dans l'enfance à l'origine de la fréquence des affections respiratoires à l'âge adulte.

4.2. Sujets présentant une affection respiratoire préexistante

Les altérations cellulaires de l'ozone induisent une réaction inflammatoire tout au long des voies aériennes [24] susceptible de majorer les altérations des grandes fonctions respiratoires de patients présentant une pathologie préexistante. Plusieurs études ont montré une relation entre l'inhalation d'ozone dans des conditions contrôlées et des affections respiratoires, caractérisée par une diminution du VEMS et de la CVF et une augmentation de l'HRB.

• Affection respiratoire non allergique et ozone

Des études épidémiologiques suggèrent que les sujets présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont plus sensibles à l'ozone que les sujets sains [25]. Des patients présentant une bronchite chronique obstructive (VEMS/CVF < 58 %) présente une diminution significative de la saturation de 0,48 % (p < 0,008) après 2 heures d'exposition à l'ozone pendant 2 heures par comparaison à une exposition à l'air [26] sans altération notable des autres paramètres fonctionnels respiratoires.

• Hyperréactivité bronchique non spécifique (HRB) et ozone

Les effets de l'ozone sur l'HRB non spécifique induite par la métacholine ou l'histamine, caractéristique majeure de l'asthme, ont été l'objet d'un intérêt croissant [27, 28]. L'inhalation d'ozone entraîne une augmentation d'HRB tant chez l'homme que dans un bon nombre d'espèces animales [4]. Il a été démontré que si l'inhalation de courte durée de 200 à 300 ppb d'ozone par certains adultes sains peut être responsable, surtout après exercice, d'une hyperréactivité bronchique (HRB) provoquée par métacholine ou histamine, ceci était plus évident chez les asthmatiques [28]. A dose plus faible, l'exposition à 120 ppb d'ozone pendant 6 h induit une augmentation de 120 % d'HRB à la métacholine [19]. Les mécanismes étiopathogéniques sont encore inconnus de même que ceux qui induisent la chute du VEMS ou de la CVF. Quoiqu'il en soit, il est probable qu'ils découlent de l'agression tissulaire et par suite de la réponse inflammatoire provoquées par l'ozone sur le tissu pulmonaire. L'ozone est un composé chimique hautement réactif provoquant une réponse inflammatoire dans les voies aériennes de nombreuses espèces animales et chez l'homme avec un recru-

tement de polynucléaires neutrophiles en libération de médiateurs pro-inflammatoires dans le liquide de LBA [29, 30, 31]. Cette inflammation est encore apparente 18 h après exposition à 80 ppb d'ozone pendant 6 h chez des adultes mâles non fumeurs réalisant un exercice modéré [32]. Chez des individus atopiques, l'ozone a provoqué une éosinophilie marquée dans les sécrétions nasales [33]. Ce type de réponses doit être responsable de l'HRB non spécifique observée après exposition à l'ozone à des concentrations réalistes.

• **Affection allergique et ozone**

Ozone et asthme

Récemment, MOLFINO *et al.* [35], ont montré une synergie entre ozone et allergènes à l'origine de l'HRB chez 7 asthmatiques présentant des crises saisonnières et des tests cutanés positifs vis-à-vis des pneumallergènes. La dose de métacholine nécessaire pour provoquer une chute du VEMS de 15 % (PC₁₅) était moindre quand la provocation allergénique par inhalation était précédée d'une exposition à 120 ppb d'ozone pendant 1 h. Ainsi, des concentrations faibles d'ozone, identiques à celles observées dans certains environnements, sont capables d'augmenter la réactivité bronchique allergénique dans les asthmes allergiques et peut-être déclencher des crises sévères chez certains asthmatiques. Par contre, BASCOM *et al.* [33], n'ont pas trouvé un tel effet synergique chez 12 sujets avec une histoire de rhinite allergique, après l'inhalation pendant 4 h de concentrations beaucoup plus élevées d'ozone (500 ppb). Ainsi, pour la maladie asthmatique l'ozone semble agir à plusieurs niveaux : non seulement il est capable d'augmenter l'inflammation bronchique mais d'induire aussi une augmentation de l'hyper-réactivité bronchique non spécifique et peut également modifier la réponse immuno-allergique (WARDLAW).

Ozone et voies aériennes supérieures

Chez l'homme qui respire par le nez, la muqueuse nasale est un site privilégié d'action des polluants atmosphériques. Ainsi, il a été démontré que l'ozone provoquait une réaction inflammatoire nasale et pouvait contribuer à l'aggravation d'une rhinite préexistante [22]. Cette inflammation nasale reflète assez bien ce qui se passe dans le poumon profond [24].

5. *Ozone et tolérance individuelle inductible*

L'organisme dispose d'un armement biologique antioxydant complexe associant des systèmes enzymatiques et diverses molécules (glutathion, métalloprotéinase, superoxyde dismutase, vitamine C, sélénium...) capables de neutraliser les radicaux libres de l'oxygène. Cet équipement varie avec les individus en fonction de facteurs personnels assez mal connus (âge, génétique) et de facteurs exogènes (alimentation) ou environne-

mentaux. Ainsi, est-il capable de se renforcer à la suite d'expositions répétées aux oxydants, permettant chez certains sujets un semblant d'adaptation ou de résistance aux oxydants. En effet, il a été démontré que les résidents à Los Angeles présentaient une résistance supérieure aux effets de l'inhalation de 40 ppb d'ozone par rapport à ceux de Montréal [21]. FARREL *et coll.* exposent 14 volontaires sains à 400 ppb d'ozone pour 3 h sur 5 jours consécutifs [40]. Des altérations significatives du VEMS sont observées après exposition du 1^{er} au 3^e jour mais sans différence significative pour les 4 et 5 jours. LINN *et coll.* ont observé le même effet sur 10 à 11 sujets sains mais remarquaient que la réponse adaptative diminuait au bout du 4^e jour après la dernière exposition et les sujets étaient totalement sensibles à l'ozone après une semaine [16]. Enfin, une étude récente montrait que les phénomènes d'adaptation différaient en fonction du paramètre étudié. Ainsi, l'exposition répétée à 120 ppb pendant 5 jours, il est observé une moindre diminution du VEMS à partir du deuxième jour alors que l'augmentation de réactivité bronchique persistait sur les cinq d'exposition [41]. Ceci suggère que l'adaptation est de peu d'importance dans les mécanismes de protection à l'égard à l'ozone et des polluants oxydants en général puisqu'elle ne peut se développer que progressivement et peut disparaître rapidement. Chez le rat, bien qu'il existe des mécanismes d'adaptation physiologique apparemment plus puissants, il se constitue une réponse inflammatoire progressive [42].

6. *Développement de marqueurs biologiques d'exposition à l'ozone*

Récemment, il est apparu important pour les épidémiologistes de développer des marqueurs biologiques d'exposition aux polluants afin de mesurer objectivement le degré d'agression de la pollution oxydante par des analyses simples, fiables et peu agressives. L'étude de l'inflammation nasale a été proposée pour étudier le retentissement de l'exposition à l'ozone sur les voies aériennes. En effet, les auteurs ont démontré une corrélation significative entre l'inflammation détectée par le lavage nasal et celui observé dans le lavage bronchoalvéolaire [39].

Conclusions

Les limites des études épidémiologiques justifient le recours à l'exposition contrôlée de volontaires qui permettent de tester les effets physiologiques et/ou biologiques de différentes concentrations de gaz polluants isolément ou en association et pour différents niveaux d'exercice. Elle autorise de comparer sujets sains et certains groupes de sujets malades, ce qui permet d'étudier les modalités réactionnelles de sujets aux poumons fragilisés (asthme, allergie ou bronchite chronique obstructive).

L'ensemble de ces études conforte l'impression générale que des concentrations d'ozone supérieures à 100 ppb représentent une menace pour la santé respiratoire et conduisent à se poser des questions sur le rôle possible de la pollution oxydante à l'origine de l'augmentation de fréquence et de gravité de l'asthme. Sur la base des connaissances actuelles, les effets néfastes sur la santé ne concernent pas uniquement les expositions de courte durée (entre 1 à 2 heures) à des concentrations élevées. Une attention particulière doit porter également, à la fois sur les effets possibles des fluctuations journalières, très caractéristiques de la pollution par l'ozone et sur des concentrations moyennement élevées pendant une longue durée à la faveur de conditions climatiques prolongées. De plus, les synergies avec d'autres polluants gazeux ou particulaires, bien que difficilement analysables, viennent encore augmenter les risques pour l'appareil respiratoire.

L'établissement de Valeurs Guides est régulièrement réactualisé en fonction des résultats des études expérimentales et épidémiologiques sur la toxicité de l'ozone [3]. En effet, il est indispensable de définir des valeurs maximales de la pollution photo-oxydante selon le temps d'exposition mais aussi selon les susceptibilités individuelles, les pathologies sous-jacentes, l'âge et l'activité physique potentielle des individus exposés. Les réglementations pour l'Europe et les USA ont été données dans un précédent article de Pollution Atmosphérique [3].

Bibliographie

- [1] BIGNON J. La pollution oxydante. Effets sur la santé. *Pollution Atmos.*, 1988, 120, 378-388.
- [2] BIGNON J. Effets sur la santé respiratoire de l'homme du dioxyde d'azote, de l'ozone et d'autres polluants oxydants de l'atmosphère. *Pollution Atmos.*, 1990, oct.-déc., 431-440.
- [3] BIGNON J., ZMIROU D., BROCHARD P. Effets respiratoires de l'ozone chez l'homme. *Pollution Atmos.*, 1994, jan.-mar., 45-54.
- [4] CHITANO P., HOSSELET J.-J., FABBRI L.M. Effect of oxidant air pollutants on respiratory system : insights from experimental animal research. *Eur. Respir. J.* (soumis le 22.04.94).
- [5] MARZIN C., LE MOULLEC Y., ANCELLE T., JUHEL J., FESTY B., PRETET S. Asthme, pollution atmosphérique et météorologie. *Rev. Mal. Respir.*, 1993, 10, 229-35.
- [6] BATES D.V., SIZTO R. Air pollution and hospital admissions : the search for the causative agent. *Environ. Health. Perspect.*, 1989, 79, 69-72.
- [7] KINNEY P.L., OZKAYNAK H. Associations of daily mortality and air pollution in Los Angeles county. *Environ. Res.*, 1991, 54, 99-120.
- [8] SPEKTOR D.M., LIPPMAN M., LIOY P.J., THURSTON G.D., CITAK K., JAMES D.J., BOCK N., SPEIZER F.E., HAYES C. Effects of ambient ozone on respiratory function in active normal children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 137, 313-320.
- [9] HIGGINS I.T.T., D'ARCY J.B., GIBBONS D.I., AVOL E.L., CROSS K.B. Effect of exposure to ambient ozone on ventilatory lung function in children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141, 1136-1146.
- [10] SPEKTOR D.M., LIPPMAN M., THURSTON G.D., LIOY P.J., STECKO J., O'CONNOR G., GARSHICK E., SPEIZER F.E., HAYES C. Effects of ambient ozone on respiratory function in healthy adults exercising outdoors. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 138, 821-828.
- [11] CASTILLEJOS M., GOLD D.R., DOCKERY D., TORTESON T., BAUM T., SPEIZER F.E. Effects of ambient ozone on respiratory function and symptoms in Mexico city schoolchildren. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1962, 145, 276-282.
- [12] SPEKTOR D.M., THURSTON G.D., MAO J., HE D., HAYES C., LIPPMAN M. Effects of Singleday and Multiday Ozone Exposures on Respiratory Function in Active Normal Children. *Environ. Res.*, 1991, 55, 107-122.
- [13] GERRITY T.R., WEAVER R.A., BERNSTEN J., HOUSE D.E., O'NEILL J.-J. Extrathoracic and intrathoracic removal of O₃ in tidal-breathing humans. *J. Appl. Physiol.*, 1988, 65, 393-400.
- [14] KOENIG J.Q., COVERT D.S., HANLEY Q., VAN BELLE G., PIERSON W.E. Prior exposure to ozone potentiates subsequent response to sulfur dioxide in adolescent asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141, 377-80.
- [15] SILVERMAN F. Asthma and respiratory irritants (ozone). *Environ. Health. Perspect.*, 1979, 29, 131.
- [16] LINN W.S. *et al.* Comparative respiratory effects of ozone (O₃) and ambient oxidant pollution exposure during heavy exercise. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, 127, 159.
- [17] FOLINSBEE L.J., BEDI J.F., HORWARTH S.M. Pulmonary function changes after 1 hour continuous heavy exercise in 0,21 ppm ozone. *J. Appl. Physiol.*, 1984, 57, 984-8.
- [18] SCHIEGLE E.S., ADAMS W.C. Reduced exercise time in competitive simulations consequent to low level ozone exposure. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 1986, 18, 408-414.
- [19] FOLINSBEE L.J., Mc DONNELL, HORTSMAN D.H. Pulmonary function and symptom responses after 6,6-hour exposure to 0,12 ppm ozone with moderate exercise. *JACPA*, 1988, 38, 28-35.
- [20] FOLINSBEE L.J., HAZUCHA M.J. Persistence of ozone-induced changes in lung function and airway responsiveness. In : SHNEIDER T., LEE S.D., WOLTERS G.J.R., GRANT L.D., eds. Atmospheric ozone research and its policy implications. Amsterdam, Elsevier, 1989, 483-92.

- [21] HACKNEY J.D., LINN W.S., BUCKLEY R.D., HISLOPP H.J. Studies in adaptation to ambient oxidant air pollution : effects of ozone exposure in Los Angeles residents versus new arrivals. *Environ. Health Perspect.*, 1976, 18, 141-6.
- [22] FRISCHER T.M., KUEHR J., PULWITT, MEINERT, FORSTER J., STUDNICKA M., KOREN H. Ambient ozone causes upper airway inflammation in children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 961-4.
- [23] McDONNELL W.F., MULLER K.E., BROMBERG P.A., SHY C.M. Predictors of individual in acute response to ozone exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 818-825.
- [24] GRAHAM D.E., KOREN H.S. Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasalm and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 152-156.
- [25] ROKAW S.N., MASSEY F. Air pollution and chronic respiratory disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1962, 86, 703-4.
- [26] SOLIC J.J., HAZUCHA M.J., BROMBERT P.A. The acute effects of 0,2 ppm ozone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 125, 664-669.
- [27] GOLDEN JUA, NADEL J.A., BOUSHEY H.A. Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, 118, 287-94.
- [28] HOLTZMAN M.J., CUNNINGHAM J.H., SHELLER J.R., IRSIGLER G.B., NADEL J.A., BOUSHEY H.A. Effect of ozone on bronchial reactivity in atopic and non atopic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, 120, 1059-67.
- [29] SELTZER J., BIGBY B.G., STULBARG M., HOLTZMAN M.J., NADEL J.A., UEKI I.F., LEILAUF G.D., GOETZL E.J., BOUSHEY H.A. C3-induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J. Appl. Physiol.*, 1986, 60, 1321.
- [30] KOREN H.S., DEVLIN R.B., GRAHAM D.E. *et al.* Ozone-induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 139, 407-415.
- [31] O'BYRNE P.M., WALTERS E.H., GOLD B.D., AIZAWA H., FABBRI L.M., ALPERT S.E., HOLTZMAN M.J., NADEL J.A. Indomethacine inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil influx induced by ozone in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 130, 220.
- [32] DEVLIN R.B., McDONNELL W.F., MANN R., BECKER S., HOUSE D.E., SCHREINEMACHERS D., KOREN H.S. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6,6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1991, 4, 72-81.
- [33] BASCOM R., NACLERIO R.M., FITZGERALD T.K., KAGEYSOBOTKA A., PROUD D. Effect of ozone inhalation on the Response to nasal challenge with antigen of allergic Subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 594-601.
- [34] HOLTZMAN M.G., FABBRI L.M., O'BYRNE P.M. Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, 127, 686-690.
- [35] MOLFINO N.A., WRIGHT S.C., KATZ I., TARLO S., SILVERMAN F., McCLEAN P.A., SZALAI J.-P., RAIZENNE M., SLUTSKY A.S., ZAMEL N. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet*, 1991, 338, 199-203.
- [36] MOLFINO N.A., SLUTSKY A.S., ZAMEL N. The effects of air pollution on allergic responsiveness. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 667-672.
- [37] WARDLAW A.J. The role of air pollution in asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 81-96.
- [38] PIERSON W.E., KOENING J.Q. Respiratory effects of air pollution on allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 557-566.
- [39] GRAHAM D.E., KOREN H.S. Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 152-156.
- [40] FARREL B.P., KERR H.D., KULLE T.J., SAUDER R., YOUNG J.L. Adaptation in human subjects to the effects on inhaled ozone after repeated exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, 119, 725-30.
- [41] FOLINSBEE L.J., HORTSMAN D.H., KEHRL H.R., HARDER S., ABDUL-SALAAM S., IVES P.J. Respiratory responses to repeated prolonged exposure to 0,12 ppm ozone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1989, 149, 98-105.
- [42] TEPPER J.S., COSTA D.L., LEHMANN J.R., WEBER M.F., HATCH G.E. Unattenuated structural and biochemical alterations in the rat lung during functional adaptation to ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 140, 493-501.