



Міжнародний науковий комітет з озонотерапії ISCO3. Документ ISCO3/EPI/00/04

Потенційне використання озону при інфекції SARS-CoV-2 / COVID-19

1

Офіційна експертна думка Міжнародного наукового комітету з озонотерапії (ISCO3).
ISCO3/EPI/00/04 (14 березня 2020). Затверджено ISCO3 13.03.2020

Оригінальні укладальники документу: Adriana Schwartz, вчений секретар ISCO3, Gregorio Martinez Sanchez, Президент ISCO3.

Переклад на українську мову к.м.н. Сергій Данилков

Зміст

Обмеження	2
Скорочення/Абревіатури	3
Резюме	4
Ключові слова	4
Вступ	5
Дезінфекція об'єктів навколишнього середовища	7
Лікувальна дія озону при вірусних захворюваннях	8
Рекомендовані шляхи введення	10
Рекомендований клінічний протокол лікування озонованим фізіологічним розчином	10
Профілактичний протокол з озонованим фізіологічним розчином	10
Лікувальний протокол процедури озонотерапії з озонованим фізіологічним розчином	10
Обладнання (генератори озону та розхідні матеріали)	10
Висновки і рекомендації	11
Список використаних літературних джерел	11



Обмеження

Документи ISCO3 є рекомендаціями, які можуть стати джерелом інформації і профільної літератури для всіх, хто практикує озонотерапію. Проте, кожен озонотерапевт повинен слідувати своїм власним клінічним судженням при виконанні рекомендацій, що видаються ISCO3.

Всі технічні публікації ISCO3 або під назвою ISCO3, включаючи звід правил, процедури безпеки і будь-яку іншу технічну інформацію, що міститься в таких публікаціях, були отримані з джерел, які вважаються надійними, і засновані на технічній інформації і досвіді, доступних в даний час членам ISCO3 і іншим фахівцям, на дату їх видачі.

Так як ISCO3 рекомендує посилатися або використовувати свої публікації членам організації, таке посилання або використання публікацій ISCO3 його членами або третіми сторонами є виключно добровільними і не мають обов'язкової сили. Таким чином, ISCO3 або його члени не гарантують результатів і не несуть ніякої відповідальності або зобов'язань в зв'язку з посиланням або використанням інформації або пропозицій, що містяться в публікаціях ISCO3.

ISCO3 немає абсолютно ніякої юрисдикції щодо невиконання, неправильного тлумачення, правильного чи неналежного використання будь-якої інформації або пропозицій, що містяться в публікаціях ISCO3, будь-яким фізичним або юридичною особою (включаючи членів ISCO3), і ISCO3 прямо відмовляється від будь-якої відповідальності в зв'язку з цим .

Публікації ISCO3 підлягають періодичному перегляду, і користувачам рекомендується отримати останнє видання.

Єдина офіційна версія цього документа опублікована англійською мовою.

Примітка: документ «Потенційне використання озону при інфекції SARS-CoV-2 / COVID-19» було підготовлено, обговорено і схвалено ISCO3 з урахуванням трьох ключових моментів:

1. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), спеціалізована установа Організації Об'єднаних Націй, мандатом якого є суспільна охорона здоров'я, офіційно визнало, що «в даний час немає вакцин або спеціальних фармацевтичних препаратів, доступних для COVID-19». ¹
2. Для боротьби з цією пандемією ВООЗ закликала «країни вжити термінових і агресивних заходів»; і заявляючи, що «це не просто криза суспільної охорони здоров'я, це криза, яка торкнеться кожного сектору - тому кожен сектор і кожна людина повинні бути залученими в боротьбу». Таким чином, ISCO3, як частина світового сектору охорони здоров'я, хоче бути учасником в боротьбі з цією пандемією.
3. Оскільки немає «вакцин або спеціальних фармацевтичних препаратів», цей документ пропонує вклад в боротьбу з коронавірусами, що включає **потенційне використання озонотерапії** в якості додаткової терапії, виключно на основі наявних наукових даних, як докладно пояснюється в цьому документі.



Абревіатури / Скорочення

ACE2: ангіотензинперетворюючий фермент 2.

CDC: Центри з контролю і профілактики захворювань (США).

COVID-19: Коронавірусна хвороба 19.

СТ: комп'ютерна томографія.

EBOO: екстракорпоральна оксигенація-озонування крові.

EPA: Агентство з охорони навколишнього середовища (США).

FDA: Управління з контролю за продуктами і ліками (США).

GSH: глутатіон

HSP: Білки теплового шоку.

МАН: Велика автогемотерапія.

МіАН: варіант малої автогемотерапії.

MSCs: мезенхімальні стовбурові клітини.

OZSS: озонований фізіологічний розчин.

OSHA: Управління з безпеки та гігієни праці (США).

SARS-CoV-2: важкий гострий респіраторний синдром, спричинений коронавірусом 2.

УС: Пуловина.

ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

Як цитувати цю статтю: ISCO3. Потенційне використання озону при інфекції SARS-CoV-2 / COVID-19. Мадрид, 2020 р Міжнародний науковий комітет з озонотерапії www.isco3.org (станом на XX / XX / XX)

Резюме

Поява важкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2; умовно назване «коронавірус 2019» або «2019 nCoV») (COVID-19) в Китаї в кінці 2019 року викликало глобальний відгук і є головною головним викликом в сфері охорони здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) охарактеризувала COVID-19 як «пандемію». Більшість офіційних останніх і доступних даних ВООЗ за 12 березня 2020 р. показали, що в даний час надійшли дані про майже 125 000 випадків із 118 країн і територій. За останні два тижні кількість зареєстрованих випадків за межами Китаю збільшилася майже в 13 разів, а кількість уражених країн збільшилася майже втричі [3]. «4 291 осіб вже загинули впродовж минулих днів і тижнів (...). Ми очікуємо, що кількість випадків, кількість смертей і кількість уражених країн стануть ще вищими»[2]. Метою даної роботи є огляд «потенційного використання озону, який служить додатковою терапією» в лікуванні COVID-19. Основні профільні терміни (озон, SARS-CoV-2 і COVID-19) були знайдені в базах наукових даних.

Озон можна застосовувати для дезінфекції забруднених вірусами середовищ. Його максимальна противірусна ефективність вимагає короткого періоду високої вологості (> 90% відносної вологості) після досягнення пікової концентрації газоподібного озону (20 - 25 ppm, 39-49 мг/м³). Як газ він може проникати в усі області всередині приміщення, включаючи щілини, світильники, тканини, лікарняну палату, громадський транспорт, готельний номер, кабінку круїзного лайнера, офіс і т.д., а також під поверхні меблів, що набагато ефективніше, ніж рідинні розпилення, що наносяться вручну, і аерозолі. В середовищі, що обробляється не повинно бути людей і тварин через відносну токсичність озону при вдиханні.

Системна озонотерапія може бути «потенційно» корисною при інфекції SARS-CoV-2. Обґрунтування і механізм дії вже були клінічно доведеними при інших вірусних інфекціях і показали високу ефективність в наукових дослідженнях. Механізм дії буде наступним:

- 1) індукція адаптації до окислювального стресу, отже, відновлення рівноваги окисно-відновного стану клітин;
- 2) індукція інтерферону-гамма і прозапальних цитокінів;
- 3) збільшення кровотоку і оксигенації тканин життєво важливих органів;
- 4) він може діяти як автовакцина при введенні в формі малої автогемотерапії.

Рекомендовані шляхи введення: велика автогемотерапія (MAH), введення озонованого фізіологічного розчину (OZSS), екстракорпоральна оксигенація-озонування крові (EBOO) і варіант малої автогемотерапії (MiAH). Клінічний протокол повинен дотримуватися зі стандартними дозами і процедурами, визначеними в Мадридській декларації з озонотерапії. Це додаткова терапія, тому що, інфікований пацієнт буде продовжувати лікуватися алопатичними ліками, водночас отримуючи лікування, яке пропонує ця стаття.

Зараз в Китаї проводяться, щонайменше, три клінічні дослідження з використанням великої автогемотерапії з озоном, і дуже важливо отримати додаткові клінічні випробування і дані для підтвердження ефективності озонотерапії як додаткової терапії при захворюваннях COVID-19.

Ключові слова:

Озон, Озонотерапія, COVID-19, SARS-CoV-2, озонований фізіологічний розчин, велика автогемотерапія.



Вступ

Коронавіруси є важливими патогенами людини і тварин. В кінці 2019 року новий коронавірус був визначений як причина скупчення випадків пневмонії в Ухані (провінція Хубей, Китай) і викликав великий глобальний спалах, що представляє серйозну проблему для суспільної охорони здоров'я [4]. Він швидко поширився, що призвело до епідемії по всьому Китаю зі спорадичними випадками, зареєстрованими в усьому світі. У лютому 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я визначила захворювання «COVID-19», що позначає Коронавірусну хворобу 2019 [5]. Вірус, що викликає COVID-19, позначений як важкий гострий респіраторний синдром спричинений коронавірусом 2 (SARS-CoV-2); раніше він називався 2019 nCoV. SARS-CoV-2 тісно пов'язаний з двома коронавірусами з походженням від кажана, що викликають тяжкий гострий респіраторний синдром, bat-SL-CoVZC45 і bat-SL-CoVZXC21, зокрема BetaCoV / bat / Yunnan / RaTG13 / 2013 аналогічні людським SARS -CoV-2 [6]. Доведено, що він має велику генетичну різноманітність і швидку еволюцію.

SARS-CoV-2 поширюється шляхом передачі від людини до людини через дихальні крапельки або при прямому контакті, і, за оцінками, середній інкубаційний період інфекції становить 6,4 дня, а базове число репродукції вірусу - (2,24-3,58) дня [4]. У пацієнтів з пневмонією, викликану SARS-CoV-2, найпоширенішим симптомом була лихоманка, що супроводжується кашлем, нездужанням і сухим кашлем на продромальній фазі [8]. Найпоширенішим результатом комп'ютерної томографії (КТ) було двостороннє ураження легень з непрозорістю за типом "матового скла". КТ-зображення продемонстрували прогресування на ранній стадії від початку захворювання [9].

В даний час не існує противірусних препаратів, ліцензованих Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), Іспанським агентством з лікарських засобів і медичних продуктів (AEMPS) або Італійським агентством з лікарських засобів для лікування пацієнтів з COVID-19. Наскільки нам відомо, до цих пір ні в одній країні світу не було ліцензовано ніяких противірусних препаратів для лікування пацієнтів з COVID-19. Ця точка зору була офіційно підтверджена ВОЗ: «В даний час немає ніяких вакцин або спеціальних фармацевтичних препаратів, доступних для COVID-19» [1]. Деякі дослідження *in vitro* або *in vivo* припускають потенційну терапевтичну активність сполук проти родинних коронавірусів, але є в даний час немає доступних даних спостережень чи рандомізованих контрольованих досліджень на людях, щоб рекомендувати будь-які дослідницькі методи лікування для пацієнтів з підтвердженим або підозрюваним COVID-19 .

Повідомлялося, що Ремдесівір, досліджуваний антивірусний препарат, має активність *in vitro* проти SARS-CoV-2 [10]. Поза рамками клінічних випробувань невелика кількість пацієнтів з COVID-19 отримували внутрішньовенно Ремдесівір для застосування з метою полегшення стану. У Китаї було проведено рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження Ремдесівіру для лікування госпіталізованих пацієнтів з пневмонією і COVID-19. Рандомізоване відкрите дослідження комбінації Лопінавіру-Ритонавіру, Дуранавіру, Данопрівіру, Кобісістату, анти-CD147 гуманізованого Меплазумабу, Екулізумабу, Бевацизумабу, рекомбінантного ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 людини (hACE2), NK-клітин, пуповинних стовбурових клітин (МСК), імуноглобулінів, регуляторів сфінгозін - 1-фосфатного рецептора Фінголімоду, Гідроксихлорохіну, внутрішньовенного вітаміну С, вітаміну D, INF-бета, глюкокортикоїдів, автогемотерапії з озоном (це одна з багатьох інших сполук, які ще не випробувані), препаратів традиційної китайської медицини і ін.. Лікування також проводилося у госпіталізованих пацієнтів з пневмонією і COVID-19 в Китаї, але на сьогоднішній день ніяких результатів немає. Планується проведення клінічних випробувань інших потенційних препаратів для лікування COVID-19 [11,12].



Крім дихальних шляхів, SARS-CoV, присутній в кишковому тракті, нирках і потових залозах і може виводитися з організму з калом, сечею і потом, що теж призводить до передачі вірусу [13]. Дуже ймовірно, що ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE2) служить місцем зв'язування SARS-CoV-2, штаму, залученого в поточну епідемію COVID-19, аналогічно штаму SARS-CoV, залученому в епідемію SARS 2002-2003 рр. [14]. Основні супутні захворювання у випадках смертності включають гіпертонію, діабет, ішемічну хворобу серця, інфаркт мозку і хронічний бронхіт. Джерело вірусу і патогенез цього захворювання до цього часу не підтверджені. Ніякого конкретного терапевтичного препарату не знайдено [15].

Озонотерапія може застосовуватись при лікуванні COVID-19 в двох терапевтичних категоріях:

- 1) Дезінфекція (вважається, що володіє високою доказовістю):
 - а) забруднене середовище (лікарні, транспорт, транспортні засоби, всі поверхні, де може накопичуватись вірус і т. д.);
 - б) у водних розчинах, таких як дезінфекція питної води, очистка стічних вод, пральні та обробка харчових продуктів [16].
- 2) Потенційне системне застосування в якості додаткового лікування для того, щоб:
 - а) поліпшити стан здоров'я пацієнтів і знизити вірусне навантаження [17-19];
 - б) у формі озонованої води для полоскання рота з метою зниження частоти виникнення ШВЛ-асоційованої пневмонії у пацієнтів на штучній вентиляції легень [20].

Метою даної роботи є огляд потенційних механізмів дії використання озону, як додаткової терапії при лікуванні COVID-19.

Терміни, включені в пошук інформації:

COVID-19, SARS-CoV-2, SARS, озон, озонотерапія, вірусна пневмонія.

Використано бібліографічні бази даних: MEDLINE / PubMed, SciELO, LILACS, PAHO, EMBASE, ZOTERO ISCO3, Міжнародна платформа реєстрації клінічних випробувань BOO3, NIH. Національна медична бібліотека США і інформаційні бази даних з такими пошуковими системами, як Google і Google Scholar.

Типи документів: оригінальні статті, опубліковані тези, клінічні звіти, поточні клінічні випробування і бібліографічні огляди.

Мови: англійська, російська та іспанська. Дати публікації: 1980-2020 роки.

Критерії виключення: відсутність вільного доступу до повного тексту через фінансові обмеження і / або дослідження, що представляють неадекватні наукові дані.



Дезінфекція об'єктів навколишнього середовища

Щоб зменшити поширення вірусу COVID-19, необхідно впровадити процедури контролю інфекцій у навколишньому середовищі [21-25]. У медичних установах Сполучених Штатів CDC заявляє, що звичайні процедури очищення і дезінфекції підходять для вірусу COVID-19 [24]. Продукти, схвалені в США Агентством з охорони навколишнього середовища (EPA) для нових вірусних патогенів, містять в якості активних компонентів: перекис водню, гіпохлорит натрію, пероксиоцтову кислоту, етанол, ізопропіловий спирт, хлорид алкілдиметилбензиламонію, хлорид дідецілдіметіламонію, хлорид октилдецілдіметіламонію, пероксигідрат карбонату натрію, дихлор-*s*-тріазинетріон натрію і ін. [26].

Важливість екологічної дезінфекції проілюстрована в дослідженні з Сінгапуру, в якому вірусна РНК була виявлена майже на всіх протестованих поверхнях (ручки, вимикачі світла, ліжка і поручні, внутрішні двері і вікна, унітаз, раковина) в повітряно-крапельної ізоляції в кімнаті пацієнта з симптомами легкого ступеня тяжкості COVID-19 до рутинного очищення [25]. Вірусна РНК не була виявлена на аналогічних поверхнях в палатах двох інших симптоматичних пацієнтів після рутинного очищення (з дихлорізоціануратом натрію). Слід зазначити, що виявлення вірусної РНК не обов'язково вказує на наявність інфікуючого вірусу. Факторами, що впливають на виживання цих вірусів на поверхнях, є: діючий штам, його титр, тип поверхні, суспендуючі середовища, режим осадження, температуру і відносну вологість, а також метод, який використовується для визначення життєздатності вірусу. Відбір проб навколишнього середовища виявив забруднення в польових умовах SARS-CoV і вірусом грипу, хоча часте використання методів молекулярного виявлення не обов'язково може свідчити про наявність життєздатного вірусу.

Після потрапляння з навколишнього середовища через руки може відбуватись інокуляція вірусу в слизову оболонку носа, очей або рота. Математичні і тваринні моделі, а також інтервенційні дослідження припускають, що в деяких сценаріях контактна передача є найважливішим шляхом. До профілактики і контролю інфекцій відносяться необхідність в засобах гігієни рук та засобах індивідуального захисту для мінімізації самозабруднення і захисту від інокуляції в слизові оболонки і дихальні шляхи, а також поліпшення очищення і дезінфекції поверхонь в медичних установах [27].

Вивчалися віруси за характером їх взаємодії з озоном [28-31]. **Після 30с з впливу озону 99% вірусів були інактивовані** і виявлялось ушкодження білків оболонки, що може привести до порушення прикріплення до нормальних клітин і руйнування одноланцюгової РНК [28]. Газоподібний озон, тим не менш, має ряд потенційних переваг у порівнянні з іншими дезактивуєчими газами і рідкими хімічними речовинами [32]. Таким чином, озон є природним з'єднанням, легко генерується *in situ* з кисню або повітря і розпадається з утворенням кисню, маючи період напіврозпаду близько 20 хвилин (± 10 хвилин, залежно від навколишнього середовища) [16]. Як газ він може проникати в усі області всередині приміщення, включаючи щілини, світильники, тканини і нижні поверхні меблів, набагато ефективніше, ніж при ручному розпиленні рідин, і аерозолів [33]. Єдиними істотними недоліками є його здатність роз'їдати певні матеріали, такі як натуральний каучук, при тривалому впливі, і його потенційна токсичність для людини.

Управління з безпеки та гігієни праці (OSHA) в США встановило нормативи громадської охорони здоров'я для повітря в розмірі 0,1 проміле протягом 8 год або 0,3 проміле протягом 15 хв в якості граничної кількості озону для людини [34]. Очищувачі повітря з використанням озону не виробляють концентрацій, які перевищують рівень стандартів суспільної охорони здоров'я, і є набагато нижчими від будь-якої антимікробної активності або ефективного контролю над запахом. Низькі концентрації озону, нижче прийнятого для EPA внутрішнього межі, використовувалися в якості очисників повітря, але їх ефективність ставилася під сумнів у багатьох дослідженнях [35, 36]. У високій концентрації озон



використовувався для дезактивації **безлюдних приміщень** від деяких хімічних і біологічних забруднюючих речовин і запахів, а також диму.

Максимальна протівірусна ефективність озону вимагає короткого періоду високої вологості (>90% відносної вологості) після досягнення пікової концентрації газоподібного озону (20-25 ppm, 39-49 мг/м³) [16]. Дослідження показало, що віруси, висушені на твердих поверхнях (пластмасі, стали і склі) і м'яких поверхнях, таких як тканина, бавовна і килими, при обробленні озоном були в рівній мірі уразливі для обробки [33]. Використовуючи відповідні генератори при відповідних концентраціях озону, можна досягти дезінфекції приміщення, лікарняних палат [37], громадського транспорту, готельних номерів, кают круїзних лайнерів, офісів і т. д. **У незараженому середовищі не повинні перебувати люди і/або тварини через токсичну властивості озону при вдиханні** [38]. У разі випадкового вдихання рекомендується застосовувати заходи першої допомоги, рекомендованим ISCO3 [39]. Газоподібний озон також використовується для дезінфекції лікарняної білизни [40]. Крім того, він може використовуватися для очищення стічних вод [41]. Звичайне очищення стічних вод зменшує кількість всіх вірусів, але подальше озонування зменшує кількість вірусів до невиявного рівня, що вказує на те, що це багатообіцяючий метод для зниження передачі багатьох патогенних вірусів людини [42].

Водні розчини озону використовуються в якості дезінфікуючих засобів у багатьох комерційних ситуаціях, включно з очищенням стічних вод [43], пралень [44], питну воду [45] і обробки харчових продуктів [46, 47]. Озон розглядається як високоефективний дезінфікуючий засіб для боротьби з вірусами [48]. Вплив озону знижує інфікуючу здатність вірусу шляхом впливу на перекисне окислення ліпідів з наступним пошкодженням ліпідної оболонки і білкової оболонки.

Лікувальна дія озону при вірусних захворюваннях

Озон може інактивувати віруси шляхом прямого окислення його компонентів [29]. Однак віруцидна активність *in vivo* стає невизначеною, коли віруси знаходяться в біологічних рідинах або, що ще гірше, коли вони знаходяться внутрішньоклітинно (пнеumoцити, гепатоцити, епітелій, CD4 + лімфоцити, моноцити, гліальні і нейрональні клітини), тому що потужна антиоксидантна система захищає цілісність вірусу [49]. Ось чому нераціонально використовувати пряму внутрішньовенну ін'єкцію газу або інші nereкомендовані методи застосування озону [50]. Озонотерапія є корисною ад'юнктивною і комплементарною терапією, однак ні озон, ні H₂O₂ не досягають достатніх концентрацій в тканинах, оскільки вільні патогени захищені плазмовими антиоксидантами, а внутрішньоклітинні віруси недоступні [51]. Однак, щоб вивчити ефективність озонотерапії при вірусних захворюваннях, Воссі і Paulesu пояснюють можливість того, що озон може діяти *in vivo* [52]. Це може пояснюватись наступними механізмами:

а) *Тривале озонотерапевтичне лікування, мабуть, здатне викликати адаптацію до окислювального стресу, отже, відновлення рівноваги окисно-відновного стану клітин, яке є фундаментальним процесом для пригнічення реплікації вірусу, яка буде блокована. Парадоксальний механізм, за допомогою якого озон (сильний окиснювач) може викликати антиоксидантну реакцію, в даний час демонструється не тільки на протеомному, але і на геномному рівні. Озон в терапевтичній дозі модулює ядерні фактори Nrf2 і NfκB і викликає відновлення антиоксидантної рівноваги середовища [53-58]. Оксидативний стрес і вроджений імунітет грають ключову роль в шляхах пошкодження легенів, що контролюють ступінь гострого пошкодження легенів під час вірусних інфекцій, таких як SARS [59].*

б) Було показано, що *можлива індукція синтезу цитокінів, таких як IFN і IL, в озонованій крові. Хоча озон є слабким індуктором, реінфузовані лімфоцити і моноцити, мігруючи через лімфатичну систему,*



можуть активувати інші клітини, що з часом призведе до стимуляції імунної системи. Це може являти собою важливий процес, тому що відомо, що гостре вірусне захворювання стає хронічним внаслідок особливої вірулентності вірусу, або тому, що гетерогенна вірусна популяція швидко розвивається і уникає імунного контролю, або через те, що імунна система стає толерантною до вірусних антигенів і стає нездатною протидіяти інфекції. Крім того, крім індукції NO-1, як захисного ферменту [58], вивільнення деяких білків теплового шоку (HSP), таких як HSP60, HSP70 і HSP90, також впливає на віруцидну активність. Ці білки є потужними активаторами вродженої імунної системи, здатними індукувати синтез прозапальних цитокінів системою моноцитів-макрофагів і активацію антигенпрезентуючих клітин [49, 60].

с) *Киснево-озонова терапія, безумовно, покращує оксигенацію* [61,62]. Пацієнти з ГРВІ схильні до легких неспецифічних гепатитів [63], фіброзу легенів [64] і ниркової недостатності [65]. Озонотерапія стабілізує печінковий метаболізм, тому у інфікованих пацієнтів мають тенденцію нормалізуватися рівні фібриногену і протромбіну в плазмі, припускаючи поліпшення синтезу білка в печінці [49]. Існує безліч досліджень, що демонструють захисний ефект озону для запобігання окисного пошкодження серця [66,67], печінки [68,69], легень [70] і ниркової тканини [71].

d) Під час озонування крові *ex vivo* для малої АГТ, використовуючи концентрації озону близько 90 мкг/мл на мл крові, можна окислити вільні вірусні компоненти, що можуть ставати інактивованою і муногенною вакциною [49, 72, 73].

e) *Озонований фізіологічний розчин*. Цей метод був офіційно затверджений Міністерством охорони здоров'я Російської Федерації на початку 1980-х років і був офіційно запроваджений в державних медичних установах, зокрема, для спеціальностей ортопедії, дерматології, гінекології та акушерства [74,75]. У 2004 році він був також офіційно визнаний в Україні [76]. Цей метод підтверджується великою кількістю наукових робіт і великим клінічним досвідом про переваги цієї терапії [77].

Метод полягає в барботуванні і насиченні фізіологічного розчину NaCl (0,9%) озono-кисневою сумішшю в концентраціях, які розраховуються в залежності від ваги пацієнта. Процедура займає близько 20 -30 хв. На відміну від великої автогемотерапії, озонований фізіологічний розчин виявився особливо ефективним при вірусних захворюваннях, таких як вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус, папіломавірус, ВІЛ, оперізуючий лишай, простий герпес і т.д.. Оскільки фізіологічний розчин швидко поширюється по всьому об'єму плазми, це дозволяє обробити більший обсяг крові, ніж при великій АГТ, і, отже, кількість сеансів може бути зменшено.

Аналіз бібліографічних даних про взаємодію озону з NaCl у водних розчинах дозволяє зробити висновок про те, що розкладання озону у водних розчинах NaCl не супроводжується утворенням продуктів, відмінних від кисню. [78,79]. Зокрема, помітних кількостей гіпохлоритів і хлоратів не спостерігається. Це особливо важливо для лікарського застосування озонованих ізотонічних розчинів.

При розчиненні озону в воді утворюються вільні радикали, перекис водню (в незначній кількості!), гексагональні структури води і невеликі молекули. Гексагональні молекули води, які утворюються при озонуванні водних розчинів, покращують транспорт через клітинну мембрану не тільки електролітів, але, можливо, і інших речовин.

Бояринов Г.А. і Соколов В.В. показали, що при озонуванні в серцево-легеневому шунтуванні клітини організму пацієнта використовують більше глюкози, ніж коли вона насичується киснем [81, 82]. Тому робиться висновок про те, що терапевтичний ефект озонованого фізіологічного розчину визначають розчинена суміш O₂/O₃, вільні радикали, перекис водню і гексагональних водні структури, які утворюються при барботуванні водних розчинів NaCl з сумішшю газу O₂/O₃.

Процедура не тільки ефективна і безпечна, але й економна і нескладна в реалізації.
Потенційне застосування озону при інфекції SARS-CoV-2/COVID-19

Рекомендовані шляхи введення

Рекомендовані шляхи введення є системними і пропонуються в наступному порядку: озонований фізіологічний розчин (O3SS), велика автогемотерапія (МАН), екстракорпоральна оксигенація-озонування крові (ЕВОО) і варіант малої автогемотерапії (МіАН) (з використанням 90 мкг озону /мл). Короткий опис алгоритмів проведення кожної процедури описано в Мадридській декларації з озонотерапії [74]. Крім того, покрокова процедура доступна в письмовій формі відповідно до належної клінічної практики для проведення кожної процедури і може бути завантажена з веб-сайту ISCO3. (www.isco3.org) [83-85].

10

Рекомендований клінічний протокол з озонованим фізіологічним розчином (O3SS)

Ці рекомендації ґрунтуються на клінічному досвіді озонотерапевтів і потребують подальших клінічних випробувань. Зауважимо, що в даний час у Китаї є три клінічні випробування з використанням ПІВ, однак попередні результати поки що недоступні

Профілактичний протокол з озонованим фізіологічним розчином (O3SS)

Насичення фізіологічного розчину NaCl 0,9% при 3 мкг/мл протягом 10 хв. Вводьте пацієнту при барботажі з швидкістю 80/120 крапель /хв. 6 сеансів всього, двічі на тиждень. Після введення O3SS призначають в.в. Глутатіон (GSH) 600 мг + Віт. С 1 г розчинений в 100 мл фізіологічного розчину. Двічі на тиждень, всього 6 процедур.

Лікувальний протокол з озонованим фізіологічним розчином (O3SS)

Насичення фізіологічного сольового розчину 0,9% при 5 мкг/мл протягом 10 хв. Вводьте пацієнту при барботажі з швидкістю 80/120 крапель /хв. щодня протягом 5 днів. Наступні 5 днів знижують концентрацію до мкг/мл. Усього 10 процедур. Після кожного O3SS призначайте в.в. GSH 1,2 г + Віт. С 2г розчинений у 100 мл фізіологічного розчину. Призначайте 10 процедур, двічі на тиждень.

Оскільки хвороба поєднується з гострим оксидативним стресом, ми включаємо GSH завдяки його здатності віддавати електрони та стабілізувати вільні радикали, що утворюються вірусом. GSH є неферментативним антиоксидантом і є однією з перших ліній захисту від перекисного пошкодження. Під час старіння вміст GSH знижується, і імунна система зазнає дефіциту в індукції реакції Th1. Знижена секреція цитокінів Th1, яка пов'язана з виснаженням GSH, може послабити захисну здатність господаря проти вірусних інфекцій.[86]

Обладнання (генератори озону та одноразові витратні матеріали)

Озон потрібно виробляти за допомогою надійного та сертифікованого медичного генератора. Генератори озону представляють окремі медичні пристрої, класифіковані в європейському союзі як медичні пристрої класу IIb, з сертифікацією CE за чотирьохзначним кодом (стаття 9, Директива Ради ЄЕС 93/42/, згідно з пропозицією IX Директиви). Генератор повинен вимірювати точні концентрації озону (від 1 мг/л - 80 мг/мл) і виробляти озон, з якісного медичного кисню, що знаходиться в сертифікованій тарі.

Обладнання повинно забезпечувати можливість регулювання вихідного потоку між 200-500 мл/хв. і бути здатним управляти постійним потоком при дуже низьких концентраціях (2-5 мкг/мл).

Одноразові матеріали для проведення терапії повинні бути вільними від фталатів і стійкими до дії озону. Вони повинні мати ту ж сертифікацію, що і генератор озону клас IIb (виріб медичного призначення).



Висновки і рекомендації:

Озон може бути корисним для дезінфекції, його максимальна протівірусна ефективність вимагає короткого періоду високої вологості (> 90% відносної вологості) після досягнення пікової концентрації газоподібного озону (20-25 ppm, 39-49 мг/м³). У будь-якому випадку, в середовищі яке обробляється не повинні перебувати люди чи тварини через токсичність озону при вдиханні.

Системна озонотерапія може бути потенційно корисною при SARS-CoV-2. Спосіб застосування та механізм дії вже були клінічно доведені для інших вірусних інфекцій та показали високу ефективність у наукових дослідженнях. Механізм дії полягає в наступному:

- 1) Індукція адаптації до оксидативного стресу і наступне відновлення рівномірної окисно-відновної властивості клітин
- 2) Індукція ІФН-гамма та прозапальних цитокінів.
- 3) Збільшення кровоплину та оксигенації тканин життєво важливих органів (таких як нирки, легені та серце).
- 4) Він може працювати як автовакцина при введенні у форму малої автогемотерапії.

Рекомендується системне введення: озонований фізіологічний розчин (O3SS), велика автогемотерапія з озоном (МАН) та екстракорпоральне оксигенація-озонування крові (ЕВОО). Клінічні протоколи мають відповідати стандартним дозам та процедурам, визначеним у Мадридській декларації з озонотерапії [71]. Щонайменше, три клінічних випробування з використанням великої автогемотерапії з озоном проводяться в Китаї, і необхідні додаткові клінічні дослідження, щоб підкреслити ефективність озонотерапії в якості додаткової терапії при лікуванні захворювання COVID-19. Це компліментарна терапія, яка доповнює лікування інфікованого пацієнта алопатичними лікарськими засобами.

Список використаних літературних джерел

1. WHO. Responding to community spread of COVID-19 Interim guidance 7 March 2020. WHO file:///C:/Users/USER-PC/Downloads/WHO-COVID-19-Community_Transmission-2020.1-eng.pdf (Accessed on 12/03/2020)2020.
2. Ghebreyesus T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed on 12/03/2020)2020.
3. Ghebreyesus T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 12 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---12-march-2020> (Accesses on 12/03/2020)2020.
4. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. Feb 17 2020:105924.
5. WHO. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on March 3, 2020). 2020.
6. Li X, Zai J, Zhao Q, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. Feb 27 2020.



7. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* Feb 21 2020;81:104260.
8. Habibzadeh P, Stoneman EK. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med.* Feb 5 2020;11(2):65-71.
9. Xiong Y, Sun D, Liu Y, et al. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol.* Mar 3 2020.
10. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* Mar 2020;30(3):269-271.
11. WHO. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform. <http://apps.who.int/trialsearch/> [Accessed on 07/03/2020]. 2020.
12. NIH. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/> [Accessed on 07/03/2020]. 2020.
13. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* Jun 2004;203(2):622-630.
14. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* Mar 4 2020.
15. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med.* Feb 20 2020;9(2).
16. Hudson JB, Sharma M, Vimalanathan S. Development of a Practical Method for Using Ozone Gas as a Virus Decontaminating Agent. *Ozone: Science & Engineering.* 2009;31:216-223.
17. Guangjian N, Hongzhi Y. Clinical study for ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). ChiCTR2000030165. Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University. 2020-02-24. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49947> (Accessed 8/03/2020). . 2020.
18. Linlin H, Xiangdong C. A randomized controlled trial for the efficacy of ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). ChiCTR2000030006. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology. 2020-02-19. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49737> (Accessed 8/03/2020). . 2020.
19. Huiling H, Tong X. A multicenter randomized controlled trial for ozone autohemotherapy in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). ChiCTR2000030102. Tianjin Huanhu Hospita. 2020-02-23. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49747> (Accessed 8/03/2020). 2020.
20. Soodmand M. A survey of the effect of ozonated water mouthwash on oral health and incidence of ventilator-associated pneumonia in patients connected to mechanical ventilation in intensive care units - A randomized clinical trial. IRCT20180213038720N2. Registration date: 2019-12-18, 1398/09/27 <https://en.irct.ir/trial/41951> (Accessed 8/03/2020). . 2019.
21. WHO. World Health Organization. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. Updated February 4, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts) (Accessed on March 8, 2020). 2020.



22. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for persons who may have 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) to prevent spread in homes and residential communities. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html#First_heading (Accessed on March 08, 2020). 2020.
23. WHO. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. January 25, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125) (Accessed on March 08, 2020). 2020.
24. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Patients Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. February 3, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html> (Accessed on March 08, 2020). 2020.
25. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA. Mar 4 2020.
26. EPA. United States Environmental Protection Agency. EPA's Registered Antimicrobial Products for Use Against Novel Coronavirus SARS-CoV-2, the Cause of COVID-19. 03/03/2020. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-use-against-sars-cov-2> (Accessed 8/03/2020). 2020.
27. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. J Hosp Infect. Mar 2016;92(3):235-250.
28. Roy D, Wong PK, Engelbrecht RS, Chian ES. Mechanism of enteroviral inactivation by ozone. Appl Environ Microbiol. Mar 1981;41(3):718-723.
29. Murray BK, Ohmine S, Tomer DP, et al. Virion disruption by ozone-mediated reactive oxygen species. J Virol Methods. Oct 2008;153(1):74-77.
30. Lin YC, Wu SC. Effects of ozone exposure on inactivation of intra- and extracellular enterovirus 71. Antiviral Res. Jul 2006;70(3):147-153.
31. Kekez MM, Sattar SA. A new ozone-based method for virus inactivation: preliminary study. Phys Med Biol. Nov 1997;42(11):2027-2039.
32. Barker J, Vipond IB, Bloomfield SF. Effects of cleaning and disinfection in reducing the spread of Norovirus contamination via environmental surfaces. J Hosp Infect. Sep 2004;58(1):42-49.
33. Hudson JB, Sharma M, Petric M. Inactivation of Norovirus by ozone gas in conditions relevant to healthcare. J Hosp Infect. May 2007;66(1):40-45.
34. OSHA. Occupational Safety and Health Administration. Occupational Safety and Health Standards. Toxic and Hazardous Substances. 1910.1000 TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.1000TABLEZ1> (Accessed 8/03/2020). 2020.
35. Dyas A, Boughton BJ, Das BC. Ozone killing action against bacterial and fungal species; microbiological testing of a domestic ozone generator. J Clin Pathol. Oct 1983;36(10):1102-1104.



36. Foarde KK, VanOsdell DW, Steiber RS. Investigation of Gas-Phase Ozone as a Potential Biocide. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 1997;12(8):535-542.
37. Lemon SM. SARS: Clearing the air. In: Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, Mack A, Sivitz L, Oberholtzer K, eds. *Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak: Workshop Summary*. Washington (DC): National Academies Press; 2004:376.
38. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev*. Jul 2009;29(4):646-682.
39. ISCO3. *First Aids in Ozone Therapy*. (Inhalatory exposition and accidental over dose). 2015; 16. Available at: www.isco3.org. Accessed March 8, 2020.
40. Cardoso CC, Fiorini JE, Ferriera LR, Gurjao JW, Amaral LA. Disinfection of hospital laundry using ozone: microbiological evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Apr 2000;21(4):248.
41. Wang J, Shih Y, Wang PY, Yu YH, Su JF, Huang CP. Hazardous waste treatment technologies. *Water Environ Res*. Oct 2019;91(10):1177-1198.
42. Wang H, Sikora P, Rutgersson C, et al. Differential removal of human pathogenic viruses from sewage by conventional and ozone treatments. *Int J Hyg Environ Health*. Apr 2018;221(3):479-488.
43. Gottschalk C, Libra JA, Saupe A. *Ozonation of Water and Waste Water: A Practical Guide to Understanding Ozone and its Application*: ohn Wiley & Sons; 2008.
44. Cardis D, Tapp C, DeBrum M, Rice RG. Ozone in the Laundry Industry-Practical Experiences in the United Kingdom. *Ozone: Sci. Eng*. 2007;29:85-89.
45. Shin GA, Sobsey MD. Reduction of Norwalk virus, poliovirus 1, and bacteriophage MS2 by ozone disinfection of water. *Appl Environ Microbiol*. Jul 2003;69(7):3975-3978.
46. Kim JG, Yousef AE, Dave S. Application of ozone for enhancing the microbiological safety and quality of foods: a review. *J Food Prot*. Sep 1999;62(9):1071-1087.
47. Naito S, Takahara H. Ozone Contribution in Food Industry in Japan. *Ozone Sci. Eng*. 2006;28:425-429.
48. Wolf C, von Gunten U, Kohn T. Kinetics of Inactivation of Waterborne Enteric Viruses by Ozone. *Environ Sci Technol*. Feb 20 2018;52(4):2170-2177.
49. Bocci V. *Ozone: A new medical drug*. Netherlands: Springer; 2011.
50. ISCO3. Non-recommended routes of application in ozone therapy ISCO3/LEG/00/10. 2017:13. www.isco3.org.
51. Burgassi S, Zanardi I, Travagli V, Montomoli E, Bocci V. How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components? *J Appl Microbiol*. May 2009;106(5):1715-1721.
52. Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica*. Nov-Dec 1990;75(6):510-515.
53. Martinez-Sanchez G. Mechanisms of action of O3. Genomic pathways. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019 2019;9(1):21-22.
54. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, Hernández-Matos Y, Barrios JM, Martínez-Sánchez G. Medical Ozone Promotes Nrf2 Phosphorylation Reducing Oxidative Stress And Proinflammatory Cytokines In Multiple Sclerosis Patients. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2018 2018;8(2 Supp 1):48-49.



55. Martinez-Sanchez G, Delgado-Roche L. Up-date on the mechanisms of action of ozone through the modification of cellular signaling pathways. Role of Nrf2 and NFkb. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2017;7(2):17-18.
56. Bocci V, Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem*. 2015;3:4.
57. Re L, Martinez-Sanchez G, Bordicchia M, et al. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *Eur J Pharmacol*. Nov 5 2014;742:158-162.
58. Pecorelli A, Bocci V, Acquaviva A, et al. NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. Feb 15 2013;267(1):30-40.
59. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. Apr 18 2008;133(2):235-249.
60. Larini A, Bocci V. Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol In Vitro*. Feb 2005;19(1):55-61.
61. Lintas G, Liboni W, Simonetti V, et al. Long-term cerebrovascular reactivity mediated by ozone autohemotherapy: a NIRS study. Paper presented at: Terzo Congresso del Gruppo Nazionale di Bioingegneria; 2012, 2012.
62. Zaky S, Fouad EA, Kotb HIM. The effect of rectal ozone on the portal vein oxygenation and pharmacokinetics of propranolol in liver cirrhosis (a preliminary human study). *British Journal of Clinical Pharmacology*. Mar 2011 2011;71(3):411-415.
63. Guan YJ, Tang XP, Yin CB, Yi ZQ. [Study on the damage of liver in patients with SARS]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. May 2004;16(5):267-270.
64. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res*. Jul 2017;143:142-150.
65. Khan G. A novel coronavirus capable of lethal human infections: an emerging picture. *Virol J*. Feb 28 2013;10:66.
66. Simonetti V, Quagliariello V, Franzini M, Iaffaioli RV, Maurea N, Valdenassi L. Ozone Exerts Cytoprotective and Anti-Inflammatory Effects in Cardiomyocytes and Skin Fibroblasts after Incubation with Doxorubicin. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:2169103.
67. Delgado-Roche L, Hernandez-Matos Y, Medina EA, Morejon DA, Gonzalez MR, Martinez-Sanchez G. Ozone-Oxidative Preconditioning Prevents Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Sprague-Dawley Rats. *Sultan Qaboos Univ Med J*. Aug 2014;14(3):e342-348.
68. Adali Y, Eroglu HA, Makav M, Guvendi GF. Efficacy of Ozone and Selenium Therapy for Alcoholic Liver Injury: An Experimental Model. *In Vivo*. May-Jun 2019;33(3):763-769.
69. Tezcan AH, Ozturk O, Ustebay S, Adali Y, Yagmurdu H. The beneficial effects of ozone therapy in acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Pharmacol Rep*. Apr 2018;70(2):340-345.
70. Kaldirim U, Uysal B, Yuksel R, et al. Ozone therapy ameliorates paraquat-induced lung injury in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. Dec 2014;239(12):1699-1704.
71. Wang L, Chen H, Liu XH, et al. Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats. *Exp Ther Med*. Dec 2014;8(6):1764-1768.



72. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozonation of human HIV-infected plasmas for producing a global vaccine: How HIV-patients may help fight the HIV pandemia. *Virulence*. May-Jun 2010;1(3):215-217.
73. Bocci V, Travagli V, Zanardi I. The failure of HIV vaccines: a new autovaccine may overcome some problems. *Medical Hypotheses*. Jun 2009 2009;72(6):662-664.
74. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabah F, et al. Madrid Declaration on Ozone Therapy. . ISCO3. 2015:50.
75. Peretiagyn SP, Struchkov AA, eretiagyn NC, Kulechina NB, Inventors; 2289413, assignee. *Ozonization Method of Saline Solution*2006.
76. Shmakova IP, Nazarov EI. *Methods of application of ozone in medicine (guidelines)*. 2004.
77. Maslennikov OV, Kontorshikova CN, Gribkova IA. *Ozone therapy in Practice*. Health Manual, Ministry Health Service of The Russian Federation The State Medical Academy Of Nizhny Novgorod, Russia. http://www.absoluteozone.com/assets/ozone_therapy_in_practice.pdf. 1 ed2008.
78. Razumovskii SD, Konstantinova ML, Grinevich TV, Korovina GV, Zaitsev VY. Mechanism and kinetics of the reaction of ozone with sodium chloride in aqueous solutions. *Kinetics and Catalysis*. 2010;51(4):492-496.
79. Boyarinov GA, Gordetsov AS, Peretyagin SP, Matusyak KS, Ovchinnikov YV, Boyarinova LV. The analysis of interaction of ozone and sodium chloride in Aqueous solution. *Rev Esp de Ozonoterapia*. 2016;6(Supp 1):77.
80. Gorbunov SN, Korhouknov AE, Mozhaev MV, et al. [Structural-molecular transformations of water solutions of electrolytes under the influence of medical ozone]. *Meditinskii almanakh*. 2013 2013(3):38-40.
81. Boyarinov GA, Sokolov VV. *Ozonized cardiopulmonary bypass (experimental justification and clinical results)*. Nizhny Novgorod,1999.
82. Boyarinov GA, Monakhov AN, Medvedev AP, Chiginev VA, Beaver VM, Gamzaev AB. The effect of the ozonized cardioplegic solution on cardiodynamics during cardiac valve prostheses // In the book: *Ozone in biology and medicine: Abstract. Doc. II Vseros. Scientific and practical confer. with international participation Nizhny Novgorod*. Nizhny Novgorod1995.
83. ISCO3 I. ISCO3/MET/00/01 Major Autohemotherapy (AHTmayor).
84. ISCO3. ISCO3/MET/00/02 Minor Autohemotherapy. www.isco3.org2016.
85. ISCO3. Extracorporeal blood oxygenation-ozonation (EBOO) ISCO3/MET/00/22. 2016;1:9.
86. Amatore D, Celestino I, Brundu S, et al. Glutathione increase by the n-butanoyl glutathione derivative (GSH-C4) inhibits viral replication and induces a predominant Th1 immune profile in old mice infected with influenza virus. *FASEB Bioadv*. May 2019;1(5):296-305