



Международный научный комитет по озонотерапии ISCO3

(документ №ISCO3/EPI/00/04).

Официальное экспертное заключение Международного научного комитета по озонотерапии (ISCO3).

ISCO3 / EPI / 00/04 (14 марта 2020 г.).

Утверждено ISCO3 13/03/2020.

Оригинальные составители документа: Адриана Шварц, ученый секретарь ISCO3, Грегорио Мартинес-Санчес, президент ISCO3.

Ограничения.....	2
Аббревиатуры / Сокращения.....	3
Резюме	4
Вступление	5
Терапевтическое действие озона при вирусных заболеваниях	7
Рекомендуемый протокол лечения	9
Приборы (генераторы озона и одноразовые приборы)	9
Заключительные замечания.....	10
References	11



Ограничения

Документы ISCO3 являются рекомендациями, которые могут стать источником информации и профильной литературы для всех, кто практикует озонотерапию. Тем не менее, каждый озонотерапевт должен следовать своему собственному клиническому суждению при выполнении рекомендаций, выпущенных ISCO3. Все технические публикации ISCO3 или под названием ISCO3, включая свод правил, процедуры безопасности и любую другую техническую информацию, содержащуюся в таких публикациях, были получены из источников, которые считаются надежными, и основаны на технической информации и опыте, доступных в настоящее время членам ISCO3 и другим специалистам, на дату их выдачи. В то время как ISCO3 рекомендует ссылаться или использовать свои публикации членам организации, такая ссылка или использование публикаций ISCO3 его членами или третьими сторонами являются исключительно добровольными и не имеют обязательной силы. Таким образом, ISCO3 или его члены не гарантируют результаты и не несут никакой ответственности или обязательств в связи со ссылкой или использованием информации или предложений, содержащихся в публикациях ISCO3. ISCO3 не имеет никакого контроля в отношении неисполнения, неправильного толкования, правильного или ненадлежащего использования любой информации или предложений, содержащихся в публикациях ISCO3, любым физическим или юридическим лицом (включая членов ISCO3), и ISCO3 прямо отказывается от какой-либо ответственности в связи с этим. Публикации ISCO3 подлежат периодическому пересмотру, и пользователям рекомендуется получить последнее издание. Единственная официальная версия этого документа опубликована на английском языке.

Примечание: документ «Потенциальное использование озона при инфекции SARS-CoV-2 / COVID-19» был подготовлен, обсужден и одобрен ISCO3 с учетом трех ключевых моментов:

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, мандатом которого является общественное здравоохранение, официально признало, что «в настоящее время нет вакцин или специальных фармацевтических препаратов, доступных для COVID-19». 1
2. Для борьбы с этой пандемией ВОЗ призвала «страны принять срочные и агрессивные меры»; и заявляя, что «это не просто кризис общественного здравоохранения, это кризис, который затронет каждый сектор — поэтому каждый сектор и каждый человек должен быть вовлечен в борьбу». Таким образом, ISCO3, как часть мирового сектора здравоохранения, хочет быть участником в борьбе с этой пандемией.
3. Поскольку нет «вакцин или специальных фармацевтических препаратов», этот документ предлагает вклад в борьбу с коронавирусом, включающий потенциальное использование озонотерапии в качестве дополнительной терапии, исключительно на основе имеющихся научных данных, как подробно объясняется в этом документе



Аббревиатуры / Сокращения

ACE2: ангиотензинпревращающий фермент 2. CDC: Центры по контролю и профилактике заболеваний (США). КОВИД-19: Коронавирусная болезнь 19. КТ: компьютерная томография. ЕВОО: экстракорпоральная оксигенация-озонирование крови. ЕРА: Агентство по охране окружающей среды (США). FDA: Управление по контролю за продуктами и лекарствами (США). GSH: глутатион HSP: Белки теплового шока. МАН: Большая аутогемотерапия. МiАН: вариант малой аутогемотерапии. МСК: мезенхимальные стволовые клетки. ОЗSS: Озонированный физиологический раствор. OSHA: Управление по безопасности и гигиене труда (США). SARS-CoV-2: тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2. UC: Пуловина. ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения.

Как цитировать эту статью: ISCO3. Потенциальное использование озона при инфекции SARS-CoV-2 / COVID-19. Мадрид, 2020 г. Международный научный комитет по озонотерапии www.isco3.org (по состоянию на XX / XX / XX)



Резюме

Появление тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2; условно названное «коронавирус 2019» или «2019-nCoV») (COVID-19) в Китае в конце 2019 года вызвало глобальный отклик и является главной причиной вызовом в сфере здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) охарактеризовала COVID-19 как «пандемию». Самые официальные последние и доступные данные ВОЗ за 12 марта 2020 г. показали, что в настоящее время поступили данные о почти 125 000 случаев из 118 стран и территорий. За последние две недели число зарегистрированных случаев за пределами Китая увеличилось почти в 13 раз, а число затронутых стран увеличилось почти втрое [3]. «4 291 человек уже погибли в ближайшие дни и недели (...). Мы ожидаем, что число случаев, число смертей и число затронутых стран станут еще выше» [2]. Целью данной работы является обзор «потенциального использования озона, который служит дополнительной терапией» в лечении COVID-19. Основные профильные термины (озон, SARS-CoV-2 и COVID-19) были найдены в базах научных данных. Озон можно использовать для дезинфекции загрязненных вирусами сред. Его максимальная противовирусная эффективность требует короткого периода высокой влажности (> 90% относительной влажности) после достижения пиковой концентрации газообразного озона (20 — 25 ppm, 39-49 мг/м³). В качестве газа он может проникать во все области внутри помещения, включая щели, светильники, ткани, больничную палату, общественный транспорт, гостиничный номер, кабину круизного лайнера, офис и т.д., а также под поверхности мебели, что гораздо эффективнее, чем жидкие аэрозоли, наносимые вручную, и аэрозоли. Обрабатываемая среда не должна содержать людей и животных из-за относительной токсичности озона при вдыхании. Системная озонотерапия может быть «**потенциально**» полезной при инфекции SARS-CoV-2. Обоснование и механизм действия уже были клинически доказаны при других вирусных инфекциях и показали высокую эффективность в научных исследованиях. Механизм действия будет следующим: 1) индукция адаптации к окислительному стрессу, следовательно, восстановление равновесия окислительно-восстановительного состояния клеток; 2) индукция интерферона-гамма и провоспалительных цитокинов; 3) увеличение кровотока и оксигенации тканей жизненно важных органов; 4) он может действовать как аутовакцина при введении в форме малой аутогемотерапии. Рекомендованные пути введения: большая аутогемотерапия (МАН), введение озонированного физиологического раствора (O3SS), экстракорпоральная оксигенация-озонирование крови (EBOO) и вариант малой аутогемотерапии (MiAN). Клинический протокол должен соблюдаться со стандартными дозами и процедурами, определенными в Мадридской декларации по озонотерапии. Это дополнительная терапия, потому что, хотя инфицированный пациент будет продолжать лечиться аллопатическим лекарством, в то же время пациент получит лечение, которое предлагает эта статья. По крайней мере, три клинических испытания с использованием основной аутогемотерапии в настоящее время проводятся в Китае, и необходимы дополнительные клинические испытания и данные для подтверждения эффективности озонотерапии в качестве дополнительной терапии при заболеваниях COVID-19.

Ключевые слова:

Озон, Озонотерапия, COVID-19, SARS-CoV-2, Озонированный физиологический раствор, Большая аутогемотерапия.



Вступление

Коронавирусы являются важными патогенами человека и животных. В конце 2019 года новый коронавирус был определен как причина скопления случаев пневмонии в Ухане (провинция Хубэй, Китай) и вызвал крупную глобальную вспышку, представляющую серьезную проблему для общественного здравоохранения [4]. Он быстро распространился, что привело к эпидемии по всему Китаю со спорадическими случаями, зарегистрированными во всем мире. В феврале 2020 года Всемирная организация здравоохранения обозначила заболевание «COVID-19», обозначающее коронавирусную болезнь 2019 [5]. Вирус, вызывающий COVID-19, обозначен как тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2); ранее он назывался 2019-nCoV. SARS-CoV-2 тесно связан с двумя коронавирусами, вызванными тяжелым острым респираторным синдромом летучей мыши, bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, в частности BetaCoV / bat / Yunnan / RaTG13 / 2013 аналогичны человеческим SARS -CoV-2 [6]. Показано, что он имеет большое генетическое разнообразие и быструю эволюцию [7].

SARS-CoV-2 распространяется путем передачи от человека человеку через дыхательные капельки или при прямом контакте, и, по оценкам, средний инкубационный период инфекции составляет 6,4 дня, а базовое число репродукции вируса — (2,24-3,58) дня [4]. У пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, лихорадка была наиболее распространенным симптомом, сопровождаемым кашлем, недомоганием и сухим кашлем на продромальной фазе [8]. Двустороннее поражение легких с непрозрачностью по типу «матового стекла» было наиболее распространенным результатом компьютерной томографии (КТ). КТ-изображения продемонстрировали прогрессирование на ранней стадии от начала заболевания [9].

В настоящее время не существует противовирусных препаратов, лицензированных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), Испанским агентством по лекарственным средствам и медицинским продуктам (AEMPS) или Итальянским агентством по лекарственным средствам для лечения пациентов с COVID-19. Насколько нам известно, до сих пор ни в одной стране мира не было лицензировано никаких противовирусных препаратов для лечения пациентов с COVID-19. Эта точка зрения была официально подтверждена ВОЗ: «В настоящее время нет никаких вакцин или специальных фармацевтических препаратов, доступных для COVID-19» [1]. Некоторые исследования *in vitro* или *in vivo* предполагают потенциальную терапевтическую активность соединений против родственных коронавирусов, но есть в настоящее время нет доступных данных обсервационных исследований или рандомизированных контролируемых исследований на людях, чтобы рекомендовать какие-либо исследовательские методы лечения для пациентов с подтвержденным или подозреваемым COVID-19.

Сообщалось, что Ремдесивир, исследуемый противовирусный препарат, обладает активностью *in vitro* против SARS-CoV-2 [10]. Небольшое число пациентов с COVID-19 получали внутривенно ремдесивир для применения в сострадательных целях вне рамок клинических испытаний. В Китае было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование ремдесивира для лечения госпитализированных пациентов с пневмонией и COVID-19. Рандомизированное открытое исследование комбинации лопинавира-ритонавира, дуранавира, данопревира, кобисистата, анти-CD147



гуманизованного меплазумаба, экулизумаба, бевацизумаба, рекомбинантного ангиотензин-конвертирующего фермента 2 человека (rhACE2), NK-клеток, пуповинной глеток (МСК), иммуноглобулинов, регуляторов сфингозин-1-фосфатного рецептора, Финголимода, гидроксихлорохина, внутривенного витамина С, витамина D, INF-бета, глюкокортикоидов, аутогемотерапии с озоном (это одно из многих других соединений, которые еще не опробованы), препаратов традиционной китайской медицины и др. Лечение также проводилось у госпитализированных пациентов с пневмонией и COVID-19 в Китае, но на сегодняшний день никаких результатов не имеется. Планируется проведение клинических испытаний других потенциальных препаратов для лечения COVID-19 [11,12].

В дополнение к распространению вируса через дыхательные пути, SARS-CoV в кишечном тракте, почках и потовых железах может выводиться из организма с калом, мочой и потом, что приводит к передаче вируса [13]. Очень вероятно, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) служит местом связывания SARS-CoV-2, штамма, вовлеченного в текущую эпидемию COVID-19, аналогично штамму SARS-CoV, вовлеченному в эпидемию SARS 2002-2003 гг. [14]. Основные сопутствующие заболевания в случаях смертности включают гипертонию, диабет, ишемическая болезнь сердца, инфаркт мозга и хронический бронхит. Источник вируса и патогенез этого заболевания до сих пор не подтверждены. Никакого конкретного терапевтического препарата не найдено [15].

Озонотерапия может быть использована при лечении COVID-19 в двух терапевтических категориях:

1) Дезинфекция (считается, обладающим высокой доказательностью):

- а) Загрязненная среда (больницы, транспорт, транспортные средства, все поверхности, где вирус мог быть депонирован и т. д.);
- б) В водных растворах, таких как дезинфекция питьевой воды, очистка сточных вод, прачечные и обработка пищевых продуктов [16].

2) Потенциальное системное применение в качестве дополнительного лекарства для того, чтобы:

- а) улучшить состояния здоровья пациентов и снижение вирусной нагрузки [17-19];
- б) В форме озонированной воды для полоскания рта для снижения частоты возникновения ИВЛ-ассоциированной пневмонии у пациентов, связанных с искусственной вентиляцией легких [20].

Целью данной работы является обзор потенциальных механизмов действия использования озона, которые служат дополнительной терапией при лечении COVID-19.

Термины, включенные в поиск информации:

COVID-19, SARS-CoV-2, SARS, озон, озонотерапия, вирусная пневмония. **Использованы библиографические базы данных:** MEDLINE / PubMed, SciELO, LILACS, PAHO, EMBASE, ZOTERO ISCO3, Международная платформа регистрации клинических испытаний ВОЗ, NIH. Национальная медицинская библиотека США и информационные базы данных с такими поисковыми системами, как Google и Google Scholar. **Типы документов:** оригинальные статьи, опубликованные тезисы, клинические отчеты, текущие клинические испытания и библиографические обзоры. **Языки:** английский, русский и испанский. **Даты публикации:** 1980–2020 годы. **Критерии исключения:** отсутствие свободного доступа к полному тексту из-за финансовых ограничений и / или исследования, представляющие неадекватные научные данные.



Терапевтическое действие озона при вирусных заболеваниях

Озон может инактивировать вирусы путем прямого окисления его компонентов [29]. Однако вирицидная активность *in vivo* становится неопределенной, когда вирусы находятся в биологических жидкостях или, что еще хуже, когда они находятся внутриклеточно (пневмоциты, гепатоциты, эпителий, CD4⁺-лимфоциты, моноциты, глиальные и нейрональные клетки), потому что мощная антиоксидантная система защищает целостность вируса [49]. Вот почему нерационально использовать прямую внутривенную инъекцию газа или другие нерекомендованные методы применения озона [50]. Озонотерапия представляет собой полезную дополнительную и дополнительную терапию, но ни озон, ни H₂O₂ не достигают достаточных концентраций в тканях, поскольку свободные патогены защищены плазменными антиоксидантами, а внутриклеточные вирусы недоступны [51]. Однако, чтобы изучить эффективность озонотерапии при вирусных заболеваниях, Воссі и Paulesu объясняют возможность того, что озон может действовать *in vivo* [52]. Следующие механизмы могут иметь некоторое отношение:

а) *Длительное озонотерапевтическое лечение, по-видимому, способно вызвать адаптацию к окислительному стрессу*, следовательно, восстановление равновесия окислительно-восстановительного состояния клеток, которое является фундаментальным процессом для ингибирования репликации вируса, которая будет заблокирована. Парадоксальный механизм, с помощью которого озон (мощный окислитель) может вызывать антиоксидантную реакцию, в настоящее время демонстрируется не только на протеомном, но и на геномном уровне. Озон в терапевтической дозе модулирует ядерные факторы Nrf2 и NfκB и вызывает восстановление равновесия антиоксидантной среды [53-58]. Окислительный стресс и врожденный иммунитет играют ключевую роль в путях повреждения легких, которые контролируют степень острого повреждения легких во время вирусных инфекций, таких как SARS [59].

б) *Было показано, что индукция синтеза цитокинов, таких как IFN и IL, в озонированной крови возможна*. Хотя озон является слабым индуктором, реинфузированные лимфоциты и моноциты, мигрируя через лимфоидную систему, могут активировать другие клетки, что со временем приведет к стимуляции иммунной системы. Это может представлять собой важный процесс, потому что известно, что острое вирусное заболевание становится хроническим либо потому, что вирус является особенно вирулентным, либо потому, что гетерогенная вирусная популяция быстро развивается и избегает иммунного контроля, либо потому, что иммунная система становится толерантной к вирусным антигенам и становится не в состоянии противодействовать инфекции. Кроме того, помимо индукции HO-1, как защитного фермента [58], высвобождение некоторых белков теплового шока (HSP), таких как HSP60, HSP70 и HSP90, также оказывает влияние на вирицидную активность. Эти белки являются мощными активаторами врожденной иммунной системы, способными индуцировать синтез провоспалительных цитокинов системой моноцитов-макрофагов и активацию антигенпрезентирующих клеток [49, 60].

с) *Кислородно-озоновая терапия, безусловно, улучшает оксигенацию* [61,62]. Пациенты с ОРВИ склонны к легким неспецифическим гепатитам [63], могут присутствовать фиброз легких [64] и почечная недостаточность [65]. Озонотерапия стабилизирует печеночный метаболизм, и уровни фибриногена и протромбина в плазме имеют тенденцию нормализоваться у инфицированных пациентов, предполагая улучшение синтеза белка в



печени [49]. Существует множество исследований, демонстрирующих защитный эффект озона для предотвращения окислительного повреждения сердца [66,67], печени [68,69], легких [70] и почечной ткани [71].

д) Во время озонирования крови *ex vivo* для малой АГТ, используя концентрации озона около 90 мкг / мл на мл крови, может быть возможным вызвать окисление свободных вирусных компонентов, которые могут представлять собой инактивированную и иммуногенную вакцину [49, 72, 73].

д) Озонированный физиологический раствор. Этот метод был официально утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации в начале 1980-х годов и был официально внедрен в государственных медицинских учреждениях, в частности, для специальностей ортопедии, дерматологии, гинекологии и акушерства [74,75]. В 2004 году он был также официально признан в Украине [76]. Этот метод подтверждается большим количеством научных работ и большим клиническим опытом о преимуществах этой терапии [77].

Метод состоит в барботировании и насыщении физиологического раствора (0,9%) озон-кислородной смесью в концентрациях, которые рассчитываются в зависимости от веса пациента. Процедура занимает около 20-30 мин. В отличие от большой аутогемотерапии, озонированный физиологический раствор оказался особенно эффективным при вирусных заболеваниях, таких как вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, папилломавирус, ВИЧ, опоясывающий лишай, простой герпес и т. Д. Поскольку физиологический раствор быстро распространяется по всему объему плазмы, это позволяет обработать большой объем крови, чем при большой АГТ, и, следовательно, количество сеансов может быть уменьшено. Анализ библиографических данных о взаимодействии озона с NaCl в водных растворах позволяет сделать вывод о том, что разложение озона в водных растворах NaCl не сопровождается образованием продуктов, отличных от кислорода. В частности, заметных количеств гипохлоритов и хлоратов не наблюдается. Это особенно важно для лекарственного применения озонированных изотонических растворов [78,79].

Когда озон растворяется в воде, образуются свободные радикалы, перекись водорода (в незначительном количестве!), гексагональные структуры воды и небольшие молекулы. Гексагональные молекулы воды, образующиеся при озонировании водных растворов, улучшают транспорт через клеточную мембрану не только электролитов, но, возможно, и других веществ. Бояринов Г.А. и Соколов В.В. показали, что при озонированном сердечно-легочном шунтировании клетки организма пациента используют больше глюкозы, чем когда она насыщается кислородом [81, 82]. Поэтому делается вывод о том, что растворенная смесь O₂ / O₃, свободные радикалы, перекись водорода и гексагональные водные структуры, образующиеся при барботировании водных растворов NaCl со смесью газа O₂ / O₃, определяют терапевтический эффект озонированного физиологического раствора. Процедура не только эффективна и безопасна, но и намного экономичнее и проще в реализации.



Рекомендуемый протокол лечения

Рекомендуемые пути введения являются системными и предлагаются в следующем порядке: озонированный физиологический раствор (O3SS), большая аутогемотерапия (МАН), экстракорпоральная оксигенация-озонирование крови (ЕВОО) и вариант малой аутогемотерапии (МiАН) (с использованием 90 мкг озона / мл). Краткое описание алгоритмов проведения каждой процедуры описано в Мадридской декларации по озонотерапии [74]. Кроме того, пошаговая процедура доступна в письменной форме в соответствии с надлежащей клинической практикой для проведения каждой процедуры и может быть загружена с веб-сайта ISCO3. (www.isoc3.org) [83-85].

Рекомендуемый клинический протокол с O3SS Эти рекомендации основаны на клиническом опыте озонотерапевта и должны быть представлены для дальнейших клинических испытаний. Обратите внимание, что в настоящее время в Китае проводится три клинических испытания с использованием МАН, но предварительные результаты пока отсутствуют. [17-19]

Профилактический протокол с O3SS Насыщают физиологический раствор 0,9% при 3 мкг / мл в течение 10 мин. Назначают пациенту путем барботажа с теми же параметрами со скоростью 80/120 капель / мин. Два раза в неделю (6 процедур). После проведения процедуры введения O3SS, используйте внутривенное введение глутатиона (GSH; 600 мг) с витамином С (1 г), для чего их растворяют в 100 мл физиологического раствора. Два раза в неделю (6 процедур).

Интервенционный протокол с O3SS Насыщают физиологический раствор 0,9% при 5 мкг / мл в течение 10 мин. Назначают пациенту путем барботажа с теми же параметрами со скоростью 80/120 капель / мин. Назначают каждый день в течение 5 дней. В последующие 5 дней понижают концентрацию до 3 мкг / мл. Всего 10 процедур. После каждого введения O3SS используйте внутривенное введение глутатиона (GSH; 1200 мг) с витамином С (2 г), для чего их растворяют в 100 мл физиологического раствора.. Назачают 10 процедур, два раза в неделю.

Поскольку болезнь сопровождается острым окислительным стрессом, мы включаем GSH из-за его способности отдавать электроны и стабилизировать свободные радикалы, генерируемые вирусом. GSH является неферментативным антиоксидантом и является одной из первых линий защиты от окислительного повреждения. Во время старения содержание GSH снижается, и иммунная система испытывает дефицит в индукции Th1-ответа. Снижение секреции цитокинов Th1, которое связано с истощением GSH, может ослабить защиту хозяина от вирусных инфекций [86].

Приборы (генераторы озона и одноразовые приборы)

Озон должен производиться с помощью медицинского, надежного и сертифицированного генератора. Генераторы озона представляют собой медицинские устройства, классифицированные в Европейском союзе как медицинские устройства класса Ib, и на них имеется маркировка CE, сопровождаемая четырьмя номерами (статья 9, Директива Совета 93/42 / ЕЕС, в соответствии с Приложением IX той же директивы). Генератор должен позволять измерять точные концентрации озона (от 1 мг / л — 80 мг / мл) и вырабатывать озон исключительно из медицинского кислорода, поступающего из контейнера, сертифицированного по медицинскому качеству. Оборудование должно иметь возможность



регулировать выходной поток между 200-500 мл / мин и быть способным управлять непрерывным потоком при очень низких концентрациях (2-5 мкг / мл). Одноразовые материалы для проведения терапии должны быть свободны от фталатов и устойчивы к воздействию озона. Они должны иметь ту же классификацию, что и генератор озона, класс IIb (медицинское устройство).

Заключительные замечания

Озон может быть полезен для дезинфекции, его максимальная противовирусная эффективность требует короткого периода высокой влажности (> 90% относительной влажности) после достижения пиковой концентрации газообразного озона (20-25 ppm, 39-49 мг / м³). В любом случае, места должны быть свободны от людей из-за токсичности озона при вдыхании. В обрабатываемой среде не должны находиться люди и животные из-за относительной токсичности озона при вдыхании.

Системная озонотерапия может быть потенциально полезна при SARS-CoV-2. Обоснование и механизм действия уже были клинически доказаны для других вирусных инфекций и показали высокую эффективность в научных исследованиях. Механизм действия заключается в следующем: 1) Индукция адаптации к окислительному стрессу и, следовательно, восстановление равновесия окислительно-восстановительного состояния клеток. 2) Индукция ИФН-гамма и провоспалительных цитокинов. 3) Увеличение кровотока и оксигенации тканей жизненно важных органов (то есть почечное, легочное и сердечное кровообращение). 4) Он может действовать как аутовакцина при введении в форме малой аутогемотерапии.

Рекомендуемое системное введение: озонированный физиологический раствор (O3SS), основная аутогемотерапия (МАН) и экстракорпоральная оксигенация-озонирование крови (ЕВОО). Клинические протоколы должны соответствовать стандартным дозам и процедурам, определенным в Мадридской декларации по озонотерапии [71]. По крайней мере, три клинических испытания с использованием основной аутогемотерапии проводятся в Китае, и необходимы дополнительные клинические испытания, чтобы подтвердить эффективность озонотерапии в качестве дополнительной терапии при лечении заболеваний COVID-19. Это дополнительная терапия, потому что хотя инфицированного пациента лечат аллопатическим лекарством, в то же время пациент также получает дополнительное предлагаемое лечение.



References

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. Martínez-Sánchez 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. Martínez-Sánchez G, Delgado-Roche L. Up-date on the mechanisms of action of ozone through the modification of cellular signaling pathways. Role of Nrf2 and NFκB. *Rev Esp Ozonoterapia.* 2017 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, Martínez-Sánchez 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, Quagliarello 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, Martínez-Sánchez 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 pandemic. *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. Peretiagn SP, Struchkov AA, eretiagn 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.
87. ISCO3. Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator. *International Scientific Committee of Ozone Therapy* www.isco3.org 2019. Accessed 11/03, 2020.