

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНА В ЛЕЧЕНИИ COVID-19

А. Х. Аширметов , **И. Р. Мавлянов** , **З. И. Мавлянов** 

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников
Узбекистан, 100007 г. Ташкент, ул. Паркент, 51

✉ Мавлянов Искандар Рахимович — iskandar.mavlyanov@inbox.ru

В обзоре освещены перспективы использования при COVID-19 озонотерапии, которая в настоящее время широко применяется для лечения и профилактики различных заболеваний. Терапевтическая эффективность озонотерапии обусловлена умеренным и регулируемым окислительным стрессом, вызываемым данными реакциями с различными биологическими компонентами, а также противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. Озон обладает определенными биологическими свойствами, которые позволяют предположить о возможной положительной роли в терапии COVID-19.

Механизмы действия и клиническая эффективность озонотерапии были доказаны при других вирусных инфекциях и, как показано, оказались весьма подходящими для борьбы с вирусом SARS-CoV-2. Высокий окислительный потенциал озона обеспечивает бактерицидный, фунгицидный, вирицидный эффект в отношении важнейших видов грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, патогенных грибов и простейших. Кроме того, озон усиливает отдачу кислорода недостаточно кровоснабжаемым тканям, способствует восстановлению гемоглобина, улучшению тканевого дыхания и нормализации реологических свойств крови. Иммуномодулирующее действие озона основано на его способности активировать фагоцитоз за счет образования пероксидов и стимуляции выработки цитокинов лимфоцитами и моноцитами. Модификация мембран форменных элементов крови и ультраструктурной организации сосудистого русла, снижение вязкости крови приводят к улучшению микроциркуляции и газообмена на тканевом уровне. Таким образом, возможно, благодаря своим физическим и биологическим свойствам озонотерапия может сыграть определенную роль в терапии COVID-19 в качестве дополнения к стандартным схемам лечения.

Ключевые слова: пандемия, SARS-CoV-2, COVID-19, бактерицидное УФ-излучение, концентрация озона, кислород, озонотерапия.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аширметов А.Х., Мавлянов И.Р., Мавлянов З.И. *О возможности применения озона в лечении COVID-19* // *Juvenis scientia*. 2021. Том 7. № 3. С. 5-10.

ON THE POSSIBILITY OF USING OZONE IN THE TREATMENT OF COVID-19

A. Kh. Ashirmetov , **I. R. Mavlyanov** , **Z. I. Mavlyanov** 

Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers
51 Parkent St., 100007 Tashkent, Uzbekistan

✉ Mavlyanov Iskandar — iskandar.mavlyanov@inbox.ru

The review highlights the prospects of using ozone therapy in COVID-19, which is currently widely used for the treatment and prevention of various diseases. The therapeutic efficacy of ozone therapy is based on moderate and regulated oxidative stress caused by these reactions with various biological components, as well as on its antiviral and immunomodulatory properties. Ozone has certain biological properties that suggest a possible positive role in the treatment of COVID-19.

The mechanisms of action and clinical efficacy of ozone therapy have been proven in other viral infections and have been shown to be very suitable for combating the SARS-CoV-2 virus. The high oxidative potential of ozone provides bactericidal, fungicidal and viricidal effects against the most important types of gram-positive and gram-negative bacteria, viruses, pathogenic fungi and protozoa. In addition, ozone increases the return of oxygen to insufficiently supplied tissues, promotes the reduction of hemoglobin, improves tissue respiration and normalizes the rheological properties of the blood. The immunomodulatory effect of ozone is based on its ability to activate phagocytosis due to the formation of peroxides and stimulation of cytokine production by lymphocytes and monocytes. Modification of the membranes of the blood cells and the ultrastructural organization of the vasculature together with a decrease in blood viscosity lead to an improvement in microcirculation and gas exchange at the tissue level.

Thus, perhaps due to its physical and biological properties, ozone therapy can play a role in the treatment of COVID-19 as a supplement to standard treatment regimens.

Keywords: pandemic, SARS-CoV-2, COVID-19, bactericidal UV-radiation, ozone concentration, oxygen, ozone therapy.

Conflict of interest: The authors have declared no conflict of interest.

For citation: Ashirmetov AKh, Mavlyanov IR, Mavlyanov ZI. *On the Possibility of Using Ozone in the Treatment of COVID-19*. Juvénis scientia. 2021;7(3):5-10.

Пандемия COVID-19 привела к наиболее глобальному медико-социальному кризису за последние десятилетия. Маршруты передачи вирусов SARS-CoV-2 в качестве эпидемиологических путей распространения COVID-19 приобретают в настоящее время первостепенное значение и по-прежнему широко обсуждаются. Собранные на сегодня данные убедительно свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 может передаваться по воздуху в недостаточно вентилируемой среде. Согласно данным, полученным экспериментальным путем, на выживание коронавируса отрицательно влияют озон, высокая температура и низкая влажность. Результаты регрессионного анализа показали, что распространение вируса SARS-CoV-2 имело обратную пропорциональную связь с увеличением концентрации озона в окружающей среде с 48,83 до 94,67 мкг/м³ ($p=0,039$), и снижением относительной влажности с 82,67% до 23,33% ($p=0,002$) и температуры с +19°C до -13°C ($p=0,003$), наблюдаемыми в районах ряда китайских городов, находящихся в центре развития эпидемии COVID-19, в течение января-марта 2020 года [1]. Эти факты показывают, что, помимо социального дистанцирования и ношения масок, для максимального усиления борьбы с распространением SARS-CoV-2 можно использовать и некоторые факторы окружающей среды.

Также было отмечено, что бактерицидное УФ-излучение способно расщеплять двухатомный кислород (O₂), который затем собирается в озон (O₃). Молекулы, создавая озоновую зону, способны подавлять репликацию вируса и улучшать дыхание в легких [2]. Естественно, все эти факты должны быть приняты во внимание при разработке мер предосторожности, чтобы снизить риск заражения SARS-CoV-2.

В настоящее время нет лекарственных препаратов, обладающих прямым противовирусным действием. Пока рекомендуются к использованию только те терапевтические средства, действие которых направлены на

предупреждение или лечение серьезных последствий в организме, вызываемых вирусом SARS-CoV-2, таких как воспаление и легочный фиброз, признанных основными причинами смерти. Одна из лечебных процедур при COVID-19 включает вдыхание смеси газообразного водорода и кислорода, что дает более хорошие результаты, чем использование только кислорода [2].

Озон — это газ, который физически растворяется в чистой воде в соответствии с законом Генри относительно температуры, давления и концентрации озона. В отличие от кислорода озон реагирует сразу же, как только растворяется в любой биологической жидкости [3]. Общеизвестна эффективность озона против патогенных микробов, поэтому считается, что озон является лучшим средством для стерилизации воды [4, 5]. В организме он имеет период полураспада в несколько миллисекунд из-за его высокого сродства к ковалентным двойным связям, предпочтительно углерод-углерод, содержащимся в полиненасыщенных жирных кислотах, которые располагаются в молекулах альбумина. Метаболитами с более длительным периодом полураспада являются озониды — активные формы кислорода и продукты окисления липидов, включая пероксиды, гидропероксиды и альдегиды [6]. Эти молекулы способны действовать в качестве посредников биохимических и иммуномодулирующих эффектов, что лежит в основе озонотерапии [7]. Озон способен реагировать с биомолекулами, имеющими двойную связь, что приводит к быстрой реакции окисления с последующим образованием вторичных молекул, которые и являются причинами его терапевтического действия.

Известно, что в клинических условиях озон производят генераторами из чистого кислорода, пропуская его через высокий градиент напряжения (5-13 мВ) в соответствии с реакцией: $3O_2 + 68400 \text{ кал} \rightarrow 2O_3$. При этом всегда образуется газовая смесь, содержащая не менее 95% кислорода и лишь 5% озона, например, концентрация 50 мкг/мл будет пред-

ставлять смесь 97,5% кислорода и 2,5% озона. Медицинский генератор озона способен вырабатывать озон в концентрациях от 1 до 100 мкг/мл, но для медицинских целей используются концентрации от 10 до 70 мкг/мл.

Несмотря на достаточное число результатов научных исследований о клиническом использовании озона при различных патологических состояниях, озонотерапия пока еще не используется широко в клинических условиях, хотя при COVID-19 улучшение дыхательной функции имеет решающее значение. Как же обстоит дело в этом отношении в условиях пандемии COVID-19 и возможно ли использование озона в лечении этого заболевания?

Вирусы могут быть восприимчивы к озону, хотя эта восприимчивость является переменной. Установлено, что инкапсулированные вирусы с липидным покрытием являются наиболее чувствительными, и коронавирус является одним из них. Оболочка коронавируса богата цистеином и его остатки должны служить важным компонентом для вирусной активности. Цистеин содержит тиоловую или сульфгидрильную группу (-SH) [8], которая требуется многим вирусам, в том числе коронавирусу, для осуществления реакций слияния и внутриклеточной репликации [9]. Учитывая высокую окислительную способность озона и уязвимость сульфгидрильных групп для окисления, коронавирусы могут иметь определенную чувствительность к озону. Пероксиды, создаваемые озоном, окисляют остатки цистеина и проявляют долгосрочные противовирусные эффекты, которые могут служить основой для дальнейшего снижения вирусной нагрузки [10]. Как только повреждается вирусный капсид, вирионы теряют жизнеспособность или способность размножаться [9]. Образование дисфункциональных вирусов под воздействием озона дает нам уникальные терапевтические возможности [11].

Кроме того, озон выполняет иммуномодулирующую функцию в организме посредством активации вторичными мессенджерами различных транскрипционных факторов

в цитоплазме, а именно:

- 1) фактора, индуцируемого гипоксией, 1 альфа (HIF-1альфа),
- 2) ядерного фактора каппа В (NF-κВ),
- 3) транскрипционного фактора Nrf2 [12, 13].

Эти факторы активируют все полезные механизмы, приписываемые озону, путем высвобождения соответствующих белков с определенной очередностью, что проявляется в феномене накопления дозы при озонотерапии [14-16].

Улучшение оксигенации тканей, вызванное озоном, происходит за счет увеличения концентрации оксигемоглобина и стимуляции гликолиза. Это приводит к возрастанию образования энергии в форме АТФ, которая позволяет эритроцитам улучшать доставку кислорода в ткани, находящиеся в более гипоксических условиях [17]. Поскольку у больных COVID-19 обычно наблюдается гипоксия, такую оксигенацию можно считать целесообразной. Установлено также, что озон может улучшать фагоцитарную активность нейтрофилов посредством активации их пероксидом водорода, при этом происходит фосфорилирование NF-κВ. NF-κВ может играть ключевую роль в регуляции иммунного ответа, вызванного инфекцией, а также в воспалительном ответе, с помощью последующего синтеза различных белков [18, 19]. Большое значение имеет также способность озона индуцировать высвобождение и модуляцию интерферонов и некоторых цитокинов, которые уменьшают выраженность воспаления [20, 21].

К сожалению, несмотря на продемонстрированные положительные эффекты, факты применения озонотерапии в критических случаях очень редки. При этом в случаях использования озона выявлялось улучшение оксигенации в жизненно важных органах и в ишемических областях в дополнение к поддержке дыхательной, сердечной и почечной функций. Кроме того, повышенный синтез антиоксидантных ферментов и индукция гемоксигеназы-1, как правило, подавляли

окислительный стресс, вызванный воздействием инфекции, явления воспаления, некроза тканей и нарушения обмена веществ. Так, Bocci et al. [24] сообщили о значительном улучшении состояния пациента с дыхательной недостаточностью, развившейся в послеоперационном периоде лечения расслоения аорты, который получал комплексное лечение с введением озона в течение 3 дней в начальной дозе 40 мкг/мл с последующим снижением концентрации до 25 мкг/мл.

Концентрация озона для системного использования варьирует от 10 до 70 мкг/мл. Рекомендуется избегать его применения в концентрации выше 80 мкг/мл из-за риска гемолиза и развития последующей неспособности активировать иммунокомпетентные клетки. По данным Всемирной федерации озонотерапии (WFOT), нежелательные эффекты, которые можно наблюдать при озонотерапии, минимальны, и частота осложнений оценивается в 0,0007%. Более того, учитывая полезные эффекты озона, иногда может потребоваться корректировка дозировки препаратов, включая антидиабетические и гипотензивные, в сторону понижения.

В литературе имеется ряд статей о применении озонотерапии и ее эффективности против вирусов. Так, Cespedes et al. [22] проводили лечение больных с хроническим гепатитом В с помощью озонотерапии в течение одного года и продемонстрировали исчезновение поверхностного антигена, появление антител против поверхностного антигена, снижение вирусной нагрузки до неопределяемых зна-

чений и нормальные показатели трансаминаз, что фактически отражало функциональное выздоровление от заболевания, связанное с благоприятным иммунным ответом. Они также лечили пациентов с ВИЧ-СПИДом в течение 2 лет и получили значительное снижение вирусной нагрузки до предела обнаружения с увеличением количества CD4+ и CD8+ клеток [19]. Аналогичные результаты показаны и в сообщении Bocci et al. [23], которые лечили озоном 5 пациентов, инфицированных вирусом Эбола, полностью излечив всех из них после 10-дневного курса лечения. При этом следует отметить, что вирус Эбола, как и SARS-CoV-2, вызывает цитокиновый шторм, которому способен противодействовать озон, благодаря своему иммуномодулирующему действию.

Таким образом, озон обладает определенными биологическими свойствами, которые позволяют предположить о возможной положительной роли в терапии COVID-19. Озонотерапия характеризуется простотой применения, высокой эффективностью, хорошей переносимостью и практически полным отсутствием нежелательных эффектов. Механизмы действия и клиническая эффективность озонотерапии были доказаны в отношении других вирусных инфекций и, как показано, оказались весьма подходящими для борьбы с вирусом SARS-CoV-2. Необходимы крупномасштабные клинические исследования, чтобы доказать эффективность дополнительного использования озонотерапии в комбинации с фармакотерапией при COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yao M, Zhang L, Ma J, Zhou L. *On airborne transmission and control of SARS-Cov-2*. Sci Total Environ. **2020**;731:139178. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.139178
2. Bocci V. *Ozone. A New Medical Drug*. 2nd ed.; Springer: Dordrecht, The Netherlands, **2011**.
3. Conti P, Gallenga CE, Tetè G, et al. *How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1*. J Biol Regul Homeost Agents. **2020**;34(2):333-338. DOI: 10.23812/Editorial-Conti-2
4. Noguchi F, Kitamura C, Nagayoshi M, et al. *Ozonated water improves lipopolysaccharide-induced responses of an odontoblast-like cell line*. J Endod. **2009**;35(5):668-672. DOI: 10.1016/j.joen.2009.01.0165.

5. WHO. *Disinfectants and Disinfection By-Products*. URL: https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/S04.pdf.
6. 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):17-18.
7. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabah F. et al. *Madrid Declaration on Ozone Therapy*. Madrid, Spain: ISCO3; **2015**.
8. Madu IG, Belouzard S, Whittaker GR. *SARS-coronavirus spike S2 domain flanked by cysteine residues C822 and C833 is important for activation of membrane fusion*. Virology. **2009**;393(2):265-271. DOI: 10.1016/j.virol.2009.07.0389.
9. Murray BK, Ohmine S, Tomer DP, et al. *Virion disruption by ozone-mediated reactive oxygen species*. J Virol Methods. **2008**;153(1):74-77. DOI: 10.1016/j.jviromet.2008.06.004
10. Dussault PH, George AD, Trullinger TK. *Peroxides as oxidative enzyme inhibitors: mechanism-based inhibition of a cysteine protease by an amino acid ozonide*. Bioorg Med Chem Lett. **1999**;9(22):3255-3258. DOI: 10.1016/S0960-894X(99)00563-6
11. Sato H, Wananabe Y, Miyata H. *Virucidal effect of ozone treatment of laboratory animal viruses*. Jikken Dobutsu. **1990**;39(2):223-229. DOI: 10.1538/expanim1978.39.2_223
12. Wardyn JD, Ponsford AH, Sanderson CM. *Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- κ B response pathways*. Biochem Soc Trans. **2015**;43(4):621-626. DOI: 10.1042/BST20150014.
13. Yerra VG, Negi G, Sharma SS, Kumar A. *Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF- κ B pathways in diabetic neuropathy*. Redox Biol. **2013**;1(1):394-397. DOI: 10.1016/j.redox.2013.07.005
14. Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, et al. *Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription*. Nat Commun. **2016**;7:11624. DOI: 10.1038/ncomms11624
15. Ahmed SM, Luo L, Namani A, et al. *Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. **2017**;1863(2):585-597. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
16. Galiè M, Costanzo M, Nodari A, et al. *Mild ozonisation activates antioxidant cell response by the Keap1/Nrf2 dependent pathway*. Free Radic Biol Med. **2018**;124:114-121. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.093
17. Wang L, Chen Z, Liu Y, et al. *Ozone oxidative postconditioning inhibits oxidative stress and apoptosis in renal ischemia and reperfusion injury through inhibition of MAPK signaling pathway*. Drug Des Devel Ther. **2018**;12:1293-1301. DOI: 10.2147/DDDT.S164927
18. Hayden MS, West AP, Ghosh S. *NF- κ B and the immune response*. Oncogene. **2006**;25(51):6758-6780. DOI: 10.1038/sj.onc.1209943
19. Tak PP, Firestein GS. *NF- κ B: a key role in inflammatory diseases*. J Clin Invest. **2001**;107(1):7-11. DOI: 10.1172/JCI11830
20. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, et al. *Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients*. Eur J Pharmacol. **2017**;811:148-154. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.06.017
21. Mohan S, Gupta D. *Crosstalk of toll-like receptors signaling and Nrf2 pathway for regulation of inflammation*. Biomed Pharmacother. **2018**;108:1866-1878. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.019
22. Cespedes-Suarez J, Martin-Serrano Y, Carballosa-Peña MR, Dager-Carballosa DR. *Response of patients with chronic Hepatitis B in one year of treatment with Major Autohemotherapy*. J Ozone Ther. **2018**;2(3). DOI: 10.7203/jo3t.2.3.2018.11459.
23. 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. **2009**;29(4):646-682. DOI: 10.1002/med.20150

Поступила в редакцию: 18.05.2021

После доработки: 07.06.2021