



کمیته علمی بین المللی ازن تراپی. ISCO3. ISCO3 / EPI / 00/04

استفاده بالقوه از ازن در درمان SARS-COV-2 / COVID-19

نظر کارشناسان رسمی کمیته علمی بین المللی ازن تراپی. (ISCO3)
ISCO3 / EPI / 00/04 (14 مارس 2020 / 24 اسفند 1398)
تایید شده توسط ISCO3 در تاریخ 14/03/2020

تدوین کنندگان اصلی این مقاله:

دکتر آدریانا شوارتز

دبیر علمی ISCO3، ریاست انجمن تخصصی اوزون تراپی اسپانیا (AEPRIMO)، ریاست فدراسیون بین
المللی اوزون تراپی (IMEOF)، مدیر مجله جهانی اوزون تراپی (Ozone Therapy Global Journal)،
استاد و مدیر دوره ی اوزون تراپی Aepromo، و نویسنده ی 14 مقاله و دو کتاب در زمینه ی اوزون تراپی؛
اسپانیا

دکتر جورجیو مارتینز سانچز

مدیر کل ISCO3؛ Ph.D. فارماکولوژی، متخصص در استرس اکسیداتیو عضو بورد ویرایش مجله جهانی اوزون
تراپی (Ozone Therapy Global Journal)، استاد دوره ی اوزون تراپی Aepromo، و نویسنده ی
140 مقاله و مونوگراف و 19 کتاب؛ ایتالیا

مترجم: دکتر عفت نیکفرجام شیرازی متخصص بیماریهای عفونی

فهرست مطالب



International Scientific Committee of Ozone
Therapy

Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429
Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035, Madrid
(Spain) info@isco3.org www.isco3.org

SOP: ISCO3 / EPI / 00/04

1 PE نویسنده: نسخه

عضویت تاریخ: 14/03/2020

18 از 2 صفحه

ISCO3. ISCO3 / EPI / 00/04. کمیته علمی بین المللی ازن تراپی	1
مسئولیت سلب	3
اختصاصی علایم	4
خلاصه	4
ها و اژه کلید	6
زیست محیط عفونی ضد	8
ویروسی های بیماری در ازن درمانی اثر	10
شده: توصیه روشهای	12
O ₃ SS بالینی های پروتکل	12
O ₃ SS با پیشگیری پروتکل	13
O ₃ SS با درمانی پروتکل	13
مصرف یکبار و مواد مصرفی ازن دستگاه ژنراتور	14
References	15



سلب مسئولیت

مقالات ISCO3 توصیه هایی هستند که میتواند گایدلاین و رفرنسی باشد برای همه ی پزشکانی که از اوزون تراپی در درمان بیماران استفاده میکنند. با این حال، پیروی از این توصیه ها به قضاوت بالینی اوزون تراپیست بستگی دارد.

تمام انتشارات تکنیکی ISCO3 یا تحت عنوان ISCO3، شامل کد عملکرد، ایمنی اسلوب عملکرد و هر گونه اطلاعات فنی دیگر موجود در این نشریات از منابعی به دست آمده است که قابل اعتماد بوده و بر اساس اطلاعات فنی موجود و تجارب اعضای ISCO3 و سایر صاحب نظران تا تاریخ صدور این بیانیه میباشد. اگرچه توصیه ی ISCO3، به استفاده از این بیانیه یا سایر انتشارات خود به عنوان رفرنس (برای اعضای خود و سایر اوزن تراپ ها) میباشد، عمل به این موارد کاملاً اختیاری میباشد. بنابراین، ISCO3 یا اعضای آن هیچ نتیجه ای را تضمین نمیکند و هیچ مسئولیت قانونی در ارتباط با استفاده از اطلاعات و یا پیشنهادات موجود در نشریات ISCO3 را متقبل نمیشود.

ISCO3 هیچ کنترلی بر عملکرد و یا عدم اجرا، سوء تعبیر، استفاده ی مناسب و یا نادرست از هر گونه اطلاعات و یا پیشنهادات در نشریات ISCO3 توسط اشخاص یا نهادها (از جمله اعضاء ISCO3) ندارد. نشریات ISCO3 مورد بررسی دوره ای قرار می گیرد و استفاده از آخرین نسخه به کاربران توصیه می شود. **نسخه تنها رسمی این سند به زبان انگلیسی منتشر شده است.**



توجه داشته باشید: این مقاله "استفاده بالقوه از ازن در SARS-COV-2 / COVID-19" که توسط ISCO3 نوشته شده، مورد بحث قرار گرفته و تایید شده است، سه نکته ی کلیدی را مد نظر داشته است:

1. سازمان بهداشت جهانی (WHO)، آژانس تخصصی سازمان ملل متحد، که وظیفه اش حفظ بهداشت عمومی است، به طور رسمی به رسمیت اعلام نموده که "در حال حاضر هیچ واکسن یا درمان دارویی خاص و در دسترس برای COVID-19 وجود ندارد" 1.

2. برای مبارزه با این پاندمی WHO "کشورها را به اقدامی فوری و تهاجمی "فراخوانده ؛ و بیان کرد که "این فقط یک بحران بهداشت عمومی نیست، بلکه بحرانی است که همه ی ابعاد زندگی را تحت تاثیر قرار داده است لذا هر بخش و هر فرد باید در مبارزه نقش داشته باشد" 2.

بنابراین ISCO3 به عنوان بخشی از world health sector می خواهد وظیفه ی خود را در مبارزه با این بیماری همه گیر ایفا نماید .

3. از آنجایی که "واکسن یا درمان دارویی خاص و در دسترس وجود ندارد"، این مقاله توصیه های خود برای کمک به مبارزه با کوروناویروس را با پیشنهاد استفاده بالقوه از ازن تراپی، به عنوان یک درمان مکمل، به طور انحصاری بر اساس داده های علمی موجود در این مقاله با جزئیات توضیح داده است.

علام اختصاری

ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2.

CDC: Centres for Disease Control and Prevention (USA).

COVID-19: Coronavirus disease 19.

CT: Computed tomography.

EBOO: Extracorporeal Blood Oxygenation-Ozonation.

EPA: Environmental Protection Agency (USA).

FDA: Food and Drug Administration (USA).

GSH: Glutathione

HSP: Heat Shock Proteins.

ISCO3: International Scientific Committee of Ozone Therapy

MAH: Major Autohemotherapy.

MiAH: A variant of the Minor Autohemotherapy.

MSCs: Mesenchymal Stem Cells.

O₃SS: Ozonized Saline Solution.

OSHA: Occupational Safety and Health Administration (USA).

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

UC: Umbilical Cord.

WHO: World Health Organization.

خلاصه

پیدایش کوروناویروس عامل سندرم حاد و شدید تنفسی 2 (SARS-COV-2) (یا COVID-19) در اواخر سال 2019 در چین موجب همه گیری وسیع بیماری و در نتیجه تبدیل به معضل



بزرگ سلامتی در جهان شده است. بر اساس آخرین گزارشات رسمی در تاریخ 12 مارس 2020 عفونت با COVID-19، توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عنوان یک "پاندمی" شناخته شده است. این داده ها حاکی از آن است که در حال حاضر تقریباً 125000 مورد از 118 کشور و منطقه به WHO گزارش شده است.

در دو هفته گذشته، تعداد موارد گزارش شده در خارج از چین حدود 13 برابر شده است و تعداد کشورهای درگیر سه برابر شد³. 4291 نفر جان خود را از دست داده اند و در روزها و هفته های پیش رو، ما انتظار داریم که تعداد موارد، تعداد مرگ و میر، و تعداد کشورهای درگیر افزایش قابل توجهی داشته باشد². هدف این مقاله مرور "امکان استفاده از ازن به عنوان یک درمان مکمل" در مهار COVID-19 میباشد.

واژه های ازن، SARS-COV-2 و COVID-19 در پایگاه داده های علمی جستجو شد. ازن می تواند در ضد عفونی کردن محیط آلوده به ویروس به کار رود. حداکثر اثر ضد ویروسی ازن نیاز به یک دوره کوتاه رطوبت بالا (< 90% رطوبت نسبی) پس از دستیابی به اوج غلظت گاز ازن (25 – 20 پی پی ام یا 39-49 میلی گرم در متر مکعب) دارد.

ازن به عنوان یک گاز می تواند تمام فضاهای موجود در یک اتاق (از جمله شکاف ها، تجهیزات، پارچه و سطوح زیر مبلمان)، اتاق بیمارستان، فضای حمل و نقل عمومی، اتاق هتل، کابین کشتی، دفتر کار، و غیره نفوذ کند (با تأثیر بسیار بیشتر نسبت به اسپری های دستی ضد عفونی کننده). مناطقی که با ازن ضد عفونی میشوند باید به دلیل احتمال مسمومست تنفسی با ازن خالی از سکنه و حیوانات باشند.

ازن درمانی سیستمیک می تواند به طور بالقوه در SARS-COV-2 مفید باشد. منطق و مکانیسم اثر در حال حاضر از نظر بالینی در سایر عفونت های ویروسی ثابت شده است و تأثیر بالای آن در مطالعات تحقیقاتی نیز نشان داده شده است.

مکانیسم عمل شامل موارد زیر است:

- 1) ایجاد تعدیل در استرس اکسیداتیو، در نتیجه تعادل در وضعیت اکسیداتیو-احیاء سلولی.
- 2) تحریک تولید IFN-gamma و سیتوکین های پیش التهابی (proinflammatory)
- 3) افزایش جریان خون و اکسیژن رسانی بافتی به اندامهای حیاتی.
- 4) در صورت استفاده به روش اتو هموتراپی مینور به عنوان یک auto-vaccine با تحریک تقویت سیستم ایمنی عمل میکند.

روشهای توصیه شده عبارتند از:

اتو هموتراپی ماژور (Major Autohemotherapy (MAH)، تزریق نرمال سالین اوزونه (Ozonized Saline Solution (O₃SS)، اوزونه کردن خون خارج از بدن (Extracorporeal Blood Oxygenation-Ozonation (EBOO) و یکی از انواع اتو هموتراپی ماینور (Minor Autohemotherapy (MiAH)



پروتکل بالینی باید مطابق با دوز و روشهای استاندارد که در بیانیه ی ازن تراپی مادرید تعریف شده است، باشد. ازن تراپی یک درمان مکمل است (ونه جایگزین؛ مترجم) ، زیرا در حالی که بیمار با داروهای طب رایج درمان می شود، همزمان تحت درمان با پروتکل پیشنهادی این مقاله قرار میگیرد.

حداقل سه کارازمایی بالینی با استفاده از Major Autohemotherapy (MAH) در حال حاضر در چین در حال انجام است و داده های بالینی بیشتری برای اثبات اثر ازن تراپی به عنوان یک درمان مکمل در بیماری COVID-19 مورد نیاز است .

کلید واژه ها

Ozone, Ozone therapy, COVID-19, SARS-CoV-2, Ozonized Saline Solution, Major autohemotherapy.

مقدمه

کروناویروس ها پاتوژن های مهم انسانی و حیوانی هستند. در پایان سال 2019، یک کورونایروس جدید به عنوان علت تعدادی از موارد ذات الریه در ووهان (استان هوبئی چین) شناسایی شد که باعث همه گیری بزرگ جهانی و تبدیل به معضل بهداشت و سلامت عمومی شده است⁴. این ویروس به سرعت گسترش یافت و موجب یک همه گیری در سراسر چین و گزارش موارد پراکنده در سطح جهان شد. در فوریه سال 2020، سازمان بهداشت جهانی بیماری را COVID-19 نامید، که مخفف بیماری کرونا ویروس 2019 میباشد⁵. ویروسی که باعث COVID-19 است کورونایروس سندرم حاد تنفسی شدید 2 (SARS-CoV-2) نامیده شد ، که در ابتدا از آن به عنوان 2019-nCoV یاد شده بود.

SARS-CoV-2 ارتباط ژنتیکی نزدیکی دو کورونایروس خفاشی عامل شبه سندرم حاد و شدید ، bat-BetaCoV/bat/Yunnan/RaTG13/2013، دارد، به ویژه SL-CoVZXC21 و SL-CoVZC45 شبیه SARS-CoV-2 انسانی است⁶. این ویروس دارای تنوع ژنتیکی زیاد و تکامل سریع است.

SARS-COV-2 با انتقال انسان به انسان از طریق قطرات تنفسی و یا تماس مستقیم انتشار می یابد و دوره کمون عفونت به طور متوسط 6.4 روز و تعداد تولید مثل پایه (2.24-3.58) در روز برآورد شده است⁴. در میان بیماران مبتلا به پنومونی ناشی از SARS-COV-2 ، تب شایع ترین علامت بود، به دنبال آن ضعف و سرفه خشک شایعترین علائم اولیه هستند⁸. شایعترین یافته در توموگرافی کامپیوتری تصاویری از قفسه سینه (CT) ، درگیری دو طرفه ریوی بانمای ground-glass بوده است. تصاویر CT پیشرفت در طول مراحل اولیه ی شروع بیماری را نشان داده است⁹.

در حال حاضر هیچ داروی ضد ویروسی از سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) ، سازمان دارو و محصولات بهداشتی اسپانیا (AEMPS) و یا سازمان دارویی ایتالیا ، برای درمان COVID-19



مجوز نگرفته است. تا جایی که ما میدانیم هیچ داروهای ضد ویروسی جهت درمان بیماران با COVID-19 در هیچ کشوری در جهان مجوز نگرفته است. این نکته رسماً توسط WHO تایید شده است: "در حال حاضر، هیچ واکسنی و یا درمان های دارویی خاص در دسترس برای درمان COVID-19 وجود ندارد.¹ برخی مطالعات در شرایط آزمایشگاهی و یا *in vivo* نشان فعالیت های بالقوه ی درمانی برخی ترکیبات در برابر کروناویروس جدید است، اما هیچ اطلاعات در دسترس؛ از مطالعات مشاهده ای و یا آزمایشات کنترل شده ی تصادفی در انسان، که درمانهای تحقیقاتی توصیه شده برای بیماران تایید شده یا مشکوک COVID-19 را تایید کند، وجود ندارد.

Remdesivir، یک داروی ضد ویروسی تحقیقاتی است، که فعالیت ضد ویروسی آن در شرایط *in vitro* علیه SARS-COV-2 گزارش شده است.¹⁰ تعداد کمی از بیماران مبتلا به COVID-19 خارج از کارآزمایی بالینی remdesivir داخل وریدی دریافت کرده اند. یک کارآزمایی تصادفی شده ی بالینی با کنترل دارونما با remdesivir برای درمان بیماران بستری مبتلا به پنومونی COVID-19 در چین اجرا شده است. یک کارآزمایی تصادفی شده برچسب باز با-lopinavir-ritonavir, duranavir, danoprevir, cobisistat, Anti-CD147 Humanized Meplazumab, Eculizumab, Bevacizumab, Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2), NK cells, Umbilical Cord (UC)-Derived Mesenchymal Stem Cells (MSCs), immunoglobulins, sphingosine-1-phosphate receptor regulators Fingolimod, hydroxy-chloroquine, ویتامین D، ویتامین ث داخل وریدی و اتوهموترابی مازور با اوزون، (که یکی از دیگر ترکیباتی است که هنوز اطلاعاتی از نتیجه یا اثر آنها در دسترس نیست) داروهای طب سنتی چینی و درمان های دیگر، در بیماران بستری مبتلا به پنومونی و COVID-19 در چین انجام شده است، اما هیچ نتیجه ای تا به امروز در دسترس نمی باشد. آزمایشات بالینی دیگر بر روی درمان های بالقوه ی COVID-19 در حال برنامه ریزی شدن هستند.^{11، 12}

علاوه بر انتشار ویروسی از طریق راه تنفسی، SARS-COV در دستگاه گوارش، کلیه و غدد عرق هم دیده شده، بنابراین ممکن است از طریق مدفوع، ادرار و عرق، دفع و در نتیجه منجر به انتقال ویروس شود.¹³ آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین 2 (ACE2) به احتمال بسیار زیاد به عنوان محل اتصال برای SARS-COV-2 گونه ی عامل COVID-19 همه گیری اخیر، (به طور مشابه با گونه ی SARS-COV در همه گیری بیماری سارس 2002-2003) عمل می کند.¹⁴ بیماری های زمینه ای گزارش شده در موارد مرگ و میر شامل فشار خون بالا، دیابت، بیماری عروق کرونر قلب، سکتة مغزی و برونشیت مزمن است. منبع ویروس و پاتوژن این بیماری هنوز کاملاً مشخص نشده و هیچ دارو و درمانی خاص یافت نشده است.¹⁵

ازن درمانی در کنترل COVID-19 به دو صورت قابل استفاده است:

- 1) ضد عفونی کننده (با شواهد علمی بالا)
الف) محیط آلوده (بیمارستان ها، محیط حمل و نقل، وسایل نقلیه، همه سطوح که در آن این ویروس ممکن است وجود داشته باشد و...)



ب) در محیطهای آبی مانند ضد عفونی کردن آب آشامیدنی، تصفیه فاضلاب، تجهیزات خشکشویی و فرآوری مواد غذایی¹⁶.

2) استفاده ی بالقوه ی درمانی و سیستمیک (به عنوان طب مکمل) به منظور:

الف) بهبود وضعیت سلامت بیماران و کاهش بار ویروسی،¹⁷⁻¹⁹

ب) به صورت دهان شویه با آب ازن به منظور کاهش بروز پنومونی ناشی از ونتیلاتور در بیماران متصل به دستگاه تهویه مکانیکی²⁰.

هدف این مقاله مرور مکانیسم های اثر بالقوه ی استفاده از ازن به عنوان درمان مکمل در مدیریت COVID-19 میباشد.

لغات مورد جستجو در شواهد و منابع:

SARS-COV-2، COVID-19، سارس، ازن، ازن تراپی، پنومونی ویروسی.

پایگاه داده های کتابشناختی مورد مطالعه: PAHO، LILACS، SciELO، MEDLINE/PubMed، WHO International Clinical Trials Registry Platform، ZOTERO ISCO3، EMBASE، NIH، کتابخانه ملی پزشکی و پایگاه داده های ایالات متحده، با موتورهای جستجو مانند گوگل و Google Scholar.

انواع اسناد: مقالات اصلی، پایان نامه منتشر شده، گزارش های بالینی، آزمایشات بالینی در حال انجام و بررسی کتابشناختی.

زبان: انگلیسی، روسی و اسپانیایی. تاریخ انتشار: 1980-2020.

معیارهای خروج: عدم دسترسی آزاد به متن کامل به دلیل محدودیت های مالی و / یا، ارائه شواهد ناکافی علمی مطالعات است.

ضد عفونی محیط زیست

برای کاهش گسترش ویروس COVID-19، روش های کنترل عفونت های زیست محیطی باید اجرا شود²¹⁻²⁵. برای مراکز بهداشتی درمانی ایالات متحده، CDC روشهای معمول تمیز کردن و ضد عفونی را برای COVID-19 توصیه کرده است²⁴. محصولات تایید شده توسط آژانس حفاظت از محیط زیست (EPA) در آمریکا از نظر موثر بودن بر ویروسهای پاتوژن نوظهور حاوی این ترکیبات فعال میباشد: پراکسید هیدروژن، هیپوکلریت سدیم، اسید peroxyacetic، اتانول، ایزوپروپیل الکل، آلکیل دی متیل بنزیل آمونیوم کلرید ها، didecyl dimethyl ammonium chloride، octyl decyl dimethyl ammonium chloride، sodium carbonate، peroxyhydrate، sodium dichloro-s-triazinetriene و ... است²⁶.

اهمیت ضد عفونی زیست محیطی در یک مطالعه از سنگاپور نشان داده شده است، در این آزمایش RNA ویروسی تقریباً در تمام سطوح مورد آزمایش (دستگیره ها، پریز های برق، تخت خواب و دسته های کنار تخت، درب و پنجره داخلی، کاسه توالت، سینک) در اتاق یک بیمار علامت دار خفیف COVID-19 قبل از تمیز کردن معمول نشان داده شد²⁵. RNA ویروسی در سطوح مشابه در اتاق از دو بیماران علامت دار دیگر بعد از تمیز کردن معمول (sodium dichloroisocyanurate) یافت نشد. قابل توجه است که یافتن RNA ویروسی در سطوح نشان دهنده ی حضور ویروس زنده و عفونت را نمیباشد. عوامل موثر بر بقای این ویروس ها بر روی



سطوح عبارتند از: تنوع گونه، تیتر، نوع سطح، حالت رسوب، درجه حرارت و رطوبت نسبی و روش مورد استفاده برای شناسایی ویروس است. نمونه برداری محیطی، آلودگی در محیط های درمانی با SARS-CoV و ویروس آنفلوانزا را نشان داده است، اگر چه استفاده از روش های تشخیص مولکولی ممکن است لزوماً نشان دهنده وجود ویروس زنده نباشد.

دست پس از آلودگی از طریق تماس با محیط، می تواند موجب آلودگی سطوح مخاطی فرد مثل چشم، دهان و بینی شود. مدل های ریاضی و تحقیقات بر روی حیوانات و آزمایشات مداخله ای نشان می دهد که انتقال تماسی مهم ترین راه انتقال بوده است. پیشگیری از عفونت و اقدامات کنترلی هم شامل بهداشت دست و تجهیزات حفاظت فردی برای به حداقل رساندن آلودگی شخص و برای محافظت از آلودگی سطوح مخاطی و دستگاه تنفسی، و بهینه سازی ضد عفونی و تمیز کردن سطوح در محیط های بهداشتی و درمانی می باشد²⁷.

واکنش ویروس ها در مقابل ازن مورد بررسی قرار گرفته است²⁸⁻³¹. پس از 30 ثانیه از قرار گرفتن در معرض ازن، 99 درصد از ویروس ها غیر فعال میشوند اوزون موجب آسیب به پروتئین لایه محافظ پوشاننده ی ویروس شده، و در نتیجه مانع اتصال ویروس به به سلول های طبیعی میشود و از طرفی (با عبور از لایه ی محافظ و دسترسی به ژنوم ویروسی) موجب تخریب RNA تک رشته ای ویروس میشود²⁸. گاز ازن نسبت به سایر گازها و مایعات ضد عفونی کننده ی شیمیایی از مزایای بالقوه بی شماری برخوردار است³² ازن یک ترکیب طبیعی، است که به راحتی از اکسیژن یا هوا در محل تولید میشود، و سریعاً میشکند (با نیمه عمر حدود 20 دقیقه ± 10 دقیقه بسته به محیط) و تبدیل به اکسیژن میشود¹⁶. به عنوان یک گاز می تواند تمام فضاهای موجود در یک اتاق، از جمله شکاف ها، تجهیزات، و پارچه ها و زیر سطوح مبلمان نفوذ کند و بسیار موثرتر از اسپری های ضد عفونی کننده عمل میکند³³. تنها نقطه ضعف قابل توجه، احتمال واکنش با برخی مواد مانند لاستیک طبیعی و سمیت بالقوه آن در صورت استفاده ی طولانی مدت وبدون محافظت میباشد.

اداره ی ایمنی و سلامت شغلی (OSHA) در ایالات متحده آمریکا، در استانداردهای هوا برای سلامت عمومی، سطح مجاز ازن را 0.1 پی پی ام برای 8 ساعت یا 0.3 پی پی ام برای 15 دقیقه، برای تماس ایمن تعیین کرده است³⁴. سیستم های تصفیه که از ازن برای پاکسازی هوا استفاده میکنند نباید بیش از سطح استاندارد ازن تولید کنند، که بسیار پایین تر از هر فعالیت ضد میکروبی و یا کنترل موثر بو هستند. غلظت پایین ازن، کمتر از حد تعیین شده توسط EPA در محیط های بسته، به عنوان سیستم های تصفیه هوا استفاده شده است، اما کارایی آنها توسط بسیاری از مطالعات مورد سوال بوده است³⁵.³⁶ در غلظت بالا از ازن در فضاهای خالی شده از انسان و حیوانات برای ضد عفونی کردن برخی مواد شیمیایی و بیولوژیکی و رفع بوهای ماند دود استفاده شده است.

حداکثر اثر ضد ویروسی ازن نیاز به یک دوره کوتاه از رطوبت بالا (< 90% رطوبت نسبی) پس از دستیابی به اوج غلظت گاز ازن (25 – 20 پی پی ام یا 39-49 میلی گرم در متر مکعب) دارد¹⁶.

یک مطالعه نشان داده که ویروس های خشک شده بر روی سطوح سخت (پلاستیک، فولاد و شیشه)، و سطوح نرم (مانند پارچه، پنبه و فرش) به یک اندازه نسبت به ازن آسیب پذیر هستند³³. در



صورت استفاده از ژنراتور مناسب و غلظت مناسب، ازن میتواند اتاق، اتاق بیمارستان،³⁷ وسایل حمل و نقل عمومی، اتاق هتل، کابین کشتی، اتاق ادارات، و غیره را ضد عفونی کند. مناطقی که با این روش ضد عفونی میشوند باید به دلیل احتمال مسمومست تنفسی با ازن خالی از سکنه و حیوانات باشند³⁸. در صورت استنشاق تصادفی، باید اقدامات اولیه توصیه شده توسط ISCO3 انجام شود³⁹. گاز ازن جهت ضد عفونی لباس های شسته شده ی بیمارستان نیز استفاده شده است⁴⁰. علاوه بر این، از ازن میتوان در ضد عفونی باقی مانده ی فاضلاب استفاده کرد⁴¹. پاکسازی معمول موجب کاهش میزان تمام ویروس ها میشود، این در حالی است که اوزونه کردن بیشتر جهت پاکسازی فاضلاب، تعداد ویروس را به سطوح غیر قابل کشف کاهش می دهد، و این روش نویدی برای کاهش خطر انتقال بسیاری از ویروس های بیماری زا در انسان است⁴².

در حال حاضر از محلول های آبی ازن به عنوان ضد عفونی کننده در بسیاری از موارد، از جمله تصفیه فاضلاب،⁴³ آلباشوئی،⁴⁴ آب آشامیدنی⁴⁵ و پردازش مواد غذایی استفاده میشود⁴⁶. ازن به عنوان ماده ی ضد عفونی کننده بسیار موثر برای کنترل ویروس به شمار می آید⁴⁸. ازن با پراکسیداسیون لیپیدی و در پی آن چربی لایه ی خارجی ویروس و آسیب به پوشش پروتئینی ویروس باعث کاهش عفونت زایی ویروسی می شود²⁹.

اثر درمانی ازن در بیماری های ویروسی

ازن می تواند ویروس ها را از طریق اکسیداسیون مستقیم اجزای آن غیر فعال نماید²⁹. با این حال فعالیت ویروس کشتی ازن در داخل بدن زمانی که ویروس ها در مایعات بیولوژیک و یا حتی بدتر، زمانی که داخل سلول هستند (پنوموسیت، سلولهای کبدی، سلول های اپیتلیوم، $CD4 +$ لنفوسیت ها، مونوسیت، گلیال و سلول های عصبی) نامشخص است، زیرا سیستم آنتی اکسیدان قوی در این محیطها از ویروس محافظت می کنند⁴⁹. به همین دلیل است که استفاده از تزریق وریدی مستقیم ازن و سایر روشهای تایید نشده، غیر منطقی میباشد⁵⁰. ازن تراپی یک درمان مکمل مفید محسوب میشود اما نه ازن، و نه H_2O_2 به به دلیل خنثی شدن توسط آنتی اکسیدانهای پلاسما به سطح کافی نمیرسند و از طرفی ویروس ها در داخل سلولی غیر قابل دسترس هستند⁵¹. با این حال، به منظور بررسی اثربخشی ازن تراپی در بیماری های ویروسی، Bocci در و Paulesu⁵² نحوه ی عملکرد اوزون داخل بدن را توضیح داده اند. مکانیسم های زیر در این خصوص مطرح شده اند:

1) ازن تراپی، با افزایش تعداد و طول درمان قادر به ایجاد تعدیل در اکسیداتیو استرس و در

نتیجه برقراری تعادل در وضعیت اکسیداسیون-احیاء سلولی، که یک فرایند اساسی برای مهار تکثیر ویروس است، میباشد؛ که به دنبال این تعادل تکثیر ویروس متوقف خواهد شد. مکانیسم معماگونه ای که بوسیله آن ازن (اکسیدان قوی) می تواند موجب القاء پاسخ آنتی اکسیدان شود، در حال حاضر نه تنها در سطح پروتئوم، بلکه در سطح ژنومی کاملاً اثبات شده است. ازن با دوز مشخص درمانی فاکتور های هسته ای $Nrf2$ و $Nf-kB$ را تحریک نموده و موجب تعادل مجدد در سیستم آنتی اکسیدان میشود⁵³⁻⁵⁸. استرس اکسیداتیو و ایمنی ذاتی نقش کلیدی در

مسیر آسیب به ریه و کنترل شدت آسیب حاد ریه در طول عفونت های ویروسی مثل سارس داشته است.⁵⁹

(2) امکان القاء سنتز سیتوکینها ، مانند اینترفرون و اینترلوکین ، در خون از نه (در اتوهموترپی ماژور؛ مترجم) نشان داده شده است. اگر چه ازن القاءکننده ی ضعیفی است ، لنفوسیت ها و مونوسیت ها یی که دوباره تزریق میشوند، با مهاجرت از طریق سیستم لنفاوی، می تواند سایر سلول ها را فعال کند که منجر به افزایش فعالیت سیستم ایمنی خواهد شد. این فرآیند بسیار حایز اهمیت است زیرا آنچه شدت و طول بیماری ویروسی را تعیین میکند شامل موارد زیر است ؛ یا ویروس قدرت بیماریزایی بالایی دارد یا تعداد ویروس ها به سرعت افزایش می یابد و از کنترل سیستم ایمنی خارج میشود؛ و یا سیستم ایمنی بدن به آنتی ژن های ویروسی پاسخ مناسب نمی دهد و در نتیجه نمیتواند با عفونت مقابله کند. علاوه بر این، القای HO-1 (هموکسیژناز-1؛ مترجم)،⁵⁸ یک آنزیم محافظت کننده است و موجب آزاد شدن یک سری از پروتئین های شوک حرارتی (HSP) مانند HSP60 ، HSP70 و HSP90 که فعالیت های ویروس کشی دارند ، میشود. این پروتئینها فعال کننده قوی سیستم ایمنی ذاتی هستند و میتوانند سنتز سیتوکین های پیش التهابی (proinflammatory) توسط سیستم مونوسیت-ماکروفاژ و سلول های ارائه دهنده ی آنتی ژن را تحریک کنند^{49، 60}.

(3) اکسیژن-ازن تراپی، قطعاً موجب بهبود اکسیژن رسانی بافتی می شود^{61، 62}. بیماران مبتلا به سندرم تنفسی حاد و شدید در معرض ابتلا به هپاتیت خفیف غیر اختصاصی ،⁶³ فیروز ریه⁶⁴ و نارسایی کلیه هستند⁶⁵. ازن درمانی متابولیسم کبدی را تثبیت میکند، تمایل به نرمال شدن سطح پلاسمایی فیبرینوژن و پروترومبین در بیماران تحت درمان ، بهبود سنتز پروتئینهای کبدی را نشان میدهد⁴⁹. بسیاری از تحقیقات نشان می دهد که ازن تراپی اثر محافظتی در برابر آسیب اکسیداتیو به قلب^{66، 67}، کبد^{68، 69}، ریه⁷⁰ و بافت کلیوی دارد⁷¹.

(4) ازنه شدن خون خارج از بدن برای اتوهموترپی مینور، با استفاده از غلظت ازن نزدیک 90 میکروگرم / میلی لیتر در هر میلی لیتر خون، میتواند منجر به اکسیداسیون اجزای آزاد ویروسی شود و می تواند به عنوان واکسن ویروس غیر فعال و ایمونوژن عمل نماید^{49، 72، 73}.

نرمال سالین اوزونه: این روش توسط وزارت بهداشت روسیه در اوایل 1980's به رسمیت شناخته شد و به طور رسمی در بیمارستان های دولتی این کشور، به ویژه در حیطه های ارتوپدی، پوست، زنان و زایمان انجام میشود^{74، 75} در سال 2004 ، این روش در اوکراین نیز به رسمیت شناخته شد⁷⁶. این روش توسط تعداد زیادی از مقالات علمی و تجربه بالینی قوی در مورد مزایای این درمان پشتیبانی می شود⁷⁷.

در این روش اشباع نرمال سالین (0.9٪) با مخلوط از ازن/اکسیژن با غلظت خاص (بسته به وزن بیمار) انجام می شود. وانجام آن 20-30 دقیقه طول می کشد. بر خلاف Major Autohemotherapy، تاثیر نرمال سالین اوزونه در درمان بیماری های ویروسی مانند



Epstein Barr ، سیتومگالوویروس، HPV ، هرپس زوستر ، هرپس سیمپلکس، و غیره ثابت شده است. از آنجا که محلول سالین یک plasma expander است، O_3SS حجم بیشتری از خون را نسبت به Major Autohemotherapy ، اوزونه میکند و تعداد جلسات درمان هم کمتر است. تجزیه و تحلیل داده های کتابشناختی در تعامل ازن با NaCl در محلول های آبی، اجازه می دهد تا ما را به این نتیجه برساند که از تجزیه ازن در محلول نرمال سالین فقط اکسیژن حاصل میشود. و به طور خاص، هیچ مقدار قابل توجهی از هیپوکلریت و کلراتها مشاهده نشده است. این امر به ویژه برای استفاده دارویی از سالین اوزونه قابل توجه است^{78، 79}.

در هنگام حل شدن ازن موجود در آب، رادیکال های آزاد، پراکسید هیدروژن (در مقدار ناچیز)، مولکول های آب شش ضلعی (hexagonal water structures) و مولکول های کوچک تشکیل میشوند. مولکول های آب شش ضلعی که در طول ازن شدن محلول تشکیل شده اند موجب تسهیل انتقال نه تنها الکترولیتها ، بلکه سایر مواد از غشای سلولی میشود⁸⁰.

Boyarinov GA و سوکولوف^{81، 82} نشان دادند که زمانی که یک بای پس قلبی ریوی با ازن انجام می شود، سلول های بدن بیمار بیشتر از زمانی که بای پس با اکسیژن انجام میشود گلوکز مصرف میکنند. بنابراین، می توان نتیجه گرفت که مخلوط O_2 / O_3 حل شده، رادیکال های آزاد، پراکسید هیدروژن و سازه های آبی شش ضلعی تشکیل شده در طول وارد شدن حباب مخلوط O_2 / O_3 در محلول های آبی NaCl، تعیین کننده ی اثر درمانی سالین اوزونه میباشد.

این روش نه تنها موثر و بی خطر می باشد، بلکه نسبت به Major Autohemotherapy ، بسیار مقرون به صرفه تر است و روش انجام ساده تری دارد.

روشهای توصیه شده:

روشهای توصیه شده سیستمیک هستند و به ترتیب اولویت شامل :
سالین اوزونه (O_3SS)، اتوهموترپی ماژور (MAH) ، اوزونه کردن کل خون خارج از بدن (EBOO) و یکی از انواع اتوهموترپی مینور (MiAH) (با استفاده از 90 میکروگرم / میلی لیتر) میباشد. خلاصه ی نحوه ی انجام هر روش، در بیانیه ی مادرید در مورد ازن تراپی (Madrid Declaration on Ozone Therapy) موجود است⁷⁴. علاوه بر این، مراحل قدم به قدم با توجه به Good Clinical Practice برای انجام هر روش در وب سایت ISCO3 برای دانلود در دسترس است⁸³.
⁸⁵(www.isoc3.org)

پروتکل های بالینی O_3SS

پروتکل های بالینی توصیه شده بر اساس تجارب بالینی ازن تراپیست بوده و باید جهت انجام کار آزمایشی های بالینی بیشتر ثبت شود. توجه داشته باشید که در حال حاضر سه مطالعه بالینی در چین با استفاده از اتوهموترپی ماژور (MAH) انجام شده است، اما نتایج اولیه هنوز در دسترس نیست¹⁷.



پروتکل پیشگیری با O_3SS

ابتدا محلول سرم فیزیولوژی 0.9٪ با ازن (دوز کل 3 میکروگرم / به ازای هر کیلوگرم) به مدت 10 دقیقه اشباع میشود. (توجه داشته باشید این دوز کل اوزون دریافتی توسط بیمار است (و نه غلظت اوزون) غلظت باید با توجه به ضریب انحلال اوزون در سالیین نرمال، حجم سالیین و وزن بیمار تعیین شود؛ مترجم)

سپس طی ادامه ی حباب سازی با همان پارامترها با سرعت 80-120 قطره در دقیقه به بیمار تزریق میشود. دو بار در هفته و در کل 6 جلسه درمان.

پس از تزریق O_3SS ، گلوکاتایون 600 (GSH) IV میلی گرم + ویتامین ث یک گرم در 100 میلی لیتر از محلول فیزیولوژیک حل و تزریق می شود. دو بار در هفته و طی 6 درمان.

پروتکل درمانی با O_3SS

ابتدا محلول سرم فیزیولوژی 0.9٪ با ازن (دوز کل 5 میکروگرم / به ازای هر کیلوگرم به مدت 10 دقیقه اشباع میشود. سپس حین ادامه ی حباب سازی با همان پارامترها با سرعت 80/120 قطره / دقیقه به بیمار تزریق میشود. روزانه به مدت 5 روز. سپس به مدت پنج روز روزانه با دوز کل 3 میکروگرم / به ازای هر کیلوگرم

پس از هر تزریق O_3SS ، گلوکاتایون 1.2 IV (GSH) 2 گرم + ویتامین ث 2 گرم در 100 میلی لیتر از محلول فیزیولوژیک حل و تزریق می شود.

از آنجا که بیماری با استرس اکسیداتیو در بدن همراه است، گلوکاتایون به دلیل ظرفیت اهدای الکترون و تثبیت رادیکال های آزاد تولید شده توسط ویروس به درمان اضافه میشود. گلوکاتایون یک آنتی اکسیدان غیر آنزیمی است، و یکی از اولین خطوط دفاعی در برابر آسیب اکسیداتیو میباشد. در دوران پیری، محتوای گلوکاتایون کاهش می یابد و سیستم ایمنی بدن دچار نقص در تحریک ترشح $Th1$ میشود. کاهش ترشح سیتوکین های وابسته به $Th1$ ، که با کاهش GSH همراه است، می تواند سیستم دفاعی میزبان در برابر عفونت های ویروسی را تضعیف کند⁸⁶.



دستگاه ژنراتور ازن و مواد مصرفی یکبار مصرف

ازن باید توسط یک ژنراتور پزشکی قابل اعتماد و دارای تاییدیه ی معتبر تولید شود. ژنراتور های ازن دستگاه های پزشکی هستند در اتحادیه ی اروپا به عنوان کلاس دستگاه های پزشکی IIB طبقه بندی شده و دارای نشان CE همراه با چهار عدد است. art. 9, Council Directive (93/42/EEC, in accordance with Annex IX of the same directive). ژنراتور باید بتواند ازن را با غلظتهای دقیق (از 1 میکروگرم / میلی لیتر- تا 80 میکروگرم / میلی لیتر) تولید کند. برای تولید ازن، باید منحصر از کپسولهای اکسیژن مدیکال(و نه دستگاههای اکسیژن ساز؛ مترجم) و دارای گواهی کیفیت پزشکی استفاده شود.

دستگاه باید بتواند جریان خروجی بین 200-500 میلی لیتر / دقیقه راتنظیم نماید و قادر به تولید جریان پیوسته در غلظت های بسیار پایین (2-5 میکروگرم / میلی لیتر) باشد .

جنس تجهیزات یکبار مصرف باید مقاوم به ازن و فاقد فتالات باشد و همانند ژنراتور ازن، در طبقه بندی کلاس IIB (دستگاه های پزشکی) باشند.

نتیجه گیری

ازن می تواند برای ضد عفونی کردن مفید باشد، حداکثر اثر ضد ویروسی آن نیاز به یک دوره کوتاه از رطوبت بالا ($> 90\%$ رطوبت نسبی) پس از دستیابی به اوج غلظت گاز ازن (20 - 25 $39-49 \text{ mg/m}^3$, ppm) دارد. محیط مورد نظر به دلیل احتمال مسمومیت تنفسی با ازن باید بدون سکنه و حیوانات باشد .

ازن درمانی سیستمیک به طور بالقوه می تواند در درمان SARS-COV-2 مفید باشد. منطق و مکانیسم عمل در حال حاضر از نظر بالینی در سایر عفونت های ویروسی اثبات شده است و در مطالعات تحقیقاتی نیز تاثیر بالای آن نشان داده شده است. مکانیسم عمل به این شرح است:

- (1) تنظیم استرس اکسیداتیو، در نتیجه تعادل در وضعیت اکسیداتیو-احیاء سلولی است
- (2) (القاء IFN گاما و سیتوکین های پیش التهابی .
- (3) افزایش جریان خون و اکسیژن رسانی بافتی به اندامهای حیاتی (کلیه، ریه ، مغز و قلب)
- (4) این پتانسیل را دارد که در روش اتوهموترپی مینور به عنوان یک اتو- واکسن عمل کند.



روشهای سیستمیک توصیه شده شامل ؛ سالین اوزونه (O3SS)، اتوهموتراپی ماژور (MAH) ، ، اوزونه کردن کل خون خارج از بدن (EBOO) و یکی از انواع از اتوهموتراپی مینور (MiAH) میباشند.

پروتکل های بالینی باید مطابق با دوزهای استاندارد و روش های مندرج در "بیانیه ی مادرید درخصوص ازن تراپی باشد" ⁷¹. حداقل سه کار آزمایشی بالینی با استفاده از اتوهموتراپی ماژور در چین در حال انجام است و آزمایش های بالینی بیشتری برای تایید اثر ازن تراپی به عنوان درمان مکمل در درمان COVID-19 مورد نیاز است. ازن تراپی یک درمان مکمل است زیرا در حالی که بیمار با داروی allopathic تحت درمان است، درمان پیشنهادی با ازن رابه عنوان مکمل دریافت میکند.

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



International Scientific Committee of Ozone Therapy

Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429
Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035, Madrid
(Spain) info@isco3.org www.isco3.org

SOP: ISCO3 / EPI / 00/04

1 PE نویس پیش: نسخه

عضویت تاریخ: 14/03/2020

18 از 16 صفحه

- 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.ircet.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 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.



International Scientific Committee of Ozone
Therapy

Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429
Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035, Madrid
(Spain) info@isco3.org www.isco3.org

SOP: ISCO3 / EPI / 00/04

1 PE نویس پیش: نسخه

عضویت تاریخ: 14/03/2020

18 از 18 صفحه

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 ed 2008.
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, Boyarionova LV. The analysis of interaction of ozone and sodium chloride in Aqueous solution. *Rev Esp de Ozonoterapia.* 2016;6(Suppl 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 Novgorod 1995.
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.