

© Коллектив авторов, 2022

Т.А. ФЕДОРОВА¹, Л.В. КРЕЧЕТОВА¹, Э.М. БАКУРИДЗЕ¹, О.В. РОГАЧЕВСКИЙ¹,
В.Я. ЗАЙЦЕВ², Е.В. СТРЕЛЬНИКОВА¹, А.В. ПЫРЕГОВ¹, И.Ф. КОЗАЧЕНКО¹,
Р.М. ЕСАЯН¹, К.Г. ХАМИДУЛИНА¹, Е.В. ИНВИЯЕВА¹, В.В. ВТОРУШИНА¹, Э.Б. ЧУДЖАЕВА¹

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ И ЕЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ИНФЕКЦИЕЙ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

²ООО ФИРМА «Медозон», Россия, Москва, Россия

Цель: Оценка влияния системной озонотерапии (ОТ) на концентрацию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови в комплексном лечении пациентов с COVID-19 инфекцией.

Материалы и методы: В исследование были включены 65 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 со средним и тяжелым течением заболевания, госпитализированных в инфекционный госпиталь в ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России, в возрасте от 29 до 78 лет. Все пациенты проходили лечение в соответствии с Временными методическими рекомендациями МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 6. Случайным образом были сформированы 2 группы пациентов: первая группа – 35 пациентов, в комплексную терапию которых был включена ОТ в виде внутривенного введения 400 мл озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 4 мг/л, всего курс 6 процедур, через день. Вторую группу составили 30 пациентов без ОТ. Оценивали клинико-лабораторные показатели при поступлении в инфекционный госпиталь и через 2 недели комплексного лечения; использовались клинические, лабораторные, специальные, статистические методы исследования. Определение содержания цитокинов GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и их соотношений осуществлялось мультиплексным методом на анализаторе Bioplex 200 (Bio-Rad, США) с использованием коммерческого набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 8-plex Panel (Bio-Rad, США).

Результаты: При поступлении в инфекционный госпиталь у 47/65 (72,3%) пациентов состояние было средней тяжести и тяжелое – у 18/65 (27,7%) пациентов. Длительность пребывания в стационаре в группе больных с ОТ в среднем составила 12,2 (2,7) (8–17) дней, без ОТ – 17,9 (4,2) (12–26) дней. При поступлении у всех пациентов в сыворотке крови было повышение уровня С-реактивного белка; содержание цитокинов у пациентов анализируемых групп через две недели терапии отличалось от исходного уровня цитокинов и между группами. Особенно это касалось показателей медиан провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, IL-8. Содержание этих цитокинов осталось повышенным во второй группе пациентов без ОТ, по сравнению с исходными данными и по сравнению с первой группой. При исследовании противовоспалительных цитокинов в первой группе пациентов с ОТ содержание IL-10 значительно выше, по сравнению с показателями IL-10 во второй группе. Показатели соотношений про- и противовоспалительных цитокинов IL-2/IL-10, IL-2/IL-4, IL-6/IL-10, IL-6/IL-4, IL-8/IL-10, IL-8/IL-4, TNF- α /IL-4 в первой группе пациентов с ОТ значительно уменьшается, по сравнению с исходным показателем, что свидетельствует о выраженном снижении активности воспалительного процесса.

Заключение: Выявлен положительный эффект системной ОТ на клиническое течение заболевания. Лабораторные показатели у пациентов с COVID-19 инфекцией указывают на снижение выраженности воспалительного ответа. ОТ, обладая противовоспалительным, иммуномодулирующим, эффектами, способствует купированию процесса, улучшению состояния пациентов и сокращению сроков пребывания в стационаре. Системную ОТ следует рассматривать, как дополнительный адъювантный метод в комплексном лечении пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией.

Ключевые слова: COVID-19 инфекция, про- и противовоспалительные цитокины, «цитокиновый шторм», системная озонотерапия.

Вклад авторов: Федорова Т.А., Кречетова Л.В., Рогачевский О.В., Зайцев В.Я. – концепция и дизайн исследования; Бакуридзе Э.М., Стрельникова Е.В., Пырегов А.В., Козаченко И.Ф., Есаян Р.М. – сбор и обработка материала; Инвияева Е.В., Вторушина В.В., Чуджаева Э.Б. – статистическая обработка данных; Хамидулина К.Г., Инвияева Е.В. – написание текста; Федорова Т.А., Кречетова Л.В. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Исследование проведено при спонсорской поддержке «Национальной ассоциации специалистов менеджмента крови пациентов» (Россия, Москва) и ООО Фирма «Медозон» (Россия, Москва).

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Федорова Т.А., Кречетова Л.В., Бакуридзе Э.М., Рогачевский О.В., Зайцев В.Я., Стрельникова Е.В., Пырегов А.В., Козаченко И.Ф., Есаян Р.М., Хамидулина К.Г., Инвияева Е.В., Вторушина В.В., Чуджаева Э.Б. Применение системной озонотерапии и ее иммуномодулирующие эффекты у пациентов с COVID-19 инфекцией. Акушерство и гинекология. 2022; 8: 85-94
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.85-94>

©A group of authors, 2022

T.A. FEDOROVA¹, L.V. KRECHETOVA¹, E.M. BAKURIDZE¹, O.V. ROGACHEVSKY¹, V.YA. ZAITSEV²,
E.V. STRELNIKOVA¹, A.V. PYREGOV¹, I.F. KOZACHENKO¹, R.M. ESAYAN¹, K.G. KHAMIDULINA¹,
E.V. INVIYAEVA¹, V.V. VTORUSHINA¹, E.B. CHUDZHAeva¹

SYSTEMIC OZONE THERAPY AND ITS IMMUNOMODULATORY EFFECTS IN COVID-19 PATIENTS

¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²LLC Firm Medozon, Moscow, Russia

Objective: To evaluate the effect of systemic ozone therapy (OT) on the concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood in the complex treatment of COVID-19 patients.

Materials and methods: The study included 65 patients with a confirmed diagnosis COVID-19 characterized by a moderate and severe course of the disease. The patients were admitted to the Infectious Disease Hospital of the V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. The patients' age ranged from 29 to 78 years. All patients were treated in accordance with the Temporary Guidelines of the Ministry of Health of Russia "Prevention, Diagnosis and Treatment of Coronavirus Infection (COVID-19)". Two groups of patients were randomly formed. The first group included 35 patients whose complex therapy included OT: intravenous administration of 400 ml of ozonated saline solution with an ozone concentration of 4 mg/L; a total course consisting of 6 procedures performed every other day. The second group included 30 patients who did not have OT. Clinical and laboratory parameters were evaluated on admission to the Infectious Disease Hospital and after two weeks of complex treatment; clinical, laboratory, special, statistical research methods were used. The content of cytokines GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 and their ratios were determined with a multiplex method on the Bioplex 200 analyzer (Bio-Rad, USA) using Bio-Plex Pro Human Cytokine 8-plex Panel (Bio-Rad, USA).

Results: On admission to the Infectious Disease Hospital 47/65 (72,3%) patients had a moderate course of the disease and 18/65 (27,7%) patients had a severe one. The length of hospital stay in the group of patients with OT averaged 12.2 (2.7) (8–17) days, and it was 17.9 (4.2) (12–26) days in the group of patients who did not have OT. On admission, all patients had an increase in the level of C-reactive protein in their blood serum; the cytokine content in patients of the groups differed from the initial cytokine level and it was different between groups after two weeks of therapy. The medians of the pro-inflammatory cytokines IL-2, IL-6, IL-8 were particularly different. The content of these cytokines remained elevated in the second group of patients who did not have OT, compared with the baseline data and compared with the first group. The study of anti-inflammatory cytokines showed that the patients of the first group who had OT demonstrated a significantly higher IL-10 content compared to IL-10 content in the patients of the second group. Ratios of pro- and anti-inflammatory cytokines IL-2/IL-10, IL-2/IL-4, IL-6/IL-10, IL-6/IL-4, IL-8/IL-10, IL-8/IL-4, TNF- α /IL-4 in the first group of patients with OT significantly decreased compared to the baseline indicator, which can be suggestive of a marked decrease in the activity of the inflammatory process.

Conclusion: The positive effect of systemic OT on the clinical course of the disease has been revealed. Laboratory indicators in COVID-19 patients have shown a decrease in the severity of the inflammatory response. Besides having anti-inflammatory and immunomodulatory effect, OT helps to stop the process, improve the condition of patients and reduce the length of hospital stay. Systemic OT should be considered as an additional adjuvant method in the complex treatment of patients with SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, pro- and anti-inflammatory cytokines, cytokine storm, systemic ozone therapy.

Authors' contributions: Fedorova T.A., Krechetova L.V., Rogachevsky O.V., Zaitsev V.Ya. – developing the concept and design of the study; Bakuridze E.M., Strelnikova E.V., Pyregov A.V., Kozachenko I.F., Esayan R.M. – collecting and processing the material; Inviyaeva E.V., Vtorushina V.V., Chudzhaeva E.B. – statistical processing; Khamidulina K.G., Inviyaeva E.V. – writing the text; Fedorova T.A., Krechetova L.V. – editing the text.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: The study was sponsored by the National Association of Specialists in Patient Blood Management (Russia, Moscow) and LLC Firm Medozon (Russia, Moscow).

Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.

Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Fedorova T.A., Krechetova L.V., Bakuridze E.M., Rogachevsky O.V., Zaitsev V.Ya., Strelnikova E.V., Pyregov A.V., Kozachenko I.F., Esayan R.M., Khamidulina K.G., Inviyaeva E.V., Vtorushina V.V., Chudzhaeva E.B. Systemic ozone therapy and its immunomodulatory effects in COVID-19 patients. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2022; 8: 85–94 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.85-94>

Зарегистрированная в конце 2019 г. новая коронавирусная инфекция (COVID-19) охватила весь мир и привела к глобальной пандемии. Известно, что возбудитель заболевания – вирус SARS-CoV-2 при попадании в организм человека начинает взаимодействовать с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2), который представляет собой рецептор на поверхности клетки. Далее вирус проникает в клетки и запускает инфекционный процесс с быстрым прогрессирующим повреждением эндотелия, развитием тяжелой системной воспалительной реакции, активацией внутрисосудистого свертывания с тромботическими осложнениями, микроангиопатической гемолитической анемией, полиорганной недостаточностью. В ответ на вирусную инфекцию активируется система врожденного иммунитета, синтез и высвобождение цитокинов, хемокинов, включая интерлейкин (IL)-6, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферон гамма (IFN- γ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP1 α), MIP-1 β и MCP-1, и многие другие, которые способствуют активации молекул адгезии, миграции нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов; имеет место, так называемый, «цитокиновый шторм» [1–3].

В последние годы в литературе появился целый ряд работ о применении и достаточно высокой эффективности различных методик озонотерапии (ОТ) в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [4–6]. Был показан выраженный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект медицинского озона, его стимулирующее влияние как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет за счет индукции синтеза иммуноактивирующих цитокинов, трансформирующего фактора роста β 1 и β 2 (TGF- β 1 и TGF- β 2) и многих других [7, 8].

Цель данного исследования состояла в оценке содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов с COVID-19 при включении системной ОТ в комплексную терапию инфекции.

Материалы и методы

В исследование были включены 65 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 со средним и тяжелым течением заболевания, госпитализированных в инфекционный госпиталь ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в возрасте от 29 до 78 лет, в период с 23.04.2020 по 20.06.2020. Все пациенты проходили лечение в соответствии с временными методическими рекомендациями МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 6 [9]. Группы формировались на основе простой рандомизации 65 пациентов в две группы с использованием генератора групп программы MedCalc v.16.8. Принадлежность пациента к группе определялась при его поступлении в стационар путем вскрытия помеченного порядковым номером пациента в исследовании конверта,

в котором была карточка с указанием номера группы, присвоенного данному порядковому номеру при рандомизации. В результате в первой группе (получавших комплексную терапию согласно рекомендациям МЗ РФ и системную ОТ), оказалось 35 пациентов. Вторую группу (получавших терапию согласно рекомендациям МЗ РФ) составили 30 пациентов. По оценочной шкале NEWS [10] производилась оценка степени тяжести состояния пациента с COVID-19, также оценивалась длительность пребывания в стационаре.

В комплексной терапии 35 пациентов первой группы проводилась системная ОТ в виде внутривенного капельного введения 400 мл озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в растворе 4 мг/л, который готовили непосредственно перед введением на медицинской озонаторной установке «УОТА 60-01» («Медозон», Россия). Скорость инфузии – 20–25 мл в минуту, всего 6 процедур через день. Критериями включения пациентов в исследование служили согласие пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19 на исследование, критериями исключения – неподтвержденный диагноз COVID-19, беременность. Клинические и лабораторные показатели у пациентов оценивали при поступлении, до начала и через 2 недели комплексного лечения. Взятие крови проводили утром, натощак из периферической вены с помощью закрытых систем для взятия венозной крови S-Monovette (Sarstedt, Германия). Содержание С-реактивного белка (СРБ) проводили в сыворотке крови турбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе BA-400 (Biosystems, Испания). Определение содержания цитокинов: GM-CSF, IFN- γ , TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 осуществлялось мультиплексным методом на проточном флуориметре Bioplex 200 (Bio-Rad, США) с использованием коммерческого набора Bio-Plex ProHuman Cytokine 8-plex Panel (Bio-Rad, США.) В соответствии с инструкцией производителя для приготовления образцов ЭДТА-плазмы применяли двукратное центрифугирование образцов периферической крови при 1000g в течение 15 минут при 4°C и 10000g для полного удаления тромбоцитов и осадков. Образцы плазмы замораживали и хранили до момента проведения анализа при температуре -80°C.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Microsoft Office Excel 2007 и программы MedCalc v.16.8. Нормальность распределения данных проводили, используя критерий Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Если распределение параметров отличалось от нормального, данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me (Q1; Q3), в случае нормального распределения исследуемых параметров данные представлены как среднее (стандартное отклонение), или M(SD). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в нескольких группах осуществляли с помощью критерия Краскела–

Уоллиса и Манна–Уитни при сравнении в двух группах при последующем апостериорном анализе. Значимость изменений показателей во время пребывания в стационаре оценивали с помощью критерия Вилкоксона. При анализе количественных признаков в двух группах решение о значимости различий принимали при $p < 0,05$, а в трех – с учетом поправки Бонферрони – при $p < 0,017$. При анализе различий качественных признаков использовали критерий χ^2 , решение о значимости различий принимали при $p < 0,05$.

Результаты

Детальная клиническая характеристика всех больных, получавших лечение в инфекционном госпитале Центра, была представлена ранее [11]. При анализе клинических показателей пациентов групп данного исследования следует подчеркнуть, что все 65/65 (100%) пациентов жаловались на кашель; 44/65 (67,9%) отмечали выраженную слабость, боли в горле, одышку; у 39/65 (60%) было повышение температуры выше $37,5^{\circ}\text{C}$; у 35/65 (53,8%) отмечалась потеря обоняния, у 34/65 (52,3%) – расстройства функции кишечника, у 32/65 (49,2%) – тахикардия, у 27/65 (41,5%) – головная боль, у 7/65 (10,8%) – мышечные боли. По данным компьютерной томографии (КТ) легких, у 38/65 (58,5%) пациентов было КТ 2 и у 27/65 (41,5%) – КТ 3 [12]. Состояние средней тяжести было у 47/65 (72,3%) больных и тяжелое – у 18/65 (27,7%).

Снижение сатурации менее 95% было у 38/65 пациентов (58,4%). Средний возраст составил 43,6 (3,2) лет с колебаниями от 29 до 78 лет. Среди сопутствующих заболеваний, осложняющих течение заболевания, чаще всего отмечены: гипертоническая болезнь – у 18/65 (27,7%) больных, ожирение и сахарный диабет – у 12/65 (18,4%) пациентов, у 10/65 (15,4%) – хронический бронхит, эмфизема легких, бронхиальная астма, у 9/65 (13,8%) – ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, у 6/65 (9%) пациентов была варикозная болезнь вен ног, у 5/65 (7,7%) – аутоиммунный тиреоидит. Всем 65 пациентам была начата терапия инфекционного заболевания. Пациентам первой группы ($n=35$) в комплексную терапию была включена системная ОТ, и в среднем каждый пациент получил 6,4 (1,3) процедур ОТ. Все пациенты первой группы перенесли системную ОТ без осложнений.

Анализ данных клинического течения заболевания в первой группе (с ОТ) показал, что после лечения только у 7/35 (20%) пациентов сохранились жалобы на слабость, кашель, одышку, боли в горле и необходимость кислородной поддержки; тогда как во второй группе – у 16/30 (53,3%) больных ($p=0,055$). Продолжительность пребывания в стационаре в первой группе больных с ОТ в среднем составила 12,2 (2,7) (8–17) дней, в группе без ОТ – 17,9 (4,2) (12–26) ($p=0,025$). Показатели шкалы NEWS до начала терапии были 4,05 (0,36) баллов; после лечения в первой группе показатели составили 1,35 (0,54) баллов, во второй группе – 2,70 (0,14) баллов ($p=0,01$).

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов с COVID инфекцией до и после терапии (Me, Q1; Q3)

Цитокин	Содержание цитокина, пг/мл		p-значение	
	При поступлении в стационар (n=65)	После 2-недельного курса терапии в стационаре		
		Группа 1 с ОТ (n=35)		Группа 2 без ОТ (n=30)
GM-CSF	0,18 (0,15;0,20)	0,2 (0,18;0,21)	0,10 (0,09;0,12)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IFN- γ	0,42 (0,31;0,51)	0,4 (0,34;0,46)	0,09 (0,08;0,21)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IL-10	0,39 (0,34;0,47)	0,34 (0,32;0,36)	0,03(0,02;0,03)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IL-2	1,03 (0,13;3,80)	0,13 (0,10;1,03)	4,11 (3,72;4,65)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IL-4	0,08 (0,07;0,08)	0,08 (0,07;0,08)	0,06 (0,06;0,07)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IL-6	3,72 (1,80;7,66)	1,09 (0,59;1,67)	10,2 (1,37;81,8)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IL-8	6,29 (4,44;11,2)	3,05 (2,27;4,04)	9,83 (5,69;23,03)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
TNF- α	10,3 (7,57;16,85)	9,47 (6,96;16,04)	5,43 (2,88;8,86)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$

Примечание. Различия по критерию Краскелла–Уоллиса с учетом поправки Бонферрони значимы при $p < 0,017$. При апостериорном анализе различия оказались значимыми между всеми группами: p_1-p_2 , p_1-p_3 , p_2-p_3 , где 1 – при поступлении в стационар; 2 – через 2 недели в группе 1; 3 – через 2 недели в группе 2.

У всех 65 больных, поступивших в стационар, содержание СРБ в сыворотке крови составило 48,2 (9,1; 159,2) мг/л. После терапии в течение 2 недель в первой группе (с ОТ) этот показатель снизился до 7,29 (1,7; 28,16) мг/л, а во второй группе (без ОТ) – до 7,98 (4,21; 35,67) мг/л, что значимо при сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$).

Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице 1 результатов, содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов анализируемых групп через две недели после лечения отличалось от исходного уровня и между собой. Особенно отличаются показатели медиан провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, а также регуляторного IL-2. Оказалось, что содержание вышеуказанных цитокинов осталось повышенным

во второй группе пациентов без ОТ, по сравнению с исходными данными при поступлении и по сравнению с первой группой с ОТ. Так, содержание IL-2 в сыворотке крови исходно было 1,03 пг/мл (0,13;3,80), в первой группе после ОТ снизилось до 0,13 пг/мл (0,13;1,03) ($p < 0,001$), а во 2 группе, напротив, стало еще выше и составило 4,11 пг/мл (3,72;4,65) ($p < 0,001$). Аналогичные тенденции определены и в отношении уровня IL-6, который был 3,72 (1,80;7,66) пг/мл при поступлении, в первой группе после ОТ содержание IL-6 снизилось до 1,09 (0,59;1,67) пг/мл ($p < 0,001$), а во второй группе содержание IL-6 стало еще выше и составило 10,2 (1,37;81,8) пг/мл, ($p < 0,001$). Содержание цитокина IL-8 исходно было 6,29 (4,44;11,2) пг/мл, далее значимо снизилось в первой группе пациентов до 3,05 (2,27;4,04) пг/мл ($p < 0,001$), и, напротив, во второй группе пациентов

Таблица 2. Соотношение про-и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов при поступлении, до и после терапии (Me, Q1; Q3)

Соотношение цитокинов	Показатель соотношения цитокинов			p-значение
	При поступлении в стационар (n=60)	Через 2 недели терапии		
		Группа 1 с ОТ (n=35)	Группа 2 без ОТ озоном (n=30)	
IL-2/IL-10	2,84 (0,35;7,56)	0,39 (0,36;3,17)	160,3 (145,7;173,6)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IL-2/L-4	14,31 (2,31;48,65)	1,95 (1,57;12,26)	62,3 (58,2;71,9)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IL-6/IL-10	14,14 (4,90;31,43)	3,25 (1,86;4,89)	168,6 (46,5;677,5)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IL-6/IL-4	53,96 (24,72;99,64)	15,0 (8,68;20,33)	139,6 (25,11;692,5)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IL-8/IL-10	14,52 (9,31;31,36)	8,74 (7,34;10,8)	360,6 (111,5;622,3)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IL-8/IL-4	77,60 (53,02;153,2)	38,69 (29,54;48,02)	147,3 (72,79;281,7)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IFN- γ /IL-10	1,08 (0,89;1,35)	1,19 (1,03;1,34)	3,61 (3,09;4,19)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
IFN- γ /IL-4	5,02 (3,43;7,23)	5,02 (4,32;6,02)	1,51 (1,42;1,85)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
TNF- α /IL-10	31,75 (22,11;57,85)	28,27 (18,95;43,66)	160,6 (87,8;255,1)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
TNF- α /IL-4	143,0 (102,8;231,7)	120,0 (83,4;185,4)	72,51 (52,4;107,41)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
GM-CSF/IL-10	1,08 (0,90;1,36)	1,19 (1,03;1,34)	3,61 (3,09;4,19)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$
GM-CSF/IL-4	2,31 (1,88;2,69)	2,51 (2,29;2,69)	1,59 (1,48;1,78)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$

Примечание. Различия по критерию Краскелла–Уоллиса с учетом поправки Бонферрони значимы при $p < 0,017$. При апостериорном анализе различия оказались значимыми между всеми группами: p_1-p_2 , p_1-p_3 , p_2-p_3 , где 1 – при поступлении в стационар; 2 – через 2 недели в группе 1; 3 – через 2 недели в группе 2.

Таблица 3. Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов первой группы до и после ОТ (Me, Q1; Q3)

Цитокин	Содержание цитокина, пг/мл в первой группе		p-значение
	До начала ОТ n=32	После ОТ n=32	
GM-CSF	0,20 (0,18;0,22)	0,19 (0,18;0,21)	0,45
IFN- γ	0,44 (0,36;0,50)	0,40 (0,34;0,45)	0,15
IL-10	0,40 (0,36;0,47)	0,34 (0,32;0,36)	<0,001
IL-2	1,03 (0,13;1,91)	0,13 (0,13;1,03)	0,03
IL-4	0,08 (0,07;0,09)	0,08 (0,07;0,08)	0,78
IL-6	4,22 (1,78;7,97)	1,09 (0,61;1,73)	<0,001
IL-8	4,95 (3,44;7,43)	3,25 (2,46;4,14)	0,001
TNF- α	15,23 (10,30;19,68)	9,89 (6,96;16,85)	0,002

Примечание. Различия значимы по критерию Вилкоксона при $p < 0,05$.

Таблица 4. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов первой группы до и после ОТ (Me, Q1; Q3)

Соотношение цитокинов	Первая группа (n=32)		p-значение
	До начала ОТ (n=32)	После ОТ (n=32)	
IL-2/IL-10	2,68 (0,34;4,21)	0,39 (0,36;3,14)	0,11
IL-2/L-4	12,26 (2,17;22,85)	1,88 (1,59;12,26)	<0,001
IL-6/IL-10	9,21 (4,9;19,27)	3,48 (1,86;5,07)	<0,001
IL-6/IL-4	48,28 (22,92;99,64)	15,14 (8,91;21,09)	<0,001
IL-8/IL-10	13,36 (9,03;16,07)	9,29 (7,34;11,55)	<0,001
IL-8/IL-4	64,84 (42,91;82,30)	39,14 (31,53;49,29)	<0,001
IFN- γ /IL-10	1,04 (0,91;1,15)	1,21 (1,07;1,34)	<0,001
IFN- γ /IL-4	5,12 (4,72;6,7)	5,04 (4,35;6,02)	0,36
TNF- α /IL-10	33,09 (25,70;47,75)	28,33 (19,03;45,08)	0,11
TNF- α /IL-4	181,31 (132,54;261,72)	121,31 (87,86;190,58)	<0,001
GM-CSF/IL-10	1,04 (0,91;1,16)	1,22 (1,07;1,34)	<0,001
GM-CSF/IL-4	2,42 (2,15;2,82)	2,47 (2,29;2,72)	0,67

Примечание. Различия значимы по критерию Вилкоксона при $p < 0,05$.

после лечения показатель IL-8 стал еще выше и составил 9,83(5,69;23,03) пг/мл ($p < 0,001$), что свидетельствует о сохранении активного системного воспалительного ответа во второй группе пациентов.

При исследовании противовоспалительных цитокинов в группах больных особенно значимые изменения выявлены в отношении IL-10. Так, в первой группе пациентов с ОТ содержание IL-10 значимо выше, по сравнению со значениями во второй группе (без ОТ): 0,34 (0,32;0,36) пг/мл и 0,03 (0,02;0,03) пг/мл соответственно, ($p < 0,001$).

В таблице 2 представлены результаты анализа соотношений про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с COVID инфекцией.

Анализ результатов соотношений про- и противовоспалительных цитокинов, представленных в

таблице 2, показал, что в первой группе пациентов соотношения IL-2/IL-10, IL-2/IL-4, IL-6/IL-10, IL-6/IL-4, IL-8/IL-10, IL-8/IL-4 после ОТ значимо снижаются, по сравнению с исходными значениями, что может подтверждать наличие признаков снижения активности воспалительного процесса. Во второй группе пациентов без ОТ, напротив, соотношение указанных цитокинов возрастает в несколько раз. Так, соотношение IL-2/IL-10 во второй группе после лечения возросло с 2,84 (0,35; 7,56) до 160,3 (145,7;173,6) ($p < 0,001$), а в первой группе, напротив, снизилось до 0,39 (0,36;3,17) ($p < 0,001$).

Что касается соотношения других цитокинов, то, например, TNF- α /IL-4 значимо снизилось со 143,0 (102,8;231,7), как в первой группе пациентов (до 120,0 (83,4;185,4), $p < 0,001$), так и во второй

группе (до 72,51 (52,4;107,41), $p<0,001$); соотношение GM-CSF/IL-4 в первой группе возросло с 2,31 (1,88;2,69) до 2,51 (2,29;2,69) ($p<0,001$), а во второй – снизилось до 1,59 (1,48;1,78) ($p<0,001$). Такие тенденции отражают сложные взаимосвязи в иммунологическом ответе при развитии воспалительного процесса, обусловленные активацией клеток, как врожденного, так и клеточного иммунитета.

Также нами был проведен парный анализ содержания цитокинов до и после терапии в сыворотке крови у одних и тех же пациентов первой группы. Результаты представлены в таблицах 3 и 4, соответственно.

Анализ результатов, представленных в таблице 3, показал, что у пациентов с COVID-19 через две недели комплексного лечения с включением системной ОТ выявлено значимое снижение IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α .

При анализе показателей, представленных в таблице 4, выявлено значимое снижение соотношений про- и противовоспалительных цитокинов, таких, как IL-2/L-4, IL-6/IL-10, IL-6/IL-4, IL-8/IL-10, IL-8/IL-4 и TNF- α /IL-4. А соотношение IFN- γ /IL-10 и GM-CSF/IL-10 несколько возрастает ($p<0,05$).

В таблице 5 представлены результаты исследования концентрации цитокинов в сыворотке крови у 15 пациентов второй группы (без ОТ).

Представленные в таблице 5 результаты свидетельствуют об отсутствии изменений концентрации цитокинов после проведения стандартного лечения без применения ОТ, за исключением IL-6, концентрация которого значимо возросла через 2 недели терапии: 3,59 (2,49;5,36) пг/мл до лечения и 9,04 (1,55;110,81) пг/мл – после стандартного лечения ($p=0,0413$, $p<0,05$), что отражает сохранение активности воспалительного процесса.

В соотношениях про- и противовоспалительных цитокинов (IL-2/L-4, IL-6/IL-10, IL-6/IL-4, IL-8/IL-10, IL-8/IL-4, IFN- γ /IL-10 и GM-CSF/IL-4) в плазме крови до и после стандартной терапии у пациентов второй группы также не выявлено

значимых изменений, за исключением соотношения TNF- α /IL-4, которое значимо снизилось после лечения с 97,05 (79,40;133,61) до 72,06 (49,45;106,93) ($p=0,02$).

Обсуждение

SARS-CoV-2, который быстро распространился по всему миру, является высоко контагиозным респираторным вирусом, поражающим не только легкие, но вызывающим системное заболевание, поскольку шиповидный белок коронавируса связывает рецептор ACE2, который присутствует во многих тканях, например, в эпителии тонкой кишки, в артериальных и венозных эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках артерий желудка, тонкой кишки, толстой кишки, кожи, лимфатических узлов, тимуса, костного мозга, селезенки, печени, почек и головного мозга [13–15]. Многочисленные исследования последних лет показали, что тяжелая степень течения COVID-19 характеризуется чрезмерным воспалением, о чем свидетельствует выраженное повышение уровня СРБ и провоспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови, что получило название «цитокинового шторма». Продукция провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 и TNF- α вызывает различные эффекты, включая высвобождение других воспалительных и хемотаксических факторов, которые активируют молекулы адгезии и увеличивают миграцию эозинофилов и нейтрофилов, тем самым активируя врожденный иммунный ответ [16]. При резком повышении уровня IL-6 и нарушении регуляции некоторых цитокинов, например, таких как IFN- γ , GM-CSF и других происходит нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [17]. Повышенный уровень системного IL-6 у пациентов с COVID-19 рассматривается, как значимый параметр для прогнозирования наиболее тяжелого течения заболевания и необходимости проведения интенсивной терапии [18]. В комплексную терапию больных с инфекцией COVID-19 было предложено исполь-

Таблица 5. Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов второй группы без озонотерапии (Me, Q1; Q3)

Цитокин	Содержание цитокина, пг/мл		p-значение
	До начала общей терапии (n=15)	После общей терапии (n=15)	
GM-CSF	0,12 (0,10;0,13)	0,09 (0,09;0,12)	0,15
IFN- γ	0,09 (0,08;0,10)	0,08 (0,08;0,18)	0,76
IL-10	0,03 (0,03;0,22)	0,03 (0,02;0,03)	0,37
IL-2	4,19 (4,03;4,80)	4,19 (3,61;4,34)	0,12
IL-4	0,06 (0,06;0,07)	0,06 (0,06;0,07)	0,49
IL-6	3,59 (2,49;5,36)	9,04 (1,55;110,81)	0,04
IL-8	11,02 (7,75;29,02)	9,63 (5,79;17,49)	0,52
TNF- α	6,71 (5,54;8,00)	5,43 (2,88;8,43)	0,12

Примечание. Различия значимы по критерию Вилкоксона при $p<0,05$.

зование системной ОТ в виде внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора. Есть мнение специалистов Ассоциации Российских озонотерапевтов и врачей других стран о целесообразности применения медицинского озона для профилактики и лечения коронавирусной инфекции, как безопасного, недорогого и эффективного метода терапии [19–21].

При обследовании 65 пациентов с COVID-19 инфекцией со средним и тяжелым течением заболевания изучены концентрации целого ряда цитокинов и хемокинов в динамике лечения. Показаны различия в динамике ряда про- и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов в группах с ОТ и без ОТ. Содержание IFN- γ в плазме крови в группе пациентов, которым проводилась ОТ, остается фактически на том же уровне, что и до лечения, что указывает на очевидную необходимость дальнейшей реабилитации пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией.

Важное значение имеет GM-CSF в развитии воспалительного процесса, поскольку данный ростовой фактор способствует активации и пролонгированному выживанию моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, увеличивает пул провоспалительных цитокинов, выделяемых этими клетками, и содействует фагоцитозу и освобождению/клиренсу поврежденных тканей от инфекционных агентов. В связи со сказанным отсутствие изменений в концентрации GM-CSF в крови пациентов через две недели комплексной терапии, в том числе и с использованием озона, следует рассматривать как фактор сдерживания воспалительного процесса [4, 22, 23].

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали наличие эффекта ОТ на концентрацию исследованных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в динамике терапии. Механизмы эффективности ОТ при коронавирусной инфекции многообразны, включая адаптацию к окислительному стрессу и индукцию про- и противовоспалительных цитокинов. Эффектом ОТ является и образование алкенов вследствие окисления жирных кислот в крови, в частности, омега-6 и омега-3, переносимых альбумином. Они действуют как преобразователи сигнала, активируя цитоплазматический белок Nrf2 и, следовательно, транскрипцию нескольких антиоксидантных генов под промотором ARE (антиоксидант-респонсивный элемент) [24]. Эти генные продукты ингибируют каскад воспалительных цитокинов и инфламмасому NLRP3 и приводят к синтезу противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [25–27]. Кроме того, производные озона действуют на вирусы посредством окисления капсида, с большей эффективностью у вирусов с липидным покрытием, чем у вирусов с белковым капсидом, что резко снижает вирусную нагрузку. Дополнительными эффектами ОТ являются уменьшение агрегационной способности эритроцитов и снижение вязкости и улучшение реологии крови в системе макро- и микроциркуляции [8].

Включение ОТ в состав комплексной терапии пациентов с COVID-19 привело к формированию

противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов, способствующих купированию воспалительного процесса, улучшению состояния пациентов и сокращению сроков пребывания в стационаре. Поэтому системную ОТ можно рекомендовать включать в комплексное лечение пациентов со средним и тяжелым течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [28, 29].

Заключение

Полученные результаты по анализу содержания цитокинов в крови инфицированных SARS-CoV-2 свидетельствуют о снижении активности, так называемого, «цитокинового шторма», который также наблюдается и при инфекциях, вызываемых другими вирусами SARS. Полученные данные демонстрируют различную динамику исследованных цитокинов в группах пациентов, получавших стандартную терапию и комплексную терапию с включением озона. Нами показано снижение концентрации провоспалительных цитокинов, а также улучшение клинических показателей и снижение показателей по шкале тяжести состояния NEWS, а также длительности пребывания в стационаре в группе пациентов, получавших комплексную терапию в сравнении с показателями в группе пациентов, получавших стандартную терапию.

Литература/References

1. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19(3): 141-54. <https://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
2. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368(6490): 473-4. <https://dx.doi.org/10.1126/science.abb8925>.
3. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020; 34(2): 327-31. <https://dx.doi.org/10.23812/CONTI-E>.
4. Martínez-Sánchez G., Schwartz A., Donna V.D. Potential cytoprotective activity of ozone therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(5): 389. <https://dx.doi.org/10.3390/antiox9050389>.
5. Percivalle E., Clerici M., Cassaniti I., Vecchio Nepita E., Marchese P., Olivati D. et al. SARS-CoV-2 viability on different surfaces after gaseous ozone treatment: a preliminary evaluation. *J. Hosp. Infect.* 2021; 110: 33-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.014>.
6. Yano H., Nakano R., Suzuki Y., Nakano A., Kasahara K., Hosoi H. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by gaseous ozone treatment. *J. Hosp. Infect.* 2020; 106(4): 837-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2020.10.004>.
7. Cenci A., Macchia I., La Sorsa V., Sbarigia C., Di Donna V., Pietraforte D. Mechanisms of action of ozone therapy in emerging viral diseases: immunomodulatory effects and therapeutic advantages with reference to SARS-CoV-2. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 871645. <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.871645>.
8. Chirumbolo S., Valdenassi L., Simonetti V., Bertossi D., Ricevuti G., Franzini M. et al. Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19. *Int. Immunopharmacol.* 2021; 96: 107777. <https://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107777>.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение

- новой коронавирусной инфекции (covid-19). Версия 6 (28.04.2020). [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (covid-19). Version 6 (28/04/2020). (in Russian)].
10. Терапевтический профиль. Протокол оценки тяжести состояния пациента (NEWS). Доступно по: <https://euat.ru/upload/images/1586077839.pdf?ysclid=170h8s2eb9327079697> [Therapeutic profile. Protocol for assessing the severity of the patient's condition (NEWS). (in Russian)]. Available at: <https://euat.ru/upload/images/1586077839.pdf?ysclid=170h8s2eb9327079697>
 11. Федорова Т.А., Бакуридзе Э.М., Пырегов А.В., Гаврилова Т.Ю., Козаченко И.Ф., Есяян Р.М., Хамидулина К.Г., Хачатрян Н.А., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Иньяева Е.В., Вторушина В.В., Безнощенко О.С., Нечипуренко Д.Ю., Береснева Е.А. Возможности применения системной озонотерапии у пациентов с COVID-19 инфекцией. Биорадикалы и антиоксиданты. 2021; 8(2): 8-24. [Fedorova T.A. Bakuridze E.M., Pyregov A.V., Gavrilo T.Yu., Kozachenko I.F., Yesayan R.M., Khamidulina K.G. et al. Possibilities of using systemic ozone therapy in patients with COVID-19 infection. Bioradicals and Antioxidants. 2021; 8(2): 8-24. (in Russian)].
 12. Классификация степени тяжести вирусной/COV-19 пневмонии по КТ. Доступно по: <http://www.secondopinions.ru> Дата обращения: 27.05.2020. [Classification of the severity of viral/COV-19 pneumonia by CT. URL: <http://www.secondopinions.ru> (Accessed: 05/27/20) (in Russian)].
 13. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J. Pathol. 2004; 203(2): 631-7. <https://dx.doi.org/10.1002/path.1570>.
 14. Hernández A., Papadakis P.J., Torres A., González D.A., Vives M., Ferrando C. et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. (Engl. Ed.). 2020; 67(5): 245-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>.
 15. The ZOE Health Study. How long does COVID-19 last? UK: London; 2020. Available at: https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxIcmmDL-EFjh_aI-. Accessed 15.03.2021.
 16. Wang W., Ye L., Ye L., Li B., Gao B., Zeng Y. et al. Up-regulation of IL-6 and TNF- α induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF- κ B pathway. Virus Res. 2007; 128(1-2): 1-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.007>.
 17. Olbei M., Hautefort I., Modos D., Treveil A., Poletti M., Gul L. et al. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. Front. Immunol. 2021; 12: 629193. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.629193>.
 18. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.S. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. Cytokine Growth Factor Rev. 2020; 53: 13-24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>.
 19. Озон против COVID-19 – Ассоциация Российских Озонотерапевтов. Потенциальное использование озона при инфекции SARS-CoV-2/COVID-19. 2020. Доступно по: www.ozonotherapy.ru [Ozone vs COVID-19 – Association of Russian Ozone Therapists. Potential use of ozone in SARS-CoV-2/COVID-19 infection. www.ozonotherapy.ru. 2021. (in Russian)].
 20. Rowen R., Robins H. A plausible “penny” costing effective treatment for corona virus - ozone therapy. J. Infect. Dis. Epidemiol. 2020; 6(2): 113. <https://dx.doi.org/10.23937/2474-3658/1510113>.
 21. Franzini M., Valdenassi L., Ricevuti G., Chirumbolo S., Depfenhart M., Bertossi D., Tirelli U. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocellular therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. Int. Immunopharmacol. 2020; 88: 106879. <https://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106879>.
 22. Hamilton J.A., Whitty G.A., Stanton H., Meager A. Effects of macrophage-colony stimulating factor on human monocytes: induction of expression of urokinase-type plasminogen activator, but not of secreted prostaglandin E₂, interleukin-6, interleukin-1, or tumour necrosis factor- α . J. Leukoc. Biol. 1993; 53(6): 707-14. <https://dx.doi.org/10.1002/jlb.53.6.707>.
 23. Takahashi G.W., Andrews D.F. 3rd, Lilly M.B., Singer J.W., Alderson M.R. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 on interleukin-8 production by human neutrophils and monocytes. Blood. 1993; 81(2): 357-64.
 24. Martínez-Sánchez G. Mechanisms of action of O₃. Genomic pathways. Ozone Ther. Glob. J. 2019; 9(1): 21-2.
 25. 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 NF κ B. Rev. Esp. Ozonoterapia. 2017; 7: 17-8.
 26. Li W., Khor T.O., Xu C., Shen G., Jeong W.S., Yu S. et al. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NF κ B-inflammatory response and elicits apoptosis. Biochem. Pharmacol. 2008; 76(11): 1485-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2008.07.017>.
 27. Li Q., Verma I.M. NF- κ B regulation in the immune system. Nat. Rev. Immunol. 2002; 2(10): 725-34. <https://dx.doi.org/10.1038/nri910>.
 28. Araimo F., Imperiale C., Tordiglione P., Ceccarelli G., Borrazzo C., Alessandri F. et al. Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: a preliminary report of probiozoid trial. J. Med. Virol. 2021; 93(4): 2210-20. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26636>.
 29. Хаммад Е.В., Никитин И.Г., Федорова К.В. Применение озонотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 2020; 5(99): 94-100. [Hammad E.V., Nikitin I.G., Fedorova K.V. Ozone Therapy in Patients with the New Coronavirus Infection COVID-19. Bulletin of Restorative Medicine. 2020; 5(99): 94-100. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.38025/2078-1962-2020-99-5-94-100>.

Поступила 15.06.2022

Принята в печать 26.07.2022

Received 15.06.2022

Accepted 26.07.2022

Сведения об авторах:

Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель директора института анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-71-35, t_fedorova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6714-6344>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кречетова Любовь Валентиновна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-11-83, l_krechetova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Бакуридзе Этери Мухамедовна, к.м.н., заведующая по клинике отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-71-35, e_bakuridze@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Рогачевский Олег Владимирович, д.м.н., заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-71-35, o_rogachevskiy@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4332-430X>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Зайцев Владимир Яковлевич, к.х.н., директор, ООО Фирма «Медозон», +7(495)420-56-30, +7(495)663-73-50, zaitsev@medozone.ru, 117647, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 113, корп. 3, кв. 425.

Стрельникова Елена Владимировна, к.м.н., врач отделения экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-71-35, e_strelnikova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6926-8414>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

- Пырегов Алексей Викторович*, д.м.н., профессор, директор института анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, a_pyregov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8382-9671>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
- Козаченко Ирина Феликсовна*, к.м.н., в.н.с. гинекологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-83, i_kozachenko@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1822-9164>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
- Есаян Роза Михайловна*, к.м.н., врач-эндокринолог, заведующая терапевтическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-26-33, r_esayan@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6808-113X>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
- Хамидулина Ксения Геннадьевна*, к.м.н., н.с. отделения экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-71-35, k_bykova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5394-1910>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
- Инвьяева Евгения Владимировна*, к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, e_invyayeva@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9878-3637>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
- Вторушина Валентина Валентиновна*, к.м.н., врач КЛД лаборатории клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, v_vtorushina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8406-3206>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
- Чудзхаева Эльзата Баатровна*, медицинская сестра терапевтического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; студентка, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), +7(495)438-26-33, chudzhaeva@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

- Tatiana A. Fedorova*, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Transfusional Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-71-35, t_fedorova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6714-6344>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Lyubov V. Krechetova*, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-11-83, l_krechetova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Eteri M. Bakuridze*, PhD, Head of the Clinic at the Department of Transfusion and Extracorporeal Hemocorrection, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-71-35, e_bakuridze@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Oleg V. Rogachevsky*, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Extracorporeal Methods of Treatment and Detoxification, Professor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-71-35, o_rogachevskiy@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4332-430X>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Vladimir Ya. Zaitsev*, PhD (Chemistry), Director, "Medozon", +7(495)420-56-30, +7(495)663-73-50, zaitsev@medozone.ru, 117647, Russia, Moscow, Profsoyuznaya str., 113, bldg. 3, apt. 425.
- Elena V. Strelnikova*, PhD, doctor at the Department of Extracorporeal Methods of Treatment and Detoxification, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-71-35, e_strelnikova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6926-8414>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Aleksey V. Pyregov*, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Anesthesiology and Resuscitation, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-77-77, a_pyregov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8382-9671>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Irena F. Kozachenko*, PhD, Leading Researcher at the Gynecological Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-77-83, i_kozachenko@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1822-9164>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Rosa M. Esayan*, PhD, endocrinologist, Head of the Therapeutic Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-26-33, r_esayan@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6808-113X>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Ksenia G. Khamidulina*, PhD, Researcher at the Department of Extracorporeal Methods of Treatment and Detoxification, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-71-35, k_bykova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5394-1910>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Elena V. Invyayeva*, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-11-83, e_invyayeva@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Valentina V. Vtorushina*, PhD, clinical laboratory diagnostics doctor, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-11-83, v_vtorushina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8406-3206>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
- Elzyata B. Chudzhaeva*, the nurse at the Therapeutic Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation; student; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation (Sechenov University), +7(495)438-26-33, chudzhaeva@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.