
Ossigeno-Ozono Terapia: campi d'applicazione

Moderatore: Riccardo Barchetta, Raffaele D'Alterio

Ossigeno-Ozono Terapia: cos'è

R. D'Alterio

Alcuni fattori comuni influenzano la comparsa e la progressione di molte patologie croniche, come pure accelerano i processi d'invecchiamento dell'organismo^{1, 2}. Tra questi possiamo annoverare: l'infiammazione cronica, la carenza di ossigeno tissutale, la relazione non evolutiva tra genetica ed epigenetica, l'acidità, l'alterazione del sistema ossido-riduzione (Redox), lo stress cronico, gli stili di vita disfunzionali, la depressione, la disbiosi intestinale, l'inquinamento interno (farmaci, metalli pesanti etc.), la disregolazione dell'attività mitocondriale, dell'apoptosi e dei sistemi di differenziazione cellulare. Molti di questi fattori disfunzionali risultano sensibili alla terapia con Ossigeno Ozono³. L'Ossigeno (O₂) ci dà struttura, ci fornisce l'energia che ci permette di affermarci come unità biologiche complesse, orienta e modula i nostri processi vitali. Attraverso un continuo e armonico movimento Redox ci fornisce l'energia, ottimizza la nostra fisiologia, ci difende dall'invecchiamento, dalle infezioni e dalle malattie. L'Ozono (O₃) è una forma allotropica dell'ossigeno, è un gas instabile, caratterizzato da un odore pungente, costituito da tre atomi di ossigeno. L'Ozono è presente negli strati più alti dell'atmosfera, circa a 20-30 km dalla superficie terrestre: le radiazioni ultraviolette, di lunghezza d'onda 185-200 nanometri, colpiscono l'ossigeno e ne trasformano una parte in ozono. L'Ossigeno Ozono Terapia si basa sulla

somministrazione di una miscela gassosa bilanciata di O₂-O₃ prodotta da specifiche apparecchiature medicali. L'Ozono non viene considerato un farmaco, anche se ha un'azione farmacologica, peraltro non recettoriale. Segue il principio dell'Ormesi: efficace a dosaggi medio-bassi, lesivo a dosaggi alti. Viene somministrato al paziente per via infusiva, iniettiva, topica, insufflattiva, secondo le necessità terapeutiche, in dosaggi e modalità diverse validate da protocolli terapeutici consolidati. L'Ozono ha un effetto locale e sistemico. È efficace e privo di effetti collaterali significativi, è lesivo solo per le vie respiratorie e il tessuto polmonare per carenza, in questi ambiti, dei sistemi antiossidanti naturali, mentre in tutte gli altri distretti l'organismo è in grado di neutralizzare rapidamente il transitorio e lieve stress ossidativo che segue alla sua somministrazione che, peraltro, è la chiave di volta della sua efficacia terapeutica. L'Ozono è integrabile con altri approcci terapeutici. Non lascia residui nocivi. È efficace ed economico. Per le sue molteplici azioni, da oltre centocinquanta anni, viene utilizzato in ambito medico e veterinario, ma anche nella potabilizzazione e depurazione delle acque, nella sanificazione degli ambienti, nella depurazione degli impianti industriali, in agricoltura, in zootecnia, e nell'industria alimentare. Sappiamo che qualunque dolore, sofferenza o malattia, sono causati da un'insufficiente ossigenazione e che l'ipossia,

la sofferenza mitocondriale e il conseguente sbilanciamento del sistema Redox sono la causa della maggior parte delle patologie.

Quando l'Ozono gassoso entra in contatto con la matrice biologica, si producono immediatamente una serie di reazioni chimiche; di particolare interesse sono quelle che portano alla produzione delle Specie Reattive dell'Ossigeno (Reactive Oxygen Species: ROS) e dei Prodotti dell'Ossidazione Lipidica (Lipid Oxidation Products: LOPs)^{4,5}. All'azione di tali molecole sono riconducibili i suoi principali effetti terapeutici. L'Ozono si dissolve nei liquidi biologici rapidamente secondo la legge di Henry in relazione alla pressione, alla temperatura: mentre una quota viene inattivata immediatamente dagli antiossidanti plasmatici, una parte si lega agli acidi grassi polinsaturi (Poly-Unsaturated Fatty Acids, PUFA) legati all'albumina, alle proteine e ai carboidrati. L'Ozono reagisce istantaneamente con molte molecole, fino al suo esaurimento. La sua alta affinità per i doppi legami carbonio produce la "Reazione di Criegee", una delle reazioni chimico-molecolari più rapide in natura. Si determina in questo modo una lisi delle sostanze organiche insature, con formazione di perossidi e gruppi aldeidici. Poiché tali reazioni avvengono tra molecola e molecola, esse terminano rapidamente con l'esaurimento della quantità di ozono iniettata. In tal modo, lo stress ossidativo prodotto è limitato. Peraltro le molecole indotte dalla terapia con ozono sono già presenti fisiologicamente nell'organismo; è stato dimostrato che i neutrofili, in determinate condizioni, possono produrre Ozono^{6,7}, questa scoperta porta a considerare l'Ozono come una molecola biologica di regolazione interna del complesso sistema di ossido riduzione. Il sistema biologico che coinvolge la formazione e l'eliminazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) è emerso più di 3 miliardi di anni fa, insieme alla comparsa dei

primi organismi fotosintetici. Per produrre energia l'ossigeno viene ridotto a livello mitocondriale, passando per i ROS, fino alla sua molecola più stabile di riduzione, cioè l'acqua. Infatti l'ossigeno biatomico viene sottoposto alla riduzione di quattro elettroni per divenire acqua. Queste quattro riduzioni generano intermedi che sono comunemente chiamati ROS. Le funzioni dei ROS si sono sviluppate e diversificate per influenzare una moltitudine di proprietà cellulari, ben oltre l'attività antimicrobica diretta. Gli organismi aerobici non possono sopravvivere senza ossigeno. Se la concentrazione d'ossigeno nell'organismo si abbassa al di sotto di un livello critico o se supera una certa soglia, i normali processi fisiologici vengono alterati; sia l'ipossia che l'iperossia sono caratterizzate dall'incremento della produzione di ROS. Le specie reattive dell'ossigeno se in eccesso possono essere tossiche per cellule, tessuti e organismi, ma se regolate nella loro produzione sono efficaci mediatori, come il perossido d'idrogeno (H₂O₂), nelle vie di segnalazione e di riequilibrio Redox⁴. Tale attività di segnalazione interessa diverse attività biologiche come la proliferazione cellulare^{8,9}, la modulazione dell'infiammazione, la risposta allo stress¹⁰ e l'apoptosi¹¹. Pertanto i ROS consentono un rilevamento efficiente della fisiopatologia cellulare e un rapido adattamento ai cambiamenti ambientali attraverso la regolazione di migliaia di interazioni proteiche. Mentre l'Ozonoterapia produce ROS in modalità limitata e transitoria e quindi con valenza bioregolatoria, l'ipossia e l'iperossia, se stabili nel tempo, possono mettere in crisi la capacità antiossidante naturale delle cellule e danneggiarle fino all'apoptosi. La produzione dei ROS e il conseguente stress ossidativo segnalano una pleora di patologie causate dalla mancanza o dall'eccesso d'ossigeno e stimolano l'omeostasi promuovendo il riequilibrio Redox.

Mentre i ROS producono effetti biologici immediati, i LOPs, prodotti allo stesso tempo,

hanno un'emivita maggiore e avviano reazioni che si affermano in un tempo più lungo. L'azione dei LOPs determina una over regolazione degli enzimi antiossidanti, la comparsa di proteine dello stress ossidativo (eme-ossigenasi I) e il probabile rilascio di cellule staminali. Inoltre, uno stress ossidativo moderato può indurre l'espressione del fattore-1 α inducibile dall'ipossia (Hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)¹², un fattore di trascrizione principalmente associato alle risposte adattative delle cellule all'ipossia¹³. HIF-1 α induce l'espressione di una moltitudine di geni, tra questi il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), il fattore di crescita derivato dalle piastrine (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF), il fattore di crescita dei fibroblasti (Fibroblast Growth Factors, FGF), il fattore di crescita trasformante- α (Transforming growth factor alpha, TGF α), e TGF- β ^{14, 15}, tutti coinvolti nel complesso processo di rigenerazione tissutale.

Lo stress indotto dall'Ozono per essere efficace deve essere appropriato tanto da attivare i meccanismi fisiologici di regolazione senza sopraffare il sistema antiossidante intracellulare. È necessario pertanto agire in una precisa finestra terapeutica, utilizzando concentrazioni e modalità di somministrazione idonee tali da ricondurre all'equilibrio il sistema Redox alterato da cause patologiche. L'Ozono incrementa la glicolisi e grazie ad una costante riossidazione del NADH aumenta la sintesi di ATP e quindi facilita una più efficace risposta dell'organismo nelle situazioni di stress. Sappiamo inoltre che l'Ozono induce un aumento della deformabilità e filtrabilità eritrocitaria perché spezza le lunghe catene degli acidi grassi mediante lipoperossidazione controllata, aumenta la produzione del 2-3 difosfoglicerato (2,3-DPG) con maggiore cessione di ossigeno ai tessuti periferici, spostando verso destra la curva di dissociazione dell'emoglobina. Riduce

l'aggregabilità piastrinica e la viscosità plasmatica.

Il Fattore Nucleare derivato dall'eritroide 2 (Nuclear Factor Erythroid 2-related factor, 2Nrf2) è un elemento chiave dell'azione dell'Ozono, esso viene attivato e si determina un incremento della trascrizione delle molecole antiossidanti naturali (SOD, Glutathione, Catalasi etc.) e il Fattore Nucleare K Beta (Nuclear factor kappaB, NF kB) viene inibito con diminuzione dell'immissione in circolo delle citochine proinfiammatorie e delle prostaglandine. L'attivazione di Nrf2 è in grado di sopprimere l'espressione di citochine proinfiammatorie nei macrofagi, in particolare IL-6 e IL-1 β ^{16, 17}. Il Nrf2 gioca un ruolo fondamentale nella genesi e nel mantenimento delle patologie croniche¹⁸ come pure è fortemente implicato nei processi di invecchiamento¹⁹.

I sottoprodotti dell'Ozono innescano, a livello cellulare, un meccanismo antiossidante tramite l'attivazione Nrf2 / Keap1 / ARE inibendo così l'azione pro-infiammatoria guidata dalla via NF- κ B. È dimostrato che l'ozono attiva Nrf2 in maniera dose-dipendente¹⁶⁻²⁰.

L'Ozono agisce su meccanismi specifici per promuovere la sopravvivenza e la proliferazione cellulare, bloccando i processi apoptotici. In particolare diminuisce l'espressione delle Caspasi 1-3-9, del Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), della proteina X associata a Bcl-2 (Bax), poli (ADP-ribosio) polimerasi 1 (PARP- 1) e geni p53²¹, come pure incrementa l'attività energetica del ciclo di Krebs stimolando la produzione di adenosina trifosfato (ATP)¹⁸. La ricerca ha evidenziato la sicurezza dell'Ozonoterapia per l'assenza di danni all'attività antiossidante ed enzimatica cellulare (na/k-atpasi, acetylcolinesterasi, SOD, GSH, GSH reductasi, catalasi) fino ad una concentrazione di ozono pari a 100 microgr/ml di sangue, dosaggio notevolmente più alto di quello usato comunemente in ambito terapeutico.

In virtù delle sue proprietà antibatterica, antivirale, antimicotica, pro-ossigenante, antidolorifica, antinfiammatoria, immunomodulante, emoreologica, anti edemigena, cicatrizzante, neurotrofica e rivitalizzante dei tessuti, l'Ossigeno Ozono Terapia viene utilizzata con successo in molte patologie, quelle da deficit di ossigenazione su base vascolare arteriosa (arteriosclerosi, ischemie cardiache, cerebrali) o venosa (es. ulcere flebo statiche); nelle patologie ortopediche (ernie, protrusioni discali, lombalgie, sciatalgie, cervicalgie), nell'artrosi dell'anca, del ginocchio e della colonna vertebrale, nelle tendiniti, nella spalla dolorosa, nell'epicondilite, nel tunnel carpale; nelle malattie croniche, come le bronco pneumopatie ostruttive, il diabete, l'epatite virale; nelle malattie degenerative quali artrite reumatoide, demenza senile precoce, malattie neurovascolari; come terapia di supporto nelle patologie oncologiche; in ambito chirurgico nel pre/post-operatorio; in ambito dermatologico: piaghe da decubito, gangrene diabetiche, ulcus cruris, herpes zoster e simplex, acne, psoriasi, lipodistrofia; nelle malattie autoimmuni come tiroidite di Hashimoto, LES, eritema nodoso; nelle patologie intestinali quali rettocolite ulcerosa, morbo di Crohn, disbiosi; in Oculistica nella maculopatia diabetica, maculopatia ischemica, maculopatia retinica degenerativa senile²⁴⁻³⁵. Recenti pubblicazioni scientifiche hanno evidenziato la validità dell'Ozono nella polmonite e nelle manifestazioni tromboemboliche correlate alla SARS-CoV-2³⁶⁻³⁸, come pure nel trattamento delle sequele cliniche del Long Covid³⁹. Inoltre è di particolare interesse lo studio clinico multicentrico, siglato tra la Società Italiana di Ossigeno Ozono Terapia (SIOOT) e l'Università Cattolica del Sacro Cuore, che sta partendo in questi giorni, sulla valutazione dell'efficacia dell'Ossigeno Ozono Terapia in combinazione con la terapia farmacologica nel trattamento delle

patologie infettive accompagnate da antibiotico-resistenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghezzi P, Jaquet V, Marcucci F, Schmidt HHHW. The oxidative stress theory of disease: levels of evidence and epistemological aspects. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 1784-96.
2. Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biol* 2015; 5: 71-9.
3. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. Ozone: a multifaceted molecule with unexpected therapeutic activity. *Curr Med Chem* 2016; 23: 304-14.
4. Bae YS, Oh H, Rhee SG, Yoo YD. Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. *Mol Cells* 2011; 32: 491-509.
5. Bocci V, Larini A, Micheli V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 257-65.
6. Kettle AJ, Clark BM, Winterbourn CC. Superoxide converts indigo carmine to isatinsulfonic acid: implications for the hypothesis that neutrophils produce ozone. *J Biol Chem* 2004; 279: 18521-5.
7. Babior BM, Takeuchi C, Ruedi J, Gutierrez A, Wentworth P Jr. Investigating antibodycatalyzedozone generation by human neutrophils. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 3031-4.
8. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol* 2017; 11: 613-9.
9. Scassellati C, Galoforo AC, Bonvicini C, Esposito C, Ricevuti G. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 2020; 63: 101138.
10. Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 411-21.
11. Thangima Zannat M, Bhattacharjee RB, Bag J. In the absence of cellular poly (A) binding protein, the glycolytic enzyme GAPDH

- translocated to the cell nucleus and activated the GAPDH mediated apoptotic pathway by enhancing acetylation and serine 46 phosphorylation of p53. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 409: 171-6.
12. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res* 2011; 1: 29.
 13. Amina A, Aleksander Q, Popel S. Reactive Oxygen Species Regulate Hypoxia-Inducible Factor 1 α Differentially in Cancer and Ischemia. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 5106-19.
 14. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5510-4.
 15. Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J Immunol* 2005; 175: 6257-63.
 16. Galiè M, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. The Role of Nrf2 in the Antioxidant Cellular Response to Medical Ozone Exposure. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4009.
 17. Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nat Commun* 2016; 7: 11624.
 18. Cuadrado A, Manda G, Hassan A, et al. Transcription Factor NRF2 as a Therapeutic Target for Chronic Diseases: A Systems Medicine Approach. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 348-83.
 19. Zhang H, Davies KJA, Forman HJ. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Rad Biol Med* 2015; 88(Pt B): 314-36.
 20. Rubio V, Valverde M, Rojas E. Effects of atmospheric pollutants on the Nrf2 survival pathway. *Environ Sci Pollut Res Int* 2010; 17: 369-82.
 21. Yong L, Lyu X, Huang C, Xu Y. 2017. Effect of local ozone treatment on inflammatory cytokine, growth cytokine and apoptosis molecule expression in anal fistula wound. *Semantic Scholar*; ID: 53308318.
 22. Guven A, Gundogdu G, Sadir S, et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1679-84.
 23. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res* 2017; 7: 212-9.
 24. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *Eur J Pharmacol* 2017; 811: 148-54.
 25. Ameli J, Banki A, Khorvash F, Simonetti V, Jafari NJ, Izadi M. Mechanisms of pathophysiology of blood vessels in patients with multiple sclerosis treated with ozone therapy: a systematic review. *Acta Biomed* 2019; 90: 213-7.
 26. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 610418.
 27. Tricarico G, Travagli V. The Relationship between Ozone and Human Blood in the Course of a Well-Controlled, Mild, and Transitory Oxidative Eustress. *Antioxidants* 2021; 10: 1946.
 28. Scassellati C, Ciani M, Galoforo AC, Zanardini R, Bonvicini C, Geroldi C. Molecular mechanisms in cognitive frailty: Potential therapeutic targets for oxygen-ozone treatment. *Mech Ageing Dev* 2020; 186: 111210.
 29. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2011; 2: 66-70.
 30. Azarpazhooh A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J Dent* 2008; 36: 104-16.
 31. Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva M, Neves N. Ozone therapy for low back pain. A systematic review. *Acta Reumatol Port* 2018; 43: 172-81.
 32. Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, et al. Ozonoterapia na Osteoartrose do Joelho: Revisão Sistemática [Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review]. *Acta Med Port* 2018; 31: 576-80.
 33. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J* 2018; 15: 633-44.
 34. Andrade RR, Oliveira-Neto OB, Barbosa LT, Santos IO, Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. Eficácia da ozonioterapia comparada a outras terapias para dor lombar: revisão

- sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados [Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials]. *Braz J Anesthesiol* 2019; 69: 493-501.
35. Scassellati C, Galoforo AC, Esposito C, Ciani M, Ricevuti G, Bonvicini C. Promising Intervention Approaches to Potentially Resolve Neuroinflammation And Steroid Hormones Alterations in Alzheimer's Disease and Its Neuropsychiatric Symptoms. *Aging Dis* 2021; 12: 1337-57.
 36. Rowen RJ. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. *Med Gas Res* 2019; 9: 232-7.
 37. Rowen RJ, Robins H. A plausible “penny” costing effective treatment for corona virus-ozone therapy. *J Infect Dis Epidemiol* 2020; 6: 113.
 38. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O2-O3) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol* 2020; 88: 106879.
 39. Tirelli U, Franzini M, Valdenassi L, et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy - preliminary results on 100 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 5871-5.

Prof. Raffaele D’Alterio, Reumatologo, Membro Consiglio Direttivo Società Italiana Ossigeno-Ozono Terapia Internazionale (SIOOT)

Per la corrispondenza:
info@ossigenoozono.it