

Ruolo dell'Ossigeno-ozonoterapia nel trattamento delle infezioni e nella antibiotico-resistenza

S. R. David

Lo spettro di impiego della Ossigeno-ozonoterapia, abbraccia, date le sue capacità battericide, fungicide, virucide un ampio gruppo di malattie infettive acute e recidivanti: mononucleosi, infezioni erpetiche, Candidosi muco cutanea, epatiti virali, malattie batteriche, SarsCov2 -19, infezioni cutanee, ulcere, infezioni dell'apparato digerente, infezioni dei tessuti molli (ascessi), infezioni dell'apparato genito-urinario (prostatiti, cistiti, uretriti).

In tutte queste infezioni acute e/o recidivanti si è dimostrata l'efficacia ed innocuità della terapia con Ossigeno-Ozono, tanto somministrato per via generale (GAE e PAE), tanto somministrato localmente¹⁻⁴.

Gli antibiotici costituiscono un vasto gruppo di farmaci di origine biologica, utilizzati per trattare le infezioni dovute ad agenti patogeni microbici (o batteri), inibendone lo sviluppo e la crescita.

La prima grande scoperta di una sostanza impiegata a tale scopo risale al 1929, quando Alexander Fleming scoprì la penicillina, sostanza originata e diffusa da un fungo (il *Penicillium notatum*) e in grado di inibire lo sviluppo di numerose specie di batteri, anche se soltanto dal 1940 essa trovò impiego in campo terapeutico. Gli antibiotici sono stati ricavati per anni da muffe e funghi, ma oggi vengono ottenuti anche per sintesi chimica.

In base alla loro capacità di operare nei confronti dei microrganismi sono detti:

- *Batteriostatici*: quando ne bloccano solo la crescita senza ucciderli;

- *Battericidi*: quando uccidono i batteri diminuendo così il numero di microrganismi vivi.

In base al numero di specie sulle quali agisce l'antibiotico, la suddivisione è la seguente:

- *Ampio spettro*: agiscono su numerose specie di batteri e quindi utili in molte infezioni. Questi antibiotici possono però alterare in modo rilevante la flora batterica dell'organismo, specialmente quella intestinale;
- *Spettro ristretto*: sono più selettivi in quanto agiscono solo su un microrganismo o comunque su un numero ristretto di infezioni.

Meccanismi di azione degli antibiotici

1. Inibizione della sintesi della parete cellulare
2. Apertura della membrana plasmatica
3. Inibizione della sintesi proteica
4. Inibizione della sintesi degli acidi nucleici
5. Inibizione della sintesi dei metaboliti essenziali

Antibiotico-resistenza (AR) definizione

La resistenza agli antimicrobici è la capacità di un microrganismo di resistere all'azione di un antibiotico. Quando ciò è dovuto alla natura del microrganismo stesso questa si chiama resistenza intrinseca.

In tal caso il microrganismo in questione non è mai stato sensibile a un particolare antimicrobico. In altri casi, ceppi batterici che in precedenza erano sensibili a un particolare

antibiotico sviluppano resistenza nei sui confronti⁵.

Si tratta della cosiddetta resistenza acquisita, e questo è il problema..... (Fig. 1).

Secondo i dati della sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (AR-ISS), nel 2018 in Italia le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per i 7 patogeni sotto sorveglianza (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter species) si mantengono più alte rispetto alla media europea. In generale, tuttavia, si è osservato un trend in calo rispetto agli anni precedenti. In particolare:

- le percentuali di resistenza alle cefalosporine di terza generazione (29%) e ai fluorochinoloni (42%) in Escherichia coli si sono confermate molto maggiori rispetto alla media europea, anche se in leggero calo rispetto agli ultimi anni;
- si è osservata una diminuzione significativa nella percentuale di isolati di Klebsiella pneumoniae resistenti ai carbapenemi, che sono passati dal 37% nel

2016 al 30% nel 2018, mentre per E. coli anche se il valore si è confermato molto basso (0,6%) è risultato in leggero aumento rispetto agli anni precedenti;

- la resistenza ai carbapenemi è risultata comune, anche se in diminuzione, nelle specie Pseudomonas aeruginosa (16%) e Acinetobacter (82%)⁶⁻⁸.

Il circuito vizioso antiecológico degli antibiotici oggi

“Se pensate che la chiave per sconfiggere la resistenza agli antibiotici sia solo in quello che i medici prescrivono meno o nel fatto che gli scienziati trovino alternative a farmaci diffusissimi, probabilmente vi sbagliate. Le soluzioni potrebbero andare ben oltre la Medicina e riguardare la gestione dei fiumi e dei suoli”. Secondo Horizon, il magazine scientifico dell’UE, “Questa è l’opinione degli scienziati che nell’ultimo decennio hanno scoperto quantità inquietanti di antibiotici e batteri resistenti agli antibiotici nei fiumi e nelle acque reflue. Ora stanno sviluppando tecniche per quantificare i pericoli contenuti in ogni particolare specchio d’acqua – e sperano che questo possa innescare l’azione dei politici” (Fig. 2).

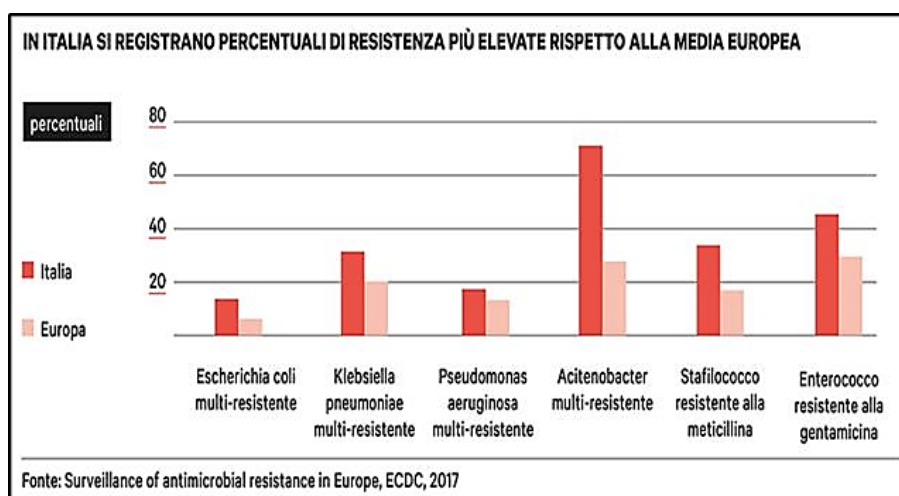


Fig. 1. I batteri antibiotico-resistenti più isolati in Italia ed Europa.

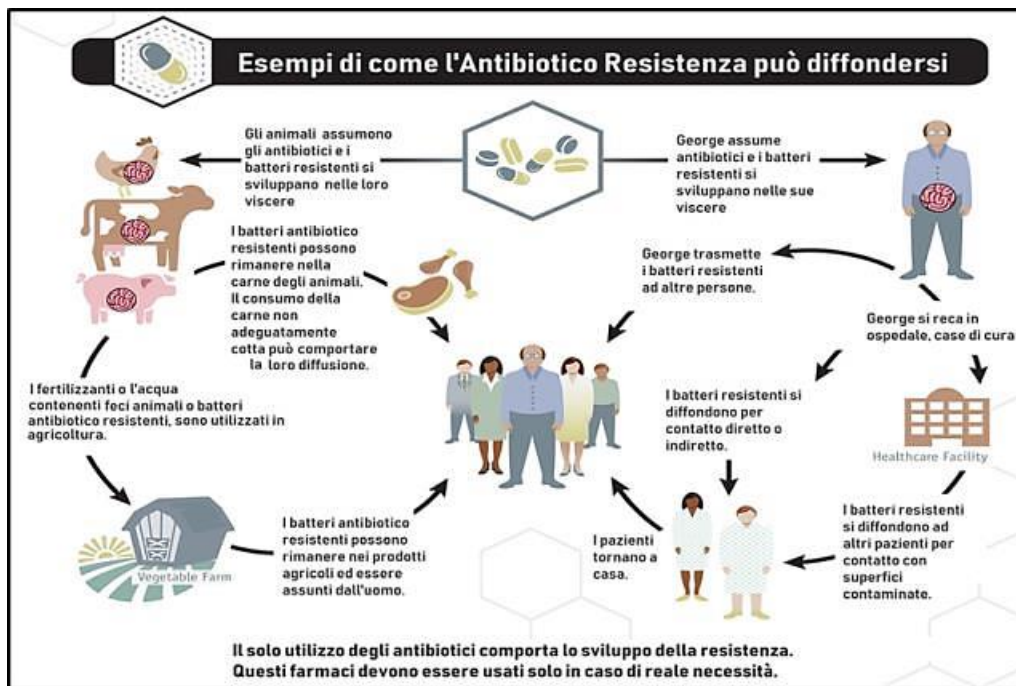


Fig. 2. Diffusione del fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

Ozono perché

I motivi per cui questa molecola presenta utilità terapeutica sono legati ai suoi effetti biologici sull'uomo⁹. Tali effetti sono:

- *metabolici*: accelerazione del metabolismo basale grazie all'attivazione della glicolisi con aumentata produzione cellulare di ATP;
- *eritrocitari*: aumento nella concentrazione di 2,3-difosfoglicerato e conseguente maggiore tendenza a cedere l'ossigeno trasportato nei tessuti periferici;
- *battericidi, fungicidi, virustatici*: ad alte concentrazioni in applicazioni locali (ulcere, ferite...); un potenziamento delle difese immunitarie se somministrato per via sistemica grazie all'aumento della fagocitosi e della produzione di citochine (IL-8, IFN- γ , TNF- α);
- *anti-infiammatori*: stimolazione della produzione di citochine anti-infiammatorie (IL10, TGF β) inibizione della produzione di interleuchine pro-infiammatorie (IL1, IL6, TNF);
- *anti-ossidanti*: aumentata espressione dei geni che codificano enzimi antiossidanti sia

intra che extra cellulari (GSH-Px, GSH-Tr, SOD, catalasi....).

I diversi batteri mostrano una sensibilità variabile all'ozono:

- i Gram-negativi sono meno sensibili dei Gram-positivi;
- la resistenza all'ozono è maggiore nei batteri Gram-positivi sporigeni o asporigeni ed è nota la maggiore resistenza dei batteri sporigeni.

La facile eliminazione dei batteri Gram negativi è dovuta al fatto che lo strato di peptidoglicano che compone la parete batterica di batteri Gram neg è spesso da $\frac{1}{2}$ ad $\frac{1}{10}$ della parete dei batteri Gram-positivi.

I batteri sporigeni si dimostrano più resistenti dei non sporigeni¹⁰.

Poiché il meccanismo con cui agisce l'ozono è la perossidazione lipidica, la causa della differente sensibilità sarebbe imputabile alla differente composizione lipidica della parete batterica¹⁰⁻¹⁴ (Fig. 3).

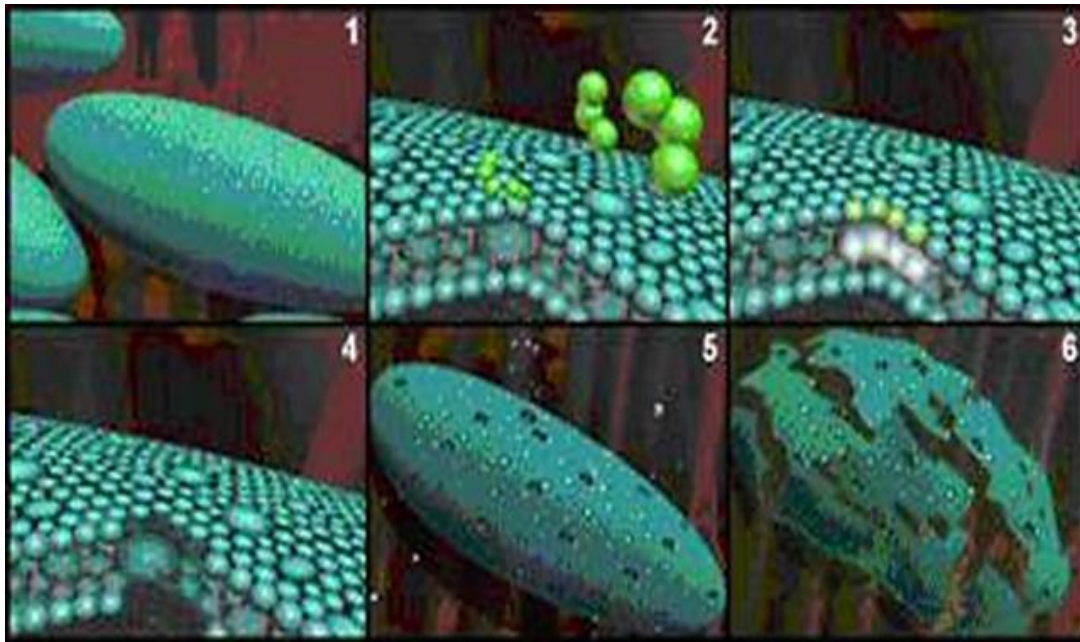


Fig. 3. Meccanismo di batteriolisi da Ozono.

Potere ossidante degli antimicrobici

Fluoro	2,87	Idrossiradical (OH)	2,86
Ione persolfato (S ₂ O ₈ ²⁻)	2,60	Ossigeno atomico (O)	2,42
Ozono (O ₃)	2,07	Perossido di idrogeno (H ₂ O ₂)	1,78
Cloro (Cl)	1,36	Diossido di cloro (ClO ₂)	1,27
Molecola di ossigeno (O ₂)	1		

L'ozono, infatti, decomponendosi rapidamente in fase acquosa può dare origine ad una serie di specie reattive dell'ossigeno (ROS), quali l'anione radicale superossido (O₂⁻), il radicale idrossilico (HO) ed il perossido di idrogeno (H₂O₂), che causano alterazioni della struttura e funzione delle macromolecole biologiche.

Inoltre, la sua capacità di ossidare gli amminoacidi altera irreversibilmente la struttura e la funzione delle proteine. Gli amminoacidi più sensibili all'azione dei radicali liberi sono prolina, istidina, quelli contenenti gruppi tiolici (cisteina e metionina) e gruppi aromatici (fenilalanina, tirosina, triptofano).

Come è noto l'azione antibatterica dell'ossigenoterapia si rivela di fondamentale

importanza nel trattamento delle ulcere (in particolare quelle diabetiche) dove le infezioni lievi e superficiali sono generalmente causate da cocci gram-positivi come *Staphylococcus aureus*, streptococchi di gruppo B e D e streptococchi viridanti, mentre le infezioni più profonde, sono quasi sempre polimicrobiche e vengono causate da batteri anaerobi (soprattutto *Bacteroides spp* e *Peptostreptococcus spp*) e da bacilli gram-negativi, quali *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* e *Proteus spp*.

Nel trattamento della disbiosi intestinale e delle gastriti da *Helicobacter pylori* si rivelano, poi, efficaci le insufflazioni rettali di acqua iperozonizzata, evitando così l'uso di antibiotici.

A differenza degli altri disinfettanti chimici naturali o di sintesi e dei biocidi, l'ozono per effetto della sua forma completamente naturale di semplice composizione e, dell'elevato potere di ossidazione diretta, non introduce alcun tipo di meccanismo che permetta, ai vari agenti patogeni, di creare una qualsiasi forma d'immunità verso di esso, candidandosi quindi a tutti gli effetti, come perfetto.

Azione dell'O3 sui virus

L'ozono, a basse concentrazioni, distrugge i virus, diffondendosi attraverso il loro rivestimento proteico, nel nucleo e nell'acido nucleico, dove poi danneggia l'RNA virale. A concentrazioni più elevate, l'ozono distrugge il guscio proteico esterno del virus, ad un tal livello che, le strutture del DNA o dell'RNA, vengono distrutte.

BIBLIOGRAFIA

1. David RS, D'Alterio R. Efficacia della Ossigeno-Ozono terapia nel trattamento dell'Herpes Zoster recidivante: Descrizione di 4 casi. Ozono Clinic. Roma 2019. <http://www.gis.care/ozono-clinic/>.
2. Huang J1, Huang J1, Xiang Y1, Gao L1, Pan Y1, Lu J1. Topical ozone therapy: An innovative solution to patients with herpes zoster. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2018; 43: 168-72.
3. Bassi P, Sbrascini S, Mattassi R, D'Angelo F, Franchina A. L'ozono nel trattamento dell'herpes zoster. [Ozone in the treatment of herpes zoster]. Riv Neurobiol 1982; 28: 328-33.
4. David RS, D'Alterio R. Impiego dell'Ossigeno-ozonoterapia nel trattamento della Iperproliferazione Prostatica Benigna. Ozono Clinic. Roma 2016. <http://www.gis.care/ozono-clinic/>.
5. Karpukhin IV, Li AA, Korzhachkina NB, Kiatkin VA. [Physical factors for the treatment of patients with chronic bacterial prostatitis]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2011; 1: 39-43.
6. Izadi M, Cegolon L, Javanbakht M, et al. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. Int Immunopharmacol 2021; 92: 107307.
7. Rasi G. L'impiego degli antibiotici in Italia e in Europa. Consumi e modalità. AIFA 2008. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/648668/rel_consumo_111108.pdf.
8. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.
9. Franzini M. Ruolo dell'Ossigeno Ozono Terapia nelle infezioni antibiotico-resistenti. Audizione alla Commissione XII Affari Sociali Camera dei Deputati, 2019. https://www.mediamover.it/upload/8965210404_5C4AA328CA2314FA49FFC207B5AEC9C0_PROF_FRANZINI_COMM_XII_LUGLIO_2019.pdf.
10. Kim BM, Schultz LW, Raines RT. Variants of ribonuclease inhibitor that resist oxidation. Protein Science 1999; 8: 430-4.
11. Wentworth P Jr, McDunn JE, Wentworth AD, et al. Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation. Science 2002; 298: 2195-9.
12. Nieva J, Wentworth P Jr. The antibody-catalyzed water oxidation pathway - a new chemical arm to immune defense? Trends Biochem Sci 2004; 29: 274-8.
13. Kettle AJ, Clark BM, Winterbourn CC. Superoxide converts indigo carmine to isatin sulfonic acid: implications for the hypothesis that neutrophils produce ozone. J Biol Chem 2004; 279: 18521-5.
14. Wentworth P Jr, Wentworth AD, Zhu X, et al. Evidence for the production of trioxigen species during antibody-catalyzed chemical modification of antigens. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100: 1490-3.

Prof. Salvatore Roberto David, membro Consiglio Direttivo Società Italiana Ossigeno-Ozonoterapia

Per la corrispondenza:
robertodavid@libero.it