



DOI: 10.5281/zenodo.7328939

UDC: 613.644:615.835.3:546.214

## APLICAREA OZONOTERAPIEI ÎN REABILITAREA MALADIEI DE VIBRAȚIE (SINTEZA LITERATURII)

## THE APPLICATION OF OZONOTHERAPY IN THE REHABILITATION OF VIBRATION DISEASE (LITERATURE SYNTHESIS)

Elmira Antoci, Adriana Botezatu, Nicolae Lungu, Nicolae Bodrug

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Geriatrie și Medicina Muncii, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Ozonul este considerat un oxidant puternic care poate produce efecte diferite în funcție de concentrație și de modul de administrare: dezinfectant și trofic directe atunci când este aplicat local, antibacterian și antiviral sistemic, antioxidant intra- și extracelular și citoprotector, imunomodulator, antiinflamator, analgezic, antiedem, de detoxifiere, antihipoxic, hemostatic. Nu există contraindicații pentru terapia locală cu ozon. În contextul celor expuse, scopul studiului efectuat a fost elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind mecanismele de acțiune și modalitățile terapeutice de aplicare a ozonoterapiei în reabilitarea maladiei de vibrație.

**Materiale și metode.** Publicațiile au fost selectate din bazele de date *PubMed*, *Hinari* și *SpringerLink* după cuvintele-cheie: ozon, ozonoterapia, mecanismele de acțiune ale ozonului, efectele clinice ale ozonului, căile de administrare ale ozonului, indicațiile ozonoterapiei, contraindicațiile ozonoterapiei și efectele secundare ale ozonoterapiei, maladia de vibrație. După procesarea informației din bazele de date, am selectat toate publicațiile în limba engleză începând cu luna ianuarie 1990.

**Rezultate și discuții.** Deși ozonul este cel mai puternic oxidant natural și, prin urmare, potențial citotoxic, cercetătorii consideră că, în condiții controlate, are multe efecte terapeutice, iar reactivitatea la ozon poate fi redusă perfect de sistemul antioxidant puternic sangvin și celular. Pe de altă parte, deși ozonul este foarte reactiv, nu este neapărat toxic, ca oricare alt medicament, atunci când este utilizat în mod corespunzător, în doză sigură. Este toxic pentru plămâni, dar toxicitatea sa raportată se termină aici. Terapia cu oxigen-ozon, aplicată inițial ca o abordare empirică, a ajuns acum într-un stadiu în care majoritatea mecanismelor biologice de acțiune ale ozonului au fost studiate și clarificate, fiind amplasate în domeniile biochimiei, fiziologiei și farmacologiei.

**Concluzii.** Efectele clinice generale ale ozonului sunt: dezinfectant și trofic directe (regenerare tisulară, vindecarea plăgilor și ulcerelor de diferite etiologii și refractare cu reducerea durerii asociate) atunci când este aplicat local, antibacterian și antiviral sistemic datorită oxidării fosfolipidelor și lipoproteinelor, antioxidant intra- și extracelular și citoprotector prin reducerea daunelor stresului oxidativ, imunomodulator, antiinflamator, analgezic, antiedem, de detoxifiere, antihipoxic, hemostatic, imunomodulator. Concentrațiile optime de ozon sunt esențiale pentru obținerea unui rezultat terapeutic. Nu există contraindicații pentru terapia locală cu ozon. O contraindicație absolută pentru ozonoterapia sistemică este deficiența severă de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (favism). Ozonoterapia este o metoda de reabilitare a maladiei de vibrație, cu efect pozitiv, îmbunătățește starea pacientului și calitatea vieții.

**Cuvinte cheie:** ozonoterapia, mecanisme de acțiune, efecte clinice, căi de administrare, maladia de vibrație, reabilitarea

### Summary

**Objectives.** Ozone is considered a strong oxidant that can produce different effects, depending on the concentration and the way of administration: direct disinfectant and trophic when applied locally, systemic antibacterial and antiviral, intra- and extracellular antioxidant and cytoprotective, immunomodulatory, anti-inflammatory, analgesic, antiedema, detoxifying, antihypoxic, hemostatic. There are no contraindications for local ozone therapy. In the context of the above, the purpose of the study was to develop a narrative synthesis of contemporary studies on the mechanisms of action and the therapeutic ways of applying ozone therapy in the rehabilitation of vibration disease.

**Materials and methods.** Publications were selected from the *PubMed*, *Hinari* and *SpringerLink* databases according to the keywords: ozone, ozone therapy, mechanisms of action of ozone, clinical effects of ozone, routes of administration of ozone, indications of ozone therapy, contraindications of ozone therapy and side effects of ozone therapy, vibration sickness. After processing the information from the databases, we selected all publications in English since January 1990.

**Results and discussions.** Although ozone is the most powerful natural oxidant and therefore potentially cytotoxic, researchers believe that under controlled conditions it has many therapeutic effects, and reactivity to ozone can be perfectly reduced by the powerful blood and cellular antioxidant system. On the other hand, although ozone is highly reactive, it is not necessarily toxic, like any other medicine, when used properly in a safe dose. It is toxic to the lungs, but its reported toxicity ends there. Oxygen-ozone therapy, initially applied as an empirical approach, has now reached a stage where most of the biological mechanisms of action of ozone have been studied and clarified, being located in the fields of biochemistry, physiology and pharmacology.

**Conclusions.** The general clinical effects of ozone are: direct disinfectant and trophic (tissue regeneration, healing of wounds and ulcers of various etiologies and refractoriness with reduction of associated pain) when applied locally, systemic antibacterial and antiviral due to oxidation of phospholipids and lipoproteins, intra- and extracellular antioxidant and cytoprotective by reducing oxidative stress damage, immunomodulatory, anti-inflammatory, analgesic, antiedema, detoxifying, antihypoxic, hemostatic, immunomodulatory. Optimum concentrations of ozone are essential to obtain a therapeutic result. There are no contraindications for local ozone therapy. An absolute contraindication for systemic ozone therapy is severe glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (favism). Ozone therapy is a method of rehabilitating vibration disease, with a positive effect, it improves the patient's condition and quality of life.

**Keywords:** ozone therapy, mechanisms of action, clinical effects, routes of administration, vibration disease, rehabilitation

## Introducere

Ozonul (O<sub>3</sub>), un gaz descoperit la mijlocul secolului al XIX-lea, este o formă alotropică a oxigenului, formată din trei atomi de oxigen. La temperatura camerei este un gaz instabil, se descompune în timp scurt în oxigen obișnuit diatomic, este prezent în atmosferă și în aerul ambiant în concentrații mici. Ozonul are un timp de înjumătățire de 25 de minute la 30°C, de 40 de minute la 20°C și de 140 de minute la 0°C. Gazul este incolor, cu miros specific ușor acru și exploziv în formă lichidă sau solidă. Funcția sa de bază este absorbția razelor ultraviolete ale Soarelui, protejând oamenii de efectele nocive ale acestor radiații [1-6].

Utilizarea ozonului în medicină datează din 1915 în Germania, unde doctorul Hans Wolff a observat efectul bactericid al gazului. Actualmente, terapia cu ozon este o practică medicală validată în literatură prin numeroase studii clinice internaționale pentru multe maladii din diferite ramuri medicale și chirurgicale [1, 4].

Ozonoterapia are indicații în multe afecțiuni și complicații, administrându-se atât ca schemă primară și unică de tratament, cât și ca adjuvant la terapiile convenționale cu eficiență semnificativă. Efectele ozonului sunt dovedite, consistente și sigure, posedă o tolerabilitate bună și efecte secundare minime, care pot fi prevenite. Mai mult, combi-nând-o cu terapiile standard, permite în multe cazuri reducerea dozelor generale de medicamente, a ratei de complicații, a perioadei de tratament, diminuând toxicitatea medicamentelor și cheltuielile medicale [1, 4, 7, 8].

În contextul celor expuse, scopul studiului efectuat a fost elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind mecanismele de acțiune și modalitățile terapeutice de aplicare a ozonoterapiei în reabilitarea maladiei de vibrație.

## Materiale și metode

Publicațiile au fost selectate din bazele de date *PubMed*, *Hinari* și *SpringerLink* după cuvintele-cheie: ozon, ozonoterapia, mecanismele de acțiune ale ozonului, efectele clinice ale ozonului, căile de administrare ale ozonului, indicațiile ozonoterapiei, contraindicațiile ozonoterapiei și efectele secundare ale ozonoterapiei, maladia de vibrație. După procesarea informației din bazele de date, am selectat toate publicațiile în limba engleză începând cu luna ianuarie 1990.

Conform criteriilor de căutare au fost găsite 354 de articole integrale. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate 37 de lucrări originale cu design diferit de studiu, inclusiv editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, studii caz-control și studii de cohortă, rapoarte de caz sau serii de cazuri, care conțineau informații despre mecanismele de acțiune, dozele, contraindicațiile și modalitățile terapeutice de aplicare a ozonoterapiei.

Adițional, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, în scopul regăsirii altor publicații relevante pentru acest studiu. Bibliografia finală conține 42 de surse, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

## Rezultate și discuții

Deși ozonul este cel mai puternic oxidant natural și,

prin urmare, potențial citotoxic, cercetătorii consideră că în condiții controlate are multe efecte terapeutice, iar reactivitatea la ozon poate fi redusă perfect de sistemul antioxidant puternic sangvin și celular [1, 3, 9-12]. Pe de altă parte, deși ozonul este foarte reactiv, nu este neapărat toxic, ca oricare alt medicament, atunci când este utilizat în mod corespunzător, în doză sigură. Este toxic pentru plămâni, dar toxicitatea sa raportată se termină aici [3, 9, 10, 11, 13]. Terapia cu oxigen-ozon, aplicată inițial ca o abordare empirică, a ajuns acum într-un stadiu în care majoritatea mecanismelor biologice de acțiune ale ozonului au fost studiate și clarificate, fiind amplasate în domeniile biochimiei, fiziologiei și farmacologiei [7, 10, 11, 14-18].

**Mecanismele de acțiune ale ozonului.** În practica medicală cele mai importante efecte ale ozonului sunt următoarele.

*Efectele bactericid, virusocid, fungicid și antiparazitar ale ozonului.* Având proprietăți oxidante mai mari, ozonul are activitate antimicrobiană intrinsecă, acționează direct asupra membranei celulelor bacteriene, perturbă și deteriorează integritatea membranelor celulare bacteriene prin oxidarea fosfolipidelor și lipoproteinelor, blocând funcția lor enzimatică [23].

*Efectul ozonului asupra celulelor sangvine.* Ozonul îmbunătățește microcirculația vasculară și proprietățile reologice ale sângelui, mărește volumul de oxigen din plasmă, facilitează cedarea oxigenului de oxihemoglobină către celule și, ca urmare, reduce severitatea hipoxiei tisulare [1, 4, 6, 9, 15, 19, 20, 22, 24].

*Efectul ozonului asupra leucocitelor.* Ozonul acționează ca o citokină slabă și este un inductor de citokine de către limfocite și monocite cu stimularea sistemului imunitar, promovarea sintezei matricei intercelulare și procesului de vindecare [3, 13, 15, 20, 24].

*Efectul ozonului asupra trombocitelor.* Peroxidul de hidrogen (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) și alte specii reactive de oxigen, generate de ozonarea sângelui, activează o serie de enzime, care cresc treptat Ca<sup>2+</sup> intracelular și eliberarea prostaglandinelor, cu agregare plachetară ireversibilă. Nivelul crescut al factorilor de creștere, eliberate din trombocite, au efect benefic de vindecare a leziunilor cauzate de afecțiunile arteriale periferice [15, 19, 24].

*Stimularea metabolismului oxigenului.* Ozonoterapia majorează rata glicolizei eritrocitelor cu creșterea cantității de oxigen eliberat în țesuturi, stimulează producția adenzin trifosfatului, a enzimelor sistemului antioxidant, corectând astfel stresul oxidativ cronic prezent în multe afecțiuni, și a prostacilinei, care are efect antiagregant plachetar și vasodilatator [1, 2, 3, 6, 9, 10, 13, 15, 20, 24, 25].

*Activarea sistemului imunitar.* Ozonul contribuie la creșterea producției de interferon și a unor citokine, care lansează ulterior o întreagă cascadă a reacțiilor imunologice [1, 6, 7, 13, 15, 20, 24].

Așadar, efectele clinice generale ale ozonului sunt: 1) dezinfectant și trofic directe (regenerare tisulară, vindecarea plăgilor și ulcerelor de diferite etiologii și refractare cu redu-cerea durerii asociate) atunci când este aplicat local, 2) antibacterian și antiviral sistemic datorită oxidării fosfolipidelor și lipoproteinelor, 3) antioxidant intra- și

extracelular și citoprotector prin reducerea daunelor stresului oxidativ, 4) imunomodulator, 5) antiinflamator, 6) analgezic, 7) antiedem, 8) de detoxifiere, 9) antihipoxic, 10) hemostatic [28-35].

**Doza sigură de ozon și protocolul clinic.** Doza sigură de ozon este variabilă în funcție de tipul tratamentului, scopul tratamentului și zona de aplicare [2, 10, 14, 15, 18, 24, 25, 36]. În general, dozele terapeutice de ozon sunt divizate în trei tipuri, în funcție de mecanismul de acțiune:

a) Dozele mici au efect imunomodulator și sunt utilizate în afecțiunile cu sistem imunitar foarte compromis (cancer, pacienți vârstnici, etc.).

b) Dozele medii, cu efect imunomodulator și stimularea enzimelor antioxidante, sunt cele mai utile în maladiile cronice degenerative (diabet, ateroscleroză, boala pulmonară obstructivă cronică, sindromul Parkinson, boala Alzheimer, etc.).

c) Dozele mari au un efect inhibitor asupra mecanismelor care apar în bolile autoimune (artrita reumatoidă, lupus), se folosesc în ulcere sau leziuni infectate, dar și pentru prepararea uleiului și apei ozonate [20, 36].

Protocolul clinic de ozonoterapie depinde de severitatea maladiei și scopul tratamentului, variind de la o săptămână până la luni, și poate fi administrat ca schemă primară și unică de tratament sau ca adjuvant la terapiile convenționale [14, 15].

**Căile și formele de administrare ale ozonului** sunt multiple și variază în funcție de ramura medicinei în cauză, patologia de tratat și caracteristicile pacientului. Au fost utilizate următoarele căi de administrare: intravenos, intramuscular, în cavitățile corpului (rect, vezică urinară, vagin), articulații, țesut subcutanat, țesut moale, intraperitoneal și intratecal [12].

În funcție de metoda de administrare, ozonoterapia este:

1. Locală sau loco-regională: insuflații cu ozon, mai frecvent cu amestec gazos oxigen-ozon, unguente cu ozon (uleiuri ozonate), apă ozonată, soluție salină ozonată (auricular, vezico-uretral, pungi, nazal, tubar, oral, pleural) [2, 5, 10, 11, 15, 17, 19, 21, 23, 36-40].

2. Parenterală: injecții intravenoase sistemice (autohemoterapie majoră cu ozon) sau injecții locale (autohemoterapie minoră cu ozon intramuscular, intramuscular-paravertebral, subcutanat, intraarticular, intradiscal, intraforaminal, intrapatelar, peritoneal) [3, 5, 7, 11, 15, 32, 34, 36, 40].

3. Sistemică: insuflație vaginală cu oxigen-ozon, insuflație rectală de oxigen-ozon, expunerea cvasi-totală a corpului la oxigen-ozon [3, 5, 11, 15, 32, 34, 36].

Terapia cu ozon este disponibilă sub formă de gaz (amestec oxigen-ozon), soluție salină ozonată, ulei ozonat (ulei de floarea soarelui, ulei de măsline, ulei de cocos), apă ozonată [15, 21].

Aplicațiile topice profită de puterea germicidă și de efectul pozitiv al ozonului asupra proceselor de vindecare, inclusiv vindecarea plăgilor și ulcerelor de diferite etiologii și refractare cu reducerea durerii asociate [8, 21, 22, 27, 29, 30, 33, 35, 37, 38, 39, 41]. Se aplică de obicei direct, cu ajutorul pungilor cu fermoar sau cu folosirea apei ozonate sau a uleiurilor ozonate. Ozonul infiltrat la concentrații cuprinse între 4

și 30  $\mu\text{g/mL}$  este util pentru tratarea maladiilor musculo-scheletice precum artrita, tendinita, miozita, fasciita, nevrita sau durerea miofascială. Ozonoterapia sistemică constă în administrarea amestecului de gaze în principal prin două căi: calea indirectă intravenoasă (autohemoterapie majoră cu ozon) și insuflația rectală [29, 30, 40, 41].

**Siguranța, contraindicațiile și efectele secundare ale terapiei cu ozon**, ca în toate terapiile și practicile clinice, trebuie cunoscute. Toți autorii sunt de acord cu siguranța sporită a ozonoterapiei, determinată, în special, de generatoarele moderne de ozon medical cu mare precizie. Incidența efectelor adverse ale terapiei sistemice cu ozon este foarte mică (0,0007-0,1%) [5, 29, 40]. Nu există contraindicații pentru terapia locală cu ozon. O contraindicație absolută pentru ozonoterapia sistemică este deficiența severă de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (favism), deoarece această enzimă este crucială în prevenirea deteriorării structurilor celulare ale eritrocitelor, cauzate de stresul oxidativ [4, 7, 13, 20, 29, 32, 36].

Oxygenoterapia devine o opțiune eficientă de tratament în diferite afecțiuni: plăgi infectate, boli infecțioase, tulburări circulatorii, afecțiuni cu depresie imunitară, afecțiuni geriatrie, afecțiuni ale sistemului nervos central, boli de piele, afecțiuni cardiovasculare, boli degenerative, tulburări musculo-scheletice, boli virale, diabet zaharat, boala pulmonară obstructivă cronică, patologia ortopedică (reumatism, artrită, artropatii acute și cronice), afecțiuni stomatologice, maladii oftalmologice, hernie de disc, cancer, SARS-COV-2, SIDA, complicații ale chirurgiei intervenționale și dereglări de estetică [1, 3, 5, 7, 9, 10, 14, 15, 16, 18, 19, 22, 25, 30, 31, 33, 40, 41, 42].

Complexitatea maladiei de vibrație se explică prin polimorfism și specificitatea manifestărilor. De regulă, patologia decurge cu afectarea sistemului locomotor și cardio-vascular; și ca urmare, cu dereglările reflectorii ale organelor interne. La baza declanșării stau mecanisme complicate neuro-hormonale, reflectorii. Acțiunea de lungă durată a vibrației asupra receptorilor periferici ai sensibilității la vibrație creează condiții pentru creșterea excitabilității centrilor corespunzători. Sub acțiunea impulsurilor aferente reflectorii în neuronii spinali, ganglionii simpatici, în alte formațiuni vegetative, formația reticulară a trunchiului cerebral și regiunile corticale se dezvoltă reacții de răspuns.

În rezultatul tulburărilor acțiunilor regulatorii ale SNC asupra tonusului vascular și, în particular, asupra stării circuitului regional, apar manifestări pronunțate de angiospasm. Ulterior se dezvoltă distrofia și procesul patologic capătă caracterul de angiotrofoneuroză, care, în stadiile pronunțate, are tendință spre generalizare. Tulburările trofice se desfășoară prioritar în aparatul neuromuscular și locomotor, în special, în mușchi, oase și articulațiile centurii scapulare.

Se evidențiază șapte mai des întâlnite sindroame clinice (în 1967 a fost propusă clasificarea perfecționată de Z. E. Droghicina și N. B. Metlina): Angiospastic; Angiodistic; Polineurita vegetativă; Neuritic; Vegeto-miofasciită; Diencefalic; Vestibular. Este posibil aplicarea ozonoterapiei în reabilitarea fiecăruia dintre aceste sindroame, din motive că ozonoterapia influențează multilateral: trofic direct (regene-

rare tisulară, vindecarea plăgilor și ulcerelor de diferite etiologii și refractare cu reducerea durerii asociate) atunci când este aplicat local, antioxidant intra- și extracelular și citoprotector prin reducerea daunelor stresului oxidativ, antiinflamator, analgezic, antihipoxic, [28-35].

*Sindroamele clinice maladii de vibrație* au o caracteristică comună – stresul oxidativ cronic. Escaladarea treptată a dozei de ozon (de la 10 la 30-40 mcg/ml per ml de sânge) este capabilă să îmbunătățească fluxul sangvin cerebral și metabolismul, să corecteze și să inverseze stresul oxidativ cronic. Efectul neuroprotector și suprimarea neuroinflamației este determinată în special de activarea hemooxigenazei-1 împreună cu alte enzime antioxidante și de detoxifiere [3, 10].

Ozonoterapia modulează răspunsul inflamator cu efect antiinflamator, stimulează circulația sangvină, activează sistemul anti-nociceptiv cu efect analgezic [4, 10, 11].

Se recomandă următoarele căi de administrare: intravenos, intramuscular, articulații, țesut subcutanat, țesut moale [12], injecții intravenoase sistemice (autohemoterapie majoră cu ozon) sau injecții locale (autohemoterapie minoră cu ozon intramuscular, intramuscular-paravertebral, subcutanat, intraarticular, intradiscal, intraforaminal, intrapatelar, peritoneal) [3, 5, 7, 11, 15, 32, 34, 36, 40].

Aplicațiile topice profită de refractare cu reducerea durerii asociate [8, 21, 22, 27, 29, 30, 33, 35, 37, 38, 39, 41]. Se aplică, de obicei, direct, cu ajutorul pungilor cu fermoar sau cu folosirea apei ozonate sau a uleiurilor ozonate. Ozonul infiltrat la concentrații cuprinse între 4 și 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  este util pentru tratarea maladiilor musculo-scheletice precum artrita, tendinita, miozita, fasciita, nevrita sau durerea miofascială. Ozonoterapia sistemică constă în administrarea amestecului de gaze în principal prin două căi: calea indirectă intravenoasă (autohemoterapie majoră cu ozon) și insuflația rectală [29, 30, 40, 41].

## Concluzii

1. Efectele clinice generale ale ozonului sunt: dezinfectant și trofic directe (regenerare tisulară, vindecarea plăgilor și ulcerelor de diferite etiologii și refractare cu reducerea durerii asociate) atunci când este aplicat local, antibacterian și antiviral sistemic datorită oxidării fosfolipidelor și lipoproteinelor, antioxidant intra- și extracelular și citoprotector prin reducerea daunelor stresului oxidativ, imunomodulator, antiinflamator, analgezic, antiedem, de detoxifiere, antihipoxic, hemostatic, imunomodulator.

2. Concentrațiile optime de ozon sunt esențiale pentru obținerea unui rezultat terapeutic: astfel încât acestea trebuie să fie chiar peste nivelul pragului pentru a produce un stres oxidativ acut, absolut tranzitoriu, capabil să declanșeze efecte biologice utile și fără toxicitate.

3. Administrația externă a ozonului include utilizarea salinelor antiseptice ozonate, aplicarea unguentelor și uleiurilor vegetale ozonate, pungilor de plastic aerat cu ozon sub presiune scăzută (saci de gaz), balneoterapie. Metodele parenterale includ autohemoterapie majoră și minoră cu sânge ozonizat, perfuzii intravenoase cu soluție fiziologică ozonată, tratament plasmatic și limfatic extracorporal, injecții subcutanate de ozon în puncte biologice active, injecții intramusculare paravertebral, perfuzii intravenoase cu soluție fiziologică ozonată. Metoda enterală include aportul de apă distilată ozonată per os, irigarea intestinală cu apă distilată ozonată, insuflații rectale cu amestec de ozon și oxigen.

4. Nu există contraindicații pentru terapia locală cu ozon. O contraindicație absolută pentru ozonoterapia sistemică este deficiența severă de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (favism).

5. Ozonoterapia este o metoda de reabilitare a maladii de vibrație, cu efect pozitiv, îmbunătățește starea pacientului și calitatea vieții.

## Bibliografie

1. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(1):66-70. doi:10.4103/0976-9668.82319
2. 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(3):212-219. Published 2017 Oct 17. doi:10.4103/2045-9912.215752
3. Cakir R. Chapter 5. General Aspects of Ozone Therapy. In: *Pharmacology and Nutrition Intervention in the Treatment of Disease* (ed. Faik Atroshi). IntechOpen; 2014. p. 159-177
4. Allorto N. Oxygen-ozone therapy: an extra weapon for the general practitioners and their patients. *Ozone Therapy.* 2019;4(2). doi:10.4081/ozone.2019.8424
5. Bocci V. *Ozone. A New Medical Drug.* 2nd edition. Springer; 2010.
6. Scassellati C, Ciani M, Galoforo AC, Zanardini R, Bonvicini C, Geroldi C. Molecular mechanisms in cognitive frailty: potential therapeutic targets for oxygen-ozone treatment [published correction appears in *Mech Ageing Dev.* 2022 Oct;207:111729]. *Mech Ageing Dev.* 2020;186:111210.
7. de Sire A, Agostini F, Lippi L, et al. Oxygen-Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. *Biomolecules.* 2021;11(3):356. doi:10.3390/biom11030356.
8. Mendes C, Cunha M, Ferreira A, Santos E. Ozone therapy as a coadjuvant in wound healing and pain reduction. *Millenium.* 2021;2(9):131-138. doi:10.29352/mill029e.25237
9. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine?. *Br J Biomed Sci.* 1999;56(4):270-279.
10. Borrelli E, Bocci V. Basic biological and therapeutic effects of ozone therapy in human medicine. In: *Ozone Science and Technology* [Ed. Rein Munter], in *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS) developed under the Auspices of the UNESCO.* Eolss Publishers. Oxford, UK; 2010.
11. Tricarico G, Travagli V. The Relationship between Ozone and Human Blood in the Course of a Well-Controlled, Mild, and Transitory Oxidative Eustress. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(12):1946. Published 2021 Dec 4. doi:10.3390/antiox10121946
12. 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(4):232-237. doi:10.4103/2045-9912.273962
13. Dias EN, Andrade KF de O, Silveira R da S, Machado RRP. A atuação da ozonioterapia em feridas, neuropatias, infecções e inflamações: uma revisão

- sistemática. [The acting of ozonotherapy in wounds, neuropathies, infections and inflammations: a systematic review]. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(5):48604–48629. (Portugues (Brazil)) doi:10.34117/bjdv.v7i5.29786
14. Bocci V, Di Paolo N. Oxygen-ozone therapy in medicine: an update. *Blood Purif*. 2009;28(4):373-376. doi:10.1159/000236365
15. Pivotto AP, Banhuk FW, Staffen IV, Daga MA, Ayala TS, Menolli RA. Clinical Uses and Molecular Aspects of Ozone Therapy: A Review. *OnLine J Biol Sci*. 2020;20(1):37-49.
16. Bocci V. The case for oxygen-ozonotherapy. *Br J Biomed Sci*. 2007;64(1):44-49. doi:10.1080/09674845.2007.11732755
17. Radzimierska M, Śmigielki K. Ozone and Products of Ozonation in Medical Use. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019;17(1):002959.
18. J. Smith A, Oertel J, Warren D, Prato D. Ozone Therapy: A Critical Physiological and Diverse Clinical Evaluation with Regard to Immune Modulation, Anti-Infectious Properties, Anti-Cancer Potential, and Impact on Anti-Oxidant Enzymes. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*. 2015;05(03):37-48. doi:10.4236/ojmip.2015.53004.
19. Manjunath RG, Singla D, Singh A. Ozone revisited. *J Adv Oral Res*. 2015;6(2):5-9.
20. Maslennikov OV, Kontorshchikova CN, Gribkova IA. Ozone therapy in practice. Health manual. Nizhny Novgorod, Russia; 2008.
21. Ugazio E, Tullio V, Binello A, Tagliapietra S, Dosio F. Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques. *Molecules*. 2020;25(2):334. doi:10.3390/molecules25020334
22. Borges F, Meyer P, Jahara R, de Moraes Carreiro E, Antonuzzo P, Picariello F et al. Fundamentals of the Use of Ozone Therapy in the Treatment of Aesthetic Disorders: A Review. *J Biosci Med*. 2021;9:40-70. doi:10.4236/jbm.2021.912005
23. Rangel K, Cabral FO, Lechuga GC, et al. Detrimental Effect of Ozone on Pathogenic Bacteria. *Microorganisms*. 2021;10(1):40. doi:10.3390/microorganisms10010040
24. Bocci VA, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Transl Med*. 2011;9:66. doi:10.1186/1479-5876-9-66
25. 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. doi:10.1186/2045-9912-1-29
26. Re L. Ozone in Medicine: A Few Points of Reflections. *Front Physiol*. 2022;13:842229. doi:10.3389/fphys.2022.842229
27. Xiao W, Tang H, Wu M, et al. Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biosci Rep*. 2017;37(6):BSR20170658. doi:10.1042/BSR20170658
28. International Scientific Committee of Ozonotherapy. Ozone Therapy and Its Scientific Foundations. Madrid; 2012.
29. Hidalgo-Fallón FJ, Torres-Morera LM, Baeza-Noci J, Carrillo-Izquierdo MD, Pinto-Bonilla R. Updated Review on Ozone Therapy in Pain Medicine. *Front Physiol*. 2022;13:840623. doi:10.3389/fphys.2022.840623
30. de Sire A, Marotta N, Ferrillo M, et al. Oxygen-Ozone Therapy for Reducing Pro-Inflammatory Cytokines Serum Levels in Musculoskeletal and Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2528. doi:10.3390/ijms23052528
31. Néri J, Lomba E, Karam A, Reis S, Marchionni A, Medrado A. Ozone therapy influence in the tissue repair process: A literature review. *J Oral Diag*. 2017;02:e20170032
32. Viebahn-Haensler R, León Fernández OS. Ozone in Medicine. The Low-Dose Ozone Concept and Its Basic Biochemical Mechanisms of Action in Chronic Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7890. doi:10.3390/ijms22157890
33. Wen Q, Liu D, Wang X, et al. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. *Int Wound J*. 2022;19(4):853-870. doi:10.1111/iwj.13687
34. 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(3):212-219. doi:10.4103/2045-9912.215752
35. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*. 2018;15(4):633-644. doi:10.1111/iwj.12907
36. Madrid declaration on ozone therapy. 2nd. Edition. Official document of ISCO3 (International Scientific Committee of Ozone Therapy). Madrid, Spain; 2015.
37. Anzolin AP, da Silveira-Kaross NL, Bertol CD. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven?. *Med Gas Res*. 2020;10(1):54-59. doi:10.4103/2045-9912.279985
38. Ginel PJ, Negrini J, Guerra R, Lucena R, Ruiz-Campillo MT, Mozos E. Effect of topical ozonated sunflower oil on second intention wound healing in turtles: a randomised experimental study. *J Vet Sci*. 2021;22(2):e27. doi:10.4142/jvs.2021.22.e27
39. Filippo PAD, Ribeiro LMF, Gobbi FP, et al. Effects of pure and ozonated sunflower seed oil (*Helianthus annuus*) on hypergranulation tissue formation, infection and healing of equine lower limb wounds. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*. 2020;42(1). doi:10.29374/2527-2179.bjvm1115321
40. Akkawi I. Ozone therapy for musculoskeletal disorders Current concepts. *Acta Biomed*. 2020;91(4):e2020191. doi:10.23750/abm.v91i4.8979
41. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res*. 2018;8(3):103-110. doi:10.4103/2045-9912.241075
42. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florin MJ, Peña-Lora D, Álava-Rabasa S, Pérez-Moro OS. Ozone (O3) and SARS-CoV-2: Physiological Bases and Their Therapeutic Possibilities According to COVID-19 Evolutionary Stage. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1094-1102. doi:10.1007/s42399-020-00328-7

Recepționat – 02.11.2022, acceptat pentru publicare – 13.11.2022

**Declarația de conflict de interes:** Autorii declară lipsa conflictului de interes.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Antoci E, Botezatu A, Lungu N, Bodrug N. Aplicarea ozonoterapiei în reabilitarea maladiei de vibrație (sinteza literaturii) [The application of ozonotherapy in the rehabilitation of vibration disease (literature synthesis)]. *Arta Medica*. 2022;85(4):101-105.