

revisión

Solución Salina Ozonizada (SSO3): Fundamentos Científicos

Dra. Adriana Schwartz

Directora y asesora científica de Clínica Fiorela España y Honduras,
www.clinicafiorela.com; Presidenta Aepromo www.aepromo.org;
presidenta Imeof www.imeof.org; secretaria Isco3 www.isco3.org

Palabras clave

*Solución salina
ozonizada, SSO3,
ozono, hipocloritos,
peróxido de
hidrógeno, Ley de
Henry,
autohemoterapia
mayor, AHTmayor,
toxicidad, Nrf2,
dosis, Declaración
de Madrid sobre la
Ozonoterapia.*

Resumen

La terapia de ozono es una tecnología que se está utilizando actualmente en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades, con una difusión creciente en el ámbito médico.

Dada la decisión adoptada por las administraciones sanitarias españolas de Cataluña y Madrid de asimilar la autohemoterapia mayor a una extracción de sangre y aplicarle el Real Decreto 1088/2005, el presente trabajo presenta una revisión bibliográfica sobre la solución salina ozonizada como método alternativo válido de uso en la práctica diaria del ozonoterapeuta.

Al mismo tiempo teniendo en cuenta las controversias que este método ha suscitado, se analizan las bases científicas del mismo, concluyendo en su seguridad, efectividad, bajo costo y facilidad en su aplicación, y teniendo un amplio apoyo científico

..

Keywords

Ozonized saline solution, O3SS, ozone, hypochlorites, hydrogen peroxide, Henry's Law, major autohemotherapy, AHTmajor, toxicity, Nrf2, dose, Madrid Declaration on Ozone Therapy.

Abstract

Ozone therapy is a technology that is currently being used to treat a variety of diseases, with a growing spread in the medical field.

Given the decision passed by the Spanish regional health authorities of Catalonia and Madrid to assimilate the major autohemotherapy to a blood drawn and to apply it the Royal Decree (Real Decreto)1088/2005, this paper presents a bibliographic review on the ozonized saline solution as a valid alternative method of use in daily practice by the ozone therapist.

At the same time taking into account the controversies that this method has raised, the scientific foundations of O3SS are analyzed, leading to the conclusion that is safe, effective, low cost and ease of application, and having a broad scientific support

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Schwartz, Adriana. (2016). Solución Salina Ozonizada (Sso3): Fundamentos Científicos. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 6, nº 1, pp 111-120

Objetivo

Sintetizar y analizar la información científica sobre la efectividad y seguridad de la solución salina ozonizada (SSO3) con fines terapéuticos.

Método

Se realizó una revisión de la literatura (2005-2016) y traducción del ruso al castellano de algunos estudios publicados en base de datos rusas. Otras fuentes de información consultadas fueron: The Cochrane Library; los informes de tres agencias de evaluación de comunidades autónomas, publicadas por el Ministerio de Sanidad Español; páginas web relacionadas con el tema; y búsqueda manual en citas bibliográficas de trabajos relevantes y en revistas especializadas.

Conclusiones:

La SSO es un método seguro, eficaz, de bajo costo y de fácil aplicación, cuenta también con un amplio apoyo científico en términos de estudios clínicos y trabajos de base.

Conflicto de Interés

La autora declara que no tiene intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Situación legal

Las Consejerías de Sanidad de dos comunidades autónomas españolas de las 17 que tiene el reino (Cataluña en 2012, Madrid en 2016) decidieron que la autohemoterapia mayor (AHTmayor) era una técnica médica que debía ser aplicada de acuerdo con las estipulaciones dadas en el Real Decreto Español 1088/2005, “por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión”. Estas dos autoridades sanitarias regionales españolas han asimilado la autohemoterapia mayor (AHTmayor) a una transfusión de sangre y, por tanto, han decidido que la legislación actual de la transfusión de sangre debe ser aplicada a la AHTmayor.

Aepromo (Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia) oficialmente se ha pronunciado en contra de esa interpretación legal. En densos y bien estructurados documentos refutó con sólidos argumentos médicos y legales las decisiones de ambas comunidades (Cataluña¹, Madrid²) solicitándoles que no aplicaran a la autohemoterapia mayor el Real Decreto Español 1088/2005.

La Consejería catalana no contestó la solicitud de Aepromo formulada el 23 de julio de 2012. En cambio la Consejería madrileña sí lo hizo, rechazando la solicitud de Aepromo, aduciendo que no era “posible acceder” a lo pedido y recalcando “el obligado y necesario cumplimiento” del Real Decreto 1088 / 2005 para la práctica de la AHTmayor.³

¿Qué significa esta decisión para los centros médicos en las comunidades de Cataluña y Madrid que utilizan la AHTmayor? Que las autoridades permitirán su aplicación a condición que se observen los requisitos estipulados en el artículo 30 del Real Decreto 1088/2005. Esto es, los centros médicos deben:

- Contratar a un médico especialista en hematología y hemoterapia con al menos dos años de experiencia en uno o más centros o servicios de transfusión.
- Designar a este especialista como director del centro.
- Además, la legislación española permite al especialista delegar sus funciones, por tanto el especialista contratado podría ser retribuido económicamente por el centro únicamente por firmar.

Hasta donde sabemos, ninguna decisión similar ha sido adoptada por ninguna de las otras 15 comunidades autónomas españolas (lo que podría ocurrir dada la gran importancia de referencia que tienen Madrid y Cataluña en el resto del país) ni por otros países del mundo hasta el momento.

Sobre la base de lo que está sucediendo actualmente en estas dos comunidades españolas, he decidido hacer esta revisión bibliográfica para recordar a los médicos que existe una ruta alternativa de aplicación sistémica del ozono: La solución salina ozonizada (SSO3).

Vale la pena recordar que tanto la AHTmayor como la SSO3 son vías sistémicas de aplicación del ozono y que han recibido el pleno apoyo de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia (ISCO3, 2ª. ed., 2015, párrafos 3.11 y 3.1.22.).⁴ Ambos métodos son seguros y eficaces, sin efectos secundarios si se realiza de forma adecuada. Está claro que como cualquier otra técnica de terapia del ozono, el profesional de la salud que realiza uno o ambos procedimientos debe tener la formación apropiada. Para ISCO3 (International Scientific Committee of Ozone Therapy) ambas técnicas son equivalentes y sus resultados son similares.

Pioneros de la solución salina ozonizada (SSO3)

Es una práctica muy extendida en Rusia y desarrollada por la escuela de ozonoterapia rusa en la ciudad de Nizhny Novgorod (Distrito Federal del Volga).

El método consiste en la saturación previa de solución salina con una mezcla de oxígeno-ozono y su infusión intravenosa al paciente. Esta vía de aplicación fue aprobada por el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia a principios de los años 80 del siglo pasado, específicamente para las ramas de ortopedia, dermatología, ginecología / obstetricia y neonatología. Desde entonces se ha implementado oficialmente en hospitales públicos.^{5,6.}

⁷ Ucrania oficializó su aplicación en el 2001.⁸

Los rusos tienen un importante número de trabajos y experimentos clínicos publicados, junto con una sólida experiencia clínica sobre los beneficios de esta terapia.⁹ Al mismo tiempo se han defendido más de 500 tesis de doctorado rusas en ozonoterapia utilizando la solución salina, como vía de administración principal de ozono, con excelentes resultados.

En abril de 1979, por primera vez en el mundo una solución salina ozonizada cardiopléjica se administró en el sistema coronario de un paciente con lesión cardíaca congénita.¹⁰

Rusia tiene una base científica amplia y probada en todos los niveles científicos, y considero que estamos muy lejos de lo que este país ha logrado avanzar en lo que a ozonoterapia respecta.

Exclusión de las investigaciones por idioma en publicaciones científicas

Es cierto que la mayor parte de los trabajos de investigación ruso solamente están escritos en ruso. Debido a la falta de traducciones al inglés (el idioma más convencional para publicaciones científicas) no hay muchos profesionales de la salud que estén al tanto de los avances realizados por los rusos y ucranianos en el campo de la terapia de ozono y particularmente en solución salina ozonizada. Sin embargo eso no significa que no existan esas investigaciones y publicaciones.

De vez en cuando se escuchan declaraciones como estas: *“En revistas científicas de occidente o al menos en las publicaciones en inglés, nunca se ha encontrado un documento que apoye el uso de solución salina ozonizada”*.

Irónicamente este argumento ha recibido el apoyo en tres informes oficiales españoles de las comunidades autónomas de Galicia (2006),¹¹ Andalucía (2008)¹² y el más reciente Cataluña (2014).¹³ En todos ellos las investigaciones rusas han brillado por su ausencia.

El informe andaluz¹² precisa que “la terapia de ozono está siendo utilizada desde hace años en diferentes países del mundo, principalmente Italia, Rusia, Alemania y Cuba.” (P. 16). Sin embargo reconoce que solo se tuvieron en cuenta para el informe los documentos publicados en inglés, francés, italiano y español. (P. 22). Por consiguiente las importantes investigaciones alemanas y rusas fueron descartadas, a pesar de reconocer que Alemania y Rusia eran, junto con Italia y Cuba, los principales países donde se practicaba la ozonoterapia.

Para mayor abundamiento el informe andaluz señala: “En cuanto a las limitaciones de este informe se asume que las bases masivas referenciales MEDLINE y EMBASE sufren un sesgo de idioma en cuanto a las publicaciones que indizan” (P.47).

El informe de la Comunidad de Galicia¹¹ precisa que solo se tuvieron en cuenta “los estudios publicados en los siguientes idiomas: castellano, inglés, francés, portugués e italiano.” (P.16). Por tanto las investigaciones escritas en alemán y ruso quedaron excluidas.

El informe catalán¹³ confirma lo anterior al señalar que “es muy importante tener en cuenta la limitación del idioma. El segundo motivo de exclusión más importante [para el informe] teniendo en cuenta el número de artículos descartados es, precisamente, el idioma. A partir del título y el resumen, generalmente publicados en inglés, se seleccionó una serie de trabajos en los que se esbozaba el análisis de grupos experimentales con grupos de comparación, pero que, debido al idioma, tuvieron que ser excluidos. Esto ha podido influir a la hora de poder determinar la eficacia/ efectividad de la ozonoterapia.” (P. 40).

Reconoce el informe catalán que 38 estudios fueron excluidos únicamente por razones de idioma. (P. 48). Al examinar la bibliografía consultada por el informe se constata la total ausencia de investigaciones rusas.

Controversia y crítica

El debate de la SSO3 debería hacerse exclusivamente sobre las bases científicas de esta ruta de aplicación y no a través del prisma de la comercialización. Este punto es conveniente tenerlo muy presente porque mientras para la autohemoterapia mayor es indispensable el uso de botellas específicas, en la solución salina no. Esto objetivamente se traduce en una reducción en la venta de botellas para la AHTmayor y posiblemente en la disminución del precio de la terapia. De allí la necesidad que cualquier debate motivado por los intereses de los que comercializan las botellas para la AHTmayor no sea disfrazado con argumentos pretendidamente científicos.

El procedimiento de la solución salina ozonizado (SSO3) no sólo es eficaz y seguro, sino que es mucho más económico y fácil de implementar.

Además soluciona el gran problema al que nos enfrentamos con las diferentes administraciones sanitarias que asimilan la AHTmayor a la extracción de sangre. Nadie pondría en duda un procedimiento que se realiza con solución salina fisiológica pudiendo continuar ofreciendo una buena terapia para nuestros pacientes junto a los otros tipos de administración sistémica del ozono.

En los lugares donde la autohemoterapia es vista con escepticismo, la solución salina puede pasar desapercibida. Por otra parte en aquellos pacientes que debido a motivos religiosos no aceptan la manipulación de la sangre, la SSO3 es una opción de primer orden.

Elementos científicos de la solución salina ozonizada (SSO3)

Existe un debate en curso acerca de la que la mezcla de ozono con la solución salina generaría H_2O_2 y NaCl, sustratos que podrían causar complicaciones en el organismo. Sin embargo, esta cuestión se ha resuelto hace ya mucho tiempo.

Según los estudios de la profesora Claudia N. Kontorshchikova, en solución salina al 0,9% ozonizada (0.55mg/L O_3) fueron encontradas una media de 0.004 mM/L de iones de cloruro. El análisis de peróxido de hidrógeno en muestras de solución de NaCl al 0.9 % hecha por métodos de química analítica, no reveló ninguna acumulación de peróxido de hidrógeno en concentraciones que excedieran el 0.002 % en ningún régimen de ozonización, aunque se encontraron concentraciones incluso mucho más bajas, del orden del 0.0004 %.¹⁴

Al mismo tiempo, un equipo de investigadores dirigido por el profesor S. Razumovsky constata a través de una investigación que los procesos de descomposición del ozono en soluciones acuosas de NaCl, no se acompaña de la formación de productos diferentes al oxígeno. En particular, no se observaron cantidades notables de hipocloritos y cloratos. Esto es significativo para las aplicaciones médicas de solución isotónica ozonizadas.¹⁵

El profesor Sergey Peritiagyn demostró que la concentración de hipoclorito de sodio en la SSO3 fue menos de 0.001 g / mL.¹⁶

Está claro que la concentración de peróxido de hidrógeno y de cloruro de sodio no es visible o incluso notable.

Con respecto a la mutagenicidad y la toxicidad del ozono, los estudios en cualquiera de su forma de administración muestran que el organismo puede hacer frente perfectamente a ello, desencadenando la respuesta Nrf2, siempre y cuando reciba estímulos repetitivos de dosis bajas de ozono.^{17,18, 19}

Existe una fuerte evidencia de que el daño inducido en el ADN por el O₃ (rotura de la cadena) en los leucocitos humanos de la sangre periférica tiene un efecto reversible; esto indica que las células se recuperan rápidamente del efecto genotóxico inducido por el tratamiento de ozono.²⁰

El mecanismo genómico de acción del ozono fue descrito mucho antes en la solución salina ozonizada que en la autohemoterapia mayor. Me refiero a los estudios coreanos y rusos publicados en 2004-2011-2013. Estos estudios demuestran que la respuesta es dependiente de la activación de los mecanismos de transducción de señales nucleares Nrf2 (factor nuclear eritroide 2), que es una proteína de gran alcance situada dentro de cada célula en el organismo y que es accionada por el activador Nrf2 inductor de la síntesis de proteínas, como la SOD (superóxido dismutasa), CAT (catalasa), y HO1 (hemo-oxigenasa 1) entre otras.^{21, 22, 23}

Indicaciones terapéuticas del ozono se basan en el conocimiento que la utilización de dosis fisiológica bajas de ozono juegan un papel importante dentro de la célula.

En 2013 y 2014 el mismo experimento realizado con solución salina fue hecho *in vitro* e *in vivo* con la autohemoterapia mayor (AHTmayor). Estos estudios demostraron que los resultados habían sido exactamente los mismos a los que fueron encontrados en la SSO3.^{24, 25}

Estos datos señalan por primera vez, la activación de la vía Nrf2 por medio de dosis bajas de ozono con la consecuente promoción de mecanismos de retroalimentación que inducen la síntesis de proteínas, favoreciendo así la supervivencia celular de forma colectiva.

Por lo tanto, el sistema de Nrf2 contribuye a la protección contra diversas patologías, incluyendo carcinogénesis, toxicidad hepática, respiratorias y enfermedades inflamatorias crónicas, la isquemia neuronal y problemas renales.²⁵

Dosis utilizadas en la solución salina ozonizada (SSO3)

Las dosis de ozono recomendadas en la SSO3 son muy bajas y se calculan por peso del paciente. Éstas se han detallado y aprobado en el párrafo 3.1.22 de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia (ISCO3, 2ª. ed., 2015).⁴

Solución salina ozonizada (SSO3) vs autohemoterapia mayor (AHTmayor)

Como se indicó anteriormente, ambas rutas son seguras y eficaces y sin efectos secundarios si se realiza de forma adecuada. Es a cada profesional decidir cuál aplicará. Para ISCO3 (International Scientific Committee of Ozone Therapy) ambas técnicas son equivalentes y sus resultados son similares.

¿Qué diferencias hay entre la AHTMayor y la SSO3?

La primera es la cantidad de sangre tratada: dado que la solución salina es un expansor plasmático, la SSO3 representa una mayor cantidad de sangre tratada en relación a la AHTmayor, y por lo tanto, puede que se necesite reducir el número de sesiones. Tal vez este es el punto crucial de la eficacia del método ruso.

La segunda diferencia es la ley física que se aplica a la SSO3, esta es la Ley de Henry (ley de difusión de gases) que dice que un gas se disuelve en un líquido (a temperatura constante) de forma directamente proporcional a su presión (sea parcial o no). Si se habla de presiones parciales entonces se asume que el gas es una mezcla de dos o más gases.

Si en una botella introducimos agua pura y oxígeno a 1 bar, este gas se disuelve en el agua hasta la saturación. Si aumentamos la presión, el oxígeno comienza a disolverse de nuevo hasta el nuevo nivel de saturación. Así, la cantidad de gas se disuelve directamente proporcional a la presión.

Si fuera una mezcla de gases, pongamos por ejemplo, el aire que contiene 21% oxígeno y 79% de nitrógeno entonces se disolvería en relación a sus presiones parciales.

La difusión y disolución son conceptos diferentes en física. El enunciado de Henry se refiere a líquidos inorgánicos y la sangre es un fluido orgánico y vivo. En el caso de la sangre el ozono no difunde ni se disuelve, sino que reacciona con ella. La reacción es mucho más compleja puesto que reacciona inmediatamente con biomoléculas como el ácido úrico, ácidos grasos no saturados, etc. dando como resultado la formación de mediadores, de metabolitos del ozono: peróxido de hidrogeno, peróxidos lipídicos, ozónidos, etc. Por lo tanto, la reacción del ozono en sangre no sigue la Ley de Henry.

Conclusiones

- El método de la SSO3 ha demostrado ser eficaz, seguro y fácil de realizar.
- Es mucho más económico que otros métodos.
- Se puede aplicar a las personas con valores religiosos contrarios a las transfusiones de sangre.
- No representa una amenaza o riesgo a los ojos de las autoridades sanitarias, ya que ellas no podrían cuestionar la administración de una solución fisiológica.
- Dispone de respaldo científico amplio.

Finalmente la solución salina ozonizada ayuda a resolver el engorroso problema burocrático y económico que el ozonoterapeuta puede enfrentar con diferentes administraciones sanitarias que asimilan la AHT mayor a la extracción y donación de sangre; obligando al centro sanitario, por ejemplo en las comunidades españolas de Cataluña y Madrid, a contratar a un especialista en hematología y hemoterapia para llevar a cabo una autohemoterapia mayor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carta de Aepromo a Boi Ruiz i Garcia, Conseller Departament de Salut, Catalunya, 23 de julio de 2012. La carta se encuentra en la "zona socios" de la página web de Aepromo: www.aepromo.org
2. Carta de Aepromo a Luis Fernández Hermida, Director General de Inspección y Ordenación, Consejería de Sanidad. 7 de marzo de 2016. La carta se encuentra en la "zona socios" de la página web de Aepromo: www.aepromo.org
3. Carta a Aepromo de la Consejería de Sanidad de Madrid. 29 marzo 2016. La carta se encuentra en la "zona socios" de la página web de Aepromo: www.aepromo.org
4. Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia, ISCO3, 2ª. ed., 2015.
<http://isco3.org/madrid-declaration-2nd-edition/>
5. Oxygen-ozone mixture use in traumatology. Authors: Peretyagin S.P., Vorobiev A.V., Smirnov S.V. and others. № FS- 2007/029U 28.02.2007
6. Oxygen-ozone use in dermatology and cosmetology. Authors: Kocheleva I.V., Ivanov O.V., Vissarionov V.A. and others. № FS- 2005/058 4.10 2005.
7. Medical ozone use in obstetrics, gynecology and neonatology. Authors: Serov V.N., Fedorova T.A., Kachalina T.S. and others. № FS-2007 /014-U, 15.02.2007. Information letter, 2013.
8. I.P.Shmakova, E.I.Nazarov et al. Methods of application of ozone in medicine (guidelines). The Ministry of Health of Ukraine Ukrainian Centre for Scientific medical information and license work, Kiev, 2004.
9. B.A.Kudriavtzev, A.A.Kocix, P.I. Zapok. Solución Salina Ozonizada para estudios e investigaciones médico-biológicos. Kirov 2012 C. 136
10. Utilization of ozonated cardioplegic solution in myocardium ischemia. Boiarinov G.A.; Morxov A.R.; Schbetz R. A.; Peretiagyn S.P.; Cardiología №2, 1983 C116-117 17.
11. Paz-Valiñas, Lucinda. "Ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la zona lumbar". Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia- t; Serie de avaliación de Tecnoloxías. Consultas Técnicas; 2006/01.2008
<http://www.sergas.es/gal/servicios/docs/AvaliacionTecnoloxias/Ozonoterapia%202006%20definitivo.pdf>
12. Vidal Serrano Silvia y Herмосilla Gago Teresa. "Efectividad clínica de las intervenciones con ozono". Informes, Estudios e Investigación, 2008. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. AETSA 2006/27.
http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_20627_Ozonoterapia.pdf.
13. Trujillo Sara, Almazán Cari. "Indicaciones de la ozonoterapia" Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, 2014. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) I. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya II. Cataluña. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
http://aguas.gencat.cat/web/.content/minisite/aguas/publicacions/2014/pdf/Ozonoterapia_indicacionesInformeAQuASPlanCalidad.pdf.
14. Maslennikov, O. V., KONTORSHCHIKOVA, C. N., & GRIBKOVA, I. A. (2008). Ozone therapy in Practice. Health Manual, Ministry Health Service of The Russian Federation The State Medical Academy Of Nizhny Novgorod, Russia.
15. Razumovskii, M.L. Konstantinova, T.V. Grinevich, G.V. Korovina, V.Ya. Zaitsev, 2010, published in Kinetika i Kataliz, 2010, Vol. 51, No. 4, pp. 517–521 and Razumovskii et al. Phys. Chem 434, 163 (2010) ISSN 0023-1584, Kinetics and Catalysis, 2010, Vol. 51, Nº 4 pp. 492-496 Pleiades Publishing Ltd., 2010. Original Russian Text.
16. Ozonization Method of Saline Solution. Peretiagyn S. P.; Struchkov A.A.; Peretiagyn N.

- C. ; Kulechina N. B.; publicado 20.12.06, Patente 2289413 Rusia, MKI A 61 K 33/40Бюл. № 35 (заявка № 2004126456/15 от 31.08.04).
17. Viviana, C. & Gabriele, T. Exposure to low ozone concentrations induces cytoskeletal reorganization, mitochondrial activity and nuclear transcription in epithelial human cells in European Cooperation of Medical Ozone Societies Congress (Zurich, 2014).
 18. Viebahn-Hänsler, R., Fernández, O.S.L. & Fahmy, Z. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept. Guidelines and Treatment Strategies. *Ozone Science & Engineering* 34, 408-424 (2012).
 19. Bocci, V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol* 216, 493-504 (2006).
 20. Díaz Llera S, González Y, Prieto EA, Azoy A. Genotoxic effect of ozone in human peripheral blood leukocytes. *Mutat Res* 2002;517:13-20.
 21. Kim et al., 2004. Ozone induced \uparrow Nrf2 in lungs and livers of B6C3F1 mice.
 22. Qu et al., 2011. ozonized saline activation of the Keap1-Nrf2- EpRE signaling pathway \downarrow rat's liver injury induced by CCl4
 23. Cho et al., 2013. (Nrf2(-/-)) and wild-type (Nrf2(+/+)) mice. Nrf2 deficiency exacerbates oxidative stress and airway injury by O3.
 24. Lamberto Re, Gregorio Martínez-Sánchez, Marica Bordicchia, Giuseppe Malcangi, Antonella Pocognoli, Miguel Angel Morales-Segura, John Rothchild and Armando Rojas. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *European Journal of Pharmacology*. 2014
 25. NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. Pecorelli, A., Bocci, V., Acquaviva, A., Belmonte, G., Gardi, C., Virgili, F., Ciccoli, L., and Valacchi, G. 2013 Elsevier. *Toxicology and Applied Pharmacology* 267 (20B 30-40).