



Medikal Ozonun Deri Lezyonlarının İyileşmesi Üzerine Etkileri

Nevzat Emre ASLAN¹, Hanifi EROL²

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Yozgat/TÜRKİYE

² Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri/TÜRKİYE

◆ Geliş Tarihi/Received: 04.11.2022

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 22.11.2022

◆ Yayın Tarihi/Published: 30.12.2022

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Aslan NE, Erol H. Medikal Ozonun Deri Lezyonlarının İyileşmesi Üzerine Etkileri. Bozok Vet Sci (2022) 3, (2): 57-61.

Özet: Fiziksel, kimyasal ve bakteriyel ajanlara karşı bariyer görevi gören deri yaralanmasına bağlı olarak; kaybolan fonksiyonlarını eski haline getirmek ve dokularını onarabilme yeteneğinin yanı sıra yara iyileşmesinde de belirli basamaklardan oluşan bir mekanizmayı içermektedir. Deride yara oluşumunun hemen ardından başlayan hemostazis evresini takiben 2-5 gün boyunca devam eden inflamasyon evresi ve daha sonra proliferasyon evresi başlamaktadır. Bu süreçte anjiyogenezis, granülasyon doku oluşumu, kollajen birikimi ve epitelizasyon birlikte görülmektedir. Yara iyileşmesinin son evresi ise maturasyon ve remodelling evresidir. Ozon mikroorganizmaların yok olmasına ve iyileşme sürecinin uyarılmasını sağlayan güçlü bir oksitleyicidir. Bakteri, mantar ve virüs enfeksiyonlarına karşı immun sistemi aktive etmektedir. Antipatojenik etki gösteren, arteriyollerin vazodilatasyonunu sağlayarak oksijenlenmeyi artıran ozon; basınç altındaki oksijenin dokulara yayılarak anaerobik bakteri üremesi engeller. Epitelizasyon sürecinde matriks birikimi ve hücre çoğalmasını artıran ozon, yara iyileşmesinde daha az inflamatuvar hücre ve daha çok miyofibroblast içeren granülasyon dokusu oluşturmaktadır. Ayrıca toksinleri uzaklaştırarak, besin ve immünolojik faktörler açısından iyileşme sürecine destek sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ozon, Deri, Yara, İyileşme mekanizması

Effects of Medical Ozone on Healing of Skin Lesions

Abstract: Depending on the skin injury, which acts as a barrier against physical, chemical and bacterial agents; It includes a mechanism consisting of certain steps in wound healing, as well as the ability to restore last functions and repair tissues. Following the hemostasis phase, which starts right after the wound formation on the skin, the inflammation phase continues for 2-5 days and then the proliferation phase begins. In this process, angiogenesis, granulation tissue formation, collagen deposition and epithelialization are seen together. The final phase of wound healing is the maturation and remodelling phase. Ozone is a powerful oxidizer that destroys microorganisms and stimulates the healing process. It activates the immun system against bacterial, fungal and viral infections. Ozone, which has an antipathogenic effect and increases oxygenation by providing vasodilation of arterioles; Oxygen under pressure spreads to the tissues and prevents anaerobic bacteria growth. Ozone, which increases matrix accumulation and cell proliferation in the epithelialization process, creates granulation tissue containing less inflammatory cells and more miyofibroblasts in wound healing. It also supports the healing process in terms of nutrients and immunological factors by removing toxins.

Keywords: Ozone, Skin, Wound, Mechanism of healing

1.Giriş

Yüzey alanı bakımından vücudun en büyük organı olan deri; vücudu mekanik hasardan, ultraviyole (UV) ışıklardan, radyasyondan, sıcaklıklardan koruyan bir örtüdür (18). Fiziksel hasar, kimyasal ve bakteriyel ajanlara karşı bariyer görevi gören deri; fonksiyonlarını eski haline getirmek ve dokuları onarabilme yeteneğinin yanı sıra yara iyileşmesinde de belirli basamaklardan oluşan bir mekanizmayı içermektedir (17,23). Yara iyileşmesinin bu basamakları hemostazis, inflamasyon, proliferasyon, maturasyon ve remodelling olarak adlandırılmıştır (7). Yaralanmadan hemen sonra derinin kendini onarma süreci başlamaktadır ve bu sürece mononükleer hücreler, hücre dışı matriks, sitokinler, büyüme faktörleri katılmaktadır (4).

Normalde stratosfer tabakasında bulunduğu bilinen ozon 260-280 nanometre (nm) dalga boyundadır ve yeryüzünü UV ışıklardan ve radyasyondan korumaktadır (12). Ozon tıbbi amaçlı olarak 1840 yılında Schonbein tarafından keşfedilmiştir (28). Ozonun bakteri, mantar, virüs ve birçok protozoonu inaktive ettiği için terapötik olarak kullanıldığı bildirilmiştir (25). Ayrıca ozon iyileşme sürecini hızlandırmasının yanı sıra inflamatuvar yanıtı ve ödemi azaltmak için kullanılmaktadır (14). Dolayısıyla ozon yaranın iyileşme evrelerinde farklı roller üstlenir öncelikle kontaminasyonu önlemeye yardımcı olur, daha sonra aktive olan oksijeni serbest bırakarak granülasyon doku oluşumu ve epitelizasyonu tetiklemektedir (15).

2. Derinin iyileşme mekanizması

Epidermis ve dermis tabakalarından oluşan deri; çevresel faktörler, fiziksel hasarlar, patojenler ve sıvı kaybına karşı vücudu koruyan bir bariyer görevi görür (4).

Epidermis, temel olarak keratinosit, melanosit, Langerhans hücreleri ve Merkel hücrelerinin oluşturduğu derininin en dış katmanıdır (10). Keratinositler yara iyileşmesinde epidermal yanıttan önemli derecede sorumludurlar. Keratinositler çoğaldıkça yaşlı hücreleri yüzeye doğru iterek yerlerini genç hücrelerin almasını sağlayarak 48 günde bir yenilenme döngüsünü devam ettirir (7). Dermis ise intersitisyel ve sellüler yapılardan oluşmaktadır. (10).

Yara iyileşmesi birbirini takip eden 4 fazdan oluşmaktadır; hemostazis, inflamasyon evresi, proliferasyon, maturasyon ve remodelling evreleridir (7).

2.1. Hemostazis

Yara oluşumunun hemen ardından başlayan hemostazis evresi; vazokonstriksiyon, primer ve sekonder hemostazis adımlarından oluşur. Bu süreçte trombositler ve fibrinojenler önemli rol almaktadır (18). Trombositler pıhtı oluşumuna etkilerinin yanı sıra iyileşme sürecini etkileyen büyüme (growth) faktörlerinin ve sitokinlerin üretiminde de rol alır (21). Hepatositlerden salınan ve dolaşıma katılan fibrinojen kan pıhtılaşmasında görev alan bir komponenttir. Yara oluşumunun ardından oluşan ilk cevap damarların vazokonstriksiyonu ile birlikte kanamanın durdurulmasıdır. Primer hemostazis; subendotelyal matriks içinde kollajenin açığa çıkmasıyla oluşan trombosit agregasyonu ve bununla birlikte trombosit tıkaç oluşumunu içerir. Sekonder hemostazis; fibrin ağının oluştuğu, çözünmeyen ipliklere dönüştürüldüğü pıhtılaşma kademesini içeren adımdır. Böylece trombosit ve fibrinin oluşturduğu trombus kanamayı durdurur ve ileri süreçlerde görev alacak olan growth faktörler ve diğer komponentler için iskele görevi görür (18).

2.2. İnflamasyon evresi

Nötrofillerin ortaya çıkmasıyla başlayan inflamasyon evresi 2-5 gün boyunca devam eder. Nötrofiller bölgesel patojenlerin yıkılmasını sağlayan enzimler ve fagositoz yeteneği ile bu süreçte önemli rol almaktadır. Ayrıca nötrofiller Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), İnterlökin-1 β (IL-1 β), ve İnterlökin-6 (IL-6) salınımında görev almaktadır. Yara oluşumundan 3 gün sonra makrofajlar bölgede hem patojenlerin fagositozu hem de growth faktör, kemokinler ve sitokinlerin sekresyon süreçlerini destekler. Ayrıca makrofajlar; apoptotik hücrelerin uzaklaştırılması, yaralanmayı takiben doku yenilenmesi ve hücre proliferasyonu gibi birçok fonksiyonda görev alır (17).

2.3. Proliferasyon

Hemostazın sağlanması ve inflamatuvar yanıtın dengelenmesinin ardından kademeli olarak proliferasyon evresi başlamaktadır. Bu süreçte anjiyogenezis, granülasyon doku oluşumu, kollajen birikimi ve epitelizasyon birlikte görülmektedir (21).

Anjiyogenezis: Yara oluşumundan iyileşmesine kadar olan süreçte neovaskülarizasyonu ifade eden önemli bir süreçtir. Bu damarlaşma geçici bir yara matriksi oluşturarak hemostaza katkıda bulunur. Geçici yara ortamı yeni damar oluşumu ve rejenerasyon için başlangıç noktasıdır, yaranın besleyici perfüzyonu ve hücre kalıntılarının ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Neovaskülarizasyon sürecindeki bozulma; venöz yetmezlik, arteriosklerotik hastalık veya diyabetik ayak yaralarında görülen kronik ülserlere yol açabilir (23).

Granülasyon Doku Oluşumu: Yaranın yeniden şekillenmesi esnasında yerini normal bağ doku ile değiştiren granülasyon dokusu temelde aktif fibroblastlar tarafından oluşturulur ve yara kasılmasının yanı sıra yeni ekstra sellüler matriks sentezi yaparlar (18).

Kollajen Birikimi: Yara oluşumunu takiben 5-6 günde zirve yapan kollajen, hemostaz evresinde oluşan geçici fibrin matriksine fibroblastların bağlanmasıyla üretilmeye başlar. Erken evrelerde oluşan tip-3 kollajen zamanla normal dokularda bulunan tip-1 kollajene dönüştürülür (1).

Epitelizasyon: Aktif trombosit ve makrofajların ürettiği Transforming Growth Faktör- α ve Epidermal Growth Faktör (EGF) ile birlikte sitokinlerinde etkisiyle epitelizasyon uyarılır. Keratinosit Growth Faktör sentezi ve IL-6 senteziyle yara kenarlarındaki keratinositlerin yara bölgesine göçüyle epitelizasyonun başladığı belirtilmiştir (3).

2.4. Maturasyon ve remodelling evresi

Yara iyileşme evreleri içinde en uzun süre devam eden maturasyon ve remodelling evresi tip-3 kollajenin tip-1 kollajene dönüşmesiyle başlayan, kan damarları ve granülasyon dokularının gerilemesiyle birlikte tip-1 kollajen oluşumuna bağlı yara geriliminin arttığı evredir. Bu aşamadaki aşırı fibröz oluşumu, tedavisi zor olan hipertrofik skarlaşmaya ya da keloid oluşumuna neden olabilmektedir (18).

3. Ozon

Güneş ışınlarının oksijenle etkileşimi sonucunda oluşan ve stratosfer tabakasında bulunan ozon üç oksijen atomundan oluşmaktadır (25). Medikal olarak tıbbi ozon jeneratörlerinden elde edilen oksijen-ozon karışımının %3-5 konsantrasyonlarında ozon içerdiği ve bu konsantrasyonların tedavide etkin olduğu belirtilmektedir (15). Ozon, mikroorganizmaların yok olmasını ve iyileşme sürecinin

uyarılmasını sağlayan güçlü bir oksitleyicidir. Bakteri, mantar ve virüs enfeksiyonlarına karşı immun sistemi aktive etmektedir (16). Ozonun periodontal patojenik mikroorganizmaları azalttığı, enfekte travmatik yaraların iyileşmesini kolaylaştırdığı, diyabetik hastalarda oksidatif stresi önlediği, iyileşmeyi hızlandırdığı ve buna bağlı olarak amputasyon oranlarını azalttığı bildirilmiştir (8). Ayrıca ozonun intravenöz kullanımı sonrası miyokardiyal hastalarda kan kolesterol konsantrasyonunu azaltarak enfarktüs oluşumunun engellenmesi üzerine olumlu etkisinin olduğu bildirilmektedir (11). Ancak ozon düşük dozlarda anti-inflamatuar etki göstererek iyileşmeye katkı sağlasa da yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında inflamasyonun artmasına sebep olabileceği belirtilmektedir (16). Sistemik ve lokal olarak uygulanabilen ozon, lokal olarak uygulandığında eritrosit ve lökosit gibi çeşitli hücrelerin aktivasyonu sonucu sistemik yan etkilere neden olabileceği bildirilmektedir (28).

Ozon intravenöz olarak; hepatit B ve C, genel immun yetersizlikleri ve romatizmal artrit vakalarında, intramuskuler olarak; allerji, akne ve frunkulozis vakalarında, rektal olarak; ülseratif kolit ve anal fissür vakalarında, intra-artiküler olarak; artropatilerde, intradiskal yolla; lumbal disk hernilerinde, subkutan yolla; ağrı yönetiminde uygulanabilmektedir (9).

Ozonun inhale edilmesinin pulmoner sistem ve diğer organlarda toksik etki gösterebileceği belirtilmiştir. Bilinen yan etkileri; baş ağrısı, bulantı, kusma, öksürük, rhinitis, epifora, üst solunum yollarında irritasyondur (13). Ayrıca ozonun; gebelik, hipertroidizm, anemi, şiddetli myastenia olgularında kontrendike olduğu belirtilmiştir. Ozonun tedavi amaçlı kullanımında fiziksel özelliğinden dolayı yarılanma ömrüne dikkat edilmesi gerekmektedir. Yarılanma ömrünün 20 °C'de 40 dakika ve 0 °C'de 140 dakika olduğu bildirilmiştir (20).

4.Ozonun deri yarası üzerine etkisi

Birinci Dünya Savaşı sırasında ozonun bakterisit özelliklerinden dolayı enfekte yaralarda, yanıklarda ve fistüllerde tedavi amaçlı kullanıldığı belirtilmektedir (24).

Antipatojenik etki gösteren, arteriyollerin vazodilatasyonunu sağlayarak oksijenlenmeyi artıran ozon; basınç altındaki oksijenin dokulara yayılarak anaerobik bakteri üremesini engeller. Toksinlerin uzaklaştırılmasını, besin ve immunolojik faktörler açısından destek sağlar (24).

Antimikrobiyal etkisi nedeniyle yara iyileşmesinde kullanılan ozonun oluşturduğu hücresel mekanizma ile ilgili iki hipotez vardır. Birincisi; *Candida albicans* ve *Staphylococcus aureus* gibi patojenleri direkt öldürerek serbest oksijen radikallerinin salınımıyla güçlü antioksidan etki göstermesi, diğeri ise deri lezyonlarında oksijen gerilimini artırmasıdır. Ozonun, deride yoğun halde

bulunduğu bilinen *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi bakterileri birkaç dakika içinde inaktive ettiği bildirilmiştir (29). Topikal formda ozon özellikle yara iyileşmesinde adjuvan olarak kullanılmaktadır (2). Epitelizasyon sürecinde matriks birikimi ve hücre çoğalmasını artıran ozon, yara iyileşmesinde daha az inflamatuvar hücre ve daha çok miyofibroblast içeren granülasyon dokusu oluşturmaktadır (22). Yüksek dozda kullanımına bağlı özellikle solunum yollarında toksikasyona neden olabilen ozon deride antioksidan seviyesini azaltarak lipid peroksidasyonunu artırdığı bildirilmektedir. Ozon, toksik konsantrasyonlarda derinin lipid ve protein bileşenlerinin modifikasyonuna ve oksidasyonuna neden olmaktadır. Bunun yanı sıra uygun dozlarda kullanılan ozon hücre döngüsünü hızlandırmakla birlikte nükleer faktör kapp B (NFkB) gibi redoks transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile büyüme faktörlerinin sentezini indükleyebilmektedir. İnflamatuar yanıtlar ve yara iyileşmesi için düzenleyici olan NFkB IL-8, TNF- α ve TNF- β için aktivatördür (6). Vasküler Endotelial Growth Faktör, Fibroblast Growth Faktör (FGF), Platelet Derived Growth Faktör gibi yara iyileşmesinde önemli rol oynayan çeşitli endojen büyüme faktörlerinin ekspresyonunun uyarılmasında rol almaktadır (16). Proliferasyonu uyarın ve miyofibroblastik anjiyogenezis ile ilgili yolları aktive eden FGF ekspresyonu kollajen üretimi ile sonuçlanan fibroblast aktivasyonunu da uyarılmasını sağlamaktadır (22,26). Ayrıca ozonun, daha yüksek sayıda miyofibroblast ile ilişkili makrofajların sayısında bir artışa ve maturasyon ve remodelling evresinde proliferatif neovaskularizasyon ve vasküler regresyona neden olması sebebiyle ozonun etki mekanizması FGF-2 ekspresyonu ve miyofibroblastik farklılaşma ile ilişkilendirilmiştir (22). Yara iyileşmesinde bildirilen diğer mekanizma, ozonun peroksitlere parçalanmasına yol açan yara eksudatları ile etkileşimine bağlı olarak doku onarımını uyarması ve bölgede oksijenlenmeyi artırmasıdır (16). Oksijene duyarlı türler trombosit agregasyonunu uyarır ve yara iyileşmesinde önemli rol alan büyüme faktörlerinin salınımını tetikler (16).

Pchepiorka ve arkadaşları (14) 2020 yılında yaptıkları deneysel çalışmada 24 adet ratta bukkal mukozada, cerrahi olarak, bilateral yara oluşturmuş ve ratları 6 gruba ayırmışlardır. İlk iki gruptan birincisine ozon tedavisi uygulayıp diğer gruba müdahale edilmemiş ve 1. gün her iki gruptaki ratları sakrifiye ederek histopatolojik olarak incelemişlerdir. Her iki grupta benzer bulgular olduğunu belirtmişlerdir. Üçüncü gruba ise ozon tedavisine devam edilirken dördüncü gruba herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve 3. gün sakrifiye etmişlerdir. 3. günde ozon tedavisi uygulanan grupta fibrin ağı ve kollajenizasyonun arttığını, kontrol grubunda ise infiltrasyonun arttığını belirtmişlerdir. Son olarak beşinci gruba ozon tedavisi uygulanırken ve altıncı gruba müdahalede bulunulmamış ve 7. gün sakrifiye ederek yine histopatolojik olarak

incelemişler ve ozon tedavisi gören gruptaki hayvanlarda kollajen liflerinin yaygın bir şekilde biriktiğini buna karşın kontrol grubunda infiltrasyonun daha yoğun olduğunu vurgulamışlardır.

Rosul ve Patskan (19) 2016 yılında yaptıkları çalışmada diyabet görülen 47 hastada oluşan yaralarda, geleneksel tedavi ve ozon tedavisinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Geleneksel tedavi olarak hastalara, kan şekeri düzenleyici müstahzarlar, antibiyoterapi, antikoagulant preparatlar diğer gruba ise 200 ml salin solüsyonu ozonlanarak günde bir kere intravenöz olarak uygulamışlardır. Yüzeysel ve derin ülser görülen hastalarda 12 ile 14 gün arasında değişen sürelerde tedavilere devam etmişler ve lipid peroksidasyonu ile antioksidan düzeylerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak ozonun yara iyileşme evrelerini hızlandırdığını, lipid peroksidasyonu ve antioksidan düzeylerini geliştirdiğini ve böylece tedavi sürecinin kısaltılmasına katkı sağlayarak hastaların hastanede kalış süresini kısalttığını belirtmişlerdir.

Wen ve arkadaşları (27) 2022 yılında yaptıkları çalışmada; radyoterapi sonrası aktinik ülser, kronik venöz bacak ülseri, sistemik sklerozda digital ülser, periferik arteriyel hastalığa bağlı iskemik ülser, diyabetik ayak ülseleri görülen hastalardan oluşan grupları, alt gruplara bölerek bir gruba antibiyotik diğer gruba ozon tedavisi uygulanan hastalarda ozon tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır. Ozon tedavisi uygulanan gruplarda herhangi bir yan etkinin olmadığını, yara iyileşme sürecinin hızlandığını ve amputasyon oranlarının azaldığını belirtmişlerdir. Bu durum ozonun antioksidan olması ve terapötik mekanizmasının yanı sıra hastalardaki yara boyutlarının ve şiddetinin farklılık göstermesi nedeniyle de olabileceğini ve bu yüzden ozon tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için diğer yara tiplerinde de çalışmalar yapılması gerektiğini önermişlerdir.

Coelho ve arkadaşları (5) 2015 yılında yayımladıkları olgu sunumunda; 10 yaşında 320 kilogram ağırlığındaki bir kısırta sağ-ön ayakta kronik laminitis olgusu tespit etmişler. Radyolojik muayene sonrası distal falanksın 30° yer değiştirdiğini belirtmişlerdir. Kas içi, peritendinöz ve intrarektal ozon tedavisini haftada iki kez 20 seans şeklinde uygulamışlar ve 6 ay sonra iyileşme olduğunu ve radyolojik bulguların normale döndüğünü belirtmişlerdir.

5.Sonuç

Medikal ozonun veteriner hekimlikte klinik kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu derlemede medikal ozonun yara iyileşmesi üzerine etkileri hakkında bilgi verilmiştir. Geniş kullanım alanına sahip olan, ucuz ve kullanım kolaylığı sağlayan medikal ozonun antimikrobiyal etkisi, büyüme faktörlerinin uyarılmasını sağlaması nedeniyle veteriner hekimlikte klinik kullanımda avantaj sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Beldon P. Basic science of wound healing. *Surgery* 2010; 28(9): 409-412. doi: 10.1016/j.mpsur.2010.05.007.
2. Borges GA, Elias ST, Silva SMM, Magalhaes PO, Macedo SB, et al. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(3): 364-370. doi: 10.1016/j.jcms.2017.01.005.
3. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7): 12-34. doi: 10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2.
4. Canedo-Dorantes L, Canedo-Ayala M. Skin acute wound healing: A comprehensive review. *J Inflamm Res* 2019; 19(1): 1-15. doi: 10.1155/2019/3706315.
5. Coelho CS, Bernadi WA, Ginelli AM, Spagnol T, Gardel SL, et al. Use of ozone therapy in chronic laminitis in a horse. *J Ozone Ther* 2015; 1(1): 1-6.
6. 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.
7. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: Histology and physiology of wound healing. *Clin Plast* 2012; 39(1): 85-97. doi: 10.1016/j.cps.2011.09.005.
8. Gulmen S, Kurtoglu T, Meteoglu I, Kaya S, Okutan H. Ozone therapy as an adjunct to vancomycin enhances bacterial elimination in methicillin resistant staphylococcus aureus mediastinitis. *J Surg Res* 2013; 185(1): 64-69. doi: 10.1016/j.jss.2013.05.085.
9. Kozat S, Okman EN. Has ozone therapy a future in veterinary medicine? *J Anim Sci* 2019; 3(1): 25-34.
10. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine (UK)* 2013; 41(6): 317-320. doi: 10.1016/j.mpm.2013.04.017.
11. Mohammed Al-Dalain S, Martinez G, Candelario-Jalil E, Menendez S, Re L et al. Ozone treatment reduces markers of oxidative and endothelial damage in an experimental diabetes model in rats. *Pharmacol Res* 2001; 44(5): 391-396. doi: 10.1006/phrs.2001.0867.
12. Maslennikov OV, Kontorshchikova CN, Gribkova IA. Ozone therapy in practice Health Manual, Ministry Health Service of the Russian Federation The State Medical Academy of Nizhny Novgorod. Russia, 2008.
13. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques J. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent* 2008; 9(4): 1-9. doi: 10.5005/jcdp-9-4-75.
14. Pchepiorka R, Moreira MS, Lascane NA, Catalani LH, Allegrini S, et al. Effect of ozone therapy on wound healing in the buccal mucosa of rats. *Arch Oral Biol* 2020; 119(1): 1-7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104889.
15. Peteoca A, Istrate A, Goanta AM, Ionuşcu I, Tarase A. The use of ozone therapy in veterinary medicine: a systematic review. *AgroLife Sci J* 2020; 9(2): 226-239.
16. Pivotto AP, Banhuk FW, Staffen IV, Daga MA, Ayala TS, et al. Clinical uses and molecular aspects of ozone therapy: A review. *Online J Biol Sci* 2020; 20(1): 37-49. doi: 10.3844/ojbsci.2020.37.49.
17. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012; 49(1): 35-43. doi: 10.1159/000339613.
18. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev* 2019; 99(1): 665-706. doi: 10.1152/physrev.00067.2017.
19. Rosul MV, Patskan MB. Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus. *Wiadomosci Lekarskie* 2016; 69(1): 7-9.

20. Sciorsci RL, Lillo E, Occhiogrosso L, Rizzo A. Ozone therapy in veterinary medicine: A review. *Res Vet Sci* 2020; 130: 240-246. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.03.026.
21. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery* 2017; 35(9): 473-477. doi: 10.1016/j.mpsur.2017.06.004.
22. Soares CD, Morais TM, Araujo RM, Meyer PF, Oliveira EA, et al. Effects of subcutaneous injection of ozone during wound healing in rats. *Growth Factors* 2019; 37(1-2): 95-103. doi: 10.1080/08977194.2019.1643339.
23. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res* 2017; 58(1-2): 81-94. doi: 10.1159/000454919.
24. Sunnen GV. Ozone in medicine: overview and future directions. *J Adv Med* 1988; 1(3): 159-174.
25. Sunnen GV. Ozone, nitric oxide and avian influenza; preliminary theoretical considerations and possible directions. *Ozonics International* 2005; 1-10.
26. Svystonyuk DA, Ngu J, Mewhart HE, Lipon BD, Teng G, et al. Fibroblast growth factor-2 regulates human cardiac myofibroblast mediated extracellular matrix remodeling. *J Transl Med* 2015; 13(1): 1-11. doi: 10.1186/s12967-015-0510-4.
27. Wen Q, Liu D, Wang X, Zhang Y, Fang S, et al. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. *Int Wound J* 2022; 19: 853-870. doi: 10.1111/iwj.13687.
28. Viebahn-Haensler R. Milestones of medical ozone. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12(2): 3-9.
29. Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *Int Immunopharmacol* 2018; 56(138): 235-241. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.040.