

# **VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEGLI " OZONIDI" NEL PROCESSO DI RIPARAZIONE TESSUTALE DI LESIONI CRONICHE CUTANEE DERMO-EPIDERMICHE AD EZIOLOGIA VENOSA**

*( pubblicato sul n.2 - Acta Vulnologica 2009)*

\* PETRELLA F., \*\*NEBBIOSO G.  
\*ASL NAPOLI 3 SUD - \*\* ASL NAPOLI 1

**KEY WORD: OZONIDI**

**AUTORE DI CONTATTO:**

**Dott. Francesco Petrella**

**e-mail: francesco.petrella3@tin.it**

## **SUMMARY**

The ozone is a natural component in the atmosphere. It is an unstable gas used in industries and in medical fields. In the industries, it is mostly used for its disinfectant and sanitising properties. Recently, we have seen promising results after research regarding the application of this substance on live tissue has confirmed that ozone stimulates the natural defence of cells and increases their energy levels. The ozone interacts with three fundamental metabolic lines (protein, fat and carbohydrate metabolism) and increases the deformability of erythrocytes, thus increasing the oxygenation level of the tissue. We have evaluated the clinical application of a substance derived from ozone deterioration (ozonolysis), called an "ozonide". The stabilisation of this substance is made possible by applying very sophisticated technology which produces oils. In these oils, the double bonds have been saturated by three atoms of ozone oxygen, making the compound stable and usable for cosmetological purposes. Its clinical use in treating dermo-epidermic lesions in venous skin ulcers has been evaluated by testing a control group at pre-determined times. The results of this experiment show that this substance plays a positive role in the process of repairing chronic skin lesions.

## **RIASSUNTO**

L'ozono è un componente naturale dell'atmosfera. Gas instabile che trova applicazione sia nel campo industriale che in quello medico. In campo industriale, per le sue proprietà disinfettanti e sanitizzanti. Ma è nell'applicazione sui tessuti viventi che le ricerche hanno dato risultati promettenti confermando l'attività dell'ozono nello stimolare le difese naturali delle cellule e nell'incrementare la loro disponibilità energetica. Interagisce con le tre linee metaboliche fondamentali (metabolismo proteico, lipidico e glucidico) ed inoltre aumenta la deformabilità degli eritrociti, aumentando il

livello di ossigenazione dei tessuti. Si valuta l'applicazione clinica di una sostanza derivata dalla degradazione dell'ozono( ozonolisi) denominata "ozonidi". La stabilizzazione di questa sostanza è resa possibile dall'applicazione di una tecnologia molto sofisticata che produce oli nei quali i doppi legami sono stati saturati da tre atomi di ossigeno dell'ozono, rendendo il composto stabile ed utilizzabile in linee cosmetologiche. Si è valutato il suo impiego clinico nel trattamento di lesioni dermo-pepidermiche in ulcere cutanee di origine venosa, verso un gruppo di controllo, in un tempo predeterminato. Il risultato di questa sperimentazione dimostra che essa svolge un ruolo positivo nel processo di riparazione delle lesioni croniche cutanee.

## **INTRODUZIONE**

L'Ozono è una componente naturale dell'atmosfera. Si forma nella stratosfera in seguito all'azione dei raggi ultravioletti sull'ossigeno (meccanismo di Chapman). L'ossigeno, ma soprattutto l'ozono, sono in grado di assorbire i raggi ultravioletti solari, con un meccanismo ("effetto Urey") che consente una formazione costante di ozono nell'atmosfera. Per la sua capacità di assorbire i raggi ultravioletti, l'ozono è indispensabile per la vita sulla Terra. Infatti i raggi ultravioletti, essendo ricchi di energia, se non filtrati, determinerebbero la denaturazione delle proteine e la distruzione di ogni forma di vita. Oltre a tale effetto protettivo, l'ozono ha anche un effetto tossico sull'uomo, che può essere determinato da una prolungata respirazione di atmosfera con una concentrazione di ozono oltre il limite di 0,3 mg/m<sup>3</sup>, come stabilito dalla UE. Questa molecola è stata oggetto di numerosi studi ed in particolare è stata sperimentata la sua capacità fortemente ossidante al fine di visualizzarne le proprietà disinfettanti e sanitizzanti (1).

In campo industriale, l'ozono, grazie alle sue proprietà antisettiche, viene utilizzato nella disinfezione delle acque (potabilizzazione e trattamento delle acque reflue) e nell'igienizzazione delle piscine.

In campo medico, viene utilizzato sotto forma di miscela O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> (ozono medicale). La sua utilizzazione risale alla guerra 1915-18, durante la quale, grazie al potere disinfettante dell'ozono, si poté evitare la diffusione della gangrena in molte ferite agli arti.

Ma è nell'applicazione sui tessuti viventi che le ricerche hanno dato risultati promettenti confermando l'attività dell'ozono nello stimolare le difese naturali delle cellule e nell'incrementare la loro disponibilità energetica.

Le sue metodiche di somministrazione, attualmente in uso, sono le seguenti: iniezioni intrarteriose, intramuscolari, sottocutanee, intrarticolari, intracavitarie, per contatto con cilindri o campane , insufflazione retto-colica ed autoemotrasfusione.

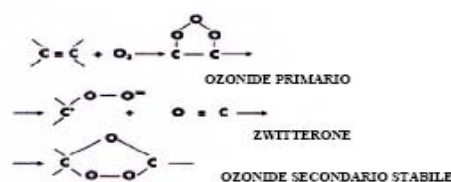
Le difficoltà di applicare queste procedure ha spinto alla ricerca della possibilità di immagazzinare questa molecola in substrati biologici per un più semplice suo utilizzo. La chiave risolutiva di questa ricerca è stata l'osservazione che l'ozono privilegia l'attacco con addizione ai doppi legami delle catene insature dei lipidi presenti (2) nel plasma e da qui ne è derivata la tecnologia dell'ozonizzazione di oli vegetali ad alta insaturazione.

L'ozono reagisce con sostanze organiche insature (contenenti un doppio legame) determinandone la scissione. Tale reazione è detta ozonolisi. Nella prima fase della reazione, l'ozono reagisce a livello del doppio legame formando un ozonide primario instabile che si degrada rapidamente dando origine ad un carbonile ed allo zwitterion.

Quest'ultimo, estremamente reattivo, in assenza di sostanze reattive forma gli ozonidi, mentre in presenza di acqua e sostanze reattive forma i perossidi (è ciò che avviene nell'organismo).

Questa tecnologia molto sofisticata produce oli nei quali i doppi legami sono stati saturati da tre atomi di ossigeno dell'ozono (SCHEMA 1).

SCHEMA 1 - (OZONOLISI)



La miscela ottenuta è sufficientemente stabile per essere incorporata in strutture cosmetiche per applicazione topica.

Per comprendere gli effetti della somministrazione per via topica, è utile ricordare la sua azione sui coenzimi.

Sono noti gli effetti ossidanti dell'ozono sui coenzimi NADH e NADPH (3), che intervengono in numerosi processi metabolici: glicolisi, gluconeogenesi, sintesi di acidi grassi, beta ossidazione di acidi grassi, catena respiratoria, ciclo dell'acido citrico o ciclo di Krebs.

L'azione dell'ozono sui coenzimi e sulle sostanze organiche si manifesta a livello di tutte e tre le linee metaboliche fondamentali (4).

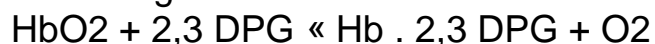
**Metabolismo glucidico:** un aumento della velocità della glicolisi. L'energia liberata dalla demolizione aerobica del glucosio è utilizzata per la sintesi di ATP.

**Metabolismo lipidico:** attivazione del metabolismo dei lipidi intervenendo sul catabolismo dei grassi. L'effetto lipolitico diretto, determina un aumento della produzione di energia.

**Metabolismo protidico:** interazione con aminoacidi essenziali (metionina, triptofano) o contenenti zolfo (cisteina), la cui degradazione risulta tuttavia

protetta dall'ossidazione del glutatione e dei coenzimi NADH e NADPH. Interessante è anche la sua azione sui globuli rossi. L'aumento della loro deformabilità ( per effetto elettrostatico), gli effetti sulla formazione di 2,3-difosfoglicerato (metabolita intermedio della glicolisi eritrocitaria) e sul metabolismo dell'O<sub>2</sub>, inducono un netto miglioramento del trasporto di O<sub>2</sub>. Ne deriva un aumento della circolazione sanguigna ed una migliore riossigenazione dei tessuti (5).

Il meccanismo di azione degli ozonidi ipotizzato sul tessuto vivente e in particolare sulla cellula ha un presupposto nel basso peso molecolare e nella breve lunghezza della catena degli acidi grassi saturati dall'ozono e , in ultima istanza, nell'idrofilia della molecola che permette di fondersi con la parete cellulare e riversarsi nel citosol. La formazione di perossidi in ambiente acquoso facilita un'attivazione diretta del metabolismo degli eritrociti da parte degli ozonidi. Il primo passo della reazione consiste nell'interazione dell'ozonide con i doppi legami degli acidi grassi insaturi dello strato di fosfolipidi nella membrana eritrocitaria. Con l'intervento del sistema del glutatione, ha luogo un'attivazione della glicolisi, che determina un incremento del 2,3-difosfoglicerato, con relativa facilitazione del rilascio di O<sub>2</sub> nei tessuti da parte dell'emoglobina.



Queste reazioni realizzerebbero una serie di effetti biologici riscontrabili. E precisamente:

1. alta attività germicida tipica dell'ozono gassoso su funghi, lieviti, virus e batteri;
2. attivazione della microcircolazione locale;
3. stimolazione della granulazione e della crescita dei tessuti;
4. rivitalizzazione dei tessuti epiteliali.

Questi effetti hanno reso ipotizzabile un loro impiego nel processo di riparazione tessutale di ferite cutanee. Si è osservato, attraverso studi istopatologici (6) , la dinamica di cicatrizzazione di ferite indotte sul dorso di ratti Wistar trattati con olio ozonizzato, dimostrando che il numero medio di fibroblasti e di vasi è significativamente più alto.

Di grande interesse clinico è valutare l'efficacia degli OZONIDI sulle lesioni croniche cutanee dove il processo di riparazione è bloccato con alterazione delle equilibrio biochimico e/o cellulare (7). Studiando gli effetti della somministrazione topica di OZONIDI sui tempi di guarigione di una lesione cronica cutanea. Le LCC si presentano in varie stadi e in varie condizioni di stato. Per questo studio è stata adottata la classificazione in stadi delle EPUAP . Questa suddivide le lesioni in 4 stadi e precisamente:

I stadio - Eritema non improntabile

II stadio – Lesione che non supera lo strato dermico della cute;

III stadio – Lesione con interessamento della stato sottocutaneo.

IV stadio – Lesione con interessamento della fascia muscolare e le strutture anatomiche sottostanti.

Constatata l'impossibilità di una corretta gestione dell'essudato con il solo utilizzo del prodotto da valutare sono state incluse, in questo studio, solo lesioni al II stadio e deterse.

Con questa scelta si è voluto impedire che l'eventuale macerazione del margine perilesionale e/o l'aumentato rischio di infezioni, minasse una corretta valutazione dell'efficacia del prodotto (8). Lesioni con caratteristiche diverse da quella sopraelencata avendo una produzione di essudato elevata necessitano di una medicazione secondaria adsorbente(9) che avrebbe reso non chiara la valutazione del prodotto oggetto di questo studio.

Si conoscono le difficoltà nella selezione dei pazienti per studi nel campo della riparazione tissutale, visto le molteplici variabili delle condizioni locali e generali dei singoli pazienti che possono direttamente o indirettamente incidere sui tempi di guarigione.

Per tali ragioni i pazienti sono stati selezionati non solo in base alle caratteristiche delle lesioni, ma anche a precisi criteri generali, per ottenere due gruppi di studio "OZONIDI" e "CONTROLLO" il più omogenei possibili.

Si precisa che scopo del presente studio non è la valutazione di protocolli per il trattamento delle lesioni cutanee, ma quello di valutare un singolo prodotto

## **OBIETTIVO**

Lo scopo del presente studio è la valutazione dell'efficacia degli "OZONIDI" (Ozonidi Olio della STILDERM) nel processo di riparazione tissutale di lesioni croniche cutanee dermo-epidermiche ad eziologia venosa, rispetto ad un gruppo di "CONTROLLO" in un tempo predeterminato di 21 giorni.

## **MATERIALI**

Sono stati selezionati 20 pazienti con lesioni ulcerative agli arti inferiori ad eziologia venosa.

Per evitare che si realizzasse una differenza statisticamente significativa sulle caratteristiche delle lesioni arruolati nei due gruppi si è proceduto ad arruolare prima i 10 pazienti del gruppo "OZONIDI". Solo successivamente si sono arruolati i 10 pazienti del gruppo di "CONTROLLO".

I criteri adottati per l'arruolamento dei pazienti sono stati i seguenti:

### **CRITERI DI INCLUSIONI**

Pazienti di ambo i sessi affetti da lesione ulcerativa agli arti inferiori da insufficienza venosa cronica. La lesione ulcerativa deve avere le seguenti caratteristiche:

- Lesione al II stadio
- Area < 20 cm<sup>2</sup>

- Detersa

## CRITERI DI ESCLUSIONI

Pazienti affetti da:

- Epatopatie con Albuminemia < 3.5 mg/dl e/o con presenza di crioglobuline;
- IRC con creatinemia con valore doppio rispetto alla norma;
- BPCO in terapia con cortisonici e/o broncodilatatori;
- ACOP con Indice di Windsor < 0.9;
- Malattie autoimmuni in terapia con cortisonici o immunosoppressori.

Lesioni ulcerative cutanee infette

Lesioni ulcerative di altra natura

## METODO

Sono state compilate delle schede di rilevamento a T0 e T21 per il rilevamento dell'Area della lesione espressa in cm<sup>2</sup>.

Per effettuare queste valutazioni è stata adoprata una macchina fotografica digitale e un software dedicato (IMAGE).

Solo per il gruppo OZONIDI sono state rilevate eventuali reazioni avverse, topiche e/o sistemiche al prodotto.

La valutazione dell'efficacia è stata valutata attraverso il calcolo dell'indice giornaliero di riepitelizzazione "IGR".

Questo indice è calcolato sulla percentuale di riepitelizzazione giornaliera durante un periodo di trattamento "Tx" dell'estensione in cm<sup>2</sup> della lesione, secondo la seguente formula (SCHEMA2):

SCHEMA 2 -( FARMULA MATEMATICA PER IL CALCOLO DELL'IGR )

$$\text{IGR} = \frac{\text{Est To} - \text{Est Tx}}{\text{Est To}} \times X$$

dove:

Est To = estensione della lesione all'inizio del trattamento.

Est Tx = estensione della lesione dopo "x" giorni di trattamento.

x = giorni di trattamento.

I risultati sono stati anche valutati attraverso l'esame obiettivo della lesione. Rilievi fotografici a To e Tx,

E' stato prestabilito che per IGR > 0.014, pari ad una riepitelizzazione dell'area delle lesione > del 30% sarebbe corrisposto un giudizio di efficacia del prodotto. Per IGR > 10 < 14 sarebbe corrisposto un giudizio di non valutabile. Per valori di IGR < 10 un giudizio di inefficacia.

La procedura di medicazione adottata è stata la seguente ( foto1):

1. Lavaggio delle lesione con soluzione fisiologica,
2. Applicazione di iodopovidone in soluzione.
3. Risciacquo con soluzione fisiologica.
4. Applicazione di OZONIDI olio della STILDERM sul fondo della lesione.
5. Applicazione di garza sterile sagomata sulle dimensioni della lesione ed imbevuta di OZONIDI olio della STILDERM.
6. Fissaggio della medicazione con benda Flexa Elast della Pic.

( Foto 1 - 2 - 3 )-

Nel gruppo di controllo la procedura adottata è stata la medesima con applicazione di comune olio di semi.

In nessuno dei due gruppi è stata applicato il bendaggio elasto-compressivo.

FOTO 1 ( APPLICAZIONE DI OZONIDI OLIO )



FOTO 2- ( APPLICAZIONE DI GARZA IMBEVUTA DI OZONIDI OLIO)



FOTO 3 - FISSAGGIO MEDICAZIONE CON BENDA FLEXA ELAST )



- Le medicazioni sono state effettuate a giorni alterni.
- Il periodo di osservazione è stato stabilito in tre settimane.
- La valutazione del processo di riparazione tessutale è avvenuta alla fine del periodo di osservazione

## RISULTATI

### Gruppo “ OZONIDI”

I 10 pazienti del gruppo “OZONIDI” (TABELLA1) sono stati 7 donne con un’età media di 67 anni ( min.59 – max.78) e di 3 uomini con un’età media di 65 anni (min. 62 –max. 71 )

TABELLA 1 - AREA DELLE LESIONI - Range > 1,1 cm<sup>2</sup> < 20 cm<sup>2</sup>

GRUPPI	NUMERO
1. > 1,1 < 5,00 cm <sup>2</sup>	2
2. > 5,00 < 10,00 cm <sup>2</sup>	5
3. > 10,00 < 15 cm <sup>2</sup>	2
4. > 15,00 < 20,00 cm <sup>2</sup>	1

### Gruppo “CONTROLLO”

I 10 pazienti del gruppo “CONTROLLO” (TABELLA2) sono stati 6 donne con un’età media di 71 anni ( min. 49 – max. 78) e di 4 uomini con un’età media di 66 anni (min. 64 – max. 71 )

Tabella 2 - AREA DELLE LESIONI - Range > 1,1 cm<sup>2</sup> < 20 cm<sup>2</sup>

GRUPPI	NUMERO
1) > 1,1 < 5,00 cm <sup>2</sup>	3
2) > 5,00 < 10,00 cm <sup>2</sup>	4
3) > 10,00 < 15 cm <sup>2</sup>	2
4) > 15,00 < 20,00 cm <sup>2</sup>	1

I risultati sono stati valutati in base all’IGR ottenuto alla fine del periodo di osservazione.

### Gruppo “ OZONIDI” (TABELLA3)

TABELLA 3 - (VALORE IGR T0, T21 E GIUDIZIO CLINICO)

Area lesione T0	Area lesione T21	IGR	Giudizio
3,359 cm <sup>2</sup>	1,551 cm <sup>2</sup>	0,036	EFFICACE
4,615 cm <sup>2</sup>	3,212 cm <sup>2</sup>	0,018	EFFICACE
6,394 cm <sup>2</sup>	4,017 cm <sup>2</sup>	0,017	EFFICACE
6,070 cm <sup>2</sup>	3,571 cm <sup>2</sup>	0,019	EFFICACE
7,036 cm <sup>2</sup>	6,074 cm <sup>2</sup>	0,006	INEFFICACE
7,205 cm <sup>2</sup>	4,536 cm <sup>2</sup>	0,017	EFFICACE
9,130 cm <sup>2</sup>	5,848 cm <sup>2</sup>	0,017	EFFICACE
10,114 cm <sup>2</sup>	7,307 cm <sup>2</sup>	0,013	NON VALUTABILE
13,798 cm <sup>2</sup>	8,711 cm <sup>2</sup>	0,017	EFFICACE
19,243 cm <sup>2</sup>	11,129 cm <sup>2</sup>	0,020	EFFICACE

Gruppo “**CONTROLLO**” (TABELLA 4)

TABELLA 4 - (VALORE IGR T0 ,T21 E GIUDIZIO CLINICO)

<b>Area lesione T0</b>	<b>Area lesione T21</b>	<b>IGR</b>	<b>Giudizio</b>
2,168 cm2	0,952 cm2	0,025	EFFICACE
4,089 cm2	3,311 cm2	0,009	INEFFICACE
4,796 cm2	3,925 cm2	0,009	INEFFICACE
5,938 cm2	4,610 cm2	0,010	NON VALUTABILE
6,163 cm2	5,687 cm2	0,003	INEFFICACE
7,536 cm2	6,528 cm2	0,006	INEFFICACE
7,795 cm2	7,159 cm2	0,003	INEFFICACE
10,093 cm2	8,598 cm2	0,007	INEFFICACE
13,490 cm2	12,898 cm2	0.002	INEFFICACE
18,823 cm2	19,561 cm2	-0,001	INEFFICACE

Il valore medio di riepitolizzazione (IGR) (TABELLA5) nel gruppo “OZONIDI” è stato di 0.018. Mentre nel gruppo di “CONTROLLO” è stato di 0.007.

TABELLA 5 - (VALORE MEDIO IGR)

	<b>IGR</b>
<b>Gruppo OZONIDI</b>	0.018
<b>Gruppo CONTROLLO</b>	0.007

Non sono stati osservati effetti secondari indesiderati ( FOTO 4,5 - 6,7 )

FOTO 4 - INIZIO TRATTAMENTO



FOTO 5 - FINE TRATTAMENTO



FOTO 6- INIZIO TRATTAMENTO



FOTO 7- FINE TRATTAMENTO



## DISCUSSIONE

La scelta di selezionare solo pazienti affetti da ulcere venose e di adoperare un gruppo di controllo con l'utilizzo di semplice olio di semi non è casuale.

Nel trattamento dell'ulcera venosa la comunità medica è concorde nell'affermare che il gold standard(10)(11), è il bendaggio elasto-compressivo. Questo ci ha consentito di poter sospendere per 3 settimane la corretta procedura per testare il prodotto. Altra cosa sarebbe stato selezionare pazienti affetti da altre tipologie di lesioni ulcerative ( arteriose, diabetiche e ecc.) la cui corretta procedura di trattamento si basa anche su protocolli terapeutici di tipo farmacologico che non si sarebbero potuti interrompere, con una chiara interferenza sulla valutazione finale.

Sospendendo la procedura ottimale per il trattamento di questo tipo di lesione era necessario avere un gruppo di controllo dove venisse utilizzato un comune olio di semi. Non si poteva prevedere l'effetto di un olio su una lesione superficiale dermo-epidermica, di dimensioni contenute ed in assenza di bendaggio elasto-compressivo. Non si è voluto escludere a priori che il tipo di lesioni selezionate potessero andare incontro ad un miglioramento spontaneo.

La procedura di medicazione doveva consentire al prodotto di non venire spiazzato dal fondo della lesione. Il rischio da evitare è stato quello che una volta applicato il prodotto e coperto da garza sterile questo ne venisse completamente assorbito. Per ovviare a questo rischio è stato adottato l'escamotage di applicare sul fondo della lesioni oltre al prodotto libero, una garza sterile sagomata sulle dimensioni della lesione ed imbevuta di OZONIDI e successivamente coperta da altra garza sterile. Anche il cambio di medicazione a giorni alterni trova il suo razionale in studi scientifici che ipotizzano il possibile ruolo di modulazione sulle citochine e si pensa che tale ruolo sia in qualche modo legato alla quantità di perossidi prodotti, cosicché



## CONCLUSIONI

La valutazione clinica dell'uso degli ozonidi, nel trattamento delle lesioni dermo-epidermiche in ulcere di origine venosa, è stata significativamente positiva rispetto al gruppo di controllo.

Questo risultato potrebbe aprire lusinghiere prospettive di utilizzo di questa classe di prodotto nel trattamento delle ulcere cutanee. L'attuale formulazione in olio ne limita l'utilizzo a lesioni superficiali ( I e II stadio). Interessante sarebbe avere a disposizione presidi per medicazione, contenenti ozonidi, in grado di gestire anche la produzione di essudato. Questo consentirebbe un loro utilizzo anche su lesioni di maggiore profondità. Infine, il prodotto è sempre stato molto bene tollerato e non ha mai dato vita a reazioni avverse di carattere locale o sistemico.

### BIBLIOGRAFIA:

1. Gurley, B. Ozone: Pharmaceutical sterilant of the future? *Journal of Parenteral Science and Technology*, 39(6), 1985
2. Sanseverino, R. Aspetti iminologici dell'ozonoterapia. *Rivista Italiana di Omotossicologia*, 3: 19-24, 1989
3. Heinloth A, Heermeier K, Raff U, Wanner C, Galle J, stimulation proliferation of NADPH oxidase by oxidized low-density lipoprotein induces proliferation of human vascular endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(10): 1819-1825
4. Bocci, V. et al.. Ozonoterapia: ieri, oggi e domani ? *Ossigeno Ozono/ Fitness & News*, anno VI n.1, p.1-2, 1994
5. Yasuda M, Ohzeki Y, Shimizu S et al., Stimulation of in vitro angiogenesis by hydrogen peroxide and the relation with ETS-1 in endothelial cells. *Life sci* 1999; 64(4): 249-258
6. Rodrigues KL, Cardoso CC, Caputo LR, Carvalho JC, Fiorini JE, Schneedorf JM. Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds *Inflammopharmacology* 2004 ; 12(3):260-70
7. Mast, B.A.; Schultz, G.S. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 4:411-420; 1996.
8. EWMA 2004 – Documento di posizionamento su: WBP nella pratica clinica
9. Petrella F. et al. A new version of hydrocellular foam dressing used under compression bandages in the treatment of venous leg ulcer – Congr. EWMA – Glasgow 2007
10. EWMA 2003 – Documento di posizionamento su: sulla gestione sul trattamento delle ulcere venose
11. Parsth H Management of leg ulcer. *Curr. Probl. Dermatolog.* Ed. Burg vol 27.1999
12. Ferraro G., Nebbioso G, Desiderio G., De Francesco F, Rossano F., Caprarella E., Petrella F. and d'Andrea F.: La nuova frontiera nella cura delle "ferite difficili": impiego dei fattori di crescita. Numero 2 *Acta Vulnologica* 2009
13. Roy Sashwati., et al., Dermal wound healing is subject to redox control, *Mol Ther*, 2006 Jan, 13(1):211-20
14. Monte M, Davel LE, De Lusting Es, Inhibition of lymphocyte-induced angiogenesis by free radical scavengers. *Free radic Biol Med* 1994; 17(3): 259-266
15. Sechi LA, Lezcano I, Nunez N, Espim M, Duprè I, Pinna A, Molicotti P, Fadda G, Zanetti S Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozone). *J Appl Microbiol.* 2001 Feb; 90(2):279-84.

16. Khanna S, Wallace W, Wound healing: oxygen and emerging therapeutics. Columbus, Ohio, September 12-15, 2002
17. Martin, P. Wounds healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science* 276:75-81;1997.
18. Singer, A.J.; Clark, R.A. Cutaneous wound healing. *N. Engl. J. Med.* 341:738-746;1999.
19. Yager, D.R.; Nwomeh, B.C. The proteolytic environment of chronic wounds. *Wound Rep. Regen.* 7:433-41;1999.
20. Alleva R, Tomasetti M, Sartini D, Emanuelli M, Nasole E, Di Donato F, Borghi B, Santarelli L, Neuzil J, alpha-Lipoic acid modulates extracellular matrix and angiogenesis gene expression in non-healing wounds treated with hyperbaric oxygen therapy. *Mol Med.* 2008, March-Apr, 14(3-4)