

Curtiellas Piñol Vicente\*

## Los aceites ozonizados en el tratamiento de enfermedades infecciosas

Ozonated oils in the treatment  
of infectious diseases

Fecha de aceptación: enero 2014

### Resumen

El empleo de aceites ozonizados ha resultado eficaz en el tratamiento de numerosas enfermedades de origen infeccioso. Sin embargo, aún se desconocen muchos aspectos de la interacción de estos agentes con los microorganismos y las células humanas. En el presente trabajo se revisan resultados relevantes obtenidos sobre la actividad antimicrobiana de los aceites ozonizados, así como sus aplicaciones en este campo, que han sido avaladas por ensayos preclínicos y clínicos. Se analizan las interacciones de los aceites ozonizados con los agentes infecciosos y se proponen mecanismos que justifican su acción y toxicidad selectiva. También se señalan las nuevas aplicaciones en estudio y las potencialidades que aún quedan por explotar para su uso en el control de las enfermedades infecciosas.

**Palabras clave:** Aceites ozonizados, agentes antimicrobianos, defensa antioxidante, estrés oxidativo, especies reactivas del oxígeno.

### Abstract

The use of ozonized oils has been effective in the treatment of numerous infectious diseases. However, many aspects concerned to the interaction of these agents with microorganisms and human cells remain still unknown. This paper reviews major key points on the antimicrobial activity of ozonated oils, and their applications in this field, which have been supported by preclinical and clinical trials. Interactions between ozonated oils and microorganisms are analyzed and mechanisms to justify their action and selective toxicity are proposed. New applications under study and potentialities that remain to be exploited for use in the control of infectious disease are also commented.

**Keywords:** Ozonated oils, antimicrobial agents, antioxidant defense, reactive oxygen species.

### Introducción

El empleo de aceites ozonizados ha resultado eficaz en el tratamiento de enfermedades virales, bacterianas, fúngicas y por protozoarios.<sup>1-4</sup> La capacidad germicida que estos agentes manifiestan ha sido históricamente reconocida, sin embargo, a pesar de haber transcurrido poco más de un siglo desde sus primeras aplicaciones en el tratamiento de enfermedades infecciosas, el uso de los aceites ozonizados y otros agentes oxidantes quimioterapéuticos relacionados no ha logrado abrirse paso como práctica eficaz y confiable en la mayoría de los países.<sup>5</sup>

Desde el punto de vista estructural, las células

humanas poseen al igual que los microorganismos, un enorme número de moléculas y rutas metabólicas que pueden afectarse en presencia de los compuestos peroxídicos que poseen los aceites vegetales ozonizados. Partiendo de esta premisa, pudiera considerarse que estos agentes antimicrobianos no cumplen con el principio de la toxicidad selectiva. Sin embargo, los ensayos preclínicos, clínicos, y la práctica médica han demostrado la seguridad y eficacia de los aceites ozonizados en múltiples patologías.<sup>5</sup> Este trabajo se propone, a la luz de los resultados actuales en este campo, mostrar las bases que sustentan

\*Escuela de Medicina, Universidad Cuauhtémoc, Plantel Aguascalientes.

Correspondencia: Vicente Curtiellas Piñol  
Escuela de Medicina, Universidad Cuauhtémoc, Ave Independencia

Número 100, Trojes de Alonso, Aguascalientes, Ags. CP 20110. México.

Dirección electrónica: curtiepin@yahoo.es  
Teléfono: 01(449) 973 1122

el empleo de estos agentes en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, sus aplicaciones en la práctica clínica y las perspectivas y potencialidades que aún quedan por explotar para su uso en el control de las enfermedades infecciosas.

#### Actividad antimicrobiana *in vitro* y mecanismo de acción de los aceites ozonizados

Los aceites vegetales ozonizados han mostrado actividad *in vitro* frente a un gran número de especies de microorganismos. Los valores de concentraciones mínimas inhibitorias de estos antimicrobianos, se encuentran en el rango de 0.1 mg/ml a 10 mg/ml, que resultan al menos cien veces superiores a los valores que usualmente poseen los antimicrobianos convencionales.<sup>6,7</sup> Estos valores relativamente elevados se deben a que la actividad biológica corresponde sólo a una fracción de los compuestos presentes en los aceites ozonizados, así como a la polimerización que sufren algunos compuestos peroxídicos durante el proceso de ozonización.<sup>8</sup> Entre las bacterias, los grupos más sensibles han resultado las micobacterias y los cocos grampositivos; mientras que entre los menos sensibles se encuentran los bacilos gramnegativos multirresistentes y los bacilos aerobios esporulados.<sup>6,7</sup> Sobre dermatofitos, se ha demostrado actividad fungistática y fungicida a concentraciones menores al 1% y 2%, respectivamente.<sup>9</sup>

El análisis químico de un aceite de girasol ozonizado mostró la presencia de estructuras derivadas de triglicéridos, que poseen grupos carbonilo, carboxilo o peróxido. Entre los compuestos peroxídicos se encuentran  $\alpha$ -aciloxi-hidroperóxidos, ozónidos, perácidos y  $\alpha$ -hidroxihidroperóxidos,<sup>8</sup> los cuales pueden ocasionar la oxidación de múltiples biomoléculas presentes en los microorganismos. La existencia de un estado reductor en el interior celular, es un requisito necesario para el funcionamiento apropiado de los sistemas enzimáticos y de las membranas biológicas. Partiendo de ello, el efecto de los aceites ozonizados sobre los microorganismos puede ser explicado por dos mecanismos no excluyentes:

- **Mecanismo directo:** dado por la acción de los compuestos peroxídicos y aldehídos sobre las proteínas sensibles a estos compuestos, entre las que destacan las metaloproteínas, las cuales son muy frecuentes entre las que poseen actividad enzimática. Entre los posibles daños a proteínas se encuentran: oxidación de grupos sulfhidrilo (SH), modificación de grupos prostéticos y la reacción de los aldehídos con los residuos amino de los aminoácidos. Todos estos cambios llevarían a la pérdida o disminución de la actividad biológica de un gran número de enzimas y proteínas estructurales, lo que sería incompatible con la viabilidad celular.
- **Mecanismo indirecto:** el agotamiento de los mecanismos de defensa antioxidante de las células, como consecuencia de los daños causados por los compuestos peroxídicos de los aceites ozonizados, generaría un deficiente control de las especies reactivas del oxígeno (ERO) producidas durante la respiración celular. Estas especies reaccionarían

con las proteínas, los ácidos nucleicos y los lípidos, occasionando la muerte celular.

Una de las primeras evidencias del daño oxidativo, es la disminución de los grupos sulfhidrilo (SH), como consecuencia de la disminución de los niveles de glutatión reducido y de la oxidación de proteínas que porten estos grupos. En *S. aureus* y *P. aeruginosa* se han descrito importantes reducciones en el contenido de grupos SH, al ser tratadas con aceite de girasol ozonizado.<sup>8</sup>

En el mecanismo indirecto, es de destacar el papel significativo que juega el hierro al potenciar la formación de radicales hidroxilo. Cuando el hierro no está ligado apropiadamente, o se encuentra en su forma ferrosa, puede reaccionar con el peróxido de hidrógeno producido durante la respiración celular y producir el radical hidroxilo.<sup>10</sup> Las ERO actúan sobre el ADN atacando las bases y los restos de azúcares, produciendo rupturas y uniones cruzadas con otras moléculas, lo que bloquea la replicación.<sup>11</sup> Los daños a proteínas, incluyen oxidación de residuos de aminoácidos y grupos SH, modificaciones de grupos prostéticos, entre-cruzamientos proteína-proteína y fragmentación peptídica.<sup>12</sup> Los radicales libres pueden atacar directamente a los ácidos grasos insaturados de las membranas, e iniciar la peroxidación lipídica. Un efecto primario de este proceso, es la disminución de la fluidez de las membranas, lo que altera las propiedades de las mismas.<sup>13</sup> Estudios efectuados con aceite de girasol ozonizado, mostraron una pérdida de la capacidad de la membrana celular de *S. aureus*, para retener los iones K<sup>+</sup> en el citoplasma, un resultado de la posible peroxidación de lípidos de la bicapa.<sup>14</sup>

El modo de actuar de los aceites ozonizados parece ser esencialmente similar al de otros antimicrobianos universalmente reconocidos como seguros. Estudios llevados a cabo en *E. coli* y *S. aureus*, empleando las tres principales clases de antibióticos bactericidas, demostraron que todas originan secuencias de eventos que convergen en la producción de radicales hidroxilo. Al utilizar neutralizadores de radicales libres,<sup>15</sup> se logró suprimir el efecto bactericida, pero no el efecto bacteriostático. La producción de radicales libres no se presentó al emplear antibióticos bacteriostáticos. Esto demuestra la existencia de un mecanismo común de muerte celular, en el cual los daños oxidativos desempeñan el papel principal.

#### Bases de la toxicidad selectiva

Los organismos que muestran sensibilidad a los aceites ozonizados poseen gran diversidad en cuanto a caracteres estructurales y fisiológicos, lo que reduce las características comunes a todos ellos que no son compartidas por las células humanas. Un análisis de estas características sugiere que la mayor resistencia de las células humanas puede deberse a varios factores, entre los cuales destacan tres:

- Organización de las células en los tejidos animales
- Fortaleza de los mecanismos de defensa antioxidante
- Compartimentación intracelular.

La forma en que se organizan las células en los tejidos animales les ofrece múltiples ventajas en cuanto a la

protección ante agentes oxidantes. Las vías de administración empleadas para los aceites ozonizados (tópica y oral), hacen que sea el tejido epitelial el que determine el curso de las interacciones iniciales. La cohesión celular presente en este tejido, la ausencia de vascularización en el mismo, así como la regeneración continua a la que están sometidas sus células, son barreras que dificultan la difusión y limitan el daño causado por un compuesto tóxico que acceda a la superficie o a las cavidades internas del organismo humano. Las células queratinizadas muertas que cubren la piel, actúan como un escudo protector para las células basales ante el daño oxidante. Es de considerar también, que de generarse daños a células vivas del tejido epitelial, estas cuentan con la posibilidad de activación de la apoptosis mediante la vía intrínseca. Daños de consideración al ADN o estrés oxidativo, generarían la activación del gen supresor tumoral p53.<sup>16</sup>

Las células humanas cuentan con diversos mecanismos de defensa antioxidant, muchos de los cuales están presentes en la mayoría de los organismos eucariotes y aerobios procariotes. En los mecanismos antioxidantenzimáticos se encuentran importantes diferencias. Un ejemplo de ello son las selenoproteínas. Estas moléculas contienen en su estructura al aminoácido selenocisteína. Aunque están presentes en los tres tipos de células conocidas (*Archaea, Bacteria y Eucarya*), las selenoproteínas están ausentes en las plantas superiores, los hongos y la mayoría de los insectos y nematodos.<sup>17</sup> Estos organismos, en su lugar, usan proteínas homólogas que contienen cisteína. Se ha demostrado que las selenoproteínas pueden ser mil veces más efectivas en la catálisis que sus homólogas de cisteína.<sup>18</sup> Las selenoproteínas procariotas están involucradas fundamentalmente en procesos catabólicos y en la utilización del selenio para catalizar diversas reacciones Redox,<sup>19</sup> mientras que las eucariotas caracterizadas funcionalmente, participan en reacciones anabólicas de oxido-reducción y funcionan como antioxidantes. Esto hace que jueguen un papel medular en el control del balance Redox celular.<sup>17</sup> Entre las selenoproteínas presentes en mamíferos que están vinculadas a la defensa antioxidant se encuentran: metionina R-sulfóxido reductasa, tiorredoxina reductasa, glutatión peroxidasa y la selenoproteína H, la cual regula la expresión de genes para la síntesis de glutatión.

Los humanos poseen 25 genes de selenoproteínas. Entre estas últimas destacan por su función antioxidant, cinco formas de glutatión peroxidasa y 3 formas de tiorredoxinas reductasas.<sup>20</sup> Sólo una minoría de las glutatión peroxidasas caracterizadas son selenoproteínas. Éstas prevalecen en mamíferos y otros vertebrados, sólo han sido esporádicamente detectadas en animales inferiores, como los artrópodos y trematodos, excepcionalmente en bacterias, y hasta la fecha, no se han reportado en protozoos.<sup>21</sup> La glutatión peroxidasa es una enzima más afín al peróxido de hidrógeno que la catalasa, por lo que constituye una mejor fuente de protección contra bajos niveles de estrés oxidativo. Además, puede reaccionar de manera efectiva con lípidos y otros hidroperóxidos orgánicos,<sup>22</sup> los cuales son muy abundantes en los aceites ozonizados.

La oxidación de metionina a metionina sulfóxido por agentes oxidantes, es un proceso reversible gracias a la

actividad de la enzima metionina R-sulfóxido reductasa. Los residuos de metionina se encuentran con mucha frecuencia situados en la superficie de las proteínas, lo que sugiere que podrían ser utilizados para evitar el daño oxidativo a otros residuos esenciales.<sup>23</sup> Al contar los mamíferos con selenoproteínas que realizan esta función, es de esperar una mayor eficacia en relación a la reducción catalizada por las homólogas de cisteína que portan muchos microorganismos. Otra importante diferencia entre los mecanismos enzimáticos antioxidantes entre eucariotes y procariotes, se encuentra en las peroxirredoxinas. Estas enzimas utilizan residuos de cisteína para reducir peróxidos como  $H_2O_2$ , peroxinitritos e hidroperóxidos orgánicos.<sup>24</sup> A pesar de tener una baja eficiencia catalítica en comparación con las glutatión peroxidases y las catalasas,<sup>25</sup> las peroxirredoxinas juegan un papel importante en la detoxificación porque son muy abundantes en las células. Algunas peroxirredoxinas eucariotas, a diferencia de las procariotas, tienen una alta susceptibilidad a ser inactivadas por la sobre-oxidación al grupo sulfínico del grupo tiol de la cisteína que reacciona con el peróxido. Esta inactivación es reversible ya que se han identificado enzimas que son capaces de reducir este grupo sulfínico.<sup>26</sup> La inactivación temporal de las peroxirredoxinas es beneficiosa para las células eucariotas, las cuales utilizan el  $H_2O_2$  como molécula señalizadora.<sup>27</sup> La inactivación de la actividad peroxidasa permite un aumento temporal de  $H_2O_2$ , y por lo tanto, la activación de componentes Redox- sensibles de las rutas de señalización que originan respuestas globales a estrés.<sup>28</sup>

El elevado grado de compartimentación celular presente en las células eucariotas, constituye también una herramienta para la defensa ante los daños oxidativos. La separación entre núcleo y citoplasma, así como la existencia de un transporte nuclear, no sólo limita el acceso al ADN de compuestos tóxicos provenientes del citoplasma, sino además permite la acción de un mecanismo de regulación ausente en procariotas. Éste se basa en que ciertos factores de transcripción se encuentran retenidos en el citoplasma y sólo en respuesta a una señal específica se acumulan en el núcleo donde activan la transcripción de sus genes diana. Algunos genes de respuesta a estrés oxidativo sufren una regulación de este tipo, en función de la localización subcelular de su factor de transcripción, como es el caso de aquellos activados por el factor nuclear kappa B.<sup>29</sup> Otros elementos diferenciales asociados a la compartimentación celular, son la ubicación de las enzimas involucradas en la respiración celular y los complejos membranosos citoplasmáticos. En la célula procariota las enzimas participantes en la respiración celular se encuentran ancladas a la cara interna de la membrana celular. Esta ubicación las hace muy sensibles al ataque de agentes oxidantes provenientes del exterior, lo que haría inoperante un proceso vital. La célula eucariota cuenta con un vasto complejo membranoso en su citoplasma, que interconecta varios organelos entre sí y con el núcleo celular. La ausencia de este sistema en la célula procariota, facilita la difusión de compuestos tóxicos que hayan accedido al citoplasma, los cuales tendrán mayor probabilidad de interactuar con las biomoléculas sensibles. Por su parte, la célula eucariota al contar con este complejo membranoso, tiene la capa-

ciudad de ejercer un mejor control sobre la generación de las ERO y sobre el daño que estas realizan, al concentrar un mayor número de enzimas y moléculas antioxidantes en el interior de los organelos donde más se producen estas especies tóxicas, como son las mitocondrias y los

peroxisomas. En el cuadro 1 se resumen algunas de las diferencias existentes entre las células de los mamíferos y las células de bacterias y hongos, que pueden explicar la toxicidad selectiva de los aceites ozonizados.

**Cuadro 1**  
**Características estructurales y fisiológicas que condicionan diferencias**  
**en la sensibilidad a compuestos oxidantes**

Características	Mamíferos	Bacterias	Hongos
Tejidos protectores	Epitelial	Ausentes	Ausentes
Selenoproteínas	Participan en procesos anabólicos y actúan como antioxidantes	Fundamentalmente orientadas a procesos catabólicos	Ausentes
Susceptibilidad de las peroxirreductinas a la inactivación por oxidación	Alta	Baja	Alta
Membrana nuclear	Presente	Ausente	Presente
Complejos membranosos citoplasmáticos	Abundantes	Generalmente ausentes	Abundantes
Ubicación de los complejos de transporte de electrones	Mitocondrias	Membrana celular	Mitocondrias

#### Perspectivas y potencialidades de los aceites ozonizados

La literatura científica reporta una gran diversidad de aplicaciones de los aceites ozonizados en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Destacan entre ellas, las relacionadas con onicomicosis, dermatofitosis, impétigo, acné, úlceras, lesiones herpéticas y giardiasis.<sup>30</sup> Una de las aplicaciones más novedosas, ha sido el tratamiento de la conjuntivitis hemorrágica viral con aceite de girasol ozonizado, donde se obtuvieron altos índices de efectividad y bajos niveles de efectos adversos.<sup>31</sup> En el campo de la estomatología, los aceites ozonizados han demostrado eficacia terapéutica en el tratamiento de alveolitis, gingivoestomatitis herpética, alveolitis, conductos radiculares infectados y periodontitis crónica.<sup>5</sup> Entre las conquistas de la terapia con aceites ozonizados, se encuentran los registros y licencias sanitarias de operaciones farmacéuticas otorgadas al OLEOZON, por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de la República de Cuba, un organismo reconocido por la Organización Mundial de la Salud.<sup>30</sup> El OLEOZON oral ha sido registrado como medicamento para el tratamiento de la giardiasis y esquemas de aplicación similares pudieran ofrecer resultados favorables en otras patologías del tracto digestivo, como las úlceras causa-

das por *H. pylori*. El amplio espectro de acción de los aceites ozonizados, permitiría extender sus usos en el tratamiento de otras afecciones, especialmente aquellas de localización en las mucosas, como queratoconjuntivitis, amigdalitis, condilomas, tricomoniásis, vaginitis, vaginosis, uretritis y otitis bacterianas, actinomicosis y linfogranuloma venéreo.

El fenómeno de la resistencia a fármacos se ve favorecido por el uso extensivo de los antibióticos. El combinar aceites ozonizados con antibióticos bactericidas que generan daño oxidativo, produciría una mayor potenciación del efecto antimicrobiano, a la vez que reduciría la posibilidad de que los microorganismos lograran resistencia al fármaco. Este sinergismo también permitiría emplear antibióticos a concentraciones terapéuticas menores, algo muy conveniente en aquellos que muestran un grado de toxicidad considerable, como es el caso de los aminoglucósidos. Se espera que en los próximos años el espectro de aplicaciones clínicas de los aceites ozonizados siga creciendo. Se requerirá con mayor urgencia de nuevos estudios que permitan ampliar el conocimiento sobre las formas en que interactúan éstos con los microorganismos y las células humanas. Demostrar las bases bioquímicas en que se sustenta su efectividad, favorecerá su aceptación y uso como agentes quimioterapéuticos.

## Referencias

1. Falcón L, Menéndez S, Simón R y col. "Aceite ozonizado en dermatología. Experiencia de 9 años". *Rev CENIC Ciencias Biol* 1998; 29(3):192-195.
2. Travagli V, Zanardi I, Bocci V. "Topical applications of ozone and ozonated sunflower oils as anti-infective agents: an insight into the patient claims". *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2009; 4(2):130-142.
3. Menéndez S, Falcón L, Simón DR y col. "Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis". *Mycosis* 2002; 45:329-332.
4. Amaroto M, Fernández M, Rodríguez Y y col. "Eficacia del aceite ozonizado OLEOZON® en el tratamiento de la giardiasis. Ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado". *Rev Cub Farm* 2002; 36(2):173-175.
5. Martínez GL, Re L, Pérez-Davison G y col. "Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización". *Rev Esp Ozonoterapia* 2012; 2(1):121-139.
- Sechi LA, Lezcano I, Espino M y col. "Antibacterial activity of ozonized Sunflower oil (Oleozon)". *J Appl microbiol* 2001; 90:279-284.
6. Lezcano I, Núñez N, Gutiérrez M y col. "Actividad in vitro del aceite de girasol ozonizado frente a diferentes especies bacterianas". *Rev CENIC Ciencias Biol* 1996; 27(1):46-49.
7. Ledea O, Curtiellas V, Molero J y col. "Evidencias del mecanismo oxidante en la actividad antibacteriana del aceite de girasol ozonizado". *Rev CENIC Ciencias Quim* 2010; 41:1-13.
8. Thomson P, Anticevic S, Rodríguez H y col. "Actividad antifúngica y perfil de seguridad del producto natural derivado del aceite de maravilla ozonizado (AMO<sub>3</sub>) en dermatofitos". *Rev Chil Infect* 2011; 28(6):512-519.
9. Orrenius S, Gogvadze A, Zhivotovski B. "Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death". *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47:143-183.
10. Sies H, Menck CF. "Singlet oxygen induced DNA damage". *Mutat Res* 1992; 275:367-375.
11. Cabiscool E, Tamarit J, Ros J. "Oxidative stress in bacteria and protein damage by reactive oxygen species". *Internat Microbiol* 2000; 3:3-8.
12. Chen JJ, Yu BP. "Alterations in mitochondrial membrane fluidity by lipid peroxidation products". *Free Rad Biol med* 1994; 17(5):411-418.
13. Curtiellas V, Ledea O, Rodríguez S y col. "El OLEOZON® sobre la viabilidad, la permeabilidad celular y la ultra estructura de *Staphylococcus aureus*". *Rev CENIC Ciencias Biol* 2008; 39(2):128-131.
14. Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B y col. "A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics". *Cell* 2007; 130(5):797-810.
15. Cristophorou MA, Ringhausen I, Finch AJ y col. "The pathological p53-mediated response to DNA damage is distinct from p53 mediated tumor suppression". *Nature* 2006; 443:214-217.
16. Lobanov AV, D.L. Hatfield DL, Gladyshev VN. "Eukaryotic selenoproteins and selenoproteomes". *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790:1424-1428.
17. Kim HY, Fomenko DE, Yoon YE y col. "Catalytic advantages provided by selenocysteine in methionine S-sulfoxide reductases". *Biochemistry* 2006; 45:13697-13704.
18. Gladyshev VN, "Identity, evolution and function of selenoproteins and selenoprotein genes" en Hatfield DL, *Selenium: its molecular biology and role in human health*, Norwell, MA, 2001:99-114.
19. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV y col. "Characterization of mammalian selenoproteomes". *Science* 2003; 300:1439-1443.
20. Flohé L, "Glutathione peroxidase" en Liu J, Luo G, Mu Y, *Selenoproteins and mimics*, NY, 2011:1-25.
21. Halliwell B. "Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning)". *Free Radic Res* 1999; 31(4):261-272.
22. Levine RL, Mosoni L, Berlett BS y col. "Methionine residues as endogenous antioxidants in proteins". *Proc Nat Acad Sci* 1996; 93:15036-15040.
23. Chae HZ, Rhee SG. "A thiol specific antioxidant and sequence homology to various proteins of unknown function". *Biofactors*; 1994; 4:177-180.
24. Hofmann B, Hecht HJ, Flohé, L. "Peroxiredoxins". *Biol Chem* 2002; 383:177-180.
25. Budanov AV, Sablina AA, Feinstein E y col. "Regeneration of peroxiredoxins by p53-Regulated sestrins, homologs of bacterial AhpD". *Science* 2004; 300:596-600.
26. Wood ZA, Poole L, Karplus PA. "Peroxiredoxins evolution and the regulation of hydrogen peroxide signalling". *Science* 2003; 300:650-653.
27. Georgiu G, Masip L. "Biochemistry. An overoxidation journey with a return ticket". *Science* 2003; 304:592-594.
28. Bowie A, O'Neill LA. "Studies into the mechanism of NF Kappa B activation by IL 1, TNF and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in primary and transformed endothelial cells". *Biochem Soc Trans* 1997; 25(1):125S.
29. Díaz MF. "Usos y propiedades de los aceites vegetales ozonizados. La experiencia cubana". *Rev CENIC Ciencias Biol* 2010; 27(1):46-49.
30. Copello N, Menéndez S, Schwartz A. "Efectos del aceite ozonizado en la conjuntivitis hemorrágica epidémica". *Rev Esp Ozonoterapia* 2012; 2(1): 107-120.