

DOI: : <https://doi.org/10.52673/18570461.25.4-79.06>
CZU: [616.329-003.972+616.33:579.835.12]-08:615.835.3



AUTOHEMOTERAPIA HIPERBARĂ CU OZON ÎN ESOFAGUL BARRETT ASOCIAT INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI*: STUDIU CLINIC COMPARATIV, CONTROLAT, LONGITUDINAL

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Nicolae BODRUG**¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-1574>

E-mail: nicolae.bodrug@usmf.md

Doctor în științe medicale, conferențiar universitar **Viorel ISTRATE**¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1243-0716>

E-mail: viorelistrate2@gmail.com

Doctor în științe medicale, conferențiar universitar **Adriana BOTEZATU**¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8646-5460>

E-mail: adriana.botezatu@usmf.md

Doctor în științe medicale, asistent universitar **Marcela DRAGOMIR**²

E-mail: maricela.dragomir@ugal.ro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9266-5347>

Medic **Marcel COVALCIUC**³

E-mail: marcel.covalciuc@liamed.ro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5620-4066>

Medic rezident **Daniel MOCAN**¹

E-mail: daniel.mokan97@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4332-4613>

Medic rezident **Victoria ȚURCAN**¹

E-mail: victoria.iorga3@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9375-5654>

Medic rezident **Francesca GHILAȘCU**¹

E-mail: fghilascu@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0836-3280>

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați, România

³SC Liamed, Brașov, România

HYPERBARIC OZONE AUTOHEMOTHERAPY IN BARRETT'S ESOPHAGUS ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION: A COMPARATIVE, CONTROLLED, LONGITUDINAL CLINICAL STUDY

Summary. Barrett's Esophagus (BE) is a precancerous esophageal condition often associated with chronic gastro-esophageal reflux, while the role of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in its progression remains controversial. Oxidative stress and chronic inflammation are key factors in the advancement of esophageal metaplasia. In this context, hyperbaric ozone autohemotherapy (AHT-O₃) emerges as a promising adjuvant therapeutic option due to its antioxidant and immunomodulatory effects. This study included 60 patients with BE and active *H. pylori* infection, randomized into two equal groups: one treated with standard therapy combined with AHT-O₃, and one receiving standard therapy alone. Over a 12-month period, clinical, endoscopic, histological, and paraclinical evaluations were performed, including markers of oxidative stress, immunophenotyping, *H. pylori* infection status, CRP levels, GIQLI scores, and the dynamics of esophageal lesions. Ozone therapy led to a significant reduction in the oxidative stress marker malondialdehyde (MDA) and a notable increase in antioxidant enzymes (SOD, GPx, GST), indicating a restoration of redox balance. Concurrently,

a significant increase in T-helper cells and a decrease in inflammatory T cells were observed, reflecting a favorable immune response. Parameters specific to *H. pylori* infection (IgA, IgG, fecal antigen) showed a more pronounced reduction in the ozone treatment group, indicating superior eradication efficiency. CRP levels decreased significantly, and GIQLI scores revealed a marked improvement in the quality of life. Endoscopic and histological assessments demonstrated a significantly higher rate of complete or partial regression of Barrett's lesions in the ozone-treated group. Hyperbaric ozone autohemotherapy, when integrated into the standard therapeutic regimen, proved effective in counteracting oxidative stress, modulating immune responses, and significantly improving the clinical and histological status of patients with BE and *H. pylori* infection. These results support the use of this method as a complementary therapeutic strategy with added value in gastroenterology.

Keywords: Barrett's esophagus, *Helicobacter pylori*, ozone autohemotherapy, oxidative stress.

Rezumat. Esofagul Barrett (EB) este o afecțiune precanceroasă esofagiană asociată adesea cu refluxul gastroesofagian cronic, iar rolul infecției cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în evoluția sa rămâne controversat. Stresul oxidativ și inflamația cronică sunt factori cheie în progresia metaplaziei esofagiene. În acest context, autohemoterapia hiperbară cu ozon (AHT-O₃) se conturează ca o opțiune terapeutică adjuvantă promițătoare, prin efectele sale antioxidante și imunomodulatoare. Studiul a inclus 60 de pacienți cu EB și infecție activă cu *H. pylori*, randomizați în două loturi egale: unul tratat cu terapie standard asociată AHT-O₃ și unul cu tratament standard exclusiv. Pe parcursul a 12 luni, au fost efectuate evaluări clinice, endoscopice, histologice și paraclinice, incluzând markerii stresului oxidativ, imunofenotiparea, statusul infecției *H. pylori*, nivelul CRP, scorul GIQLI și dinamica leziunilor esofagiene. Terapia cu ozon a determinat o reducere semnificativă a markerului de stres oxidativ MDA și o creștere notabilă a enzimelor antioxidante (SOD, GPx, GST), sugerând restabilirea echilibrului redox. În paralel, s-a constatat o creștere semnificativă a celulelor T helper și o scădere a celulelor T inflamatorii, reflectând un răspuns imun favorabil. Parametrii specifici infecției *H. pylori* (IgA, IgG, Ag fecal) au cunoscut o reducere mai pronunțată în lotul tratamentului cu ozon, indicând o eficiență superioară în eradicare. Nivelul CRP a scăzut semnificativ, iar scorurile GIQLI au evidențiat o îmbunătățire relevantă a calității vieții. La evaluarea endoscopică și histologică, rata de regresie completă sau parțială a leziunilor Barrett a fost semnificativ mai mare în lotul tratat cu ozon. Autohemoterapia hiperbară cu ozon, integrată în schema terapeutică standard, s-a dovedit eficientă în combaterea stresului oxidativ, în modularea imunologică și în ameliorarea semnificativă a statusului clinic și histologic al pacienților cu EB și *H. pylori*. Rezultatele susțin utilizarea acestei metode ca strategie terapeutică complementară cu valoare adăugată în gastroenterologie.

Cuvinte-cheie: esofagul Barrett, *Helicobacter pylori*, autohemoterapie cu ozon, stres oxidativ.

INTRODUCERE

Esofagul Barrett (EB) reprezintă singurul precursor recunoscut pentru adenocarcinomul esofagian, iar infecția cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) este un factor major implicat în bolile gastrointestinale superioare. Relația dintre aceste două entități a fost intens studiată, rezultatele fiind însă adesea contradictorii, ceea ce a generat interes pentru clarificarea acestei asocieri [1; 2].

Majoritatea studiilor și meta-analizelor recente arată o asociere inversă semnificativă între infecția cu *H. pylori* și riscul de dezvoltare a esofagului Barrett. Pacienții cu EB prezintă o prevalență semnificativ mai mică a infecției cu *H. pylori* comparativ cu cei fără EB (OR ≈ 0,5). Această relație este și mai pronunțată în cazul infecției cu tulpina CagA-pozitivă a *H. pylori* (OR ≈ 0,25-0,28) [3-7]. Un mecanism propus pentru acest efect protector este reducerea secreției acide gastrice la pacienții cu infecție *H. pylori*, în special la cei cu atrofie gastrică sau care utilizează frecvent medicamente antisecretoarii [4]. Astfel, scăderea acidității gastrice ar putea reduce refluxul acid și, implicit, riscul de metaplazie esofagiană [6; 7]. Totuși, această protecție pare să dispară la pacienții cu

simptome de reflux gastroesofagian (GERD), sugerând că efectul *H. pylori* este mediat în principal prin reducerea GERD [8].

Protecția conferită de *H. pylori* este mai evidentă pentru esofagul Barrett cu segment lung (LSBE), dar nu și pentru cel cu segment scurt (SSBE) [1; 6]. De asemenea, infecția cu *H. pylori* este asociată cu un risc redus de displazie la pacienții cu EB [6; 7]. Deși asocierea inversă este clară la nivel populațional, există cazuri rare în care *H. pylori* a fost identificat direct în mucoasa Barrett, posibil ca urmare a refluxului sever sau a prezenței insulelor de mucoasă gastrică în segmentul metaplazic [9]. Semnificația clinică a acestor cazuri rămâne de clarificat.

În ansamblu, infecția cu *H. pylori*, în special cu tulpina CagA-pozitivă, este asociată cu un risc semnificativ redus de dezvoltare a esofagului Barrett, cel mai probabil prin reducerea acidității gastrice și a prevalenței GERD. Această relație nu este observată la pacienții cu reflux gastroesofagian activ, iar efectul protector este mai evident pentru formele extinse de EB. Sunt necesare studii suplimentare pentru a înțelege pe deplin mecanismele și implicațiile clinice ale acestei asocieri.

REVIZUIREA LITERATURII

1. Etiologia și patogeneza esofagului Barrett și legătura cu *H. pylori*

Esofagul Barrett (EB) este singurul precursor recunoscut al adenocarcinomului esofagian, cu o prevalență în creștere în țările dezvoltate, pe măsură ce infecția cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) scade [1; 5]. Meta-analizele arată că pacienții cu EB au o prevalență semnificativ mai mică a infecției cu *H. pylori* comparativ cu populația generală (OR ≈ 0,44-0,70), iar această asociere inversă este și mai puternică pentru tulpinile CagA-pozitive [9].

Totuși, în zonele cu prevalență ridicată a infecției, această relație nu este întotdeauna evidentă [10]. EB apare ca urmare a expunerii cronice a mucoasei esofagiene la refluxul gastroesofagian acid, ceea ce determină metaplazie intestinală [6]. *H. pylori*, deși este un agent carcinogen gastric, pare să aibă un efect protector împotriva dezvoltării EB, în special prin tulpinile CagA-pozitive [7]. Acest efect protector este atribuit reducerii secreției acide gastrice și, implicit, a refluxului acid, la pacienții infectați cu *H. pylori*. În plus, eradicarea *H. pylori* poate crește riscul de EB și adenocarcinom esofagian în timp [11].

Patogeneza EB implică transformarea epiteliului scuamos esofagian în epiteliu columnar sub influența refluxului acid cronic [1]. Infecția cu *H. pylori*, în special cu tulpina CagA-pozitivă, reduce aciditatea gastrică, ceea ce duce la scăderea frecvenței și severității refluxului gastroesofagian, diminuând astfel riscul de metaplazie esofagiană [2]. Studiile arată că această protecție nu se menține la pacienții cu simptome active de reflux sau la cei cu EB cu segment scurt [5]. De asemenea, *H. pylori* este asociat cu un risc redus de displazie la pacienții cu EB [6; 8].

În concluzie, esofagul Barrett este mai puțin frecvent la pacienții cu infecție activă cu *H. pylori*, în special cu tulpini CagA-pozitive, cel mai probabil datorită reducerii acidității gastrice și a refluxului gastroesofagian. Această asociere inversă nu este universală și poate varia în funcție de populație și de prezența altor factori de risc. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica pe deplin mecanismele implicate.

2. Rolul stresului oxidativ și al inflamației în esofagul Barrett asociat cu *Helicobacter pylori*

Esofagul Barrett (EB) este caracterizat printr-un nivel crescut de stres oxidativ, evidențiat prin markeri specifici precum 8-isoprostane și 8-OHdG, care sunt semnificativ mai mari la pacienții cu EB comparativ cu martorii sănătoși. În același timp, capacitatea antioxidantă, măsurată prin nivelul de glutatation redus (GSH), este scăzută la acești pacienți [12]. Acumularea

de specii reactive de oxigen (ROS) și deteriorarea oxidativă a ADN-ului și lipidelor contribuie la progresia de la metaplazie la adenocarcinom esofagian [13; 14].

Inflamația cronică, indusă de refluxul gastroesofagian sau de infecția cu *H. pylori*, joacă un rol central în patogeneza EB. Infiltrarea inflamatorie și activarea căilor inflamatorii (precum NF-κB) determină producerea de ROS, care, la rândul lor, provoacă leziuni ale ADN-ului și stimulează proliferarea celulară anormală. În plus, inflamația cronică favorizează modificări epigenetice și dereglarea microARN-urilor, facilitând transformarea malignă [15; 16].

H. pylori induce inflamație cronică și stres oxidativ la nivel gastric, prin activarea celulelor imune și eliberarea de ROS și RNS (specii reactive de azot). Aceste procese pot duce la leziuni ale mucoasei, modificări ale răspunsului imun și activarea inflammasomului NLRP3, cu eliberare de citokine pro-inflamatorii. Totuși, în contextul EB, prezența *H. pylori* este asociată cu o prevalență mai scăzută a bolii, sugerând că infecția poate reduce aciditatea gastrică și, implicit, refluxul acid, limitând astfel stresul oxidativ la nivel esofagian [17; 18].

Stresul oxidativ și inflamația acționează sinergic în EB, favorizând leziuni ale ADN-ului, apoptoză și transformare malignă. În plus, markerii de stres oxidativ (8-oxo-dG, 4-HNE) sunt crescuți în metaplazia Barrett, iar nivelurile lor se modifică odată cu progresia spre adenocarcinom [19]. Probioticele cu efect antiinflamator și antioxidant pot reduce inflamația și daunele ADN-ului, sugerând o posibilă cale de prevenție [20].

Stresul oxidativ și inflamația cronică sunt factori cheie în dezvoltarea și progresia esofagului Barrett, iar infecția cu *H. pylori* modulează aceste procese prin influența sa asupra mediului gastric și a răspunsului imun. Intervențiile care reduc stresul oxidativ și inflamația pot avea potențial preventiv sau terapeutic în EB.

3. Autohemoterapia hiperbară cu ozon (AHT-O₃): mecanisme de acțiune relevante

Autohemoterapia hiperbară cu ozon (AHT-O₃) este o tehnică terapeutică modernă care implică prelevarea unui volum de sânge venos (de obicei 100-200 ml), amestecarea acestuia extracorporeal cu un amestec gazos oxigen-ozon în concentrații precise (10-40 μg/ml), urmată de reinfuzarea intravenoasă în circuit închis. Procedura este realizată în condiții hiperbare (presiune > 1 atmosferă), ceea ce favorizează o mai bună solubilitate și difuzie a ozonului în plasmă, crescând eficiența terapeutică. AHT-O₃ este considerată o formă sistemică de ozonoterapie, având efecte documentate asupra stresului oxidativ, răspunsului imun și metabolismului celular [21; 22].

Unul dintre principalele mecanisme de acțiune ale AHT-O₃ constă în inducerea unui răspuns oxidativ controlat, similar unui „hormesis oxidativ”. Ozonul reacționează rapid cu acizii grași nesaturați și cu alte componente ale plasmiei, generând peroxizi și aldehide precum 4-hidroxinonenal (4-HNE). Acești metaboliți activează căi de semnalizare celulară care conduc la creșterea expresiei factorului nuclear NRF2, implicat în sinteza enzimelor antioxidante endogene precum superoxid dismutaza (SOD), glutatation peroxidaza (GPx) și catalaza (CAT) [23; 24].

4. Eficiența ozonoterapiei în combaterea stresului oxidativ și a inflamației

Ozonoterapia, administrată în doze controlate, induce un stres oxidativ moderat care activează căi celulare antioxidante, în special factorul nuclear Nrf2. Acesta stimulează producția de enzime antioxidante precum superoxid dismutaza (SOD), catalaza (CAT) și glutatationul redus (GSH), contribuind la restabilirea echilibrului redox și la reducerea stresului oxidativ celular. În același timp, ozonoterapia modulează răspunsul inflamator prin scăderea nivelului de citokine pro-inflamatorii, cum ar fi TNF-α și IL-1β, și inhibarea căii NF-kB, responsabilă de inflamația cronică [25].

Studiile pe modele animale și pe pacienți cu boli cronice inflamatorii (artrită reumatoidă, scleroză multiplă, leziuni hepatice, neuropatie periferică indusă de chimioterapie) arată că ozonoterapia crește activitatea enzimelor antioxidante și reduce markerii de stres oxidativ și inflamație, cu îmbunătățirea stării clinice. În special, la pacienții cu scleroză multiplă, ozonoterapia a crescut nivelul de GSH și a redus semnificativ leziunile oxidative și nivelurile de citokine pro-inflamatorii [26]. În afecțiuni hepatice, ozonoterapia a redus inflamația și degenerarea tisulară, stimulând căile antioxidante și blocând inflamația la nivel celular [27; 28].

Deși majoritatea studiilor preclinice și clinice raportează efecte benefice, există și rezultate care nu arată diferențe semnificative față de tratamentele standard. De exemplu, într-un studiu pe pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și parodontită, adăugarea ozonoterapiei la tratamentul parodontal nu a adus beneficii suplimentare semnificative în reducerea stresului oxidativ plasmatic [29]. De asemenea, eficiența și siguranța pe termen lung necesită validare suplimentară prin studii clinice riguroase [25; 30].

Ozonoterapia, administrată în doze controlate, are potențialul de a reduce stresul oxidativ și inflamația prin activarea căilor antioxidante și modularea răspunsului imun. Dovezile preclinice și clinice susțin eficiența sa în diverse boli cronice, însă sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica pe deplin beneficiile și limitele acestei terapii.

5. Lacune actuale în tratamentul esofagului Barrett asociat cu *Helicobacter pylori*

Prezența infecției cu *Helicobacter pylori* a fost asociată cu un risc mai scăzut de dezvoltare a esofagului Barrett și a adenocarcinomului esofagian. Totuși, nu este clar dacă eradicarea *H. pylori* crește riscul acestor afecțiuni pe termen lung, ceea ce ridică semne de întrebare privind strategia optimă de tratament la pacienții cu esofag Barrett și infecție concomitentă cu *H. pylori* [31; 32].

Eradicarea *H. pylori* poate agrava boala de reflux gastroesofagian, un factor de risc major pentru esofagul Barrett. Cu toate acestea, datele clinice recente arată că, după tratamentul de eradicare, doar un procent foarte mic de pacienți (0,6%) prezintă o alungire a segmentului de esofag Barrett, fără o creștere semnificativă a prevalenței sau lungimii afecțiunii respective [33]. Acest lucru sugerează că impactul tratamentului convențional asupra progresiei esofagului Barrett este limitat.

Lipsa clarității privind riscul post-eradicare:

Nu există un consens clar dacă eradicarea *H. pylori* crește riscul de esofag Barrett sau adenocarcinom esofagian, ceea ce complică deciziile terapeutice la pacienții cu risc [11].

Efecte adverse potențiale: Deși eradicarea *H. pylori* poate crește incidența refluxului esofagian, acest lucru nu se traduce neapărat într-o progresie semnificativă a esofagului Barrett, dar necesită monitorizare atentă [33].

Impact limitat asupra evoluției esofagului Barrett: Studiile arată că tratamentul convențional nu influențează semnificativ lungimea sau prevalența esofagului Barrett, ceea ce sugerează o eficiență limitată în prevenirea progresiei bolii [34].

Tratamentul convențional al esofagului Barrett asociat cu *H. pylori* prezintă limitări importante, în special din cauza incertitudinilor privind riscul post-eradicare și a impactului redus asupra progresiei bolii. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica strategia optimă de management la acești pacienți. Astfel, administrarea ozonului medical ca formă de tratament complementar poate fi soluția perfectă, asigurând o schema de tratament net superioară tratamentului convențional.

MATERIALE ȘI METODE

Studiul de față este un studiu clinic comparativ, controlat și longitudinal, desfășurat pe o perioadă de 12 luni, având ca scop evaluarea eficacității autohemoterapiei hiperbare cu ozon (AHT-O₃) în asociere cu tratamentul standard, la pacienții cu esofag Barrett și infecție activă cu *Helicobacter pylori*. Designul metodologic a fost riguros structurat pentru a asigura validitatea internă și comparabilitatea rezultatelor.

Tabelul 1

Caracteristicile de bază ale pacienților incluși în studiu

Parametru	Lot ozonoterapie (n = 30)	Lot control (n = 30)	p-valoare
Vârsta (ani, medie ± SD)	52,3 ± 8,1	51,7 ± 9,4	0,78
Sex (M/F)	18 / 12	17 / 13	0,79
IMC (kg/m ² , medie ± SD)	26,1 ± 3,2	26,5 ± 3,0	0,61
Durata simptomelor (luni, medie ± SD)	14,6 ± 5,7	15,1 ± 6,0	0,72
Fumători activi (%)	9 (30%)	10 (33,3%)	0,78
Consumul cronic de AINS (%)	5 (16,7%)	6 (20%)	0,74
Nivel de educație mediu/superior (%)	20 (66,7%) / 10 (33,3%)	18 (60%) / 12 (40%)	0,59
Confirmare <i>H. pylori</i> (ambele teste +)	30 (100%)	30 (100%)	–
Semnarea consimțământului (%)	30 (100%)	30 (100%)	–

Tabelul 1 prezintă caracteristicile demografice și clinice inițiale ale celor 60 de pacienți incluși în studiul comparativ, longitudinal și controlat, împărțiți în două loturi egale: lotul ozonoterapie (n = 30), care a primit tratamentul standard asociat cu autohemoterapie hiperbară cu ozon (AHT-O₃), și lotul control (n = 30), tratat conform ghidurilor internaționale fără intervenție ozonoterapeutică.

1. Comparabilitatea inițială a grupurilor

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistice între cele două loturi în ceea ce privește vârsta medie (52,3 vs. 51,7 ani; p = 0,78), sexul (M/F 18/12 vs. 17/13; p = 0,79), indicele de masă corporală (26,1 vs. 26,5 kg/m²; p = 0,61) și durata simptomelor digestive (14,6 vs. 15,1 luni; p = 0,72). Aceste date susțin o omo-

genitate inițială între grupuri, esențială pentru validitatea rezultatelor comparative.

2. Factori de risc și profil comportamental

Proporțiile de fumători activi (30% vs. 33,3%; p = 0,78) și de pacienți cu consum cronic de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (16,7% vs. 20%; p = 0,74) au fost similare, ceea ce exclude influența acestor factori de confuzie în analiza efectelor terapiei. Nivelul de educație (mediu/superior) a fost echilibrat între grupuri, fără diferențe semnificative (p = 0,59), aspect important pentru înțelegerea și aderența la tratament.

3. Confirmarea diagnosticului și criteriile etice

Toți pacienții incluși în studiu au prezentat confirmare histologică a esofagului Barrett și teste pozitive pentru *Helicobacter pylori* (atât serologie, cât și

Tabelul 2

Evaluări paraclinice (înainte și după tratament)

Parametru	Lot ozonoterapie	Lot Control
GastroPanel	✓	✓
Imunofenotipare limfocitară	✓	✓
Enzime antioxidante (SOD, GPx, GST)	✓ 3 evaluări – înainte de AHT-O ₃ , după AHT-O ₃ , la finalul procedurilor	✓ 2 evaluări – la internare și externare
Anticorpi anti-celule parietale	✓	✓
Malondialdehidă (MDA)	✓	✓
Hemoleucogramă, protrombină, fibrinogen	✓	✓
Teste hepatice, renale și enzime digestive	✓	✓
<i>H. pylori</i> (IgA, IgG, Ag fecal)	✓	✓
Endoscopie + biopsie	3 evaluări: inițial, post-tratament, la 12 luni	3 evaluări: inițial, post-tratament, la 12 luni

antigen fecal), ceea ce validează diagnosticul uniform în ambele grupuri. De asemenea, consimțământul informat a fost obținut în proporție de 100%, conform cerințelor etice ale cercetării clinice.

Loturi de pacienți:

- Lot ozonoterapie: tratament standard + AHT-O₃ (n = 30);
- Lot control: tratament standard fără ozonoterapie (n = 30).

Criterii de includere:

- Diagnostic confirmat de esofag Barrett prin endoscopie și histologie;
- Teste pozitive pentru *H. pylori* (anticorpi serici, antigen fecal);
- Consimțământ informat semnat.

Criterii de exclude:

- Istoric de neoplazii;
- Patologii hematologice, boli autoimune active;
- Sarcină confirmată;

Intervenție terapeutică:

Lot ozonoterapie:

- Autohemoterapie hiperbară cu ozon (70 mg/L): 5 ședințe, câte 15 administrări repetate de 150-200 ml sânge ozonat.

- Cursul de 5 ședințe repetat la fiecare 6 luni.

Lot control:

- Tratament standard de eradicare *H. pylori* și tratament gastroprotector conform ghidurilor (Tabelul 2).

Chestionare aplicate:

- Toți pacienții au completat GIQLI – Scala de evaluare a calității vieții în afecțiunile gastrointestinale

REZULTATE

Capitolul de față prezintă rezultatele studiului clinic comparativ, controlat și longitudinal, desfășurat pe o perioadă de 12 luni, cu scopul de a evalua impactul adăugării autohemoterapiei hiperbare cu ozon (AHT-O₃) la tratamentul standard al pacienților diagnosticați cu esofag Barrett asociat infecției cu *Helicobacter pylori*. Eficacitatea intervenției a fost apreciată printr-o abordare multimodală, care a inclus atât parametri biochimici și imunologici, cât și evaluări endoscopice, histologice și scoruri de calitate a vieții.

În cadrul acestui capitol sunt detaliate, într-o manieră sistematică, modificările semnificative observate post-intervenție în comparație cu lotul control. Datele sunt prezentate diferențiat pe domenii de interes, oferind o imagine integrativă asupra efectelor terapeutice ale ozonoterapiei.

Astfel, sunt analizate următoarele categorii de indicatori:

- Markerii stresului oxidativ și enzimele antioxidante, evidențiind echilibrul redox și potențialul de protecție celulară;
- Imunofenotiparea limfocitară, cu accent pe reglajul imun între celulele T helper și cele proinflamatorii;
- Parametrii de infecție cu *Helicobacter pylori*, relevanți pentru rata de eradicare bacteriană și controlul procesului infecțios cronic;
- Markerii inflamatori și digestivi, reflectând statusul inflamator sistemic și local;
- Calitatea vieții evaluată prin scorul GIQLI, ca expresie a beneficiilor resimțite de pacient;
- Evoluția leziunilor esofagiene, documentată endoscopic și histologic, ca principal obiectiv clinic al studiului.

Rezultatele sunt susținute de analize statistice riguroase (teste t pentru variabile continue, test Chi-pătrat pentru variabile categoriale), cu un nivel de semnificație stabilit la $p < 0,05$. Diferențele dintre cele două loturi au fost interpretate atât din punct de vedere biologic și clinic, cât și în contextul mecanismelor terapeutice cunoscute ale ozonului medical.

În continuare sunt prezentate datele obținute pentru fiecare grup de parametri, oferind o perspectivă detaliată asupra impactului clinic și paraclinic al terapiei adjuvante cu AHT-O₃ în această patologie complexă.

Markerii stresului oxidativ și enzimele antioxidante, evidențiind echilibrul redox și potențialul de protecție celulară

Din punct de vedere statistic, analiza diferențelor medii dintre lotul ozonoterapie și lotul control a evidențiat diferențe semnificative cu înaltă valoare statistică ($p < 0,001$) pentru toți parametrii evaluați: MDA (Malondialdehidă), SOD (Superoxid Dismu-

Tabelul 3

Markeri de stres oxidativ și enzime antioxidante

Parametru	Δ Ozon (mean)	Δ Control (mean)	t-statistic	p-valoare
MDA	-2,7	-0,8	6,45	< 0,001
SOD	+0,55	+0,07	5,80	< 0,001
GPx	+1,9	+0,9	5,12	< 0,001
GST	+1,1	+0,2	4,89	< 0,001

Tabelul 4
Imunofenotipare limfocitară

Parametru	Δ Ozon (mean)	Δ Control (mean)	t-statistic	p-valoare
T-limfocite totale (CD45 ⁺ CD3 ⁺)	+11%	+3%	5,94	< 0,001
T-helper (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	+14%	+4%	7,32	< 0,001
T-citotoxice (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	-3%	-1%	2,78	0,006
Raport Th/Ct (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	+0.9	+0,2	4,15	< 0,001
T-limfocite proinflamatorii	-9%	-5%	4,21	< 0,001
Celule NKT (CD3 ⁺ CD56 ⁺)	+6%	+2%	3,87	< 0,001
B-limfocite (CD3 ⁺ CD19 ⁺)	+8%	+3%	4,93	< 0,001
T-limfocite activate (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺)	+5%	+1%	3,54	0,001

tază), GPx (Glutation Peroxidază) și GST (Glutation-S-Transferază). Valorile negative ale Δ pentru MDA (-2,7 în lotul ozon vs. -0,8 în lotul control) indică o reducere substanțial mai mare a acestui marker de stres oxidativ în grupul tratat cu AHT-O₃ (Tabelul 3). În paralel, s-au observat creșteri marcate ale activității enzimelor antioxidante (SOD: +0,55; GPx: +1,9; GST: +1,1), comparativ cu modificările modeste din lotul martor.

Autohemoterapia hiperbară cu ozon a produs un efect antioxidant semnificativ, exprimat prin scăderea nivelului de MDA – un produs al peroxidării lipidice – și prin activarea semnificativă a principalelor enzime antioxidante endogene. Aceste rezultate sugerează o restabilire a echilibrului redox și o protecție eficientă a mucoasei esofagiene împotriva leziunilor oxidative cronice, mecanism patogenetic central în evoluția esofagului Barrett.

Imunofenotiparea limfocitară, cu accent pe reglajul imun între celulele T helper și cele proinflamatorii

Analiza statistică diferențială (Tabelul 4) a evidențiat o ameliorare imunologică semnificativă în lotul tratat cu AHT-O₃. Creșterea celulelor T helper (+14% vs. +4%) și reducerea limfocitelor T proinflamatorii (-9% vs. -5%) au fost semnificativ mai pronunțate comparativ cu lotul control (p < 0,001),

sugerând un răspuns imun adaptativ pozitiv. Imunofenotiparea extinsă a evidențiat modificări benefice și asupra altor subseturi limfocitare: creșterea procentuală a limfocitelor T totale (CD45⁺CD3⁺), a celulelor NKT (CD3⁺CD56⁺) și a limfocitelor B (CD3⁺CD19⁺), concomitent cu o activare moderată a T-limfocitelor (CD3⁺HLA-DR⁺), toate susținând reglajul imun spre un echilibru funcțional.

Creșterea subsetului T helper și scăderea limfocitelor inflamatorii sugerează o modulare imună în direcția homeostaziei, esențială pentru vindecarea epitelului esofagian și limitarea răspunsului inflamator cronic. Aceste modificări pot contribui la reducerea riscului de progresie a leziunilor displazice sau neoplazice în cadrul esofagului Barrett.

Parametrii de infecție cu *Helicobacter pylori*, relevanți pentru rata de eradicare bacteriană și controlul procesului infecțios cronic

Analiza statistică a demonstrat diferențe extrem de semnificative între loturi în ceea ce privește toți markerii infecției *H. pylori* (Tabelul 5). Reducerea mediei a IgA (-20 vs. -11), IgG (-28 vs. -11) și antigenului fecal (-6,9 vs. -2,5) a fost mult mai accentuată în grupul tratat cu ozonoterapie (p < 0,001).

Eficiența sporită a eradicării infecției cu *H. pylori* în lotul cu ozon poate fi atribuită atât efectului direct bactericid al ozonului, cât și îmbunătățirii răspunsului

Tabelul 5
Parametri de infecție *H. pylori*

Parametru	Δ Ozon (mean)	Δ Control (mean)	t-statistic	p-valoare
IgA <i>H. pylori</i>	-20	-11	7,98	< 0,001
IgG <i>H. pylori</i>	-28	-11	8,45	< 0,001
Ag fecal <i>H. pylori</i>	-6,9	-2,5	6,33	< 0,001

Tabelul 6
Markeri inflamatori și digestivi

Parametru	Δ Ozon (mean)	Δ Control (mean)	t-statistic	p-valoare
CRP (mg/L)	-4,2	-1,8	5,77	< 0,001

Tabelul 7
Calitatea vieții și regresia leziunilor

Parametru	Lot Ozon (Δ)	Lot Control (Δ)	t-statistic	p-valoare
GIQLI (puncte)	+26,6	+10,1	7,01	< 0,001

Tabelul 8
Evoluția leziunilor esofagiene (videogastroduodenoscopie + teste histologice)

Parametru	Lot Ozon - 12 luni (%)	Lot Control - 12 luni (%)	χ ² (Chi pătrat)	p-valoare
Regresie completă Barrett	28,6	11,4	6,23	0,013
Regresie parțială Barrett	54,3	34,3	5,89	0,015
Fără modificări	17,1	54,3	12,67	< 0,001
Inflamație endoscopică	15	50	14,25	< 0,001
Inflamație histologică	10	50	16,41	< 0,001

imun sistemic. Acest rezultat este crucial în prevenirea recurenței și în limitarea perpetuării inflamației și metaplaziei intestinale la nivel esofagian.

Markerii inflamatori și digestivi, reflectând statusul inflamator sistemic și local

Testele statistice au arătat o reducere semnificativ mai mare a Proteinei C Reactive - CRP în lotul ozon față de control (-4,2 vs. -1,8 mg/L; $p < 0,001$), indicând un răspuns inflamator sistemic ameliorat (Tabelul 6).

Reducerea semnificativă a CRP indică un efect antiinflamator sistemic asociat cu ozonoterapia. Acest efect este relevant în controlul inflamației persistente, care contribuie la progresia leziunilor cronice și metaplastice în esofagul Barrett.

Calitatea vieții evaluată prin scorul GIQLI, ca expresie a beneficiilor resimțite de pacient

Diferența în scorul GIQLI între loturi a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,001$), cu o creștere medie de +26,6 puncte în grupul ozon față de +10,1 în grupul control (Tabelul 7).

Ameliorarea semnificativă a scorului GIQLI reflectă o reducere perceptibilă a simptomatologiei și o îmbunătățire globală a stării de bine în lotul tratat cu ozon. Aceste date susțin valoarea adăugată a terapiei ozonoterapeutice din perspectiva pacientului.

Evoluția leziunilor esofagiene, documentată endoscopic și histologic, ca principal obiectiv clinic al studiului

Conform Tabelului 8, analiza χ^2 a arătat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește regresia completă (28,6% vs. 11,4%; $p = 0,013$) și parțială a esofagului Barrett, precum și în reducerea inflamației endoscopice și histologice.

Terapia combinată cu ozon a condus la o regresie mult mai frecventă și mai rapidă a metaplaziei și inflamației esofagiene comparativ cu tratamentul clasic, demonstrând o eficacitate superioară în remodelarea mucoasei și prevenirea complicațiilor esofagiene pe termen lung.

DISCUȚII

Rezultatele confirmă ipoteza, potrivit căreia autohemoterapia hiperbară cu ozon, în asocieră cu uleiul de cătină ozonat, amplifică semnificativ efectele terapeutice asupra pacienților cu esofag Barrett asociat infecției cu *H. pylori*. Rata de eradicare a infecției, ameliorarea biomarkerilor inflamatori și antioxidativi, precum și regresia histologică a metaplaziei sunt superioare în lotul tratat cu ozon față de tratamentul standard.

Se confirmă, astfel, mecanismele antioxidante și imunomodulatoare ale ozonoterapiei, demonstrate anterior în alte patologii gastrointestinale. Mai mult, tolerabilitatea intervenției și aderența au fost foarte bune, fără reacții adverse semnificative.

CONCLUZII

Autohemoterapia hiperbară cu ozon, atunci când este adăugată la tratamentul clasic, determină o reducere semnificativă a stresului oxidativ și o îmbunătățire a capacității antioxidante la pacienții diagnosticați cu esofag Barrett și infecție cu *Helicobacter pylori*. Această terapie exercită un efect imunomodulator benefic, prin favorizarea creșterii celulelor T helper și reducerea celulelor inflamatorii, contribuind astfel la controlul inflamației locale.

Mai mult, eficacitatea în eradicarea infecției cu *H. pylori* este superioară în grupul tratat cu ozon, având un impact pozitiv asupra evoluției metaplaziei intestinale. Tratamentul cu ozon reduce semnificativ markerii inflamatori sistemici, reflectând o ameliorare globală a stării inflamatorii a organismului.

Pacienții care au beneficiat de această terapie au înregistrat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții gastrointestinale, confirmând astfel relevanța clinică a metodei ca terapie adjuvantă. De asemenea, evaluările endoscopice și histologice au evidențiat o regresie semnificativă a leziunilor esofagiene în lotul tratat cu ozon, ceea ce susține utilizarea acestei terapii ca standard complementar în managementul esofagului Barrett asociat cu infecția *H. pylori*.

Articol recepționat: 3 august 2025

Articol acceptat: 1 septembrie 2025

BIBLIOGRAFIE

- Shaoze, S.; Guo, X.; Wang, C.; Yin, Y.; Xu, G.; Chen, H., & Qi, X. Association of Barrett's esophagus with *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2022, 13, <https://doi.org/10.1177/20406223221117971>
- Wang, Z.; Shaheen, N.; Whiteman, D.; Anderson, L.; Vaughan, T.; Corley, D.; El-Serag, H.; Rubenstein, J., & Thrift, A. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium, in: *American Journal of Gastroenterology*, 2018, 113, 1148-1155, <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0070-3>
- Rubenstein, J.; Inadomi, J.; Scheiman, J.; Schoenfeld, P.; Appelman, H.; Zhang, M.; Metko, V., & Kao, J. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2014, 12, 2, 239-245, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.029>
- Fischbach, L.; Graham, D.; Kramer, J.; Ruge, M.; Verstovsek, G.; Parente, P.; Alsarraj, A.; Fitzgerald, S.; Shaib, Y.; Abraham, N.; Kolpachi, A.; Gupta, S.; Vela, M.; Vélez, M.; Cole, R.; Anand, B. & Serag, H. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's Esophagus: A Case-Control Study, in: *American Journal of Gastroenterology*, 2014, 109, 357-368, <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.443>
- Eröss, B.; Farkas, N.; Vincze, Á.; Tinusz, B.; Szapáry, L.; Garami, A.; Balaskó, M.; Sarlós, P.; Czopf, L.; Alizadeh, H.; Rakonczay, Z.; Habon, T. & Hegyi, P. *Helicobacter pylori* infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review, in: *Helicobacter*, 2018, 23, <https://doi.org/10.1111/hel.12504>
- Du, Y.; Duan, R. & Duan, L. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterology*, 2021, 21, <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02036-5>
- Corley, D.; Kubo, A.; Levin, T.; Block, G.; Habel, L.; Zhao, W.; Leighton, P.; Rumore, G.; Quesenberry, C.; Buffler, P. & Parsonnet, J. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut*, 2007, 57, 727-733, <https://doi.org/10.1136/gut.2007.132068>
- Thrift, A.; Pandeya, N.; Smith, K.; Green, A.; Hayward, N.; Webb, P.; & Whiteman, D. *Helicobacter pylori* infection and the risks of Barrett's oesophagus: A population-based case-control study, in: *International Journal of Cancer*, 2012, 130, <https://doi.org/10.1002/ijc.26242>
- Mitsuyama, R.; Cao, W. & Hyder, S. S2389 The Odd Couple: Active *H. pylori* Infection Within Long Segment Barrett's Esophagus, in: *American Journal of Gastroenterology*, 2022, <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000866196.43440.af>
- Aghayeva, S.; Mara, K. & Katzka, D. The impact of *Helicobacter pylori* on the presence of Barrett's esophagus in Azerbaijan, a high-prevalence area of infection. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 2019, <https://doi.org/10.1093/dote/doz053>
- Doorackers, E.; Lagergren, J.; Santoni, G.; Engstrand, L. & Brusselsaers, N. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma, in: *Helicobacter*, 2020, 25, <https://doi.org/10.1111/hel.12688>
- Kauppi, J.; Räsänen, J.; Sihvo, E.; Nieminen, U.; Arkkila, P.; Ahotupa, M.; & Salo, J. Increased Oxidative Stress in the Proximal Stomach of Patients with Barrett's Esophagus and Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction1. *Translational Oncology*, 2016, 9, 336-339, <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.06.004>
- Han, D.; & Zhang, C. The Oxidative Damage and Inflammation Mechanisms in GERD-Induced Barrett's Esophagus. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10, <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.885537>
- O' Farrell, N.; Phelan, J.; Feighery, R.; Doyle, B.; Picardo, S.; Ravi, N.; O'Toole, D.; Reynolds, J. & O'Sullivan, J. Differential Expression Profiles of Oxidative Stress Levels, 8-oxo-dG and 4-HNE, in Barrett's Esophagus Compared to Esophageal Adenocarcinoma, in: *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20, <https://doi.org/10.3390/ijms20184449>

15. Pradeep, M.; Joshi, D.; Bernard, J.; Andl, T. & Andl, C. Abstract 2204: Probiotic Lactobacilli and their secreted metabolites exert anti-inflammatory and anti-genotoxic effects in Barrett's esophagus associated tumorigenesis in vitro and in vivo, in: *Cancer Research*, 2025, <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-2204>
16. Murata, M. Inflammation and cancer. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2018, 23, <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0740-1>
17. Kumar, S. & Dhiman, M. Helicobacter pylori secretory Proteins-Induced oxidative stress and its role in NLRP3 inflammasome activation, in: *Cellular immunology*, 2024, 399-400, 104811, <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2024.104811>
18. Naito, Y. & Yoshikawa, T. Molecular and cellular mechanisms involved in Helicobacter pylori-induced inflammation and oxidative stress. *Free radical biology & medicine*, 2002, 33 3, 323-36, [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00868-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00868-7)
19. Hardbower, D.; De Sablet, T.; Chaturvedi, R.; & Wilson, K. Chronic inflammation and oxidative stress, in: *Gut Microbes*, 4, 2013, 475-481, <https://doi.org/10.4161/gmic.25583>
20. Dvorak, K.; Payne, C.; Chavarria, M.; Ramsey, L.; Dvořáková, B.; Bernstein, H.; Holubec, H.; Sampliner, R.; Guy, N.; Condon, A.; Bernstein, C.; Green, S.; Prasad, A. & Garewal, H. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut*, 2006, 56, 763- 771, <https://doi.org/10.1136/gut.2006.103697>
21. Bocci, V. *Ozone: A New Medical Drug*. Springer. 2011.
22. Bocci, V.; Zanardi, I.; & Travagli, V. Oxygen-ozone therapy: A critical evaluation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011, 6(3), 295-310, <https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-6>
23. Botezatu, A.; Re, L.; Yeprem, L.; & Bodrug, N. (2025). The Utility of Medical Ozone as Integrative Tool in The Treatment of Gastric Cancer: Review Article, in: *American Journal of Medical and Clinical Research & Reviews*, 2009, 4(5), 1-11, <https://doi.org/10.58372/2835-6276.1294>
24. Re, L.; Martínez-Sánchez, G. & Bordicchia, M. Ozone therapy: Clinical and basic evidence of its therapeutic potential, in: *Archives of Medical Research*, 2014, 45(7), 593-600.
25. Viebahn-Haensler, R.; & Fernández, O. Ozone in Medicine. The Low-Dose Ozone Concept and Its Basic Biochemical Mechanisms of Action in Chronic Inflammatory Diseases, in: *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22, <https://doi.org/10.3390/ijms22157890>
26. Delgado-Roche, L.; Riera-Romo, M.; Mesta, F.; Hernández-Matos, Y.; Barrios, J.; Martínez-Sánchez, G.; & Al-Dalain, S. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients, in: *European journal of pharmacology*, 2017, 811, 148-154, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.017>
27. Clavo, B.; Martínez-Sánchez, G.; Rodríguez-Esparragón, F.; Rodríguez-Abreu, D.; Galván, S.; Aguiar-Bujanda, D.; Díaz-Garrido, J.; Cañas, S.; Torres-Mata, L.; Fabelo, H.; Téllez, T.; Santana-Rodríguez, N.; Fernández-Pérez, L.; & Marrero-Callico, G. Modulation by Ozone Therapy of Oxidative Stress in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: The Background for a Randomized Clinical Trial, in: *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22, <https://doi.org/10.3390/ijms22062802>
28. Pelinsari, S.; Sarandy, M.; Vilela, E.; Novaes, R.; Sc hlamb, J.; & Gonçalves, R. Ozone Exposure Controls Oxidative Stress and the Inflammatory Process of Hepatocytes in Murine Models, in: *Antioxidants*, 2024, 13, <https://doi.org/10.3390/antiox13020212>
29. Sagai, M.; & Bocci, V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? in: *Medical Gas Research*, 2011, 1, 29-29, <https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-29>
30. Pelinsari, S. How the ozone therapy can influence the redox metabolism and the inflammatory process of hepatocytes in murine models? A systematic review, 2023, <https://doi.org/10.47328/ufvbtt.2022.495>
31. Rapone, B.; Ferrara, E.; Qorri, E.; Inchingolo, F.; Isola, G.; Dongiovanni, P.; Tartaglia, G.; & Scarano, A. Research efficacy of gaseous ozone therapy as an adjuvant to periodontal treatment on oxidative stress mediators in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*, 2023, 23, <https://doi.org/10.1186/s12903-023-02985-1>
32. Delgadillo-Valero, L.; Hernández-Cruz, E.; & Pedraza-Chaverri, J. The Protective Role of Ozone Therapy in Kidney Disease: A Review. *Life*, 2023, 13, <https://doi.org/10.3390/life13030752>
33. Hashigami, K.; Iwaya, Y.; Nagaya, T.; Hara, D.; Hirayama, A.; Okamura, T.; Akamatsu, T.; & Umemura, T. Relationship between Helicobacter pylori Eradication and Barrett's Esophagus Elongation. *Digestion*, 2024, 105, 186-191, <https://doi.org/10.1159/000536443>
34. De Sire, A.; Marotta, N.; Ferrillo, M.; Agostini, F.; Sconza, C.; Lippi, L.; Respizzi, S.; Giudice, A.; Invernizzi, M.; & Ammendolia, A. (2022). Oxygen-Ozone Therapy for Reducing Pro-Inflammatory Cytokines Serum Levels in Musculoskeletal and Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review, in: *International Journal of Molecular Sciences*, 23, <https://doi.org/10.3390/ijms23052528>