**MINISTERUL EDUCAŢIEI ŞI CERCETĂRII**
**AL REPUBLICII MOLDOVA**
**UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA**
**INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ŞI SANOCREATOLOGIE**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: [612.8+613.1/.8+616.8-084](043.2)

**BACIU ANATOLIE**

# PROGRAM DE NEUROPROTECŢIE ŞI NEUROREABILITARE BAZAT PE ACŢIUNEA MULTIMODALĂ COMBINATĂ A FACTORILOR DE MEDIU, ACTIVITATE ZILNICĂ INDIVIDUALĂ ŞI ALIMENTAŢIE ECOLOGICĂ

**165.01 – FIZIOLOGIA OMULUI ŞI ANIMALELOR**

Teză de doctor habilitat în ştiinţe biologice

Consultant ştiinţific: **MEREUŢĂ Ion,**
doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar, academician, Om Emerit al Republicii Moldova,
specialitatea: 165.01 – Fiziologia omului şi animalelor;

Autor: **BACIU Anatolie,**
doctor în ştiinţe biologice, conferenţiar cercetător
specialitatea: 165.01 – Fiziologia omului şi animalelor

**CHIŞINĂU, 2024**

Teza a fost elaborată în cadrul *Institutului de Fiziologie şi Sanocreatologie al Universităţii de Stat din Moldova*

**Consultant ştiinţific:**
MEREUŢĂ Ion, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar, academician, Om emerit al Republicii Moldova

**Componenţa Comisiei de susţinere publică a tezei de doctor habilitat (CSP):**
CRIVOI Aurelia, doctor habilitat în ştiinţe biologice, profesor universitar, Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie – *preşedinte;*
COBEŢ Valeriu, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu" – *secretar ştiinţific*;
MEREUŢĂ Ion, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar, academician, Om emerit al Republicii Moldova, Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie – *consultant ştiinţific*;
GROPPA Stanislav, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar, academician, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu" – *referent oficial*;
BALAN Ion, doctor habilitat în ştiinţe biologice, conferenţiar universitar, Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie – *referent oficial*;
STRUTINSCHI Tudor, doctor habilitat în ştiinţe biologice, conferenţiar cercetător, Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie – *referent oficial*;
IONESCU-TÂRGOVIŞTE Constantin, doctor în medicină, profesor universitar, academician, România – *referent oficial.*

Susţinerea tezei va avea loc la *20 decembrie 2024, ora 14:00*
în şedinţa Comisiei de susţinere publică a tezei de doctor habilitat (CSP),
din cadrul *Institutului de Fiziologie şi Sanocreatologie al Universităţii de Stat din Moldova (https://www.facebook.com/people/Institutul-de-Fiziologie-si-Sanocreatologie/100064150623086/), str. M. Kogălniceanu, Nr. 65A, blocul 3, aula 324, MD-2009, Chişinău, Republica Moldova.*

Teza de doctor habilitat şi rezumatul pot fi consultate la *Biblioteca Naţională a Republicii Moldova; Biblioteca Ştiinţifică (Institut) „Andrei Lupan" a USM; Biblioteca Centrală a Universităţii de Stat din Moldova (str. Alexei Mateevici 60, MD-2009, Chişinău), pe pagina web a USM. (http://usm.md/)* şi pe pagina web a ANACEC (http://www.cnaa.md/).

Rezumatul a fost expediat la *19 noiembrie 2024*.

Secretar ştiinţific al Comisiei de susţinere publică a tezei de doctor habilitat (CSP),
COBEŢ Valeriu, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar
Consultant ştiinţific,
MEREUŢĂ Ion, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar, academician
Autor,
BACIU Anatolie

V. Cobeț

© BACIU Anatolie, 2024

**© Baciu Anatolie, 2024**

**CUPRINS**

**ADNOTARE (în română, în engleză, în rusă)**..... 5
**LISTA ABREVIERILOR**..... 8
**INTRODUCERE**..... 11
**1. JUSTIFICAREA NECESITĂȚII URGENTE DE A DEZVOLTA UN PROGRAM DE NEUROPROTECȚIE ȘI NEUROREABILITARE PENTRU A MENȚINE RESURSELE UMANE (ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL TEZEI)**…….. 16
**1.1. Importanța primordială a sistemului de schimb de gaze din organism pentru funcționalitatea, adaptabilitatea și performanța sa**..... 16
**1.2. Combinarea antrenamentului de forță (anaerobic) cu o alimentație optimizată este o modalitate fiziologică de echilibrare a plasticității musculare și a țesutului adipos**……. 22
**1.3. Bioritmicitatea circadiană a vegherii active și a somnului recuperator este o cerință strictă a activității individuale zilnice**..... 28
**1.4. Factorii de mediu – declanșatori ai remodelării adaptative a sistemelor organismului sau potențiali dăunători în caz de suprasolicitări**..... 31
**1.5 Alimentația ecologică ca o modalitate de a furniza materiale de construcție de calitate pentru mecanismele de neuroprotecție și neuroreabilitare**..... 38
**1.6. Integrarea senzorio-motorie și optimizarea biomecanicii mișcării – factori determinanți pentru o activitate individuală zilnică productivă**..... 39
**1.7. Inovații tehnologice pentru depistarea manifestărilor de oboseală mintală și fizică și optimizarea activității individuale zilnice**..... 48
**1.8. Organizarea planificată a mediului de activitate zilnică a promotorului la locul de muncă, în instituția de învățământ și în timpul activităților de recreere și reabilitare**…….. 50
**1.9. Concluzii la capitolul 1**..... 56
**2. MATERIALE ŞI METODE**..... 57
**2.1 Selectarea loturilor de animale experimentale de laborator și a indivizilor corespunzători ocupației, proiectarea experimentelor și a modelelor ocupaționale**.. 57
**2.2 Metodologia neurochirurgicală pentru implantarea electrozilor cronici de polisomnografie bazată pe tehnica stereotaxică la animale**..... 65
**2.3 Metode de evaluare a activității reflexe somatosenzoriale și somatomotorii în modul de activitate zilnică**..... 67
**2.4. Metodologia de evaluare a acțiunii neuromodulatoare a sistemelor neurotrasmițătoare monoaminergice cerebrale utilizând cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC)**..... 68
**2.5. Evaluarea biosintezei proteice în neuroni și sateliți neurogliali pe baza analizei histochimice a cantității de acizi nucleici în compartimentele celulare**..... 69
**2.6. Evaluarea descompunerii monoaminelor prin activitățile enzimatice ale monoaminoxidazei A și monoaminoxidazei B și scindării proteinelor prin activitatea proteolitică a catepsinei D**……...…….. 70
**2.7. Aplicarea metodelor biochimice pentru studierea metabolismului glucidic și lipidic în antrenamentul aerobic și anaerobic**..... 72
**2.8. Aplicarea legilor statisticii variației pentru a determina validitatea diferenței dintre grupurile studiate comparate la animale de laborator și la indivizi**..... 73
**2.9. Concluzii la capitolul 2**..... 74
**3. PROGRAM DE NEUROPROTECŢIE ŞI NEUROREABILITARE, REZULTATELE TESTĂRII ACESTUIA ÎN MODELE EXPERIMENTALE ŞI ÎN MODELUL "PERSOANĂ-MEDIU-OCUPAŢIE-PERFORMANŢĂ"**..... 75

**3.1. Testările Pasului 1 din programul de neuroprotecție și neuroreabilitare, asigurând un schimb funcțional suficient de gaze în organism**..... 77
**3.2. Testările Pasului 2 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care asigură extinderea limitelor neuroplasticității prin optimizarea activității zilnice și a dietei**……... 104
**3.3. Testările Pasului 3 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care vizează extinderea limitelor neuroplasticității prin echilibrarea ritmurilor circadiene**..... 116
**3.4. Testările Pasului 4 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, caracterizat prin includerea adaptogenilor derivați din plante în alimentația zilnică**……. 127
**3.5. Elaborarea conceptuală Pasul 5 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe includerea în alimentația zilnică a produselor agricole ecologice** ……..……..…..... 150
**3.6. Testările Pasului 6 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, inclusiv echilibrarea și integrarea senzorio-motorie**..... 156
**3.7. Elaborarea conceptuală a Pasului 7 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe aplicarea realizărilor ingineriei biomedicale**..... 203
**3.8. Elaborare conceptuală şi testările Pasului 8 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care necesită introducerea bioinspirației și biofilizării tehnologiilor de proiectare a mediului**..... 214
**3.9. Concluzii la capitolul 3**..... 230
**CONCLUZII GENERALE ŞI RECOMANDĂRI**..... 232
**BIBLIOGRAFIE**..... 235
**ANEXE**..... 264
**Anexa 1. Tabele de prezentare a rezultatelor obținute** ..... 264
**Anexa 2. Figuri care prezintă constatări și date de la alți autori pentru discuții** ..... 267
**Anexa 3. Brevete de invenţie**..... 312
**Anexa 4. Certificate de implementare şi de inovator**..... 317
**Anexa 5. Diplome şi premii**..... 323
**DECLARAŢIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**..... 333
**CV-UL CANDIDATULUI**..... 334

## ADNOTARE

**Baciu Anatolie "Program de neuroprotecţie şi neuroreabilitare bazat pe acţiunea multimodală combinată a factorilor de mediu, activitate zilnică individuală şi alimentaţie ecologică".** Teză de Doctor habilitat în Ştiinţe Biologice, Chişinău, 2024.

**Structura tezei:** introducere, trei capitole, concluzii generale şi recomandări practice, bibliografie din 497 de titluri, 5 anexe, 234 pagini de text de bază, 89 figuri, 9 tabele. Rezultatele obţinute sunt publicate în 74 de lucrări ştiinţifice.

**Cuvinte cheie:** factorii de mediu ambiant, remodelare adaptivă, neuroplasticitate, integrare senzorial-motorie, ciclul somn-veghe, funcționalitate neuromusculară, compoziție corporală

**Scopul lucrării:** Dezvoltarea unei baze științifice fundamentale, testarea în experiment și aplicarea în screening-ul stării de sănătate a persoanelor cu activități profesionale în anumite condiţii ai mediului şi unei abordări tehnologice bazate pe exerciții senzoriale-motorii în condiții optimizate pentru a preveni bolile neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson)

**Obiectivele lucrării:** evidențierea mecanismelor de bază ale acţiunii neuroprotectoare şi neuroreabilitative ale combinaţiei factorilor multimodali de mediu, promovării funcţionalităţii și adaptabilității sistemului senzorial-motor integral pentru optimizare și echilibrare schimbului de gaze și circulaţiei sanguine; aplicarea unui set de metode de modelare experimentală și studiere a modelului de personalitate-mediu-ocupație-performanță; testarea fundamentală a acțiunii neuromodulatoare și neuroprotectoare a sistemelor monoaminergice ale creierului, declanșate și menținute de factorii de mediu (hipoxiei cu hipercapnie), activitatea zilnică, ciclul somn-veghe, alimentația ecologică și proiectarea condițiilor de muncă și de recreere.

**Noutatea şi originalitatea ştiinţifică:** dezvoltarea unui program sistematic de îmbunătățire a funcționalității și adaptabilității sistemului senzorio-motor integrat pe baza examinărilor fundamentale

**Rezultatele obținute care au determinat soluționarea unei probleme ştiinţifice, aplicative, de importanţă majoră:** a fost elaborat un model experimental complex de acțiune multimodală combinată a factorilor de mediu, au fost investigate reacțiile multicomponente ale organismului la condițiile ocupaționale și a fost propus un program de acțiuni specifice privind neuroprotecția și neuroreabilitarea pentru menținerea viabilității și performanței resurselor umane.

**Semnificaţia teoretică:** dezvăluie interconectarea mecanismelor moleculare, tisulare și bioelectrice de neuroprotecție și neuroreabilitare.

**Valoarea aplicativă:** programul dezvoltat și testat în mod fundamental oferă din punct de vedere conceptual și strategic un algoritm de acțiuni menite să asigure restructurarea adaptivă a aparatului neuromuscular, care pune în aplicare activitățile profesionale și de viață cotidiană.

**Implementarea rezultatelor ştiinţifice:** în programe specializate pentru dezvoltarea copilului, adolescentului, adultului matur și reabilitare după tulburări de integrare senzorio-motorie și leziuni mintale și fizice.

# ANNOTATION

**Baciu Anatolie "Program of neuroprotection and neurorehabilitation based on the combined multimodal action of environmental factors, individual daily activity and ecological nutrition"** Dissertation of Habilitated doctor of Biological Sciences, Chisinau, 2024.

**Thesis structure:** introduction, three parts, general conclusions and recommendations, 497 References, 5 annexes, 234 pages of basic text, 89 figures, 9 tables. The obtained results are published in 74 scientific papers on the thesis.

**Keywords:** environmental factors, adaptive remodeling, neuroplasticity, sensory-motor integration, sleep-wake cycle, neuromuscular functionality, body composition

**Purpose:** development of a fundamental scientific basis, experimental testing and application in health screening of occupationally active people under certain environmental conditions and a technological approach based on sensory-motor exercises under optimized conditions to prevent neurodegenerative diseases (Alzheimer, Parkinson)

**Objectives:** highlighting the basic mechanisms of the neuroprotective and neurorehabilitative action of the combination of multimodal environmental factors, promoting the functionality and adaptability of the integral sensory-motor system for optimization and balancing of gas exchange and blood circulation; applying a set of methods for experimental modeling and study of the personality-environment-occupation-performance model; fundamental testing of the neuromodulatory and neuroprotective action of brain monoaminergic systems triggered and maintained by environmental factors (hypoxia with hypercapnia), daily activity, sleep-wake cycle, ecological nutrition and design of work and recreation conditions.

**Scientific novelty and originality:** developing a systematic program to improve the functionality and adaptability of the integrated sensorimotor system based on fundamental examinations.

**Results obtained that have led to the solution of a major scientific, applied problem:** a complex experimental model of combined multimodal action of environmental factors was developed, the multicomponent reactions of the organism to occupational conditions were investigated and a program of specific actions on neuroprotection and neurorehabilitation was proposed for maintaining the viability and performance of human resources.

**Theoretical significance:** reveals the interconnected molecular, tissue and bioelectrical mechanisms of neuroprotection and neurorehabilitation.

**Applicative value:** The fundamentally developed and tested program conceptually and strategically offers an algorithm of actions designed to ensure the adaptive restructuring of the neuromuscular apparatus, which implements professional and daily life activities.

**Implementation of scientific results:** in specialized programs for child, adolescent, mature adult development and rehabilitation after sensory-motor integration disorders and mental and physical injuries.

# АННОТАЦИЯ

**Бачу Анатолий «Программа нейропротекции и нейрореабилитации, основанная на комбинированном мультимодальном действии факторов окружающей среды, индивидуальной ежедневной активности и экологическом питании»,** диссертация хабилитированного доктора биологических наук, Кишинев, 2024.

**Структура диссертации:** введение, три главы, общие выводы и практические рекомендации, библиография из 497 наименований, 5 приложений, 234 страница основного текста, 89 рисунков, 9 таблиц. Результаты опубликованы в 74 научных работах.

**Ключевые слова:** факторы окружающей среды, адаптационное ремоделирование, нейропластичность, сенсорно-моторная интеграция, цикл сон-бодрствование, функциональность нервно-мышечного аппарата, состав тела

**Цель работы:** разработка фундаментальных научных основ, экспериментальная проверка и применение в скрининге функциональности профессионально активных людей в определенных условиях окружающей среды и технологического подхода, основанного на сенсорно-двигательных упражнениях в оптимизированных условиях для профилактики нейродегенеративных заболеваний (Альцгеймера, Паркинсона)

**Задачи исследования:** выделение основных механизмов нейропротекторного и нейрореабилитационного действия сочетания мультимодальных факторов среды, способствующих функциональности и адаптивности целостной сенсорно-моторной системы для оптимизации и балансировки газообмена и кровообращения; применение комплекса методов экспериментального моделирования и изучения модели «личность-среда-окружение-занятость-производительность»; фундаментальная проверка нейромодулирующего и нейропротекторного действия моноаминергических систем мозга, запускаемого и поддерживаемого факторами окружающей среды, суточной активностью, циклом сон-бодрствование, экологическим питанием и проектированием условий труда и отдыха.

**Научная новизна и оригинальность:** разработка на основе фундаментальных экзаменирований систематизированной программы повышения функциональности и адаптабельности интегрированной сенсорно-моторной системы

**Полученные результаты, которые привели к решению крупной научной и прикладной проблемы:** разработана комплексная экспериментальная модель комбинированного мультимодального действия факторов окружающей среды, исследованы многокомпонентные реакции организма на профессиональных условия и предложенная программа целенаправленных дейсвтий по нейропротекции и нейрореабилитации для сохранения жизнеспособности и работоспособности человеческого ресурса

**Теоретическая значимость:** раскрывает взаимосвязанность молекулярных, тканевых и биоэлектрических механизмов нейропротекции и нейрореабилитации

**Прикладное значение работы:** разработанная и фундаментально протестированная программа концептуально и стратегически предоставляет алгоритм действий, целенаправленных на обеспечение адаптивных перестроек нервно-мышечного аппарата, реализующего профессиональную и бытовую повседневную жизнедеятельность

**Внедрение научных результатов:** в специализированные программы становления и развития ребенка, подростка, зрелого человека и реабилитации после нарушений сенсорно-моторной интеграции и травм ментальных и физических

# LISTA ABREVIERILOR

| | |
|---|---|
| **5-HT-ergic** | Serotoninergic |
| **ACh-ergic** | Aceticholinergic |
| **ADHD** | attention deficit hyperactivity disorder |
| **ADN** | acid dezoxiribonucleic |
| **agrEPR** | reticul endoplasmatic agranular |
| **Akt** | serin treonin protein kinaza |
| **AMPK** | kinaza activată de adenozin monofosfat |
| **AN** | acizi nucleici |
| **AP** | Potențiale de acțiune |
| **ApoE** | apolipoproteinei E |
| **ARC** | nucleul arcuat |
| **ARNm** | acid ribonucleic cu matrice |
| **AVC** | accident vascular cerebral |
| **BDNF** | factor neurotrofic derivat din creier |
| **BMR** | rata metabolică bazală |
| **CAC** | celulelor angiogenice circulante |
| **cAMP** | adenozin monofosfat ciclic |
| **cdk-4** | kinaza 4 dependentă de ciclină, |
| **cnIC** | nucleul central al tuberculilor inferiori |
| **CREB** | legarea elementului de răspuns AMP ciclic CREB, |
| **CRH-ergic** | Corticotropin-releasing hormonergic |
| **CVF** | capacităţii vitale forţate |
| **CVLM** | caudal ventrolateral medulla |
| **Cygb** | Citoglobina |
| **DA** | Dopamină |
| **DA-ergic** | Dopaminergic |
| **DG** | girusul dentat |
| **DMH** | nucleul dorsomedial al hipotalamusului |
| **$D_{NA}$** | densitatea optică a ADN-ului acizilor nucleici |
| **DR** | miez de sutură dorsală |
| **DRd** | dorsal raphe nucleus |
| **DRN** | nucleus raphe dorsalis |
| **EaSI** | Ocuparea Forței de Muncă și Inovare Socială |
| **ECoG** | Electrocorticogramă |
| **EEG** | Electroencefalogramă |
| **EGF** | factorul de creștere epidermic, |

| | |
|---|---|
| **EHpG** | electrohipocampogramă |
| **EMG** | examenul electromiografic |
| **EPC** | celulelor progenitoare endoteliale |
| **EPO** | Eritropoietină |
| **F/VC** | indiciu de respiraţie rapidă suprafacială |
| **$FCC_{efort}$** | frecvenţa contracţiilor cardiace |
| **FGF21** | factorului de creștere a fibroblastelor de bază 21 |
| **FSE+** | Fondului Social European Plus |
| **FSH** | hormonilor foliculo-stimulatori |
| **FSM** | fluxul sanguin al mușchilor |
| **GABA** | acid gamma-aminobutiric |
| **GAS** | sindromul General de Adaptare |
| **GDNF** | factorul neurotrofic derivat din linia celulelor gliale |
| **gEPR** | reticul endoplasmatic granular |
| **GFAP** | proteinei acid fibrilare gliale |
| **$HBO_2$** | oxigenare hiperbară |
| **HIF** | factorul inductibil al hipoxiei |
| **HIF-1-alfa** | factorul 1-alfa inductibil de hipoxie |
| **HPLC** | cromatografie lichidă de înaltă performanță |
| **HRV** | heart rate variability |
| **HVA** | acid homovanilic |
| **IARC** | Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului |
| **IGF-I** | factorul de creștere asemănător insulinei I |
| **LC** | Locus coeruleus |
| **LHA** | aria laterală a hipotalamusului |
| **LIF** | inhibare a leucemiei |
| **LIP** | lactate inflection point |
| **LPO** | peroxidarea lipidelor |
| **LTP** | Potențarea pe termen lung |
| **M1** | neocortexul motor primar |
| **MA-ergic** | Monoaminergic |
| **MAG** | Glicoproteina asociată mielinei |
| **MAO-B** | monoaminoxidaza-B |
| **MEK** | Metil-etil-cetonă |
| **MIBK** | Metil izobutil cetonă |
| **Nacc** | nucleus accumbens |

| | |
|---|---|
| **NE** | Norepinefrină (noradrenalină) |
| **NEAT** | Termogeneza non-exercițială |
| **NE-ergic** | Norepinefrinergic |
| **non-REM** | non-rapid eye movement |
| **NTS** | nucleus tractus solitarii |
| **Ocl** | Organoclorurati |
| **ODD** | Obiectivele de Dezvoltare Durabilă |
| **OMS** | Organizația Mondială a Sănătății |
| **OP** | pesticide organofosfate |
| **OSA** | apnee obstructivă în somn |
| **Particule RNP** | particule ribonucleoproteice |
| **PCNA** | antigenului nuclear celular proliferant |
| **PeFLH** | perifornical area in the posterior lateral hypothalamus |
| **PFC** | cortexul prefrontal |
| **PIA** | Programul Individual de Adaptare |
| **$RCSO_2$** | cerebral oxigen saturation |
| **REM** | mișcarea rapidă a ochilor (rapid eye movement) |
| **RM** | rata metabolică |
| **ROS** | reactive de oxigen |
| **RTN** | retrotrapezoid nucleus |
| **S1** | neocortexul senzorial primar |
| **SABA** | suplimentul alimentar biologic activ |
| **SFC** | sindromul de oboseală cronică |
| **SN** | substanța neagră |
| **SOD** | superoxid dismutază |
| **SPD** | tulburarea procesării senzoriale |
| **$SpO_2$** | saturația oxigenului din sângele periferic |
| **TDEE** | totalul consumului zilnic de energie |
| **TEF** | efect termic al alimentelor |
| **Trk** | kinaza transmembranară |
| **VC** | volumul curent |
| **VEGF** | factorului de creștere endotelial vascular |
| **VLPO** | nucleii preoptici ventrolaterali |
| **VT** | tidal volume |
| **VTA** | ventral tegmental area |

# INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța temei abordate.** Pierderea resurselor umane sau a capitalului uman apte cantitativ și calitativ este deosebit de relevantă pentru Republica Moldova, pe baza unor statistici alarmante privind schimbările demografice, depopularea așezărilor, creșterea morbidității și mortalității, semnelor de degradare a ecosistemelor terestre, costiere și acvatice. De exemplu, în 1989 sa stabilit deja că aproximativ 35 de milioane de cetățeni SUA au dizabilități fizice sau mintale care interferează cu activitățile lor zilnice. Peste 9 milioane dintre acești oameni sunt atât de grav afectați încât nu pot lucra, nu merg la școală sau nu pot gestiona o gospodărie. Dizabilitatea este considerată cea mai mare problemă a populației umane, chiar și în țările dezvoltate socio-economic. Multe aspecte importante din punct de vedere medical, social și economic atrag atenția asupra necesității de a dezvolta un program național eficient de prevenire a dizabilităților. Pe măsură ce numărul de oameni care supraviețuiesc în condiții de mediu care pun viața în pericol crește, aspectele legate de calitatea vieții trebuie luate în considerare mai pe deplin în deciziile agențiilor guvernamentale. Necesitatea intensificării căutării unor strategii eficiente de prevenire a dizabilității este subliniată și de o populație care îmbătrânește. Potrivit raportului Băncii Mondiale în Moldova, ponderea bătrânilor până în 2060 ar putea crește semnificativ și ajunge la 30%. De exemplu, în Statele Unite ale Americii până în 2020, erau 51,4 milioane de oameni de peste 65 de ani, ceea ce reprezintă 17,3% din populație, comparativ cu 31,7 milioane și 12,7% în 1990. Moldova cheltuiește 10 la sută din PIB pe sectorul „Sănătății". Această pondere este comparabilă cu cea din țările dezvoltate, dar aceste costuri nu duc la o populație mai sănătoasă. Pe lângă faptul că scăderea capacității de muncă a populației are un impact puternic asupra PIB-ului, tratamentul și îngrijirea pacienților cu dizabilități fizice și psihice reprezintă un element major de cost în politicile publice. De exemplu, în Statele Unite ale Americii aceste costuri se ridică la 149,4 miliarde de dolari.

**Scopul lucrării (sau obiectivul general):** dezvoltarea unei baze științifice fundamentale, testarea în experiment și aplicarea în *screening*-ul stării de sănătate a persoanelor cu activități profesionale în anumite condiţii ai mediului şi unei abordări tehnologice bazate pe exerciții senzoriale-motorii în condiții optimizate pentru a preveni bolile neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson).

**Obiectivele cercetării:**

- aplicarea metodelor performante de cercetare de laborator pentru studiul aplicativ şi demonstrarea mecanismelor de bază ale acţiunii neuroprotectoare, neuroreabilitative ale combinării multimodale a factorilor de mediu, activitate intensificată şi alimentatie optimizată;

- determinarea acţiunii neuromodulatoare şi neuroprotectoare a sistemelor monoaminergice ale creierului declanşată de către combinarea hipoxiei cu hipercapnie prin aplicarea cromatografiei de lichide de înaltă performanţă (*High Performance Liquid Chromatography*, *HPLC*) şi detecţie electrochimică;
- examinarea neuromodulării monoaminergice a modificărilor neuroplasticităţii prin intermediul măsurării cantităţii acizilor nucleici în compartimente subcelulare ale neuronilor şi neurogliocitelor sateliţi în centrele de coordonare a procesării senzoriale şi generării semnalelor din mediu; a caracteriza acțiunea de modulare și coordonare a sistemelor monoaminergice centrale în decursul integrării senzorio-motorii în decursul percepţiei proprioceptive;
- testarea efectului modulator și coordonator al sistemelor monoaminergice în condiţiile desincronizării bioritmicităţii interne circadiene somn-veghe cu *zeitgeber*-ule din mediu;
- cautarea criteriilor pentru evaluarea proceselor de neurodegenerare prin măsurarea activității enzimatice monoamoxidaze și proteolitice a catepsinei D în formațiuni cerebrale în cazul de suprasolicitare fizică şi psihoemoţională pe parcursul activităţii individuale zilnice;
- depistarea manifestărilor proceselor de neurodegenerare în rezultatul deprivării totale de somn şi deprivării selective de somnul cu mişcăre rapidă a ochilor (somnului REM, *Rapid eye movement sleep, REM sleep*) prin evaluarea degradării neurotransmiţătorilor catecolaminergici şi raportului activităţilor anabolice şi catabolice proteice;
- estimarea prevalenţei remodelării neuroplastice (neuroprotectoare) şi/sau modificărilor neurodegenerative în funcţia de dozare a eforturilor senzorio-motorii pe parcursul activităţii de muncă (serviciu) sau antrenamente aerobice şi anaerobice; aprobarea acţiunii combinării a factorilor fizici ai mediului ambiant (hipoxie, hipotermie) cu efortul aerob, anaerob de forţă şi alimentaţia optimizată asupra plasticităţii aparatului neuro-muscular şi echilibrului metabolic;
- elaborarea Programului conceptual şi strategic de organizare a comunităţilor ecologice şi centrelor de îmbunătăţire a sănătăţii prin neuroprotecţie, neuroreabilitare şi prevenire a bolilor neurodegenerative cu aplicarea nutriţiei ecologice.

**Ipoteza de cercetare:** urmând cu strictețe un program sistematic de proiectare și organizare a locului de muncă și a mediului de locuinţă, de planificare a activităților zilnice și de asigurare a unei diete optimizate din alimente ecologice, este posibil să se sprijine în mod semnificativ proprietățile neuroprotectoare ale rețelelor neuronale cerebrale de reglementare, mecanismele neuroendocrine, endocrine și imunomodulatoare și să se mențină vitalitatea**.**

**Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese:** aplicarea cromatografiei de lichide de înaltă performantă (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) şi detecţie electrochimică pentru analiza monoaminelor şi metaboliţilor lor în ţesutul centrelor de reglare nervoasă; măsurări conţinutului acizilor nucleici în compartimente subcelulare ale neuronilor şi neurogliocitelor sateliţi în centrele de coordonare a procesării senzoriale şi generării comenzilor motorii prin utilizarea analizei histochimice; estimarea reactivităţii biosintezei factorilor neurotropici prin aplicare a analizei imunohistochimice; determinarea activităţii enzimatice monoamoxidazice și proteolitice a catepsinei D în formațiuni cerebrale; examinări de laborator electrofiziologice, neurologice, biochimice și teste funcționale pentru a estima desinhronizarea ritmului biologic circadian somn-veghe, asimetria activității neuronale într-un model experimental și ocupaţional; modelarea experimentală la animale de laborator a acţiunii hipoxiei şi hipercapniei; modelarea experimentală la animale de laborator antrenamentelor senzorio-motorii; modelarea experimentală la animale de laborator a desincronizării ciclului circadian somn-veghe prin aplicare modelului „*Munca în ture de noapte*" (activitate forţată) şi deprivarea selectivă de somnul cu mişcăre rapidă a ochilor (Somnului REM, *Rapid eye movement, REM*); elaborarea conceptuală și strategică a Programului de neuroprotecţie şi neuroreabiltare bazat pe aplicarea factorilor mediului şi nutriţiei ecologice.

**Sumarul capitolelor tezei:**

**Capitolul 1. „JUSTIFICAREA NECESITĂȚII URGENTE DE A DEZVOLTA UN PROGRAM DE NEUROPROTECȚIE ȘI NEUROREABILITARE PENTRU A MENȚINE RESURSELE UMANE (ANALIZA SITUAŢIEI ÎN DOMENIUL TEZEI)"**

Se demonstrează stadiul actual al problemei formării, dezvoltării, conservării și reabilitării funcționalității și adaptabilității suficiente a formațiunilor de reglare neuronală, a sistemelor senzoriale, a aparatului neuromuscular în funcție de impactul multimodal al factorilor de mediu, particularitățile activității zilnice, modul de muncă și de recreere, somnul și starea de veghe, echilibrul metabolismului energetic și plastic. Fiecare dintre cele 8 subcapitole acoperă o problemă specifică, dar în același timp complexă, reflectată în algoritmul programului de neuroprotecție și neuroreabilitare elaborat. Importanța principală este acordată problemei schimbului adecvat de gaze în organism în interacțiunea sa strânsă cu sistemul circulator, în special circulația cerebrală, în funcție de condițiile specifice ale activității profesionale asociate cu dificultăți de aprovizionare cu oxigen și prevenirea hipercamoniazei. Restul subcapitolelor acoperă într-o succesiune logică chintesența fundamentală a problemelor de echilibrare a

metabolismului energetic și plastic, semnificația adaptativă funcțională a antrenamentului aerob și anaerob, productivitatea și calitatea somnului recuperator, fazele acestuia pentru recreerea somatică și cognitiv-emoțională. O atenție deosebită este acordată semnificației integrării senzorio-motorii, stimulării reflexelor somatosenzoriale și tendințelor moderne în dezvoltarea proiectării și construcției zonelor rurale și urbanizate.

Importantă este informaţia cu privire la suportul metodologic, tehnologic și complex al modelării experimentale și al testării multifactoriale sistematizate fundamentale de laborator a răspunsului organismului la condiții specifice de mediu, activitate zilnică și nutriție. Abordarea metodologică se caracterizează prin complexitatea și combinarea atât a modelelor experimentale, a condițiilor profesionale și a sarcinilor funcționale, cât și a lucrărilor analitice de laborator prin combinarea tehnicilor. O astfel de combinație este rar întâlnită în laboratoarele de cercetare, deoarece prevalează specializarea îngustă a analizelor de laborator, chiar dacă ea este foarte progresivă. Tehnologia de cercetare și dezvoltare în domeniul neuroprotecției și neuroreabilitării necesită o colaborare interdisciplinară și aplicarea celor mai recente progrese în domeniul ingineriei biomedicale.

În **Capitolul 3. „PROGRAM DE NEUROPROTECŢIE ŞI NEUROREABILITARE, REZULTATELE TESTĂRII ACESTUIA ÎN MODEL EXPERIMENTAL ŞI ÎN MODELUL “PERSOANĂ-MEDIU-OCUPAŢIE-PERFORMANŢĂ””**

Este un algoritm construit conceptual și strategic al unui program de acțiuni intenționate, în care fiecare dintre cei 8 Pași propuși este supus unor teste experimentale și de laborator pentru a argumenta convingător și a dezvălui mecanismele complexe implicate. Testate suficient de profund, în special Etapa privind schimbările de gaze, ciclul circadian somn-veghe, adaptabilitatea sistemelor neuro-muscular şi musculo-scheletic, integrarea senzorio-motorie și stimularea proprioceptivă somatosenzorială, care, de fapt, stau la baza formării aparatului locomotor şi competențelor profesionale și, în cele din urmă, elaborare conceptuală a proiectării și construcției mediilor rurale și urbanizate, unui aşa-numit “*Mediu vindecător*” pe baza testărilor cu aplicarea modelului experimental “mediu îmbogăţit” (*environmental enrichment, EE*) la animale sălbatice.

Compartimentul **CONCLUZII GENERALE ŞI RECOMANDĂRI PRACTICE**

prezintă ipotezele de bază și ipotezele derivate din constatări, care acoperă un complex multifactorial sistematic printr-o varietate de modelări experimentale și teste de laborator, a căror aplicare dovedește intervenţa inginerească urgentă de tehnologie de măsurare de înaltă precizie, compatibilă fiziologic, care să permită observații fundamentale în timp real. Constatările reflectă diversitatea răspunsurilor moleculare, celulare și tisulare la expuneri specifice de mediu modelate experimental și la modele de activitate zilnică în combinație cu alimentația. Recomandările practice vizează necesitatea urgentă de punere în aplicare, în special în mediile educaționale, terapeutice, de reabilitare și recreative, precum și în siguranța la locul de muncă.

**BIBLIOGRAFIA** include cele 497 surse citate în teză.

Compartimentul ANEXE conține tabele și figuri care reflectă rezultatele obținute; copiile brevetelor de invenție; certificatelor de inovator şi actelor de implementare și certificatelor de participare la manifestări științifice.

# 1. JUSTIFICAREA NECESITĂȚII URGENTE DE A DEZVOLTA UN PROGRAM DE NEUROPROTECȚIE ȘI NEUROREABILITARE PENTRU A MENȚINE RESURSELE UMANE (ANALIZA SITUAŢIEI ÎN DOMENIUL TEZEI)

## 1.1. Importanța primordială a sistemului de schimb de gaze din organism pentru funcționalitatea, adaptabilitatea și performanța sa

Emisia de dioxid de carbon în atmosferă datorită activității umane (producția de energie, traficul de transport, industrializarea și urbanizarea) atinge proporții catastrofale. Metodele avansate de cercetare ale NASA oferă dovezi convingătoare ale unei creșteri anuale a concentrației de $CO_2$, CO și alte gaze toxice în atmosferă, în combinație cu o scădere a gradului de oxigenare a atmosferei, oceanelor și apelor interioare. Adaptarea obiectelor vii se realizează în raport cu un anumit tip de activitate funcţională, dar şi cu mediul în care se desfăşoară activitatea vitală. Pentru o persoană, șederea și activitatea în mediul acvatic are și o valoare adaptativă determinantă, iar uneori mediul acvatic este locul său de muncă, ca, de exemplu, printre scafandri. Activitatea de muncă a scafandrilor, pregătirea sportivă și militară în condiții de apă, turismul acvatic reprezintă o provocare serioasă, uneori extremă, pentru abilitățile funcționale ale unei persoane moderne [77, 109, 222, 488]. Are deja o istorie bogată și este implementată pe scară largă în practica clinică și de reabilitare metoda de medicină restaurativă bazată pe oxigenarea hiperbară ($HBO_2$). $HBO_2$ reprezintă o parte de măsuri terapeutice sau de menţinere a sănătății bazată pe impactul fizic specific asupra organismului uman. Efectul $HBO_2$ asupra fluxului sanguin cerebral se dovedește a fi supresor, adică vasoconstrictor și nu este propice angiogenezei [233]. Prezintă interes deosebit faptul, că creierul cetaceelor (*Cetacea*) și al pinnipedelor (*Pinnipedia*), fiind chemosensibil şi vulnerabil la lipsa de oxigen, se dovedește a fi absolut viabil în timpul unor scufundări atât de lungi și dese la adâncimi mari în mediu acvatic. Combinația de deficiență de oxigen cu exces de dioxid de carbon se dovedește a fi un factor perturbator puternic, potențial capabil să inducă adaptare, stres, patologie și deces [137]. Toți acești factori reprezintă circumstanțe agravante suplimentare care trebuie luate în considerare la adaptare. Menținerea capacității funcționale a centrelor cerebrale în astfel de condiții extreme este asigurată de mecanisme de adaptare unice. Adaptarea la hipoxie duce la creșterea saturației de oxigen în timpul perioadei de repaus prin facilitarea funcției de ventilație și a chemoreflexelor și la reducerea tonusului simpatic asociat cu hipoxie. Sistemul nervos central și creierul în special sunt foarte sensibile la cele mai mici modificări ale schimbului de gaze şi funcţionalitatea

respiraţiei externe şi interne. Îndeplinirea atribuţiilor de serviciu în mediul acvatic poate fi asociată cu o respiraţie insuficientă şi inadecvată pe fondul rezistenţei respiratorii crescute; suprasolicitare fizică a organismului [39, 315]. S-a demonstrat, că fluxul sanguin cerebral regional, volumul sanguin și rata de metabolizare cerebrală a oxigenului consumat sunt direct legate de implementarea funcțiilor creierului. Hipoxia și hipercapnia sunt stimuli senzoriali alternativi pentru reacțiile hemodinamice în formațiunile structurale ale creierului. Răspunsul adaptiv sau plasticitatea elementelor celulare ale centrilor de control nervos ca răspuns la scăderi semnificative ale aportului de oxigen este, de asemenea, asigurată de lansarea biosintezei diferiților factori cu greutate moleculară mare semnificativi funcțional. Proteină globină se sintetizează în centrele de control ale creierului împreună cu expresia citoglobinei ca răspuns la așa-numitul „stres oxidativ”. Hipocampul, talamusul, hipotalamusul etc sunt tocmai centrele unde se găsește inducerea sintezei neuroglobinei (NGB) [85]. Expresie crescută a NGB se observă în neuroni *in vitro* în condiții de hipoxie sau aport insuficient de oxigen, precum și, de exemplu, în ischemia cerebrală focală *in vivo*. Atât inducerea biosintezei NGB, cât și efectul său neuroprotector prezintă specificitate, în special în raport cu hipoxia în comparație cu alți factori de stres. Fără îndoială, expresia NGB este inductibilă de hipoxie, iar declanșarea acestei expresii asigură în cele din urmă viabilitatea și supraviețuirea neuronilor în condiții hipoxic-ischemice. Expresia NGB este puternic intensificată de condițiile de hipoxie (hipoxemie) și reoxigenare postanoxică. Supraviețuirea neuronilor poate fi asigurată și prin activarea altor reacții de apărare, cum ar fi „calea de transducție a kinazei reglată extracelular”. Stimulul hipoxic este principalul factor determinant în reglarea expresiei genelor sensibile la hipoxie, cum ar fi, de exemplu, gena neuroglobinei (NGB). Diferențele dintre neuroglobină și citoglobină (Cygb) ca răspuns la lipsa aportului de oxigen sugerează că aceste două globine pot juca roluri diferite în menținerea viabilității creierului în condiții hipoxice sau postischemice. În același timp, se găsește un răspuns reglator al expresiei mioglobinei (Mb) în mușchii șobolanilor și șobolanilor alunițe, ceea ce sugerează funcții similare ale Mb și NGB. Globinele tisulare oferă o toleranță pronunțată (toleranță) la acțiunea hipoxiei naturale ecologice, de exemplu, la speciile de mamifere, cum ar fi șobolanul aluniță. Acest lucru este în concordanță cu conceptul rolului citoprotector presupus al globinelor NGB și Cygb, pe care le joacă în condiții patologice hipoxice/ischemice, inclusiv. În ciuda diferitelor efecte secundare ale stărilor hipoxice, hipoxemice și hipercapnice, este de maximă importanță ca astfel de stări să fie un declanșator puternic al răspunsului adaptativ. Studii recente confirmă faptul că neurogeneza în țesutul nervos din hipocamp este îmbunătățită prin acțiunea hipoxiei *in vitro*. Se dovedește că hipoxia hipobară periodică promovează apariția celulelor progenitoare endogene, ceea ce duce la formarea de noi neuroni tineri în hipocampul

animalelor mature [6, 104, 208]. Hipoxia intermitentă este asociată cu efecte asemănătoare antidepresivelor la o varietate de specii de animale, inclusiv testul de înot forțat, stresul moderat pe termen lung sau testul de suprimare a hrănirii. Există dovezi că hipoxia intermitentă stimulează neurogeneza prin îmbunătățirea expresiei BDNF în celulele hipocampului. Interesant este efectul antidepresiv al hipoxiei și creșterea proliferării celulare induse de hipoxie. Expunerea periodică, în care episoadele repetate de hipoxie hipobară sau normobară sunt intercalate cu perioade de normoxie, a fost folosită mult timp pentru antrenarea piloților, alpiniștilor și sportivilor. Astfel de efecte hipoxice sunt chiar folosite pentru tratamentul și prevenirea bolilor la om, ca, de exemplu, hipertensiunea arterială, boala coronariană, boala Parkinson și leucemia mieloidă acută. Hipoxia periodică determină proliferarea celulelor progenitoare în hipocamp, care se termină cu formarea de neuroni tineri în girusul dentat (DG) la animalele mature. S-a demonstrat că diverse leziuni sau ischemie ale creierului stimulează și neurogeneza în așa-numitele regiuni neuroproliferative ale creierului unei persoane mature. Factorul de creștere asemănător EGF care leagă heparina (HB-EGF). HB-EGF aparține familiei factorilor de creștere epidermică (EGF) și se găsește în neuronii din creier. Expresia HB-EGF este crescută după expunerea la un stimul hipoxic sau lezarea ischemică asupra formațiunilor de reglare nervoasă în care este indusă neurogeneza, prin urmare, asupra proceselor de potențare pe termen lung (LTP) și formarea memoriei în structurile hipocampului. Există acum dovezi, că calea de semnalizare BDNF-TrkB este importantă nu numai pentru dezvoltarea și menținerea integrității sistemelor vasculare nervoase și coronariene. Cu toate acestea, aceeași cale de semnalizare BDNF-TrkB joacă un rol important  în formarea unor neoplasme maligne (carcinogeneză) [361]. S-a dovedit, că îmbunătățirea expresiei TrkB ca răspuns la leziunea cerebrală ischemică experimentală este strâns legată, în mod specific, de hipoxia tisulară. În perioada perinatală la mamifere, epuizarea biosintezei HIF-1-alfa poate duce la moartea fătului. După cum se știe deja: condițiile hipoxice sau lipsa de oxigen în sângele care curge declanșează biosinteza HIF-1-alfa, care, la rândul său, inițiază expresia anumitor gene țintă. După o astfel de inițiere începe biosinteza factorilor care asigură viabilitatea și supraviețuirea celulelor și țesuturilor în astfel de condiții. Factorii nou sintetizați includ, printre altele, enzimele necesare pentru glicoliză. HIF-1-alfa inițiază, de asemenea, expresia așa-numitului factor de creștere a endoteliului vascular (VEGF), care prevede implementarea mecanismelor de angiogeneză (proliferarea sistemului vascular și creșterea densității acesteia în anumite formațiuni alimentate cu sânge). Ca urmare, gradul de vascularizare a zonelor care se confruntă cu un deficit de oxigen și aport de sânge este semnificativ crescut. S-a demonstrat că HIF-1-alfa acționează prin legarea la elemente care reacționează în mod specific cu HIF-1-alfa, se localizează în promotori și includ secvența

NCGTG. Biosinteza HIF-1-alfa este declanșată și la efectuarea complexelor de exerciții de anduranță, când gradul de consum de oxigen prevalează asupra livrării de oxigen. HIF-1-alfa este considerat factorul de transcripție reactiv primar în condiții de adaptare la așa-numitul stres hipoxic. Principalele direcții de acțiune ale HIF-1-alfa sunt asigurarea producției de energie anaerobă în cellule şi inducerea și menținerea angiogenezei și eritropoiezei. Mișcările voluntare efectuate modulează producția de factori neurotrofici (neurotrofine) în formațiunile nervoase. Neurotrofinele, la rândul lor, activează modificări ale neuroplasticității. De exemplu, în măduva spinării lombare, exercițiile fizice (alergarea) determină o expresie crescută a genei pentru factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF) și receptorul său de transducere (TrkB). BDNF afectează procesele de eliberare a neurotransmițătorilor la nivelul terminalelor nervoase prin transmițătorul sinaptic – sinapsina I. Exercițiul fizic are potențialul de a menține și restabili nivelul sinapsinei I în măduva spinării. Activitatea fizică conține capacitatea potențială de a menține și de a modula funcțiile centrilor nervoși și de a le compensa în cazul unei leziuni structurale [112, 333, 334, 482]. Datorită efectului său benefic asupra centrilor nervoși, activitatea fizică permite menținerea unui nivel suficient de activitate cognitivă și motrică la persoanele în vârstă, promovează recuperarea cu succes după afectarea traumatică a formațiunilor nervoase și induce neurogeneza. Acest efect al activității fizice se datorează, în special, inducerii selective a producției de neurotrofine în anumiți centri ai creierului și măduvei spinării. Aceste observații, împreună cu dovezi că BDNF este un modificator puternic al excitabilității neuronale și transmisiei sinaptice sugerează că BDNF este un efector cheie al neuroplasticității dependente de experiență. Chiar și până de curând, neurogeneza a fost înțeleasă ca un proces unic pentru perioadele prenatale și postnatale timpurii de dezvoltare, cu excluderea oricărei regenerări neuronale în creierul matur. Hipoxia intermitentă produce, de asemenea, efecte asemănătoare antidepresivelor la diferite specii de animale, inclusiv testul de înot forțat, testul de stres ușor pe termen lung sau testul de suprimare a hrănirii. Există dovezi că hipoxia periodică activează expresia BDNF în hipocamp. Diverse leziuni sau ischemie cerebrală stimulează neurogeneza în așa-numitele zone neuroproliferative ale creierului uman matur [339, 482]. În sistemul nervos central sunt activate și mecanisme neuroprotectoare care asigură viabilitatea centrilor de control pentru deprinderi senzoriale și motorii în dinamica antrenamentului fizic sau a activității de muncă bazate pe scufundarea în mediu acvatic [173]. Circulaţie sanguină cerebrală nu numai global, ci și regional crește semnificativ în timpul exercițiilor de scufundare pentru apnee și, în principal, datorită scăderii corespunzătoare a rezistenței vasculare cerebrale [214]. Există o ipoteză că neuronii din creierul focilor sunt, în plus, foarte toleranți la hipoxie [235]. O creștere a concentrației de $CO_2$ în sânge este, de

asemenea, de o importanță nu mică pentru declanșarea și punerea în aplicare a răspunsului adaptiv al centrilor de reglare nervoase la schimbările aportului lor de sânge. Hiperoxia și oxigenarea excesivă a sângelui duc la o îngustare a vaselor cerebrale, în timp ce hipoxia, dimpotrivă, provoacă dilatarea și creșterea fluxului sanguin cerebral. Se crede că reacția vasoconstrictivă a creierului la sesiunile de oxigenare hiperbară este de natură adaptativă, protejând creierul de pătrunderea excesului de oxigen în el în procesul de adaptare a tonusului vascular al creierului la hipoxie sau antrenamentul aerobic. Hipoxemia poate apărea în condiții de consum normal sau mai mare decât normal de oxigen din țesut, de exemplu, în timpul exercițiilor aerobe intense [180]. Efectul hipercapniei asupra organismului depinde de rata, durata și gradul de creștere a concentrației de dioxid de carbon din sânge și țesuturi. Pentru a implementa un program sistemic de neuroprotecție, neuroreabilitare și prevenire a neurodegenerării este important să se definească clar caracteristicile „Cascadei ischemice". Ischemia, care se formează în cazul deteriorării alimentării cu sânge a țesutului nervos declanșează „Cascada ischemică". Stările ischemice din creier sunt însoțite de o creștere a activității enzimatice catalitice. Activitatea catalitică crescută caracterizează un astfel de fenomen precum autofagia. Activitatea catepsinelor în condiții fiziologice este limitată la compartimentele lizozomale, unde catepsinele sunt implicate în transformarea proteinelor prin degradarea proteinelor inutile în aminoacizi [454]. Activitatea enzimatică crescută a catepsinei D servește ca biomarker al activității lizozomale. Acțiunea factorilor de stres patogeni, de exemplu, ischemia cerebrală globală, induce eliberarea de catepsine în citoplasmă, unde își desfășoară intens acțiunea proteolitică și pot contribui la degradarea celulară directă [163, 454]. Catepsina B este un declanșator al caspazelor proinflamatorii în absența reperfuziei tisulare. Interesant e că inhibarea activității catepsinei are un efect neuroprotector în accidentul vascular cerebral experimental, ceea ce indică participarea catepsinelor la procesele neurodegenerative. Există dovezi că degradarea lizozomală este un declanșator pentru cascade specifice de reacții care includ activarea caspazelor proinflamatorii. In zilele 3 și 7 după leziunea hemoragică, cel mai mare număr de celule catepsină D-pozitive la locul perihematomal sunt neurogliale, deși unele dintre celulele catepsinei D+ sunt aparent neuroni. O astfel de creștere a expresiei catepsinelor, adică a activităţii enzimatice proteolitice în celulele nervoase și neurogliale ca urmare a unei schimbări semnificative a fluxului sanguin cerebral sub influența hipoxiei, ischemiei și hemoragiei intracerebrale poate fi utilizată ca un marker biologic al proceselor neurodegenerative și un indicator al activării apoptozei [261, 383]. Răspunsurile adaptative primare pe care le caută sportivii în timpul șederii lor la altitudine includ în primul rând o creștere a cantității de eritropoietină (EPO) în celulele roșii din sânge. Ajustări importante non-

hematologice de înălțime există și în populația de atleți de elită, cum ar fi capacitatea de tamponare crescută și îmbunătățirea potențială a economiei de exercițiu, precum și răspunsuri genetice extinse la factorul 1-alfa inductibil de hipoxie (HIF-1-alfa) [265]. Există șase teme principale de intervenție nutrițională, care trebuie luate în considerare. Modificările în cerințele de macronutrienți și lichide ale sportivilor de înaltă altitudine ar trebui luate în considerare din două perspective: (1) impactul direct al unui mediu hipoxic asupra proceselor fiziologice care afectează metabolismul și aportul zilnic, utilizarea și pierderea de macronutrienți și lichide [399]. Astfel de studii raportează o scădere a biosintezei proteinelor și o creștere a necesarului de proteine, precum și modificări ale energiei, CHO și *turnover*-ului fluidelor. Hipoxia și umiditatea scăzută a aerului, caracteristice mediului în condiții de mare altitudine, contribuie și ele la creșterea gradului de pierdere de lichide de către organism în repaus și în timpul efortului. Adaptarea cronică la exercițiile aerobe extinde semnificativ capacitățile morfologice și funcționale ale sistemului respirator, care, în special, se manifestă sub forma unei creșteri a suprafeței alveolare și a difuziei pulmonare [259].

Aşadar, utilizarea periodică a intensității maxime a exercițiilor aerobe ne permite să furnizăm rapid și eficient oxigen mușchilor activi și altor celule și țesuturi implicate în formarea unei urme structurale sistemice de adaptare. Antrenamentul aerobic contribuie la dezvoltarea miocardului, care se manifestă sub forma unei creșteri a dimensiunii și volumului ventriculului stâng și, ca urmare a volumului deibitului cardiac. Cursul de antrenament aerobic are un efect atât de semnificativ asupra activității cardiace încât se caracterizează prin dezvoltarea hipertrofiei miocardului activ. Analiza histologică a mușchiului cardiac adaptativ a manifestat o creștere a gradului de vascularizare a lui. Antrenamentul aerobic are ca rezultat, de asemenea, o creștere mai lentă a ritmului cardiac. Creșterea rezervelor de mioglobină: mioglobina este responsabilă pentru extragerea oxigenului din celulele roșii din sânge pentru livrarea acestuia în mitocondriile celulei musculare. Creșterea consumul maxim de oxigen ($VO_2max$) ne permite să sporim cantitatea de oxigen care poate fi absorbită de sistemul respirator, transportat de sistemul circulator și utilizat de sistemul muscular pentru a produce ATP, cu efecte ergonomice. Punctul de inflexiune lactat (*Lactate Inflection Point, LIP*) este crescut: LIP este punctul de cea mai mare intensitate la care există un echilibru între producția de lactat și eliminarea acestuia din sânge. Adaptarea anaerobă cronică în antrenament se manifestă printr-o hipertrofie musculară: mărirea dimensiunii și creștere a dimensiunii fibrelor musculare datorită numărului de miofibrile ca și a filamentelor proteice de actină și miozină, care permite o producție avansată de rezistenţă și forță.

### 1.2. Combinarea antrenamentului de forță (anaerob) cu o alimentație optimizată este o modalitate fiziologică de echilibrare a plasticității musculare și a țesutului adipos

Este semnificativ faptul, că nivelul expresiei genelor și concentrația proteinei BDNF cresc odată cu creșterea intensității și volumului antrenamentului de forță aerobă și anaerobă. Volumul antrenamentului este produsul duratei fiecărei sesiuni de exerciții cu frecvența acestor sesiuni, ca urmare, obținem volumul antrenamentului pentru o anumită perioadă de timp. Această creștere a expresiei genelor și a concentrației proteinei BDNF poate fi detectată chiar și la 3 luni după sesiunile zilnice de antrenament fizic sub formă de alergare, de exemplu, arătând nici o epuizare a biosintezei. Efectul exercițiului aerob asupra biosintezei factorului neurotrofic este evident chiar și atunci când se exercită doar jumătate din întreaga perioadă de încărcare. Interesant este că după utilizarea precoce a exercițiilor fizice, expunerea secundară ulterioară la exerciții determină reinducerea expresiei BDNF, care este echivalentă cu cea care apare de obicei numai după câteva săptămâni. Această reinducere rapidă a exprimării BDNF prin exercițiul secundar sugerează, că exercițiul asigură formarea memoriei neuroplastice inițiată prin inducerea prealabilă a biosintezei BDNF. Datele permit dezvoltarea în continuare a programelor de exerciții în scopul recuperării și reabilitării [336]. Factorul sinapsina I este un mediator sinaptic („mediator") care mediază efectul BDNF asupra plasticității sinaptice a celulelor nervoase, în special, asupra proceselor de eliberare a neurotransmițătorilor în terminalele nervoase. Din nou, exercițiile fizice aerobice și anaerobe, precum și exercițiile intelectuale și emoționale sunt potențial capabile să restabilească nivelul sinapsinei I în centrele de control ale măduvei spinării, redus dintr-un motiv sau altul [225]. Deci, un nivel de fundal crescut al activității neuromusculare în timpul dezvoltării individuale și un aport suficient de macro- și micronutrienți sunt o condiție necesară pentru menținerea unei productivități suficiente a biosintezei BDNF și a altor neurotrofine pentru potențarea plasticității neuronale în centrele de control al activității motorii. BDNF, administrat la centrele de control deteriorate ale măduvei spinării, declanșează creșterea regenerativă a țesutului nervos și stimulează activitatea efectorului (executorului), adică activitatea contractilă a mușchilor scheletici. BDNF este un efector cheie al plasticității neuronale dependente de experiență, așa-numita plasticitate neuronală dependentă de experiență sau de activitate. Sinapsina I, GAP-43, CREB par să medieze acțiunea BDNF, jucând un rol major în mecanismele prin care BDNF modifică plasticitatea neuronală și sinaptică [225, 366]. GAP-43 este prezent pe scară largă în țesutul nervos, și anume, în timpul intensificării creșterii terminalelor axonale. GAP-43 joacă un rol cheie în mecanismul pentru creșterea eficientă a axonului, eliberarea neurotransmițătorilor și formarea urmelor de memorie și de învățare. CREB este cel mai bine caracterizat factor de transcripție din celulele creierului. CREB este necesar

pentru formarea cu succes a diferitelor tipuri de memorie. Factorul CREB este important pentru orientarea în spațiu, învățarea spațială de succes și probabil joacă un rol important în procesul de asigurare a rezistenței neuronilor la condiții de posibil AVC (în stările pre-accident vascular cerebral). Acțiunea neurotrofinelor depinde de prezența receptorilor pe celulele țintă și de activitatea lor funcțională suficientă. Acțiunea neurotrofinelor este mediată de receptori care aparțin familiei tirozin-kinazei transmembranare (Trk). Se dezvoltă și se consolidează maturizarea neuronilor din anumiți centri nervoși de control. Tehnica analizei imunohistochimice a permis să se confirme în mod repetat că, atunci când se efectuează exerciții fizice atât la subiecți antrenați, cât și la subiecți neantrenați (animale de laborator), imunoreactivitatea pozitivă (+) – BDNF în celulele de la nivelul segmentelor măduvei spinării este localizată în principal în corpul (soma) neuronilor motori ventrali. O reacție imunohistochimică pozitivă (+) – BDNF se manifestă și în fibrele nervoase senzoriale din coarnele dorsale din substanța gelatinoasă, care vin la sistemul nervos central de la periferie și purtând un influx senzorial [179, 366]. Analiza țesutului nervos al centrelor de control motor folosind Western blot a confirmat, că nivelul proteinei sinapsinei I la subiecții antrenați a fost semnificativ mai mare decât cel la subiecții neantrenați [110].

Așadar, exercițiile fizice măresc expresia genelor care codifică moleculele care asigură de fapt plasticitate neuronală în creier şi maduva spinării. Testarea de laborator a schimbărilor în producția de BDNF poate fi folosită cu succes ca un indice al reactivității centrelor de control nervos la stresul fizic, cognitiv sau emoțional. Efectul declanșator al exercițiilor senzoriale și motorii asupra biosintezei factorilor neurotrofici este evident. Este important ca, după utilizarea precoce a exercițiului, ulterior, expunerea secundară la efort să determine reinducerea exprimării BDNF, ceea ce este echivalent cu inducerea acestuia, care de obicei apare numai după câteva săptămâni de antrenament. Această reinducere rapidă a expresiei BDNF prin exercițiul secundar şi sugerează, că exercițiul promovează formarea și consolidarea urmelor de memorie. Programe de exerciții personalizate sunt necesare pentru asigurarea cea mai bună a dezvoltării individuale, abilităților plastice ale centrilor nervoși pentru controlul activităţilor senzoriale și motorii. Îmbogățirea activității motorii a unui organism în curs de dezvoltare determină în mod obiectiv formarea unui răspuns mai adaptat la diferite condiții de mediu și la posibile leziuni ale structurilor creierului și măduvei spinării. Este evident că exercițiile voluntare, antrenamentul aerobic sub formă de mers, alergare, înot, canotaj, antrenarea abilităților de coordonare a poziției corpului în spațiu și locomoția acestuia, precum și exercițiile de forță anaerobă cresc plasticitatea neuronală a creierului și a coloanei vertebrale. Întrucât, efectuarea unui complex de exerciții voluntare dozate, dimpotrivă, promovează declanșarea locală a expresiei genelor, biosinteza

factorilor de creștere, inclusiv factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF) [419] și îmbunătățește neurogeneza și angiogeneza la hipocamul matur. Alături de factorii de mediu și de activitatea individuală, alimentaţia zilnică este, de asemenea, un factor de mediu care afectează plasticitatea țesuturilor, în special a țesutului cerebral și, în special, neurogeneza în hipocampul matur. Producția de energie aerobă de către aparatul mitocondrial al celulelor și țesuturilor, care lucrează activ este realizată, după cum se știe, ca rezultat al transportului de protoni prin membrana interioară a mitocondriilor. Fluxul de protoni are o contribuție semnificativă la consumul energetic, reprezentând aproximativ 20-30% din rata metabolică bazală (*Basal Metabolic Rate, BMR*). Cantitatea de respirație nelegată în țesutul adipos brun este afectată de proteina UCP-1, hormonii tiroidieni și leptină [92, 204, 447]. Evident, dietele stricte în calorii provoacă un lanț de transformări adaptative care previn și mai mult pierderea în greutate și mențin echilibrul metabolismului energetic și plastic. La scurt timp după încetarea dietei restrictive și a programului de exerciții adaptative, indicele de masă corporală revine adesea la valorile înregistrate înainte de începerea dietei. Mai mult decât atât, această sporire a masei corporale se realizează în principal datorită adăugării unei proporții de țesut adipos în compoziția corporală [150, 447, 266, 345]. Pentru asigurarea energetică și plastică a unor limite suficiente de adaptare și formarea unei urme structurale sistemice, diverși factori de creștere proveniți din diferite țesuturi au o importanță decisivă. Astfel, funcția biologică a factorului de creștere a fibroblastelor de bază 21 (FGF21), ca și reglator al metabolismului a fost raportată pentru prima dată de cercetătorii de la laboratoarele de cercetare Lilly, recunoscute internațional. Factorul de creștere FGF21 este o hepatokină și este codificată de gena FGF21. Efectul terapeutic al factorului FGF21 este explicat prin rolul său metabolic pleiotrop al FGF21 găsit în multe celule și țesuturi țintă, cum ar fi țesutul adipos, țesutul hepatic, pancreas și nucleul hipotalamic. Se poate concluziona, că FGF21 acționează ca un factor cheie de reglementare pentru a asigura limite suficiente de adaptare la acțiunea factorilor de stres de diferite modalități. Efectul benefic al factorului FGF21 este de a limita progresia suferinței și trecerea la diferite procese patologice. Rezultatele metabolice benefice după consumul unei diete cu restricții calorice nu sunt asociate cu inducerea FGF21. Cu toate acestea, supraalimentarea cu un aport excesiv de nutrienți afectează, de asemenea, expresia și biosinteza factorului FGF21. O creștere a capacității de adaptare a organismului (adaptabilitatea) stă la baza formării rezistenței acestuia la stres sau rezistență nespecifică, ceea ce reduce probabilitatea apariției patologiilor, a îmbătrânirii premature și a mortalității precoce ca răspuns la acțiunea factorilor perturbatori sau a stimulilor din complexele diferitelor exerciții din organism, se dezvoltă „*Sindromul de adaptare generală*” (*General Adaptation Syndrome, GAS*) conform conceptului dr. Hans Selye [9]. Este deosebit de

important pentru noi ca baza sindromului general de adaptare să se formeze din nou și să se consolideze conexiunile nervoase și neuroendocrine. Consolidarea noilor conexiuni nervoase este asigurată în primul rând de plasticitatea sinaptică, adică capacitatea de a restructura conexiunile interneuronale și neuromusculare (contacte). Plasticitatea sinaptică este înțeleasă ca o serie întreagă de transformări structurale și funcționale care stau la baza formării potențarii pe termen lung (LTP) [11, 290, 359]. Antrenamentul de forță (anaerobic) induce o cascadă complexă de procese adaptative care se desfășoară la nivel molecular și celular. Rezultatul lansării și implementării unei astfel de cascade de evenimente cheie, rezultatul căruia este o schimbare calitativă și cantitativă a plasticității centrilor de control nervos, precum și a altor structuri ale aparatului neuromuscular. Una dintre neurotrofinele cheie, BDNF, se pare că stă la baza proceselor moleculare centrale și periferice care asigură plastic, metabolismul energetic și, în general, homeostazia. Antrenamentul de forță (anaerobic), ca și antrenamentul aerobic, are un efect asupra organismului, însoțit de un salt brusc al nivelurilor BDNF [151]. Se presupune că BDNF care circulă în sânge este de origine centrală și periferică. Este posibil ca exercițiul să crească temporar nivelul de BDNF în sânge, activând procese celulare precum biosinteza, absorbția și degradarea [129, 170]. Experții definesc neuroplasticitatea ca fiind capacitatea elementelor celulare ale sistemului nervos central de a se adapta cu succes la condițiile de mediu în schimbare, de a rezista la deteriorare și de a capta noi informații prin modificarea conexiunilor nervoase și a funcțiilor acestora. Neurotrofinele susțin neuroplasticitatea dependentă de activitate. Neurotrofinele au atras atenția atât de mare a cercetătorilor care urmăresc un obiectiv principal: pentru a găsi noi modalități de tratare și prevenire a unor astfel de procese neurodegenerative nedorite, precum și a altor tulburări metabolice. Efectul neurotrofinelor asupra plasticității sinaptice este asigurat de elementele metabolismului energetic. În timp ce, se află la periferie, neurotrofinele sunt implicate în procesele metabolice, crescând nivelul de oxidare a lipidelor în mușchii scheletici prin protein-kinaza activată de adenozin monofosfat (AMPK) [86]. Antrenamentul de forță (anaerobic) poate fi, tocmai, mijlocul care menține funcţionalitatea sistemului neuromuscular și, în special, a creierului și a măduvei spinării. Conform datelor actuale, exercițiile regulate de forță îmbunătățesc punerea în aplicare a funcțiilor executive ale creierului și ale măduvei spinării și reduce riscul de boli neurodegenerative ale creierului, cum ar fi boala neurodegenerativă Alzheimer și alte forme de demență. Cercetătorii îşi pun întrebarea: cum își are exercițiul fizic efectul magic asupra centrilor creierului și măduvei spinării. S-a constatat că antrenamentul de forță (anaerobic) prin acțiunea neurotrofică a BDNF stimulează implementarea proceselor neuroregenerative, inclusiv formarea de noi neuroni (neurogeneza). Creșterea nivelului de BDNF cauzată de antrenamentul fizic de

forță (anaerobic) este, într-un fel, un garant al prevenirii deteriorării celulelor nervoase existente, precum și al maturizării altora noi. Nivelul BDNF se nivelează la 30 de minute după sfârșitul antrenamentului și apoi, după 1 oră, scade sub nivelul de bază. Există o presupunere că scăderea nivelului de BDNF din sânge după o sesiune de antrenament fizic se datorează faptului, că creierul îl captează prin creșterea trecerii sale prin bariera hemato-encefalică și intrarea în sistemul nervos central [238]. Un motiv bun pentru necesitatea urgentă de a folosi antrenamentul de forță (anaerobic) şi a îmbunătăți funcția creierului este, de asemenea, faptul că o persoană obișnuită începe să piardă celule din centrele creierului și țesutului nervos deja la vârsta de treizeci de ani. Sindroame precum boala Alzheimer și boala Parkinson sunt asociate, și anume, cu moartea celulelor nervoase și cu o reducere semnificativă a proporției lor relative în țesutul nervos. Prin urmare, o creștere a biosintezei BDNF indusă de antrenamentul de forță (anaerobic) poate preveni sau încetini progresia acestor boli. Antrenamentul fizic de forță (anaerobic) nu numai că crește producția de BDNF în creier, ci și la periferie în mușchiul scheletic. Există percepția că antrenamentul de forță asigură în principal crearea de mai multă masă musculară, dar puțină atenție este acordată faptului că antrenamentul de forță remodelează în primul rând centrii nervoși de control. Factorii neurotrofici, cu efect inductiv, declanșează și mențin procesele de biosinteză nu numai în centrii nervoși, ci și în aparatul neuromuscular, asigurându-le astfel statutul morfofuncțional ridicat. O astfel de acțiune a neutrofinelor poate fi considerată adaptogenă, regenerative, determinând plasticitatea sistemului neuromuscular care asigură funcțiile locomotorii. Neurotrofinele modulează nu numai supraviețuirea și viabilitatea neuronilor senzoriali proprioceptivi și motoneuronilor, ci și dezvoltarea și diferențierea mioblastelor și fibrelor musculare [155]. Este semnificativ faptul că expresia genelor, biosinteza neurotrofinelor și a receptorilor acestora sunt îmbunătățite în timpul dezvoltării și diferențierii celulelor musculare, în special în stadiile incipiente ale dezvoltării individuale a organismului. Nu există nicio îndoială că producția adecvată de neurotrofine în aparatul neuromuscular asigură formarea și dezvoltarea acestuia la copii și adolescenți. Mai mult, procesele de regenerare, restaurare și reabilitare într-un organism matur sunt și ele determinate într-un anumit fel de activitatea neurotrofinelor [129]. Tulburările de alimentație reprezintă o problemă critică de sănătate publică globală. Dintre aceste tulburări, principalele sunt: malnutriția; supraalimentarea; obezitatea și bolile neinvazive legate de alimentație. În rândul școlarilor de diferite categorii de vârstă din diferite țări dezvoltate, proporția copiilor, adolescenților și bărbaților tineri, de exemplu, cu obezitate variază de la 14 la 20%. Programele de stat, în primul rând, notează cheia, care determină importanța nutriției și combinarea acesteia cu activitatea fizică în instituțiile de învățământ. La scară globală funcționează Programul Alimentar Mondial care, în special,

prevede asigurarea obligatorie a unei alimentații echilibrate și adecvate populației de diferite categorii de vârstă. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și diverse alte organisme care determină politica de sănătate publică și educație necesită o reducere a includerii grăsimilor trans în dietă [1]. Adunarea OMS solicită statelor membre să pună în aplicare de urgenţă "Planul cuprinzător de nutriție a mamei, sugarului și copilului mic" și "Platforma globală de monitorizare a alimentaţiei" pentru a-și atinge obiectivele globale pentru întreaga populație umană de pe planetă. Proporția copiilor subdezvoltați este destul de mare la scară globală și, prin urmare, reprezintă o țintă principală. Prevenirea excesului de masa corporală și a obezității la copii și adolescenți este una dintre problemele numărul 1 de pe Planetă. 100 de țări membre OMS au convocat o Comisie care a elaborat o serie de recomandări menite să prevină obezitatea la copii și adolescenți. OMS depune eforturi pentru a monitoriza și analiza situația de pe Planetă pentru 6 obiective principale vizate. În multe țări cu venituri mici și medii, politica de sănătate publică vizează prevenirea cu orice preț a cazurilor de alimentație precară, sărăcită, pentru a preveni subdezvoltarea generației tinere, morbiditatea prematură a populației adulte, dizabilitățile și mortalitatea vârstnicilor. Refuzul unei politici țintite de „Nutriție sănătoasă" duce la consecințe negative grave asupra situației socio-economice din țară, capacității de muncă și capacității de apărare a populației acesteia. Inflamația hipotalamusului este unul dintre mecanismele de bază ale tulburărilor de reglare fiziologică normală a energiei homeostatice și a echilibrului plastic. O dietă cu un indice ridicat de carbohidrați și lipide este cel mai probabil principalul factor comportamental și ecologic, care are o contribuție semnificativă la dezvoltarea proceselor inflamatorii la nivelul hipotalamusului și la dezvoltarea unor consecințe severe asupra metabolismului energetic și plastic. Insuficienţa răspunsului neuronal la semnalele de *feedback* negative din patul circulator (leptina, insulină) în cazul acumulării ţesutului adipos excesiv, rezistența la leptina și rezistența la insulină agravează răspunsurile inflamatorii ale celulelor, tocmai din cauza excesului de grăsime viscerală. O consecință periculoasă a excesului de lipide tisulare care nu sunt potrivite pentru depozitarea lor este lipotoxicitatea. Acumularea de grăsime viscerală determină un efect lipotoxic asupra hipotalamusului, a cărui inflamație închide un cerc vicios, agravând perturbarea mecanismelor neuroendocrine de reglare a echilibrului metabolic. În cazul acumulării ţesutului adipos excesive hipotalamusul devine insensibil la leptină și insulină, ceea ce indică o deteriorare a reglării echilibrului energetic de către hipotalamus [123, 242, 297, 377].

### 1.3. Ritmicitatea circadiană a vegherii active și a somnului recuperator este o cerință strictă a activității individuale zilnice

Exista mai multe ipoteze cu privire la funcţia de refacere şi reparaţie a somnului. Una dintre ele sugerează că perioadele de somn sunt necesare pentru inducerea și întreținerea proceselor care asigură plasticitatea neuronală a centrilor de control ai sistemului nervos [448]. Capacitatea centrilor nervoși de a-și crește plasticitatea le permite să își îndeplinească funcțiile de control la un nivel nou, mai optimizat, prin remodelarea principalelor elemente ale formării lor structurale interne și creșterea capacității de adaptare la influențele stresante. Rolul somnului în creșterea plasticității neuronale poate avea mai multe fațete și poate include procesele de declanșare și menținere a exprimării genelor factorilor semnificativi funcțional, precum și reactivarea ansamblurilor neuronale în timpul somnului post-exercițiu [198, 337, 378]. Este important că privarea de somn, parțială sau totală, afectează implementarea proceselor de învățare şi formarea memoriei. Procesul de învățare depinde puternic de starea funcțională a structurilor hipocampale și de succesul potențării pe termen lung (LTP, LTP) în neuronii hipocampului. Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF), proteina de legare a fosforilării cAMP (CREB) și protein kinaza II dependentă de calciu-calmodulină (CAMKII) sunt modulatori cheie ai proceselor de învățare care depind de starea funcțională a hipocampului și de succesul pe termen lung de potențare în celulele sale [65, 304]. BDNF este implicat în asigurarea plasticității sinaptice prin: (1) reglarea ramificării și remodelării axonale, dendritice; (2) sinaptogeneza la terminalele axonale ramificate; (3) îmbunătățirea eficienței transmisiei sinaptice; (4) facilitarea maturării funcționale a sinapselor excitatorii și inhibitoriix [66, 303]. Învățare spațială sau învățare contextuală induce expresia ARNm BDNF în hipocamp. Hipocampul este implicat în asimilarea de noi informații. BDNF influențează biosinteza și fosforilarea sinapsinei I. Astfel, sinapsina I este un criteriu potrivit pentru evaluarea efectului BDNF asupra mecanismului de transmitere sinaptică. După privarea de somn sau stare de veghe forţată, expresia ARNm a BDNF, sinapsinei I și CREB este atenuată. Nivelul de ARNm BDNF din hipocamp se corelează pozitiv cu durata episoadelor de somn non-REM, cu proporția relativă a somnului non-REM și a somnului REM, precum și modificări ale duratei întregii perioade de somn. Modificările nivelului de ARNm BDNF se corelează negativ cu proporția relativă a stării de veghe. Nivelul ARNm al sinapsinei I, CREB se corelează semnificativ cu aceiași indicatori ai ciclului veghe-somn [87, 88, 143, 144, 182, 262, 349, 358, 365]. Gradul de biosinteză CREB este crescut după perioadele de trezire, comparativ cu perioadele de somn. Efectul de trezire asupra sistemului nervos central (privarea totală de somn pe termen scurt timp de 8 ore) duce la o creștere a nivelului de ARNm BDNF în neuronii anumitor zone ale cortexului cerebral. Trezirea selectivă

în decursul somnului REM timp de 6 ore suprimă biosinteza proteinei BDNF în cortexul cerebelos și în centrele trunchiului cerebral [138, 139, 281]. Privarea selectivă de somn REM este dăunătoare învățării și memoriei spațiale. Aceste consecințe nefavorabile se bazează pe modificări ale nivelului de expresie genică a factorilor neurotrofici cheie în neuronii hipocampului [138, 174, 217, 309]. Ciclul obișnuit somn-veghe este cel mai evident model de 24 de ore al comportamentului omului, iar ciclul somn-veghe implică un set foarte complex de interacțiuni, care la rândul lor implică multe circuite neuronale, neurotransmițători și hormoni, dintre care nici unul nu este exclusiv pentru generarea somnului [142, 250, 299, 316]. Principalele structuri ale creierului și sistemele de neurotransmițători implicate în ciclul somn-veghe sunt prezentate în creier matur [116]. În stare de veghe, neuronii orexinergici (cunoscuți și sub denumirea de hipocretină) din hipotalamusul lateral proiectează și excită (+) diverse populații de neuroni, care promovează trezirea din creierul posterior și mezencefal, inclusiv neuronii monoaminergici (MA-ergici), care eliberează histamină [90], dopamină, norepinefrină și serotonină; neuroni colinergici din creierul posterior care eliberează acetilcolină; și un grup important de neuroni larg răspândiți care eliberează glutamat [76, 111, 132, 136, 444]. Activarea acută a axei stresului va contribui și la reglarea procesului somn-veghe, promovând trezirea și suprimând somnul. În timpul stării de veghe, neuronii MA-ergici proiectează (linia întreruptă) și inhibă nucleii preoptici ventrolaterali (VLPO). În timpul somnului, factorii circadieni și homeostatici de somn activează neuronii VLPO, care eliberează neurotransmițătorii acid gamma-aminobutiric (GABA) și galanină în terminalele lor [296]. Acești neuroni se declanșează în timpul somnului proporțional cu impulsul lor homeostatic. În timpul somnului REM, neuronii MA-ergici rămân inhibați, în timp ce neuronii colinergici (ACh-ergici) sunt activați. Neuronii REM-On se proiectează în măduva spinării și provoacă paralizie musculară (atonie) [292]. Mai mult, nivelul de pierdere a atoniei poate prezice dezvoltarea bolii Parkinson. Interacțiunile complexe asociate cu generarea somn-veghe sunt în condiții normale reglate de doi factori endogeni numiți proces homeostatic (Procesul S), care este îmbunătățit de starea de veghe și procesul circadian (Procesul C) [141]. Mecanismele care stau la baza unor astfel de modificări pervazive în expresia genelor în emisferele cerebrale nu sunt pe deplin înțelese [295]. Un alt aspect este că expresia genelor în neuronii corticali este indusă de acțiunea sistemelor neuromodulatoare, care au proiecții larg răspândite în formațiunile nervoase. Activitatea de descărcare a neuronilor în aceste sisteme modulatoare crește în starea de veghe și scade în starea de somn. Dimpotrivă, afectarea neurotoxică a sistemului neurotransmițător serotoninergic (5-HT-ergic) nu afectează în niciun fel expresia acestor gene. Cele mai cunoscute gene, a căror expresie scade după epuizarea rezervelor de norepinefrină (NE) de către neurotoxina DSP-4, pot

fi grupate în mai multe categorii funcționale. Aceste categorii includ genele factorilor, care reglează plasticitatea neuronală, transducția semnalului, metabolismul energetic și lipidic, precum și răspunsul celulelor la distres [119, 376]. Cursul ceasului biologic intern depinde strict de semnalele de periodicitate din mediul extern. Astfel de semnale erau numite „*zeitgeber*-ii" (din germanul „*zeitgeber*" – „*darea de timp*"). *Zeitgeber*-ii sunt indicatori fizici ai trecerii timpului și permit astfel ajustarea ceasului biologic intern sau, dimpotrivă, desincronizarea [342]. Regimul zilnic de lumină, factorii sociali, aportul alimentar, alternanța muncii și recreerea joacă rolul *zeitgeber*-ilor. Totuși, factorii sociali și alternanța muncii și recreerii sunt *zeitgeber*-ii relativ slabi în comparație cu lumina solară. Munca în ture de noapte este larg reprezentată în multe industrii, în special în cele în care se desfășoară un proces continuu de producție sau serviciu. Efectele adverse asupra corpului uman ale muncii în ture includ o astfel de deteriorare pe termen scurt, cum ar fi scăderea gradului de vigilență, calm și, ca urmare, eficiență insuficientă a muncii. Regimul de muncă și recreere este un factor al mediului și al activității individuale în acesta, care afectează mecanismele fundamentale ale reglării nervoase și neuroendocrine a activității somatice și autonome a organismului, în strictă concordanță cu bioritmul zilnic (cotidian) [72, 249, 420]. O schimbare bruscă de fază datorată activității crescute de muncă în întuneric în timpul schimburilor de noapte este supusă echilibrării și corectării lent și necesită mai multe cicluri repetitive, care stau la baza stării de tranziție a desincroniei circadiane. Consecințele sunt severe și conduc adesea la tulburări cardiovasculare și gastroenterologice, obezitate, diabet, infertilitate și unele forme de cancer [170, 307]. Reacțiile comportamentale și fiziologice ale corpului animal din modelul experimental sunt similare cu cele observate la lucrători și angajați în ture de noapte [347]. Perioada de 8 ore de activitate forțată în timpul fazei normale de repaus duce la o schimbare a ritmurilor circadiene ale expresiei genei *c-Fos*, modulează ritmul expresiei genei *PER1* în nucleul arcuat (ARC) și nucleul dorsomedial al hipotalamusului (DMH), separând acest sistem de sistemul suprachiasmatic și nucleii paraventriculari, care este strâns implicat în mecanismele de reglare a ritmului circadian. Femeile cu diferite ocupații, care lucrează în ture au, de asemenea, un risc potențial de cancer de sân [64, 118,147, 193, 196]. O creștere semnificativă a riscului de a dezvolta carcinogeneză a țesutului mamar este observată în rândul asistentelor medicale, care îndeplinesc atribuţii de serviciu în timpul nopții și de gărzi non-stop [350,351]. Expunerea la iluminare artificială în timpul lucrului sau în turele de noapte este considerată oficial un potențial cancerigen profesional pe baza scăderii nivelurilor de melatonină, atunci când acestea ar trebui să atingă maximul [367]. Printre principalele categorii profesionale se numără lucrătorii întreprinderilor din industria ușoară (textile şi încălțăminte), personalul medical, însoțitorii de bord, operatorii și dispecerii

transportului terestru, naval și aerian, precum și angajații centrelor de urgență, pompierii. Relații strânse între disfuncția circadiană și dezvoltarea cancerului uman, prognosticul și tratamentul au fost deja caracterizate anterior [172, 187, 374, 380]. Creșterea incidenței cancerului de sân la femeile expuse noaptea la lumină în timpul activităților de producție și de serviciu se datorează unui risc crescut de îmbolnăvire profesională. Corelația dintre activitățile profesionale pe timp de noapte și expunerea la iluminat artificial și gradul de risc de carcinogeneză la nivelul glandei mamare este cea mai evidentă la munca periodică extinsă în ture de noapte în timp de peste 20 de ani [159, 213, 284, 325, 354]. La prezentarea Rapoartelor IARC din 2019, numele acestui cancerigen a fost schimbat în „Munca în ture de noapte". Clarificarea despre natura nocturnă a muncii și a serviciului a subliniat semnificația de bază a perturbării ritmului circadian din cauza activității crescute în întuneric, ceea ce implică utilizarea sporită a luminii artificiale [213]. Iluminarea artificială exterioară folosită noaptea poate fi asociată cu degenerarea neoplazică a prostatei și a țesutului mamar, în special la tineri și la femeile aflate în premenopauză [69, 83, 169, 360]. Tulburări de ritm circadian somn-veghe și, în special, la modificări dăunătoare ale structurii și calității somnului contribuie la accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, sindrom metabolic și oncogeneză [116, 313]. Aceste sisteme complexe de reglare a expresiei genelor sunt strâns legate de procesele fiziologice cheie din corpul uman: ciclul somn-veghe [369]; neuroplasticitate; ritmuri epigenomice [286]; axele reglatoare neuroendocrine; ton vegetativ; imunitatea; circulația sângelui și activitatea cardiacă [120, 293]; activitatea microbiomului [8, 121, 418]; precum și procesele de îmbătrânire [255] și oncogeneză [135, 187, 197, 227, 229, 371, 374, 393]. Cronobiologia unui individ modulează metabolismul la nivel celular și tisular, determină preferințele individuale de nutrienți, iar aportul alimentar, la rândul său, influențează ritmurile circadiene printr-o serie de mecanisme dependente de disponibilitatea nutrienților și de starea oxidativă [257, 294, 348]. Oscilatorii circadieni periferici oferă feedback oscilatorului central prin indicatori de timp secundari endogeni (*zeitgeber*-ii), cum ar fi aportul alimentar, digestia și absorbția nutrienților, activitatea fizică zilnică și fluctuațiile temperaturii corpului [257, 256]. Teoria cronobiologică sugerează, că femeile care lucrează sau îndeplinesc sarcini oficiale în timpul nopții lor biologice prezintă un risc crescut de cancer [193, 246, 254].

### 1.4. Factorii de mediu – declanșatori ai remodelării adaptative a sistemelor organismului sau potențiali dăunători în caz de suprasolicitări

Supraantrenarea (suprasolicitarea) induce o îngustare a limitelor de adaptabilitate și protecție datorită dezvoltării oboselii la nivelul structurilor de reglare nervoase centrale. În mod obiectiv, consecințele oboselii centrale permit utilizarea, de exemplu, a electroencefalografiei și

a analizei spectrale ulterioare a acesteia, așa-numitele potențiale DC (unde-*omega*). Analiza undelor-*omega* pentru evaluarea oboselii centrale a fost propusă deja în anii 1930 ai secolului trecut, dar este puțin mediatizată în presa mondială. Într-adevăr, amplitudinea normală integrată a undelor-*omega* variază de la 0 la 46 miliVolți, ceea ce reflectă activitatea suficientă a sistemelor de activare a trezirii creierului. O astfel de activitate EEG (în „zona verde") indică faptul că performanța antrenamentului fizic sau mintal este favorabilă și poate fi continuată. O scădere a amplitudinii sub „zero" (<0 miliVolt, în „zonă portocalie sau roșie") reflectă oboseala nervoasă centrală din diverse motive: suprasolicitare informațională sau emoțională, supraantrenament fizic, precum și natura nutriției și administrarea medicamentelor. Pragul anaerob este, de asemenea, denumit pragul lactat, deoarece reflectă punctul critic în care nivelul de acid lactic crește în sânge [84, 124,134,174, 183, 184, 215, 375]. Pentru a facilita o ridicare a pragului anaerob, se recomanda aşa numita "Munca pe intervale intermitentă". Un echilibru optimizat se manifestă ca un nivel de lactat din sânge bine reglat, poate fi determinat cu ușurință, datorită ingineriei biomedicale moderne. Monitorizare (*screening*-ul) repetată periodic face posibilă urmărirea evoluției proceselor adaptative declanșate de antrenamentul aplicat, pentru a corecta programul individual de adaptare [55]. Efectuând sistematic complexe de diverse antrenamente în cadrul Programului individual de adaptare (PIA), un individ dobândește experiență în recunoașterea propriei supraantrenări ca și primele semne ale ei și îngustarea limitelor de adaptare. Supraantrenamentul induce, de asemenea, pierderea motivaţiei şi poftei de mâncare. Transformările morfologice din periferie se caracterizează printr-o creștere a numărului de leziuni la nivelul fibrelor musculare, ligamentelor, tendoanelor și articulațiilor. O condiție prealabilă pentru prevenirea sindromului de supraantrenament este includerea unor perioade de recreere adecvată în programul individual de adaptare, adică în alternarea corespunzătoare a antrenamentului și relaxării. Regimul zilnic de muncă și odihnă (recreere) trebuie aliniat cu ceasul biologic intern individual. Toți acești centri nervoși reglatori și neuroendocrini sunt ținte ale influențelor stresante din mediul extern, precum și a hormonilor de stres din mediul intern. Hipocampul joacă un rol-cheie de coordonare în furnizarea de mecanisme de adaptare, învățare, formare a memoriei și experiență acumulată. Aşadar, receptorii pentru factorul de creștere asemănător insulinei I (IGF-I) și insulină se află în hipocamp. Neuronii hipocampali răspund la insulina circulantă pentru o coordonare foarte precisă a eliberării moleculelor transportoare de glucoză către membranele celulare [171, 175, 231, 301, 441]. Procesele adaptative din organism, declanșate de factori perturbatori ai mediului sau mediului intern, predomină în faza de rezistență a reacției de stres și se desfășoară, în primul rând, la nivelul sistemelor de reglare. Teoria sindromului general de adaptare evidențiază mecanismele de reglare bazate pe procese

neuroendocrine. S-a constatat că insuficiența influenței ascendente CRH-ergice asupra părților superioare ale creierului contribuie la dezvoltarea unui astfel de sindrom neurodegenerativ precum boala Alzheimer. În centrul urmei structurale sistemice, formată la nivelul centrelor de control ale creierului în dinamica sindromului general de adaptare, se consolidează (fixează) conexiunile nervoase nou formate. Consolidarea noilor conexiuni nervoase este asigurată în primul rând de plasticitatea sinaptică. Plasticitatea sinaptică este înțeleasă ca un număr de transformări structurale și funcționale care caracterizează potențarea pe termen lung (LTP) [11, 12, 439]. Factorii neurotorfici sunt implicați în mecanismele de reglare a sindromului general de adaptare care acționează la nivelul centrelor de control ale cortexului cerebral, hipocampusului, amigdalei, talamusului și hipotalamusului. Rolul BDNF și al receptorilor săi TrkB este considerat dovedit în procesele de asigurare a plasticității sinaptice în timpul învățării și formării memoriei [151, 230]. Cauzează îngrijorare faptul că sindromul post-traumatic, precum și distres de diferite naturi, pot iniția polimorfismul Val66Met (valină-66-metionină) în molecula BDNF. Investigarea mecanismelor de inițiere a polimorfismului cu un singur nucleotid, de exemplu, în cazul sindromului post-traumatic asociat cu distresul psihoemoțional, are o importanță excepțională pentru identificarea potențialilor factori de risc pentru apariția patologiei, dezvăluirea mecanismelor patogenezei și oprirea bolii. Mediul ambiant al unui organism viu poate transmite o influență puternică asupra activităţii vitale şi funcţionalităţii sistemelor sale. Modul în care mediile diferite influențează activitatea şi funcţionalitatea este studiat parțial în domeniul cercetării stresului. Răspunsul la acțiunea factorilor perturbatori sau a stimulilor din complexele diferitelor exerciții din organism dezvoltă „Sindromul de adaptare generală”. Antrenamentul de forță (anaerobic) induce o cascadă complexă de procese adaptative care se desfășoară la nivel molecular și celular. Una dintre neurotrofinele cheie, BDNF, se pare că stă la baza proceselor moleculare centrale și periferice care asigură plastic, metabolismul energetic și, în general, homeostazia [129, 170]. Experții definesc neuroplasticitatea ca fiind capacitatea elementelor celulare ale sistemului nervos central de a se adapta cu succes la condițiile de mediu în schimbare, de a rezista la deteriorare și de a capta noi informații prin modificarea conexiunilor nervoase și a funcțiilor acestora. Neurotrofinele susțin neuroplasticitatea dependentă de activitate, acționând prin căi de semnalizare asupra neuronilor, determinându-i să supraviețuiască, să se diferențieze și să crească. De aceea, neurotrofinele au atras atenția atât de mare a cercetătorilor care urmăresc un obiectiv principal: găsirea de noi modalități de tratare și prevenire a unor astfel de procese neurodegenerative nedorite, precum și a tulburărilor metabolice. Efectul neurotrofinelor asupra plasticității sinaptice este asigurat de elementele metabolismului energetic. În timp ce la periferie neurotrofinele sunt implicate în procesele

metabolice, crescând nivelul de oxidare a lipidelor în mușchii scheletici prin protein-kinaza activată de adenozin monofosfat (AMPK). Oamenii care își îndeplinesc sarcinile militare sunt adesea expuși factorilor de mediu extremi și forțați să se adapteze la aceștia. De exemplu, stresul termic, care apare la îndeplinirea sarcinilor profesionale în condiții de temperatură extremă și umiditate ambientală, este o problemă acută constantă pentru personalul militar [328]. Consecințele periculoase ale adaptării termice incomplete sau inadecvate pot deveni, în general, fatale în caz de insolație și o încălcare critică a funcțiilor fiziologice. Așadar, pentru a asigura succesul în operațiunile militare și pentru a menține funcţionalitatea personalului militar, este necesară dezvoltarea unei metode de creștere a performanței mintale şi fizice a acestora prin extinderea limitelor de neuroplasicitate şi adaptare la căldură sau frig [128, 146]. Insolația sau șocul termic apare din cauza incapacității corpului de a disipa căldura în exces, adică pierderea de căldură. Actualmente, în special în armată, efectele nocive ale insolației sunt mai ușor de prevenit decât de tratat. Există un așa-numit efect termic al alimentelor (TEF), care include toată energia care este consumată în procesul de ingerare a alimentelor, absorbția acestora, metabolismul și rezervarea nutrienților din alimentele consumate. Compoziția macronutrienților din dietă determină efectul termic al alimentelor, ce reprezintă aproximativ 10% din totalul consumului zilnic de energie (TDEE). La indivizii cu aport energetic limitat, termogeneza non-exercițială (componenta NEAT) este redusă și poate rămâne suprimată pentru careva timp după ce apare tranziția la o dietă nerestricționată. Adaptarea fiziologică și abilitățile energetice ale organismului, în limitele lor critice, determină lărgimea gamei de condiții optime de mediu pentru activitatea sa de viață. O astfel de condiționalitate poate fi descrisă sub forma așa-numitei „curbe de performanță”, a cărei formă este interpretată în contextul mecanismelor fiziologice adaptative la nivel organismal și celular. O serie de factori de mediu asociați cu activitatea individuală zilnică și stilul de viață occidental, caracterizat prin utilizarea unei diete bogate în calorii, hipokinezie în combinație cu stresul psiho-emoțional, contribuie împreună la un dezechilibru. Miokinele (citokinele derivate din celulele musculare) ar putea să aibă un efect antiinflamator și să stimuleze modificările adaptative ale metabolismului tisular. „*Adaptogen*” este un termen care, conform definiției lui Nikolai Vasilyevich Lazarev, poate fi aplicat plantelor care exercită o acțiune care vizează „creșterea rezistenței nespecifice a organismului, a adaptabilității acestuia și a rezistenței la stres”. Una dintre aceste plante este *Eleutherococcus senticosus*, ai cărui rizomi conțin glicozide (eleuterozidă B – siringină; eleuterozidă AM; fridilină și izofraxidină). Rhodiola rosea („rădăcina de aur”, *Rhodíola rósea*) este cunoscută pentru proprietățile sale de inhibare a creșterii și dezvoltării celulelor canceroase. În plus, ideea de utilizare a medicamentelor eficiente care ar putea îmbunătăți activitatea cognitivă și fizică a

unei persoane a fost dezvoltată în timpul celui de-al Doilea Război Mondial pentru a fi utilizate de piloți și echipajele submarine [308]. Primele publicații ale rezultatelor unui studiu al proprietăților stimulatoare și tonice ale unui extract din planta *Schisandra chinensis* au apărut în reviste militare publicate în Uniunea Sovietică. V.K. Arseniev a scris despre importanța „rădăcinii magice a vieții" pentru viața populației din China, Coreea și Regiunii Ussuriysk a Rusiei, i.e. ginseng (*Panax ginseng*). În anii 1950-60, s-a continuat dezvoltarea ideilor privind utilizarea preparatelor adaptogene din plante pentru a crește productivitatea muncii și capacitatea de a supraviețui în condiții extreme stresogene ale mediului ambiant. Autorul conceptului adaptogen, care demonstrează posibilitatea utilizării anumitor compuși chimici de origine vegetală pentru „creșterea rezistenței nespecifice a organismului la stres", este considerat toxicologul Nikolai Vasilyevich Lazarev, care l-a formulat în 1947. Conceptul adaptogen se bazează şi pe teoria lui Hans Selye a „*Sindromului general de adaptare*". Studiul plantelor care au un efect adaptogen a devenit un domeniu independent al științelor biomedicale. I.I. Brekhman, N.V. Dardymov și N.K. Fruentov, continuând să dezvolte ideile N.V. Lazarev, au proclamat că „adaptogenii sunt agenți siguri care cresc în mod nespecific rezistența la factorii nocivi din punct de vedere fizic, chimic, biologic și psihic (stresori), oferind un efect de normalizare indiferent de starea patologică". Adaptogenii în combinație cu antrenamentele fac posibilă o mai bună adaptare la sarcini grele în timpul pregătirii și participării la Jocurile Olimpice, în cursul formării deprinderilor militare și al zborului în spațiu, precum și la activitățile zilnice de muncă [428]. Acțiunea adaptogenă are ca scop nu blocarea răspunsului la stres, ci atenuarea acestuia pentru a preveni epuizarea aparatului secretor neuroendocrin al hipotalamusului şi endocrin al glandelor suprarenale. În sport se folosesc suplimentele, creatina, glutamatul și alți agenți ergogeni, care asigura obținerea unui rezultat sportiv mai mare. Adaptogenii în combinație cu antrenamentul fizic produc, printre altele, modularea centrelor de control care coordonează cursul răspunsului la stres. Efectul adaptogen se caracterizează și prin prezența unei cantități suficiente de antioxidanți. Metabolismul plastic ar trebui să asigure remodelarea cu succes a structurii și funcției, care stau la baza adaptării, potrivit F.Z. Meerson: formarea unei urme structurale sistemice adaptative. Menținerea unui nivel suficient de testosteron în organism este un moment cheie pentru dezvoltarea țesutului muscular și implementarea proceselor reparatorii în dinamica sarcinilor pe corp. Suferința fizică și psihică suprimă producția acestui hormon, îi slăbește efectul și, în general, suprimă funcționarea sistemului reproducător, precum și a sistemului imunitar (efect imunosupresor). Adaptogenii au un efect protector asupra mecanismelor de biosinteză a testosteronului, facilitând adaptarea la condiții stresante. Într-o combinație sinergică cu diferite exerciții fizice, adaptogenii își arată cel

mai bun efect asupra dezvoltării calităților de rezistență, forță și viteză, coordonarea abilităților senzoriale și motorii și concentrarea atenției. Efectul adaptogenilor, care asigură o creștere a capacităților fizice ale organismului, a fost dovedit în studiul extractelor din următoarele specii de plante: *Rhodiola rosea; Eleutherococcus senticosus; Schizandra chinensis; Panax ginseng*. Există și alte specii de plante care pot fi, de asemenea, atribuite subgrupului de adaptogeni: *Rubus coreanus; Pseudosasa japónica; Chines bamboo; Anoectochilus formosanus; Camellia sinensis; Allium sativum*. Extracte din aceste plante, cum ar fi erkang ("*erkang"*), au un efect care vizează creșterea rezistenței mintale, a gradului de concentrare a atenției și a dezvoltării fizice [201]. Combinarea antrenamentului fizic și mintal (intelectual) cu consumarea adaptogenilor contribuie la obținerea de rezultate înalte, atât în sport, cât și în munca de zi cu zi, precum și în procesul de învățare. Este important ca mecanismul de acțiune al adaptogenilor să difere de mecanismul efectului pe care îl au diferite tipuri de stimulente, de exemplu, amfetaminele. Deci, cu utilizarea stimulentelor, un salt în creșterea performanței fizice la caii de curse este însoțit de căderea ulterioară a acestuia și de dezvoltarea oboselii. Întrucât, o combinație de exerciții fizice cu utilizarea adatogenilor (*Rhodiola rosea*, *Eleutherococcus senticosus* sau *Acathopanax*) determină o capacitate de lucru constantă bună, iar performanța fizică medie maximă nu este însoțită de minimul acesteia. I.I. Brekhman și N.V. Dardymov în anii 1960 a susținut că utilizarea adaptogenilor în combinație cu exercițiul crește rezistența fizică și mintală, rezistența la forță, rezistența la stresare și reduce oboseala pe fundalul unei concentrări și precizie îmbunătățite [185]. Pentru a crește productivitatea biosintezei ATP, sursele alternative de energie sunt incluse în lucrare. Distresul excesiv induce o creștere a peroxidării lipidelor (sistemul LPO) și formarea de radicali liberi în țesuturile active; prin urmare, un mecanism adaptogen, protector oferă și un efect antioxidant. Extractul de viță de vie de magnolie chinezească (*Schisandra chinensis*) poate produce un efect antioxidant puternic. În lucrările sale A.G. Panossian și G. Wikman, folosind extracte de *Rhodiola rosea, Eleutherococcus senticosus, Schisandra chinensis* și *Panax ginseng*, au încercat să studieze efectul adaptogen al acestora asupra performanței fizice. Se produce un efect adaptogen pronunțat al medicamentelor în combinație cu antrenamentul, și anume asupra metabolismului energetic și plastic în grupele musculare active ale sistemului musculo-scheletic [128]. Animalele de laborator aflate sub influența adaptogenului arată capacitatea de a rămâne active mai mult timp în timpul testului de înot fără semne de oboseală. Extractul de rădăcină de *Eleutherococcus senticosus* prezintă, de asemenea, capacitatea de a oferi o durată crescută de înot la animalele de laborator (șobolani). Unii cercetători au studiat separat efectul adaptogen al componentei active a salidrozidei (2 (hidroxifenil) etil beta-D-glucopiranozid) extract de

*Rhodiola rosea*. Acest ingredient activ este cunoscut a fi un agent protector al eritrocitelor împotriva stresului oxidativ. Efectul adaptogen al salidrozidei din extractul de *Rhodiola rosea* se manifestă ca o creștere a rezistenței la stres și o întârziere a apariției oboselii. Chiar și o singură doză de extract de *Rhodiola rosea* la animalele de laborator (șobolani) este capabilă să producă efecte stimulatoare, antidepresive și anxiolitice [258]. Efectul antiinflamator al adaptogenilor, manifestat pe un fundal de protecție împotriva stresului se observă atunci când se efectuează antrenamentul de forță (anaerobic), iar efectul adaptogen are ca scop prevenirea deteriorarii și repararea țesutului muscular și scăderea nivelului de creatinina kinazei [459]. Extractul de Chaga conține multe minerale și o enzimă – superoxid dismutază (SOD), datorită căreia are un efect antioxidant puternic. Prezența unor astfel de substanțe biologic active în extractul de chaga determină efectul protector care protejează molecula de ADN de deteriorarea oxidativă. Compuşi activi din plantele adaptogene au un efect puternic asupra expresiei genelor care codifică neurohormonii care modulează procesele de neuroprotecție a reacțiilor vitale și homeostatice. Substanţele bioactive adaptogene de origine vegetală afectează reglarea a 88 din cele 3516 gene care asigură activitatea căilor de semnalizare adaptivă ca răspuns la factorii de stres. Plantele adaptogene ca și melatonina activează căile de semnalizare adaptive și reglează expresia genelor: UCN, GNRH1, TLR9, GP1BA, PLXNA4, CHRM4, GPR19, VIPR2, RORA, STAT5A, ZFPM2, ZNF396, FLT1, MAPK10, MERTK, PRKCH. Una dintre aceste plante este *Rhodiola rosea* („rădăcina de aur") cunoscută pentru proprietățile sale de a inhiba creșterea și dezvoltarea celulelor canceroase. În total, peste 70 de specii de plante sunt descrise ca adaptogene. Cu toate acestea, nu este încă clar care mecanisme moleculare oferă efectele lor de vindecare și adaptogene asupra organismului. Efectul tonic al *Panax ginseng* a fost descris în antichitate în secolul I î.Hr. în China. *Panax ginseng* a fost folosit în China de 2000 de ani pentru a îmbunătăți *qi*-ul și vitalitatea. Cel mai standardizat extract din *Panax ginseng* este G115, care conține 4% ginsenozidă. Până în prezent, efectul adaptogen al extractului de *Panax ginseng* nu a fost investigat în cercetările științifice de bază efectuate la om. La animalele de laborator (șoareci), s-a constatat că efectul adaptogen al *Panax ginseng* (preparatul G115) este asociat cu o creștere a densității rețelei capilare și cu dezvoltarea aparatului mitocondrial în mușchii scheletici activi. Activitatea funcțională a glandei tiroide și producția de triiodotironină, tetraiodotironină sunt induse atunci când se utilizează un extract din corpul vegetal Ashwagandha (*Withania somnifera*). În plus, extractul oferă modificări favorabile în activitatea contractilă a mușchilor inimii și normalizarea nivelului de colesterol, precum și menținerea fertilității și a activității reproductive, a hematopoiezei și a stării funcționale a sistemului imunitar, reducând pregătirea convulsivă și manifestarea convulsiilor. Acest spectru larg de acțiune este completat de faptul că

extractul din Ashwagandha promovează vindecarea rănilor, ameliorând durerile de spate și paralizia unilaterală (hemiplegie). S-a putut găsi o corelație pozitivă și negativă între timpul petrecut în poziție sau timpul petrecut în șezut și intensitatea activității fizice efectuate, pe de o parte; și riscul de mortalitate în rândul supraviețuitorilor cancerului de colon rectal, pe de altă parte. Programul de antrenamente induce o varietate de transformări adaptive în transcriptom și proteomul mușchilor scheletici și cardiaci. Ca urmare a unor astfel de transformări, se modifică structura și funcțiile celulelor musculare somatice și ale cardiomicitelor [323, 341].

### 1.5. Alimentaţia ecologică ca o modalitate de a furniza materiale de construcție de calitate pentru mecanismele de neuroprotecție și neuroreabilitare

Termenul "pesticide" cuprinde o mare varietate de compuși, incluzând insecticide, fungicide, erbicide, rodenticide, moluscicide, nematicide, regulatori de creștere a plantelor și altele. În țările din prima lume, s-a observat că o dietă care conține fructe și legume proaspete depășește cu mult riscurile potențiale ale consumului de reziduuri foarte scăzute de pesticide din cultură. Un număr tot mai mare de dovezi arată, că consumul regulat de fructe și legume reduce riscul multor tipuri de cancer, hipertensiune arterială, boli de inimă, diabet, accident vascular cerebral și alte boli cronice. Lewis şi colab. au pus în dezbatere beneficiile nutriționale ale merelor și afinelor în dieta SUA și au concluzionat, că concentrațiile lor mari de antioxidanți acționează ca agenți de protecție împotriva cancerului și a bolilor de inimă. Lewis a atribuit dublarea producției de afine sălbatice și creșterea ulterioară a consumului în principal a utilizării erbicidelor care au îmbunătățit controlul buruienilor [402]. Grupurile cu risc ridicat expuse la pesticide includ lucrătorii, formulatorii, pulverizatoarele, mixerele, încărcătorul și muncitorii agricoli. În timpul producției și formulării, probabilitatea apariției pericolelor poate fi mai mare, deoarece procesele utilizate sunt nesigure. Într-un cadru industrial, lucrătorii sunt expuși unui risc crescut deoarece lucrează cu o varietate de substanțe chimice toxice, inclusiv pesticide, materii prime, solvenți toxici și purtători inerți. Studiile au manifestat că peste 90% din probele de apă și pește din toate cursurile de apă au conținut unul sau mai multe pesticide. Pesticidele au fost găsite în toate probele din râurile mari cu influențe mixte de utilizare a terenurilor agricole și urbane și în 99 la sută din probele din râurile urbane [356]. Poluarea apelor subterane cu pesticide este o problemă de nivel mondial. Potrivit USGS, în apele subterane au fost găsite cel puțin 143 de pesticide diferite și 21 de produse de transformare, inclusiv pesticide din toate clasele chimice majore. Efectele expunerii la pesticide din mediu asupra unei game de afecțiuni neuropsihiatrice pun în dezbateri mecanismele patologice care stau la baza lor. Raportul de risc pentru dezvoltarea bolii Alzheimer a fost puțin mai mare pentru expunerea la pesticide

organofosfate (OP) (HR = 1,53, 95% CI, 1,05–2,23) decât la organocloruraţi (OCl) (HR = 1,49, 95% CI, 0,99–2,24), după ajustarea pentru unele variabile, inclusiv genotipul Apolipoproteinei E (ApoE) [142]. În mod similar, un studiu caz-control recent a observat o creștere de 3,8 ori a metabolitului OCl DDE în serul pacienților cu AD (n = 79) în comparație cu participanții martori (n = 86).

### 1.6. Integrarea senzorio-motorie și optimizarea biomecanicii mișcării – factori determinanți pentru o activitate individuală zilnică productivă

Capacitatea unui organism de a se adapta la condițiile de mediu în schimbare oferă o varietate de forme și funcții ale sistemelor biologice observate în Natura vie și este, de asemenea, cheia pentru păstrarea biodiversității ecosistemelor. Mai mult, limitele de distribuție a reprezentanților speciilor în ecosistem și răspunsurile acestora la schimbările climatice depind de flexibilitatea remodelării adaptative a activității fiziologice a organismului în dinamica fluctuațiilor condițiilor de mediu de la optime la extreme [140]. O astfel de explozie de activitate, cauzată de o combinație de antrenament fizic cu dietă, aduce o contribuție semnificativă la reglarea echilibrului metabolismului energetic și plastic, comportamentul alimentar (apetitul), Regimul de Muncă și Recreere. Proiecțiile senzoriale nervoase care urcă din țesutul adipos ajung la formațiunile trunchiului cerebral, nucleii hipotalamici, în special, celulele neurosecretoare ale nucleului paraventricular și regiunea preoptică a hipotalamusului [17]. Aceste proiecții formează probabil o buclă de *feedback* între elementele senzoriale ale țesutului adipos și centrele de reglare neuroendocrină a menținerii homeostaziei. Stimularea somatosenzorială modifică sensibilitatea țesuturilor și a centrilor nervoși la insulină asociată cu efectul asupra funcției endocrine a pancreasului [106]. Cu toate acestea, receptorii de insulină sunt prezenți în sistemul nervos periferic, iar semnalizarea insulinei stimulează creșterea neuriților și regenerarea neuronilor senzoriali. Modificările, variațiile dietelor utilizate la efectuarea exercițiilor fizice de forță aerobă și anaerobă afectează semnificativ starea metabolismului energetic și plastic, tendința de schimbare a profilului lipidic. În stadiul de rezistență, organismul are nevoie de un sprijin semnificativ, inclusiv de sprijin nutrițional sub forma unui aport optim de substrat energetic și de material de construcție pentru restructurarea plastică a structurilor implicate în formarea "Urmei structurale adaptative" [417, 489]. Dezvoltarea tehnologiei de neuromodulație oferă un efect din ce în ce mai direcționat asupra centrilor nervoși și livrarea agenților farmaceutici către structurile țintă. Diverse modele de impulsuri asigură stimularea sau suprimarea activității nervoase de reglare. Dezvoltarea tehnologiei de neuromodulație oferă un efect din ce în ce mai direcționat asupra centrilor nervoși și livrarea agenților farmaceutici către

structurile țintă. Elena Rozhkova [2021] a demonstrat că nanoparticulele servesc ca o sursă de lumină internă. Combinația multimodală a diverșilor factori naturali de mediu în tehnica de neuromodulație și imunomodulare produce un efect puternic asupra plasticității nervoase şi a mușchilor scheletici. Un stimul aversiv („neplăcut") poate fi, de asemenea, codificat de către neuronii DA-ergici printr-o pauză a impulsurilor lor tonice [148]. Stimulii aversivi din mediu, potențial capabili să provoace dezgust, modulează diferit activitatea sistemului DA-ergic în diferite zone ale creierului. Actele motorii în ciclul somn-veghe induc activitatea de descărcare corespunzătoare cu o anumită frecvență în neuronii DA-ergici. Acțiunea neuromodulatoare a neuronilor ACh-ergici din prosencefalul bazal este asigurată de proiecția lor directă în cortexul cerebral. Consecințele sunt severe și conduc adesea la tulburări cardiovasculare și gastroenterologice, obezitate, diabet, infertilitate și unele forme de cancer. Procesele de neurogeneză sunt asigurate de mecanisme care acționează cu participarea factorilor neurotrofici. Factorii neurotrofici sunt o familie de molecule care joacă un rol decisiv în mecanismele de asigurare a supraviețuirii și diferențierii neuronilor în timpul dezvoltării individuale, precum și menținerea plasticității neuronale şi sinaptice pe tot parcursul vieții [157]. Există o serie de mecanisme care sunt realizate cu participarea diferitelor molecule de semnalizare, cum ar fi neurotransmițătorii, diverse neuropeptide, factorii de creștere prin care neurogeneza este declanșată, reglată și contribuția acesteia la menținerea plasticității neuronale în cursul vieții individuale este furnizată [158]. Glicoproteina asociată mielinei (MAG) și proteina membranară Nogo-A, secretat de celulele neurogliale are efect neuroprotector. Creierul nou-născuților este cel mai vulnerabil și mai sensibil la influențele pozitive sau negative ale factorilor mediului ambiant, nu doar cei care nu au legătură cu alimentația (stresor de orice natură, lipsa suportului social) [277], dar și cele care au legătură directă cu alimentația. Transformările neuroplastice afectează tracturile cortico-spinale și corticobulbare, care proiectează unii axoni către nucleii puțului. Descoperirea acestor mecanisme se bazează pe studii fundamentale ale neuroplasticității și neurodegenerării neuronilor DA-ergici și este necesară urgent pentru prevenirea, tratamentul și reabilitarea în cazul bolii Parkinson. Fluxurile acestor semnale de sus fac posibilă coordonarea poziției echilibrate necesare a corpului în spațiu. Transformările neuroplastice din cerebel fac posibilă efectuarea de activități integrative și de procesare (prelucrare) atunci când se obţin informații multisenzoriale care vin în el prin diferite căi senzoriale ale analizatorilor vizuali și de sunet, de la proprioceptori (din piele, articulații, ligamente, tendoane, mușchi scheletici) şi din centrele nervoase superioare creierul [130, 385]. Riscul crescut de Alzheimer este inerent, în special, la subiecții obezi de vârstă mijlocie. Toate aceste mecanisme au un efect dăunător și anume asupra plasticității țesutului nervos și sunt implicate în neuropatologia bolii Alzheimer

[278]. Este necesară menținerea optimă a metabolismului celular în neuroni și neurogliocite şi pentru diferențierea celulară și consolidarea conexiunilor interneuronale. Prin corectarea naturii alimentaţiei în combinație cu activitatea cotidiană, este posibilă îmbunătățirea fiziologică a formării și dezvoltării structurale și funcționale a centrilor creierului și măduvei spinării. Pe exemplul țesuturilor creierului și măduvei spinării, este evident că centrii de reglare nervoasă sunt cei mai susceptibili la stimuli multisenzoriali în perioadele de dezvoltare intrauterină și postnatală timpurie. Având un grad scăzut de specificitate a funcțiilor în stadiile incipiente de dezvoltare, aceste formațiuni sunt capabile să se recupereze destul de bine după leziuni. În timp ce un grad ridicat de diferențiere structurală și funcțională este atins deja la vârsta adultă.

Așadar, declanșarea unei perioade critice sau sensibile în formare, dezvoltare sau reabilitare este marcată de o creștere pronunțată a nevoilor metabolice din cauza costurilor mari de energie și plasticitate. Pentru formarea și consolidarea capacității de comunicare a neuronilor câmpului CA1 ai hipocampului, este important să se asigure un suport metabolic adecvat pentru procesele de sinaptogeneză, care determină complexitatea ulterioară a rețelei dendritice [189, 289, 322, 326, 404, 425]. De exemplu, o perioadă de dendritogeneză rapidă în neuronii hipocampali este prefigurată de utilizarea sporită a energiei și a materialului plastic, declanșarea expresiei genei transportoare de fier, expresia genelor factorilor de creștere și formarea proprietăților lor bioelectrice. Principiile generale fundamentale ale unor astfel de mecanisme pentru dezvoltarea plasticității și dependența acesteia de furnizarea de nutrienți, oxigen și excreția metaboliților sunt probabil similare pentru alte zone ale creierului. O rată metabolică de bază ridicată formează o cerere semnificativă pentru livrarea la timp către țesuturile în curs de dezvoltare, în primul rând oxigen, glucoză, aminoacizi, fier, zinc etc. Furnizarea de nutrienți în anumite regiuni ale creierului, în special cele care au nevoie, depinde de momentul primirii substratului, de doza acestuia și de durata perioadei de livrare a acestuia către țesut. Deficiența nutrienților care susțin metabolismul fundamental și plasticitatea țesuturilor duce la disfuncția acută a țesuturilor. Lipsa aprovizionării cu zinc însoțește de obicei o slăbire a proceselor de biosinteză a proteinelor, ceea ce agravează și dezechilibrul metabolismului plastic. Este important ca, pe lângă efectele neurocognitive, neuromusculare, o deficiență în furnizarea de micronutrienți poate provoca patogeneza psihopatologiilor la subiecții maturi [203]. Deficiența de fier în aportul metabolic al creierului fetal și nou-născut este asociată cu o încălcare semnificativă a integrității conexiunilor neuronale, pe fondul unei expresii slăbite a genelor pentru factorii de plasticitate sinaptică (Profilin 1 și Profilin 2; Cofilin-1, BDNF și SDF-1) [91]. O dietă cu deficit de fier în stadiile incipiente de dezvoltare, influenţează volumetria hipocampusului [234, 394]. Ca o consecință a slăbirii din cauza deficienței de fier în nutriție a

expresiei genelor și a biosintezei factorilor proteici ai plasticității tisulare, și anume în hipocamp, la subiecții maturi, se constată tulburări ale memoriei spațiale în timpul trecerii labirintului [156]. Mai mult, deficiența de fier în dietă în perioada critică induce dereglarea permanentă a genelor de plasticitate sinaptică, inclusiv prin modificări epigenetice ale cromatinei. Intervențiile dietetice sunt inductori de mediu și modulatori eficienți ai formării și consolidării proprietăților plastice, în special a țesutului nervos. Complexul hipocampal este una dintre formațiunile extrem de sensibile ale creierului, care răspunde la factorii de mediu, activitatea individuală și dieta [1, 78]. Pentru asigurarea cu succes metabolică a acestor interacțiuni, contactul strâns cu rețelele vasculare sanguine locale este important. Acest contact cu patul circulator promovează livrarea de nutrienți și stimuli biochimici din mediul sistemic către mediul neurogen [168]. Cu toate acestea, restricția calorică a alimentelor provoacă stres moderat, care de fapt pare a fi benefic pentru plasticitatea țesuturilor. Legile Mecanicii au început să se aplice în cunoașterea activității locomotorii a animalelor și oamenilor. Prima analiză matematică tridimensională (3D) a biomecanicii mersului uman a fost realizată de Wilhelm Braüne și studentul său Otto Fischer în 1891. Mișcarea membrelor la mers sau alergare înainte este un pendul sub influența gravitației. Apoi mersul este un avans sau literalmente o cădere înainte, reținută de masa corpului aruncată pe membrul de susținere pe măsură ce se avansează. „Părintele Bioingineriei" Herrmann von Helmholtz (1821-1894) în timp ce era militar a abordat cunoașterea Biomecanicii corpului uman și a aprovizionării sale cu energie prin aplicarea pe scară largă și descoperirea legilor Termodinamicii și Electrodinamicii, opticii și acusticii. A fost construit un aparat de către Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne (de Boulogne, 1806-1875), care permite efectuarea stimulării neuromusculare și, de asemenea, el a dezvoltat și descris tehnica de utilizare a electrozilor pielii de suprafață. În 1861, în a doua ediție a cărții sale „Paraplégie Hypertrophique de l'enfance de cause cérébrale", Duchenne a descris un tânăr cu forma de distrofie musculară care îi poartă acum numele. Charles Darwin (1809-1892) a reprodus fotografiile obținute de G. Duchenne în cartea sa „The Expression of the Emotions in Man and Animals". Etapa modernă de dezvoltare a Biomecanicii este caracterizată prin aplicarea teoriei „Controlul mișcării pe mai multe niveluri", inclusiv a locomoției umane, elaborate de către Nikolai Alexandrovich Bernstein (1896-1966). Această teorie a pus bazele dezvoltării de noi principii în procesele de înțelegere a activității vitale a corpului uman. Conceptul lui N.A. Bernstein despre rezolvarea problemelor motorii a stat la baza activității mintale umane și a deschis calea studierii conștiinței la niveluri superioare, a locului și a rolului ei în activitatea locomotorie. Dezvăluirea mecanismelor de formare, structură și soluție a diferitelor sarcini motorii este, de asemenea, un merit la fel al lui N.A. Bernstein. Au fost formulate principalele prevederi teoretice ale ciberneticii corpului uman.

Conceptul şi ideea lui de a rezolva problemele motorii a stat la baza activității mintale umane. Teoriile lui N.A. Bernstein despre coordonarea mișcărilor, fără de care este imposibil să ne imaginăm Biomecanica modernă au fost scrise şi editate. În ultimele decenii, Ariel S. Vitenzon a efectuat studii unice despre Biomecanica și Neurofiziologia mersului tipic al pacienților cu diferite boli ale sistemului musculo-scheletic și ale sistemului nervos central [363, 364]. Pe baza acestor studii, s-a propus conceptul „Compensarea defectelor motorii și reglarea activității musculare în timpul mersului patologic". Alături de necesitatea vitală a exercițiului fizic, există și pericolul latent de transformări morfofuncționale stresante (maladaptative) în aparatul neuromuscular din cauza supraantrenamentului sau suprasolicitării. Poziția incorectă a corpului, postura proastă creează premise pentru dezvoltarea oboselii cronice, sindroame dureroase, transformări degenerative în celule și țesuturi și apoi patogeneza. Cifoza emergentă în coloana vertebrală este potențial capabilă să provoace demielinizarea fibrelor nervoase în principalele tracturi ascendente (senzoriale) și descendente (motorii) ale măduvei spinării [126, 384, 387]. Părintele fondator al Medicinei occupaţionale Bernardino Rammazzini (1633-1714) a susținut, că prevenţia este mult mai importantă decât terapia („O uncie de prevenţie echivalează cu o liră de tratament"). Lucrarea sa nemuritoare despre bolile profesionale „De Morbis Artificum Diatriba" („Bolile muncitorilor") a identificat pericolele pentru sănătate. Funcționalitatea la locul de muncă se află sub influența determinantă a factorilor de mediu ambiant în interacţiunea lor cu abilităţile mintale şi somatice individuale, precum și a naturii activităților educaționale, ocupaţionale (fizice sau intelectuale) [200]. Regimul de temperatură la locul de muncă din cauza schimbărilor climatice globale şi nivelului de siguranță pentru angajații cu un grad avansat de risc pentru sănătate sunt adesea ignorate atunci când se analizează dezvoltarea economică și, în special, eficacitatea activităților zilnice și productivitatea muncii [224]. Anumite țări ar putea pierde până la câteva procente din PIB-ul lor anual, ceea ce s-ar estima la câteva miliarde de dolari [297]. Importanța factorilor socio-demografici, ocupaţionali, morfofuncționali și psihologici pentru păstrarea sănătății fizice și mintale este în creştere în present [189]. Pentru dezvoltarea durabilă a unei țări industrializate este importantă nu numai dezvoltarea capacităților umane ci și interacțiunea armonioasă a factorului uman cu infrastructura de producție în curs de elaborare, de exemplu, cu robotica, care este aplicabilă și în tratamentul cu recuperare. Strategiile axate pe consolidarea potențialului resurselor umane creează bazele pentru inovarea economică și creșterea Capitalului Uman, care este crucială pentru încheierea de acorduri simbiotice, organizarea unei producții perfecte și, ca urmare, ascensiunea economiei naționale. Din punct de vedere educațional, pregătirea personalului angajabil și pregătit pentru apărare şi dezvoltarea Programelor de Cercetare și Dezvoltare. Există o relație strânsă între condițiile mediului ambiant

ocupațional și Performanța Economică cu Dezvoltarea Durabilă. Dacă pierderea procentuală a „orelor de lucru productive” reduce PIB-ul anual în toate țările, ele vor fi sumar substanțiale. Au fost depistate legăturile strânse dintre schimbările climatice, securitatea umană, sănătatea publică, riscuri și vulnerabilități în dezvoltarea economică [145, 200]. Organizația Internațională a Muncii (ILO) și Fundația Europeană pentru Îmbunătățirea Vieții și Muncii se străduiesc în mod constant să monitorizeze tendințele globale în schimbarea condițiilor de muncă și a furnizării de servicii. Regimul non-stop persistă în îndeplinirea atribuțiilor militare; asistența medicală; instituțiile militare medicale și de urgență; la lucrătorii şi angajaţii din transportul aerian, naval și terestru; pe platformele petroliere offshore și stațiile de explorare geologică; în industrii şi afaceri hoteliere etc. [177]. În timpul recreerii pe parcursul somnului, deși consumul energetic și procesele digestive sunt reduse, apar diferite alte procese importante, inclusiv regenerarea celulelor, eliminarea toxinelor, exprimarea citokinelor proinflamatorii, consolidarea memoriei și procesarea informațiilor de către creier. Răspândirea cancerului de sân în societatea umană are un impact socio-economic la scară globală în continuă creştere. Cu 1,67 milioane de cazuri raportate în 2012, este al doilea cel mai frecvent diagnosticat tip de cancer din Lume [96, 153]. În 1969, Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (IARC) a inițiat un program de evaluare a pericolului cancerigen al compușilor chimici pentru organismul uman, implicând publicarea de monografii evaluate critic în anumite domenii. Grupul de Lucru al Raportului Agenției Internaționale pentru Cercetare a Cancerului (IARC) a revizuit rezultatele studiilor privind cancerul la persoanele care îndeplinesc munci pe timp de noapte, inclusiv la cei cu zboruri transoceanice cu schimbarea bruscă a fuselor orare, precum și studii experimentale la animale de laborator expuse devierilor fazelor de ritm circadian lumină-întuneric și somn-veghe. Revizuirea efectuată de acest grup de lucru a fost prima ghidată de preambulul Raportului IARC şi reactualizat în continuare în 2019 în Programul pentru Ocuparea Forței de Muncă și Inovare Socială (EaSI) al Uniunii Europene. Pentru perioada 2021–2027, programul EaSI a devenit unul dintre structurile Fondului Social European Plus (FSE+).

Potrivit lui Mary Reilly (1961), Terapia Ocupațională poate fi considerată cea mai mare idee medicală a secolului al XX-lea. Terapeuții ocupaționali lucrează adesea cu pacienți și clienți care au probleme de sănătate mintală, dizabilități, consecințe ale rănilor și tulburări morfofuncționale ale sistemelor senzoriale și neuromusculare [95, 433]. Proporția masei musculare la subiecții sănătoși scade odată cu vârsta, ceea ce poate duce adesea la scăderea performanței fizice și la scăderea calității vieții. Este important ca la persoanele cu sarcopenie, concentrația de adipokine antiinflamatorii să fie redusă pe fondul nivelurilor crescute de adipokine proinflamatorii. Consecințele sunt agravate de faptul, că acumularea de țesut adipos

visceral și ectopic contribuie la progresia carcinogenezei, accelerând proliferarea și creșterea agresivității celulelor tumorale prin remodelarea micromediului canceros [463]. În Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare, este important să se țină cont de faptul că fluxul senzorial proprioceptiv este strict specializat și diferențiat, datorită distribuției semnalelor de-a lungul diferitelor căi somatosenzoriale ascendente. Prin urmare, neuronul „termic" nu răspunde la răcirea pielii sau la atingere, de exemplu, deoarece nu există încălzirea pielii. Modalitatea specifică a neuronilor somatosenzoriali este asigurată de receptorii somatosenzoriali specializați și de conexiunile interneuronale centrale în zonele de integrare a semnalului. Stimulii tactili care variază în timp produc senzații mai complexe, cum ar fi senzația de deplasare a unui obiect, fluturarea unui obiect (20 până la 50 Hz) sau vibrația lui (100 până la 300 Hz). Există un concept conform căruia carcinomul cu celulele Merkel se dezvoltă, anume din celulele Merkel. Acest fenomen extrem de nedorit a atras atenția multor cercetători. Carcinomul acesta este o formă rară, dar în curs de dezvoltare agresivă de cancer de piele, care este dificil de răspuns la diferite tipuri de tratament. Calea reflexogenă, declanșată de efectele de natură fizico-chimică asupra pielii, mușchilor, articulațiilor, tendoanelor, are o importanță decisivă pentru integrarea senzorio-motorie ulterioară. În studiile fundamentale s-a constatat, că chiar și un singur distres psihoemoțional acut inițiază un eșec în procesarea semnalizării senzoriale din mediu ambiant, slăbirea mecanismelor de integrare senzorio-motorie și, ca urmare, complicarea coordonării fine a actelor somatomotorii. Astfel de consecințe ale distresului psihoemoțional agravează realizarea mecanismelor de învățare și memorie. Acțiunea distresului psihoemoțional se regăsește la nivelul receptorilor de glutamat din zonele de contacte sinaptice dintre neuronii cortexului cerebelos. În rezultatul contactelor intercelulare şi neurotransmisiilor sunt remodelate în regiunile presinaptice și postsinaptice, care reprezintă expresia reală a neuroplasticității. În regiunea presinaptică, aceasta are loc la nivelul schimbului, eliberării și recaptării neurotransmițătorului, iar în regiunea postsinaptică – la nivelul receptorilor și canalelor ionice [74, 157, 188, 389]. Distresul psihoemoțional în decursul activităţii zilnice sporește expresia genelor GluR2 în celulele stelate ale cortexului cerebelos și în asociere cu prelungirea întârzierii curenților de ioni sinaptici. Contribuția mintală este în principal o componentă emoțională, cognitivă, intelectuală. Efectul mintal centrifugal se reflectă, desigur, nu numai asupra reacțiilor somatice, ci și asupra activității sistemului nervos autonom, reglării neuroendocrine și endocrine și a stării sistemului imunitar. Astfel de oportunități se deschid doar atunci când se folosesc metode sensibile, adecvate de evaluare calitativă și cantitativă a reacțiilor mintale și fizice. Fibromialgia este o dovadă clară a relației strânse dintre centrii nervoși superiori implicați în mecanismele distresului psihoemoțional și formațiunile somatice executive periferice. Mai mult, în 73-88% din cazuri,

reprezentantele femeilor suferă de fibromialgie pe fondul distresului emoțional. La persoanele care suferă de sindromul Parkinson, când coordonarea fină a mișcărilor precise este afectată, starea de distres psihoemoțional provoacă un mers tocat și amorțeală („îngheț"). Anxietatea și depresia au un efect similar asupra motilității somatice. Acest efect al stărilor mintale asupra motilității somatice se bazează pe așa-numitul bloc motor [269]. Anxietatea generalizată este adesea însoțită de creșterea tonusului muscular în anumite zone ale corpului, dar care nu provoacă hipersensibilitate. În această stare, desincronoza se manifestă între schimbările somatice și percepția lor individuală. Indivizii cu manifestări de anxietate reacţionează mai puţin labil şi flexibil la orice stimul şi semnale. Interacțiunile psihovegetative pe fondul distresului psihoemoțional se caracterizează prin manifestarea iritabilității și furiei (42%); oboseală (37%); pierderea interesului, motivației și energiei (35%); dureri de cap (32%); deteriorarea apetitului (17%); greutate în stomac (24%); slăbirea sau afectarea funcțiilor reproductive (11% din cazuri). Sindromul General de Adaptare (GAS) sau răspunsul la condiţiile stresogene ale mediului ambiant (factorii de mediu perturbatori), care reprezintă o stare funcțională şi este ancorată evolutiv în organism pentru a asigura coordonarea adecvată și optimă a interacțiunilor dintre două sisteme: un sistem integral al organismului și sistemul din mediul său. Relația strânsă dintre rezultatele procesării fluxului senzorial ascendent cu starea emoțională a individului poate fi dovedită printr-un exemplu precum Tulburarea procesării senzoriale (SPD) din copilărie. Se dovedește că acest sindrom, bazat pe disfuncția integrării senzoriale, este caracterizat de un răspuns emotional-comportamental [288, 382]. Crește semnificativ ponderea tulburărilor și patologiilor psihosomatice în rândul copiilor, adolescenților și tinerilor aflați în pregătire (formare) în diverse instituții de învățământ. Printre aceste tulburări se regăsesc cele morfofuncționale somatice și vegetative pronunțate [495]. Astfel de oportunități se deschid numai atunci când se folosesc metode sensibile, adecvate de evaluare calitativă și cantitativă a reacțiilor mintale, psihosomatice și psihovegetative. Datele de diagnostic ale tulburărilor psihosomatice la adolescenți indică faptul că simptomele caracteristice sunt mai des întâlnite la fete. O cascadă de reacții care remodelează plasticitatea țesuturilor într-un mod fiziologic natural poate fi declanșată de stimularea somatosenzorială cu stimuli fizici de diverse modalități. Stimularea reflexogenă este cea mai semnificativă atunci când este combinată cu plante medicinale, dietă adecvată, exerciții fizice și psihoterapie. Utilizarea practică a diferitelor stimulări reflexogene somatosenzoriale asigură acțiunea mecanismelor de reglare a echilibrului energetic, homeostaziei metabolice și mecanismelor antiinflamatorii. Producția de factori fiziologic activi (candidatul supresor tumoral 5, TUSC5 și sinucleina-γ), în funcție de gradul de manifestare a obezității, prezintă o co-expresie neobișnuit de mare în celulele adipoase

(adipocite) și neuronii senzoriali. Receptorii de insulină sunt prezenți în sistemul nervos periferic, iar semnalizarea insulinei stimulează creșterea neuriților și regenerarea neuronilor senzoriali. Procesele de îmbătrânire în neuronii diferitelor formațiuni cerebrale se caracterizează și prin agregarea și acumularea anumitor markeri celulari. Interesant este că boala Alzheimer însoțită de slăbirea memoriei, oboseală crescută, tulburări de vorbire, apatie emoțională crescută, tulburări de comportament, confuzie de gânduri [252, 260]. Compușii chimici, regăsiți în celulele nervoase și gliale ale centrilor nervoși, și însuși faptul sporirii biosintezei lor, sunt, în primul rând, interesanți pentru că sunt un indicator clar al cursului proceselor degenerative sau regenerative. Datorită acestui efect stimulativ asupra producției de hormon de creștere grelina este implicată în mecanismul de reglare a transformărilor plastice ale țesutului nervos, muscular, iar acest mecanism este realizat cu participarea centrilor neurosecretori ai hipotalamusului. Mecanismele compensatorii și adaptative au o anumită limită a rezervelor funcționale și, prin urmare, a starii de adaptare, de exemplu, la hipoxie cu stres excesiv și intens, şi poate fi înlocuită cu o etapă de epuizare, ducând la tulburări funcționale, metabolice și structurale pronunțate, până la cele ireversibile. Analiza ultrastructurii a făcut posibilă clasificarea neuronilor în funcție de natura modificărilor distructive ale acestora: 1) celule cu o citoplasmă ușoară, o scădere a numărului de organite, un nucleu deteriorat, distrugerea focală a citoplasmei; 2) celule cu osmofilie crescută a nucleului și a citoplasmei, care este însoțită de modificări în aproape toate componentele neuronului; 3) celule cu o creștere a numărului de lizozomi, ceea ce indică şi o creștere a activității catabolice. În celulele neurogliale, modificările distrofice pot fi de asemenea detectate utilizând analiza ultrastructurală. În astrocite, numărul de granule osmiofile întunecate de glicogen crește. Se constată o creștere a proliferării oligodenrocitelor, sporeşte și numărul de sateliți gliali. În celulele neurogliei satelit, sunt evidente modificări ale ultrastructurii mitocondriilor – ele sunt umflate și lipsite de criste; creşte şi dimensiunea lizozomilor și numărul de incluziuni lipidice. Hipoxia excesivă, care acționează pentru o lungă perioadă de timp, este cunoscută pentru a încetini procesele neuroregenerative [343]. Mișcările voluntare efectuate modulează producția de factori neurotrofici (neurotrofine) în formațiunile nervoase. Factorii neurotrofici, la rândul lor, activează modificări ale neuroplasticității. BDNF afectează procesele de eliberare a neurotransmițătorilor la nivelul terminalelor nervoase prin transmițătorul sinaptic – sinapsina I. Datorită efectului său benefic asupra centrilor nervoși, activitatea fizică permite menținerea unui nivel suficient de activitate cognitivă și motrică la persoanele în vârstă, promovează recuperarea cu succes după afectarea traumatică a formațiunilor nervoase și induce neurogeneza. Efectul activității fizice se datorează, în special, inducerii selective a producției de neurotrofine în anumiți centri ai creierului [320] și ai măduvei. Cu toate acestea, rămâne neclar

modul în care inducerea selectivă de efort a producției de neurotrofine modulează caracteristicile critice ale plasticității neuronale. S-a demonstrat că BDNF, livrat în zonele afectate ale măduvei spinării declanșează creșterea regenerativă a țesutului nervos și poate stimula activitatea contractilă a mușchilor scheletici. Aceste observații, împreună cu dovezile, că BDNF este un promotor puternic al excitabilității neuronale și transmisiei sinaptice sugerează, că BDNF este un efector cheie al neuroplasticității dependente de experiență. Acțiunea neurotrofinelor este mediată de receptori, care aparțin familiei tirozin-kinazei transmembranare (Trk). Pentru a media acțiunea BDNF se folosește traductorul de semnal primar, TrkB. Este posibil să se detecteze o corelație strânsă între gradul de creștere a nivelurilor de ARNm BDNF și distanța pe care o parcurge subiectul. Neurogeneza a fost înțeleasă ca un proces unic pentru perioadele prenatale și postnatale timpurii de dezvoltare. Procesul de neurogeneză este asigurat de mecanisme care funcționează cu participarea factorilor neurotrofici şi care sunt o familie de molecule cu un rol critic important în supraviețuirea și diferențierea neuronilor în timpul dezvoltării individuale, precum și în menținerea plasticității neuronale de-a lungul vieții. Timpul petrecut în poziție șezut/culcat în timpul stării de veghe se corelează pozitiv cu modificările gradului de oxidare a grăsimilor normalizate de masa slabă în compoziția corporală. Impactul negativ al factorilor de stres necontrolați în dinamica performanței muncii și activităților educaționale anulează somnul și, ca urmare, devine dăunător, îngustează limitele de adaptabilitate și crește riscul proceselor neurodegenerative. Cercetătorii norvegieni au furnizat dovezi suplimentare pentru efectul bullying-ului asupra severității crescute a insomniei în timp, fără efecte reciproce ale insomniei asupra riscului de agresiune [75, 125, 317, 318, 449]. Totuși, efectul tulburărilor cronice de somn poate apărea mai târziu, de exemplu, după o perioadă de cel puțin 6 luni. O descoperire în industria producției și utilizării dispozitivelor neuromodulatoare poate fi inspirată de situații respective [14, 162, 346]. Robert G. Heath a observant, că stimularea unor structuri specifice creierului profund oferă un efect analgezic puternic.

### 1.7. Inovații tehnologice pentru depistarea manifestărilor de oboseală psihică și fizică și optimizarea activității individuale zilnice

Vitalitatea și capacitatea de lucru a organismului uman și animal, bazată pe abilități suficient de bune pentru a menține o postură adecvată, a mișca corpul în spațiu, a efectua orice act motor productiv și coordonat este asigurată de aparatul neuromuscular. Aparatul neuromuscular și, ca urmare, activitatea motrică, insuficiența funcțională și tulburările reflexe senzorio-motorii, duc la patologii (atrofie, paralizie etc.) din cauza proceselor degenerative. Prin urmare, este nevoie urgentă de surse tehnice de diagnosticare a celor mai precoce manifestări ale

tulburărilor funcționale induse de procesele degenerative. Problema acută semnificativă din punct de vedere social și economic a păstrării și creșterii capacității de muncă a cetățenilor, creșterea productivității muncii și asigurarea competitivității produsului finit poate fi rezolvată într-un mod nepopular. Acest mod de rezolvare a problemei se caracterizează prin Bioinspirația producției și orice altă activitate umană cotidiană. Bioinspirația va aduce toate activitățile de producție umană într-o formă amiabilă și armonioasă cu mediul. Crearea de mijloace bioinspirate de mecanizare, automatizare și robotizare va oferi găsirea și extinderea limitelor adaptării umane în procesele de producție, servicii și activități educaționale, va crește nivelul de siguranță la locul de muncă și productivitatea ei. Bioinspirația diferă de biomimetism prin faptul, că biomimetismul urmărește să reproducă cu acuratețe desenele materialelor biologice. Cercetarea și dezvoltarea bioinspirată reprezintă o întoarcere la originile clasice ale științei bazată pe observarea funcțiilor uimitoare pe care le îndeplinesc organismele. Cea mai intrigantă funcție îndeplinită de obiectele vii este locomoția (deplasarea sau navigarea corpului în spațiu) și, bineînțeles, reglarea nervoasă, coordonarea, optimizarea metabolică biomecanică a întregii activități motorii a organismelor de origine animală [145]. Caracteristicile sunt destul de perfecte: limite largi de adaptare și neuroprotecție; optimizarea locomoției; alimentației; eficiența activității motorii și, în general, viabilitatea în mediul specific, eficiența, manevrabilitatea și adaptabilitatea ridicate. Dispozitivele de inginerie bioinspirate preprezintă un potențial de asigurare și adaptare a activităţii de muncă în mediu extremal al constructorilor hidrotehnici, scafandrilor și constructorilor de nave [344]. Progresul tehnicii de "Captare a mişcării" („Motion Capture") face posibilă studierea în detaliu, supunerea acesteia unei analize amănunțite și simularea la calculator a modelelor biomecanice ale diferitelor acte locomotorii din sistemele vii. Un studiu detaliat și modelarea computerizată 2D și 3D a biomecanicii locomoției umane stimulează dezvoltarea tehnologiei programelor de antrenament sportiv și de reabilitare. Tehnologiile informaționale, datorită îmbunătățirii *software*-ului modern, fac posibilă crearea unui model tridimensional din ce în ce mai realist al oricăror acte motorii, inclusiv expresii faciale în timp real. Modelele de Sisteme Biologice obținute deschid posibilități absolut noi în dezvoltarea programelor de corectare, optimizare și adaptare a activităților zilnice umane în funcție de condițiile de mediu în schimbare. Un astfel de progres este posibil în prezența sistemelor de biosenzori perfecți echipate cu detectoare artificiale (senzori) și dispozitive de acționare (centre de control a acțiunilor motorii). Astfel de sisteme de biosenzori joacă rolul principal în colectarea informațiilor despre mediu, procesarea acestora și generarea de semnale de comandă pentru corectarea sofisticată a acțiunilor în funcție de modificările poziției corpului în spațiu (când centrul de greutate se deplasează corpul cade sau se întoarce). Sistemele

biosenzoriale moderne sunt bioinspirate de activitatea reflexă proprioceptivă și de aparatul vestibular al sistemelor vii. Modelele biomecanice de proiectare a manevrabilității sporite la depășirea obstacolelor folosind un sistem de senzori (detectori) sunt utilizate nu numai în dezvoltarea dispozitivelor bioinspirate, ci și în îmbunătățirea programelor de reabilitare. Cele mai avansate modele până în prezent, create de centrul de cercetare și producție Boston Dynamic sau de Corporația germană „FESTO". FESTO lucrează împreună cu Institute, Universități și Companii de dezvoltare în programul "*Bionic Learning Network*". Produsele bioingineriei asigură extinderea limitelor de adaptare umană la sarcini crescute și prevenirea transformărilor neurodegenerative în structurile supuse suprasolicitarii care pot fi asigurate prin crearea unor modele de „*Mână de lucru*" („*Working Hand*") aplicabile în tehnologia de fabricație a manipulatoarelor care funcționează delicat și cu precizie microscopică. Sistemul de control al mișcării unui astfel de modelul „*Mână de lucru*" se bazează pe percepția și procesarea fluxurilor de semnal din electromiografia mușchilor mâinii umane. Tehnologiile pentru crearea fibrelor musculare artificiale fac posibilă modificarea semnificativă a aprovizionării cu energie și a performanței efectorilor și asigură dezvoltarea exoscheletelor, care sunt solicitate pentru activități de reabilitare. Utilizarea manipulatoarelor flexibile oferă oportunități mari atunci când lucrăm cu obiecte fragile de diferite forme. Optimizarea și eficiența unui anumit model bioinspirat artificial este cu atât mai mare cu cât ajungem la o înțelegere mai profundă a aparatului de operare viu al mișcării (locomoției) [149].

Aşadar, problemele de mediu agravate de natură globală, schimbările climatice, problemele sociale şi geopolitice pot fi rezolvate, inclusiv prin introducerea Bioinspirației și Biofiliei în toată activitatea creativă umană. Potențialul Bioinspirației și Biofiliei abia începe să se dezvolte pe calea creării de materiale din ce în ce mai armonioase, biocompatibile, dispozitive și tehnologii optimizate, productive, convenabile și consumatoare de energie, precum și proiecte de construcții civile și industrial, care vor schimba mediul.

### 1.8. Organizarea planificată a mediului de activitate zilnică a promotorului la locul de muncă, în instituția de învățământ și în timpul activităților de recreere și reabilitare

În 2009, Adunarea Generală a ONU a proclamat 22 aprilie Ziua Internațională a Pământului Mamă. Postulând că Planeta Pământ și ecosistemele sale sunt casa noastră comună, trebuie, prin urmare, să ne străduim să armonizăm cu Natura pentru a realiza un echilibru între nevoile economice, sociale și de mediu ale generațiilor prezente și viitoare. Armonizarea vieții comunității umane cu Natura asigură sustenabilitatea ecosistemelor şi societăţii. În Japonia, de exemplu, un program extins de cercetare a fost numit „*Programul de cercetare a armonizării cu*

*Natura"*, care a fost inițiat și implementat de Centrul pentru Studii de Biologie, de Mediu și Ecosisteme (NIES, Japonia). Cinci proiecte includ un astfel de program menit să asigure biodiversitatea, să înțeleagă mecanismele fundamentale ale interacțiunilor în ecosisteme și să descopere modalități inovatoare de conservare a acestora. Rezultatele programului sunt introduse în gestionarea ecosistemelor și a bazinelor hidrografice, tehnologii pentru conservarea speciilor rare de floră și faună, procesele de încheiere a acordurilor și îmbunătățirea legislației. Un alt program, implementat de Universitatea din Tokyo, creează o societate în armonie cu Natura și își propune să stăpânească puterea pădurilor din Japonia și nu numai. Secretarul general al ONU, António Guterres, a remarcat la un briefing la nivel înalt la Consiliul de Securitate că, fără o gestionare eficientă a resurselor noastre de apă, riscăm să exacerbăm disputele dintre comunități, sectoare și chiar să creștem tensiunile între națiuni. Apa ar trebui să rămână un motiv de cooperare, nu de conflict [205]. Resursele de apă trebuie alocate în mod echitabil și rațional. Problema asigurării accesului la apa potabilă există deja în multe regiuni ale planetei. În secolul XXI Conceptul de Securitate s-a transformat dintr-unul militarist în unul de mediu (ecologic), economic, social și politic. Degradarea mediului ambiant: poluarea atmosferei şi corpurilor de apă; apariţia ploilor acide; distrugerea spațiilor verzi și reducerea biodiversităţii reprezintă o amenințare imensă pentru mediu şi populaţie. Prevenirea răspândirii (pandemiei) etno-naționalismului, xenofobiei, discriminării rasiale și a oricărei alte discriminări, a războaielor ideologice, a provincialismului, a stratificării și polarizării comunității umane este principala sarcină a sectorului securității sociale. A apărut o nevoie urgentă de dezvoltare, diseminare și consolidare a unei culturi a siguranței în societate [200]. Procesul educațional din instituțiile de învățământ este un mijloc real și eficient de educare a membrilor viitoarei societăți. Orice formă de comportament al unui individ social este puternic influențată de mediul creat în timpul vieții cotidiene: în familie, școală, într-un colectiv sau grup de muncă, sau într-un loc public. Realizările moderne în domeniul cercetării și dezvoltării Științelor Vieții – Neurofiziologiea, Psihofiziologiea şi etc., demonstrează, că pentru îmbunătățirea sistemului educaţional și al formării profesionale sunt necesare mari eforturi inovatoare bazate, în primul rând, pe crearea unui mediu, care promovează funcționalitatea și adaptabilitatea mintală și fizică, ca şi dezvoltarea capacității de învățare, şi de lucru în echipă. Securitatea este esenţială în proiectele de creare a unui mediu educațional favorabil. Cu siguranţă, crearea unui mediu potrivit într-o instituție de învățământ este una dintre cele mai importante sarcini de formare, instruire și socializare a membrilor unei comunității sociale. Conceptul de "*Securitate Internaţională*" se aplică, în primul rând, la prevenirea răspândirii manifestărilor etno-naţismului, xenofobiei, discriminării rasiale și a oricăror alte discriminări, războaiele ideologice, informaţionale,

economice, cât şi provincialismul izolaţionist, stratificarea și polarizarea comunității umane este sarcina primordială a Securităţii şi Stabilităţii Internaţionale. Este semnificativ faptul, că există o corelație negativă între mediul favorabil dintr-o instituție de învățământ (școală primară, gimnaziu, liceu, facultate, universitate) și nivelul de agresivitate în societate. Cu cât mediul este mai sigur şi mai stabil, cu atât nivelul de agresivitate este mai scăzut. Perioadele critice în învățământ sunt pentru elevi între clasele 5-9 și clasele 10-11. Adolescenții merită o atenție deosebită datorită specificului psihofiziologic, neuroendocrin și morfologic ale perioadei de pre- şi pubertare. Sentimentul de securitate și sprijin absolut oferă elevului (studentului, cursantului) o performanță și o dezvoltare academică mai eficientă, deoarece statutul emoțional și productivitatea instruirii sunt foarte strâns legate între ele şi bazate pe procese fiziologice importante, cum ar fi neuroplasticitatea. Conceptul de „*Securitate Internațională*”, lansat de profesorul Barry Buzan, a fost recunoscut pe tot Mapamondul. Pentru a asigura o abordare științifică, Dr Barry Buzan a identificat 5 (cinci) sectoare de securitate: (1) securitate socială; (2) securitate politică; (3) securitate economică; (4) securitate militară; (5) securitate ecologică. Degradarea mediului (ecologică): poluarea atmosferei, a apelor, ploile acide, defrişarea şi degradarea spațiilor verzi și a biodiversităţii constituie o amenințare pentru mediu este nu mai puțin periculoasă decât una militară. Întregul influx multisenzorial care se transmite către centrii regulatori superiori ai creierului, în primul rând, suportă o prelucrare (*processing*-ul) informațională pentru prezența potențialelor “Amenintări” sau absența acestora, i.e. “Securitatea” existenței. Rezultatul procesării informației, semnalând prezența amenințărilor, induce interacțiuni neuronale în centrul strategic pentru formarea unei stări de anxietate şi frică în amigdală, care implică alte structuri cerebrale în mecanismul de răspuns urgent: cortexul prefrontal; girul cingular şi hipocampul [241]. Un mediu ambiant, care conține stimulenţi puternici amenințători poate contribui la apariţia traumelor psihologice, care, la rândul lor, induc mecanismul patogen al sindromului post-traumatic cu implicarea centrilor superiori ai creierului în lanţ. Traumatismul mintal sau sindromul post-traumatic declanșează o cascadă de modificări neuronale şi neuroendocrine, care se integrează pe axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală și pe sistemul simpatoadrenal, ce provoacă consecințe comportamentale, somatice și autonome interferate cu dezvoltarea normală a individului (activități educaționale și profesionale). O descoperire importantă a fost apariția pe scară largă în comunitatea umană a fenomenului „*Experiențe adverse din copilărie*”, care este de o importanță determinantă semnificativă pentru formarea unui „Mediu social sigur” și pentru succesul și eficacitatea procesului educațional și de dezvoltare individuală. Nivelurile crescute de anxietate interferează şi cu procesul educațional eficient și diminuiază trauma psihologică, atitudinile negative și pierderea motivației față de

procesul de autoeducaţie (autodidactică). Prima soluție simplă este crearea unui mediu pozitiv, emoțional armonios, de încredere, amiabil şi creativ într-o instituție de învățământ deoarece statutul emoțional este foarte strâns legat de întregul proces educaţional. Există o nevoie urgentă de a dezvolta, disemina și consolida o "Cultură a securităţii" în societate. O condiție prealabilă pentru un proces educațional productiv este socializarea sănătoasă, relațiile interpersonale și munca în echipă.

În general, conceptele de urbanism propuse în secolul al XX-lea pot fi împărțite în 2 mari grupuri: 1. Conceptul de urbanism continuu, bazat pe construirea unui "Oras Linear" (dezvoltat de Soria y Mato, Le Corbusier, C. Doxiadis, grupul NER etc.), este cel mai periculos pentru mediu prin dezmembrarea acestuia și prin efectul asupra peisajelor naturale, care rupe legăturile ecologice, privează ecosistemul de capacitatea de a se reproduce și de a menține Durabilitatea și Biodiversitatea; 2. Conceptele de urbanism discontinuu sunt caracterizate de o Structură „granulară" a urbanismului (exprimată în schemele ideale ale lui E. Howard, V. Kristaller, E. Gloyden). Astfel de concepte sunt considerate mai atractive din punct de vedere ecologic. Avantajele urbanismului discontinuu sunt fundamentate în teoria descentralizării de către Eliel Saarinen, precum și în proiectul de reamenajare a Londrei al lui P. Abercrombie. P. Abercrombie a comparat creșterea continuă a orașelor cu „creșterea unei tumori canceroase". În general, o astfel de abordare conceptuală este clar antiurbanistică. În ce privește tipul de orașe care s-a format în secolul al XX-lea, au fost făcute remarci pesimiste chiar și de către arhitecți celebri, creatori de arhitectură modernă. Frank Lloyd Wright, care credea că „civilizația modernă nu numai că poate supraviețui orașului, ci și poate beneficia de pe urma morții acestuia". Concentrarea populației Pământului în orașe uriașe bulversează echilibrul planetei. Prin urmare, omenirea ar trebui să fie distribuită mai uniform pe glob. Cunoscutul cercetător al arhitecturii moderne, Michel Ragon, a remarcat la un moment dat, că orașele din secolul XX devin foarte repede învechite și devin „orașe moarte" – moștenirea grea a oamenilor din mileniul III. Valabilitatea acestei afirmații, făcută în anii 1960, a fost pe deplin justificată până la sfârșitul secolului, când au apărut problemele reconstrucției și ecologizării orașelor moderne. Orașul este principala formă de așezare a omului modern: pe de o parte, nu este un habitat natural pentru oameni, deci le afectează negativ sănătatea; pe de altă parte, înlocuiește peisajul natural, provocând o încălcare a ecosistemelor și a biosferei în ansamblu, ceea ce are un efect și mai dăunător asupra sănătății populației umane. În ecologia urbană, s-au format mai multe abordări și concepte generalizate ale orașului ecologic: 1. „*Orașul ca sistem de auto-organizare*" (Yu.P. Bocharov, V.A. Lavrov, B. Marchend, E. White, J. Borton); 2. „*Orașul ca element al biosferei în curs de dezvoltare*" (V.V. Vladimirov, V.L. Glazychev, B. Commoner) [490]; 3. „*Un oraș*

*format dintr-un subsistem arhitectural și natural*" (L.S. Zaleskaya, E.M. Mikulina, I.A. Fomin) și etc. [490]. La începutul anilor 1980 Programul "*Ecopolis*", propus de un grup de specialiști în Ecologie și Biologie, a devenit celebru. „Ecopolis este un oraș și suburbiile sale din imediata apropiere, în care oamenii și fauna sălbatică se susțin reciproc, unde parametrii ecologici sunt puși în condiții gestionabile, iar locuitorii sunt pregătiți pentru schimbări constante, atât în Stilul lor de viață, cât și în Natură" [395]. În "*Ecopolis*" există un experiment constant privind adaptarea reciprocă a mediului și a organismului uman. Acest program este mai degrabă de natură ecologică și socio-culturală, iar componentele arhitecturale și urbane ale procesului sunt slab reflectate în el. La începutul anilor 1980 conceptul de „*Oraș Biotic*" a fost propus și dezvoltat de A.N. Tetior. Conform acestui concept: „un Oraș Biotic este o așezare în care s-au creat condiții favorabile pentru existența tuturor viețuitoarelor: floră, faună și oameni". Pentru a rezolva problemele de creare a "*Eco-Orașului*" şi "*Eco-Satului*" se propune, în special, să se confere clădirilor și structurilor proprietățile de „biopozitivitate", care constă în capacitatea lor de a se încadra organic în peisajul natural înconjurător, pentru a fi adaptate și pentru a asigura existența elementelor faunei sălbatice în interiorul și la suprafața clădirilor; se economisesc resurse și nu se necesită resurse neregenerabile pentru construcție; să nu se creeze bariere pe căile de circulație a materiei și energiei; să nu se emită poluare neutilizabilă a mediului și să se creeze o calitate înaltă a vieții. În țările Scandinave planificarea "*Orașelor zero*" construite prin analogie cu producția zero deșeuri, este comună [395]. Tehnologiile și viața în astfel de orașe sunt planificate ca un singur complex. Reamenajarea a început în orașele mici, apoi s-a extins în orașele mai mari, iar acum a căpătat un caracter global, fiind susținută de ONU. De la începutul anilor 1980 susținătorii abordărilor urban-ecologice au început să-și pună obiectivul de a crea orașe care să poată fi incluse organic în mediul natural, indiferent de mărimea lor, pentru a realiza un echilibru ecologic între oraș și suburbiile sale. S-a calculat, că pentru realizarea acestui obiectiv este necesar, în special, asigurarea unui echilibru în schimbul de materie și energie. Sunt date estimări cantitative ale unui astfel de schimb. Deci, pentru a satisface nevoile unui oraș cu o populație de 1 milion de locuitori, sunt necesare următoarele resurse de bază: 1. aprovizionarea cu oxigen necesită o suprafață de aproximativ 100 de ori mai mare decât teritoriul propriu al orașului (teritoriul unui oraș înverzit produce oxigen de 300-400 de ori mai puțin decât propriile nevoi); 2. este nevoie de aproximativ 100 de ori mai mult teritoriu pentru colectarea apelor de suprafață în alimentarea cu apă a orașului; 3. este necesar de aproximativ 100 de ori mai mult teritoriu pentru nevoile recreative ale cetățenilor; 4. de 100 de ori mai mult teritoriu este necesar pentru creșterea produselor agricole. Deci, orașul trebuie să aibă un teritoriu de aproximativ 200-400 de ori mai mare decât cel existent. Prin urmare, se ajunge la concluzia, că la tipul modern de

management, echilibrul ecologic este posibil nu la nivelul orașului în sine, ci la nivelul zonei de proiectare. De-a lungul istoriei, orașele au crescut în lățime, i.e. cresc și pe verticală din cauza lipsei de spațiu. Există idei de a construi orașele obișnuite cu străzi și case care sunt înlocuite cu "*Munți de sticlă*" cu milioane de locuitori. În astfel de "*Munți de sticlă*" va fi proiectată și construită toată infrastructura: locuințe; școli; birouri; magazine; locuri de recreere și agrement; propriul transport și chiar fabrici. Sunt deja create proiecte de orașe verticale, transformând întregul oraș într-un singur zgârie-nori. Acesta este, de exemplu, „*Orașul în Nori*" din Shenzhen, care se învecinează cu Hong Kong-ul. Până în 2030, unul dintre cele mai importante orașe din China va avea o stalagmită de 600 de metri înălțime. Respingerea zgârie-norilor convenționali va crea un mediu mai confortabil și mai sigur, cu o abundență de spații publice verzi. Proiectarea modernizată prevede economisirea pentru transport și producere agricolă de înaltă tehnologie în mega-orașe. Acest obiectiv poate fi realizat la ferme și livezi verticale care nu necesită o suprafață mare și permit recoltarea pe tot parcursul anului, pe lângă faptul că fac mediul mai viu și mai plăcut. Primele astfel de proiecte au fost deja implementate. Înaltul "*One Central Park*" din Sydney a fost recunoscut drept principalul zgârie-nori al anului 2014. Arhitectul francez Jean Nouvel, împreună cu botanistul Patrick Blanc, au creat cea mai înaltă grădină verticală: peste 300 de tipuri de flori se ridică de-a lungul fațadei la o inaltime de o suta de metri. Umbra plantelor a făcut posibilă realizarea unei clădiri rezidențiale cu un sfert mai economică decât omologii săi. Reteaua de "*Orașele inteligente*" ("*Smart City*") sunt următoarele scopuri importante care ne vor revoluționa înțelegerea modului de interacțiune cu mediul și gadgeturile, care interacționează unele cu altele. Orașele inteligente vor fi echipate de sistemele senzoriale, care, pe baza unor algoritmi șireți, vor menține ordinea și ne vor prezice nevoile și dorințele. Și aceasta deja nu mai este o fantezie: țările industrializate din Golful Persic înregistrează deja profituri extraordinare din vânzarea de hidrocarburi în crearea orașelor viitorului. Acesta este proiectul Masdar de 20 de miliarde de dolari din Abu Dhabi, un oraș științific conceput de arhitectul britanic Norman Foster. Remarcabil e, că viața în Masdar se construiește în jurul Institutului de Știință și Tehnologie, iar cincizeci de mii de locuitori vor fi implicați în dezvoltări de înaltă tehnologie. La finalizarea sa în 2020, orașul însuși a devenit simbolul tehnologiei moderne, iar toată energia necesară provine din surse regenerabile ecologice. Suntem obișnuiți cu faptul, că clădirile noastre nu se schimbă în timp. Dar aceasta este doar o convenționalitate. Proiectul Masdar reprezintă un singur sistem întreg și se poate adapta ca un organism viu. Tehnologiile de urbanism ale prezentului și viitorului sunt caracterizate de dorința creatorilor de a se armoniza cu mediul ambiant [257]. „Ce ar fi dacă nu am construi case din sticlă și beton, ci le-am crește ca pe plante?" – se întreabă arhitectul David Benjamin (The Organic Mushroom-

Brick Tower) de la “The Living”. În 2014, arhitectorul a câștigat prestigiosul premiu “*MoMa PS1 pentru Tineri Arhitecți*” prin construirea unui pavilion cu ciuperci adevărate în curtea Muzeului din New York. Cărămizile cu ciuperci s-au dovedit a fi un material de construcție foarte dur și flexibil, precum și ecologic și ideal pentru reciclare. După ce a stat trei luni, pavilionul a fost demontat și transformat treptat în compost obișnuit. Tehnologiile pentru construirea de clădiri în viitorul apropiat în 50 de ani pot fi bazate pe construirea din astfel de materiale organice, reciclabile. În loc să taie copaci pentru a construi, arhitecții viitorului vor crește noi organisme prin reglarea fină a ADN-ului lor. Cel puțin David Benjamin însuși este convins că așa va fi, iar omenirea va avea grijă de mediu ambiant și va trece la un consum rezonabil. Singurul motiv pentru care există orașe moderne este interacțiunea umană. Este important ca orașele secolului XXI să faciliteze și să îmbunătățească comunicarea dintre oameni și să-i împingă spre creativitate, muncă și agrement în timpul liber.

### 1.9. Concluzii la capitolul 1

În practica modernă de antrenament, terapie și reabilitare, antrenamentul bazat pe hipoxie intermitentă, simulând respirația "aerului de munte", care induce eritropoieza, biosinteza hemoglobinei și a mioglobinei, angiogeneza și, ca urmare a remodelării adaptării, crește semnificativ condiția fizică aerobă.

Combinarea antrenamentului de forță (anaerobic) cu o dietă optimizată crește semnificativ plasticitatea sinaptică, inducând potențarea pe termen lung a sinapselor centrale și a sinapselor neuromusculare, a musculaturii scheletice și cardiace, produce echilibrarea metabolismului glucidic, lipidic și azotat.

Ciclicitatea strictă a episoadelor și etapelor de somn și veghe este determinată de expresia genelor ceasului, de ritmicitatea zilnică, lunară și sezonieră a factorilor de mediu și a ceasului biologic intern și, prin urmare, determină necesitatea urgentă de a adapta regimurile individuale de muncă și de recreere.

Abordările de neuroprotecție și neuroreabilitare bazate pe combinarea aerobiei și anaerobiei, precum și a antrenamentului mental cu utilizarea preparatelor de origine vegetală cu acțiune adaptogenă, deschid mari perspective pentru creșterea capacității de muncă și prevenirea epuizării.

Proiectarea și construcția mediilor rurale și urbanizate sunt rareori evolutive și bazate pe fiziologie, deși există o direcție de dezvoltare a arhitecturii “curative” și “senzoriale”. Proiectarea și construirea spațiului de locuit al populației umane în prezent și în viitor ar trebui să se bazeze pe principiul menținerii viabilității și regenerării ecosistemelor și a elementelor lor constitutive, inclusiv a oamenilor.

# 2. MATERIALE ŞI METODE

## 2.1 Selectarea loturilor de animale experimentale de laborator și a indivizilor corespunzători ocupației, proiectarea experimentelor și a modelelor ocupaționale

Modele experimentale pentru studierea influenței mediului ambiant asupra plasticității neuronale și neuromusculare sunt strict necesare atât în condițiile fiziologice, cât și în curs de dezvoltarea patologiei. În același timp, standardizarea inițială în modelele animale de laborator este însoțită de interpolarea paralelă a datelor asupra corpului uman. Crearea unui model experimental prezintă un obiectiv dificil, dar este absolut necesar evitării creșterii riscului de probleme de sănătate şi bolile ocupaţionale pentru profesioniștii de performanţă atunci când efectuează operațiuni de lucru costisitoare folosind echipamente sofisticate, modele experimentale concepute pentru a fi utilizate pe animale de laborator sau animale sălbatice. Fiecare dintre modelele experimentale dezvoltate și aplicate a furnizat un efect specific pronunțat, semnificativ din punct de vedere fiziologic, asupra anumitor sisteme ale organismului și a mecanismelor de reglare a acestora. În modele experimentale aplicate au fost folosite animale mature de laborator (șobolani masculi) crescute în condiții de vivariu cu o dietă standard şi acces liber (*ad libitum*) la apă și lumină naturală. Primul model experimental aplicat „*Hipoxia hipobarică intermitentă"* în care animalele de laborator din grupul experimental (n=5) au fost adaptate prealabil la mediul ambiant într-o cameră hipobară pentru a modela hipoxie intermitentă înainte de începerea experimentului principal. Adaptarea s-a realizat la presiune redusă în interiorul camerei, corespunzătoare unei altitudini de 2500 şi 3000 m (moderată) şi 5000 m (severă), i.e mediului hipobaric. Altitudinea atinsă a fost controlată cu ajutorul unui altimetru (*Altimetru de aviație VD-30, Federația Rusă*) (Fig. A.2.1). Adaptarea la hipoxie intermitentă a fost efectuată timp de 30 de zile cu o expunere zilnică de 5 ore între orele 14:00 și 19:00 (în perioada: mai și iunie, răsărit la 5:30, apus la 20:30). Urcarea la altitudine s-a realizat în etape cu opriri de 5-10-15 minute la altitudini de 1000; 2000; 3000; 4000 m (echivalent cu presiunea atmosferică de: 89,9; 79,5; 70,1; 61,6 (kPa) sau 0,89; 0,78; 0,69; 0,61 (atm), corespunzător. Presiunea parțială a oxigenului ($PO_2$) la aceste altitudini este: 18,88 (18,63%); 16,70 (16,48%); 14,72 (14,53%); 12,94 (12,77%) (kPa) sau 0,187; 0,164; 0,145; 0,128 (atm), corespunzător. Presiunea parțială a dioxidului de carbon ($PCO_2$) la aceste altitudini este: 0,0360 (0,0355%); 0,0318 (0,0314%); 0,0280 (0,0276); 0,0246 (0,0243%) (kPa) sau 0,000356; 0,000312; 0,000276; 0,000244 (atm), corespunzător. Deci, expunerea la mediu hipobar la înălțimea de 5000 m (54,0 kPa sau 0,53 atm, $PO_2$ = 11,34 (11,19%) kPa sau 0.1113 atm; $PCO_2$ = 0.0216 (0,0213%) kPa sau 0,000212 atm) a început în a 6-a zi. Timpul de expunere la o altitudine maximă a fost crescut

treptat în primele 15 zile (de la 5 minute la 5 ore). Următorul model experimental „*Accident cu aparatul de respirat*”, a simulat respirația din atmosferă cu robinet deschis şi închis, plăsat în masca rostrală şi echipat cu un furtun ondulat (Fig. A.2.2). Acest model experimental reprezintă simularea respirației în condițiile de accident în cazurile de utilizare a aparatului de respiraţie cu circuit închis și semiînchis (*rebreather*-ul) şi „*Apnee obstructivă în somn*” (*Obstructive sleep apnea, OSA*). Un accident şi stare de dispnee este simulat prin închiderea robinetului în combinaţie cu lipsa de ventilare din atmosferă. Această simulare a unui accident se caracterizează printr-o creștere a combinației de hipoxie/hipercapnie care a fost dozat prin variarea expunerii la respirație cu robinetul închis (de la 5 la 10 secunde).

Pentru simularea experimentală a impactului combinării efectelor factorilor mediului ambiant: hipoxiei şi hipercapniei asupra organismului animalelor de laborator în investigaţiile proprii am elaborat modelul “*Mediu umed hyperbaric*”. Acest model experimental se bazează pe aplicarea instalaţiei de “*Clopot subacvatic*”, i.e. “*Simulator*”. Această instalaţie ne-a permis să simulăm experimental la animale de laborator impactul mediului ambiant hiperbaric, izolat şi restrâns în decursul activităţii profesionale a scafandrilor în timpul scufundării lor în saturație în camera hiperbară şi misiunilor în “*Simulator*”. Simularea experimentală a asigurat şi combinarea efectelor de factori ambianţi: hipoxie şi hipercapnie asupra organismului animalelor de laborator care sunt foarte relevante mai ales la proiectarea unui mediu urban modern. Încercarea de a crea modelului experimental al mediului specific ne permite să simulăm condițiile de lucru ale scafandrilor în „*Simulator*” la un animal de laborator, dar numai la adâncimi mici. Pentru a obține un efect de acumulare, s-a desfășurat experimentul „*Scufundare într-un simulator*” zilnic pe o perioadă de 40 de zile cu expuneri de 20-30 de minute. Înainte de începerea experimentului animalele au fost adaptate timp de 10 zile la condițiile de mediu din „*Simulator*”, unde au avut contact cu apa dintr-un spațiu limitat al camerei. Acest spațiu restrâns și întunecat pentru rozătoare este familiar și provoacă o reacție emoțională pozitivă. Pentru om, condiții similare de spațiu limitat și izolare pot avea un efect stresant. Animalele din al 2-lea lot experimental (n=5) au fost adaptate prealabil la mediul de “*Hipoxie hipobarică intermitentă*” într-o cameră hipobară înainte de începerea experimentului principal cu aplicare modelului “*Mediu umed hyperbaric*”. Adaptarea s-a realizat la presiune redusă în interiorul camerei, corespunzătoare unei altitudini de 2500 m, i.e mediului hipobaric. Un alt grup experimental de animale neadaptate (n=5) nu a suferit adaptare la “*Hipoxie hipobarică intermitentă*” în cameră hipobară, ci a trecut prin perioada de adaptare preliminară timp de 7 zile la condiții experimentale în instalaţia “*Clopotul subacvatic*” fără proceduri de scufundare. Animalele ținute în cuști familiare serveau drept lot martor. Modelul experimental “*Mediu umed hiperbaric*” se bazează pe o scufundare într-un

mediu cu contact strâns cu apa la o adâncime mică (2 m) într-o instalaţie care reprezintă un "*Clopot subacvatic*" sau "*Simulator*" proiectat de către noi (Fig. A.2.2). Înainte de începerea experimentului, animalele au fost adaptate la condiţile mediului acvatic şi la condiţiile unui spaţiu închis în interiorul "*Clopotului subacvatic*" („*Simulatorului*") fără scufundare în apă timp de 10 zile. Simularea scufundărilor în saturaţie în această instalaţie se efectuează la animale de laborator (șobolani masculi) maturi sexual cu o masă corporală de 280-320 g, crescuți și întreținuți în condiții de vivarium cu acces liber la apă și hrană (*ad libitum*) și expunere la lumină naturală (în perioada cu cele mai lungi ore de lumină în Iunie și Iulie: de la ora 5:10 până la 20:50). Instalaţia "*Clopotul subacvatic*" este construită într-un cilindru cu diametrul de 150 mm (h=2000 mm; volumul=35342 ml), umplut cu apă. Un alt cilindru (clopotul propriu-zis) cu diametrul de 140 mm (h=500 mm; volumul=7697 ml) este echipat cu platformă cu orificiu central pentru amerizarea animalului şi pentru pătrunderea apei în cavitatea sa, precum şi o greutate suplimentară pentru a oferi flotabilitate negativă. Având în vedere că presiunile apei care pătrunde în clopotul propriu-zis și aerul intracavitate sunt egalizate, am expus animalul la o presiune de 1,2 atm sau 121,59 kPa fără ventilaţie. Important e, că presiunea crescută este utilizată în mod obişnuit în timpul sesiunilor de oxigenoterapie hiperbarică (HBOT), deoarece inhalarea oxigenului la presiuni apropiate de 2,0 atm poate provoca toxicitate oxigenice cu efecte dăunătoare grave. Într-un astfel de mediu hiperbaric, presiunea parțială a oxigenului [$PO_2$ = 0,252 atm sau 25,53 kPa (25,20%)]; și presiunea parțială a dioxidului de carbon [$PCO_2$ = 0,000480 atm sau 0,0486 kPa (0,0480%)] au fost stabilite inițial, cea ce oferă simularea scufundărilor în saturaţuie în mediul umed la adâncime de 2 m şi temperatura ambiantă 20-22ºC. Un manometru a fost montat pe partea superioară a clopotului propriu-zis pentru a monitoriza presiunea intracavitară. Lipsa de ventilație a volumului de aer (V = 7697 ml la o presiune de 1 atm și V = 6414 ml la o presiune de 1,2 atm) în spațiul interior al clopotului subacvatic propriu-zis are drept scop crearea unor condiții de mediu complicate de o combinație de hipoxie și hipercapnie. O astfel de expunere experimentală la condiții de scufunfare în "*Simulator*" a fost efectuată zilnic timp de 40 de zile cu expuneri de 50-60 de minute. Potrivit datelor publicate de V.N. Ananyev de la Institutul de Probleme Medicale și Biologice al Academiei de Științe din Rusia inspirarea de oxigen la un animal de laborator (șobolan) într-un spațiu închis este de 25,7 ml/kg/min. În același spațiu închis, expirarea de dioxid de carbon din corpul animalului este de 20,48 ml/kg/min. Aceasta înseamnă că Coeficientul respirator este egal cu 0,797. Cu toate acestea, important e ca acest raport dintre expirarea de dioxid de carbon și inspirarea de oxigen de către un animal în stare de repaus fără activitate fizică suplimentară să fie menținut doar în primele 10 minute. Apoi, pe măsură ce expunerea în spațiul închis crește (până la 40-50 de

minute) consumul de oxigen scade (de la 25,7 până la 13,8 ml/kg/min; media constituind 16,7 ml/kg/min). Expirarea de dioxid de carbon la șobolani în cameră a fost proporțională cu inspirarea de oxigen (de la 20,48 până la 10,5 ml/kg/min; media constituia 13,57 ml/kg/min), dar cantitatea de dioxid de carbon expirat a fost mai mică decât cantitatea de inspirare de oxigen. Este semnificativ că Coeficientul respirator, dimpotrivă, crește de la 0,797 până la 0,815 (media constituia 0,81) [Ananyev V.N., 2015]. Presupunând că inspirarea de oxigen de către un animal cu masă corporală de 0,320 kg a constituit în medie de 17 ml/kg/min, ca mai apoi pe o perioadă de 60 de minute volumul de oxigen inspirat să ajungă la 326 ml. La fel, presupunând că expirarea de dioxid de carbon a fost în medie de 14 ml/kg/min, atunci pe o perioadă de 60 de minute volumul de dioxid de carbon expirat era de 269 ml. Inițial, volumul de oxigen din volumul de 6414 ml a fost de 1347 ml, apoi după ce animalul inspiră 326 ml de oxigen, rămân 1021 ml (15,9%, hipoxie). În mod similar, volumul de dioxid de carbon din volumul de 6414 ml a fost de 2,57 ml, apoi după ce animalul a expirat încă 269 ml de dioxid de carbon, volumul a juns până la 271,57 ml (4,23%, i.e. $PCO_2$ = 5,14 kPa sau 38,6 mmHg, hipercapnie). Aşadar, modelul experimental de "*Mediul umed hyperbaric*" permite simularea combinației de hipoxie cu hipercapnie, al cărei risc este crescut în spații închise și scufundări subacvatice într-un costum de scafandru cu alimentare de la suprafaţă sau atunci când respirația se realizează cu aplicarea unui aparat cu circuit închis sau semiînchis (aparat tip *rebreather*).

Un alt lot de animalele (n=5) au urmat un program de adaptare conform modelului "*Antrenament aerobic prealabil*". Programul de antrenament aerob prealabil a fost implementat prin înot zilnic timp de 40 de zile, expunere de la 300 la 1200 de secunde ($t_{apei}$ = 18-20ºC, hipotermie moderată). Încă un lot de animale (n=5) a fost supus unui antrenament aerobic conform unui astfel de program, unde temperatura apei scădea treptat la $t_{apei}$ = 12-15ºC (hipotermie severă) în a 14-a zi. Pentru cercetarea și dezvoltarea Programului de neuroprotecție, neuroreabilitare și prevenire a neurodegenerării a fost efectuat modelul experimental "*Adaptare la antrenament aerobic*" la studenții de sport amator (bărbați cu vârste cuprinse între 19 și 21 de ani (n=20) în combinare cu modelul experimental "*Antrenament aerobic prealabil*" la animale de laborator (șobolani masculi) exercitat prin înot și alergare pe banda respectivă.

Datorită colaborării cu Facultatea de Cultură Fizică și Sport, un contingent de studenți-sportivi practic sănătoși, fără nicio indicație medicală, au fost incluşi în experiment. Indivizi (bărbaţi în vârstă de 19-21 ani, n=15) au finalizat Programul de adaptare cu durata de 28 de zile. Programul a fost însoțit de monitorizarea obligatorie a saturației de oxigen a sângelui ($SpO_2$), consumului maximal de oxigen ($VO_2$max/kg) indirect, a concentraţiei de glucoză plasmatică, lipidogramei şi a concentraţiei de uree din sânge. Stare psihoemoţională am examinat prin

intermediul estimării activităţii muşchilor mimici, adică aspectului dinamic al feţei care exteriorizează divierile reactivităţii la aplicarea prezentaţiei video cu un conţinut specific emoţiogen şi sistemului de captare a mişcărilor. Prin programul de adaptare, care constă în exerciții aerobice (35 de zile) cu intensitatea (75-80% din $VO_2max$), frecvența (3-5 ședințe/săptămână) și durata ședințelor (30-90 min) au fost individualizate cu referire la deviația glicemiei, acidului lactic, testului $SpO_2$ și senzațiilor subiective. Subiecţii investigaţi au fost tineri maturizaţi, practic sănătoși, de sex masculin, care nu au fost înregistrați la un specialist, cu vârste cuprinse între 19 și 22 de ani (n = 20) şi care au frecventat o sală de sport și au practicat "*Antrenament de forţă (anaerobic)*". Contingentul studiat a fost împărțit în 2 loturi: Lotul nr. 1 – "*Antrenament de aerobic)*" cu dieta obișnuită a fiecăruia (n=10); Lotul nr. 2 – "*Antrenament de forţă (anaerobic)*" cu o dietă bogată în proteine combinată cu consumul unui preparat natural de origine vegetală şi cu acțiune adaptogenă (n=10). "*Antrenament de forţă (anaerobic)*" a fost efectuat în sala de gimnastică, în special cel bazat pe creșterea forței fizice (*powerlifting*). În general, aplicarea oricăror programe de antrenament se bazează pe postulatul de bază, că antrenamentul de forță (anaerobic), precum și antrenamentul aerobic (cardio), în special cele bazate pe o activitate de intensitate ridicată ($VO_2max$ >70%) : mers sportiv; alergare; înot; canotaj; orientare sportivă, ar trebui să fie efectuate într-o manieră dozată și, dacă este posibil, individualizată. Pentru a asigura o individualizare obiectivă și justificată științific a sarcinilor de forță fizică, nivelul de adaptabilitate a fost indicat prin metoda de determinare indirectă a consumului maxim de oxigen ($VO_2max$). Organizația Mondială a Sănătății recomandă utilizarea ca unul dintre cei mai fiabili indicatori ai performanței fizice umane a valorii consumului maxim de oxigen ($VO_2max$), care este un indicator integral al performanței aerobice a organismului. Studiul a fost realizat pe persoane care practicau în mod regulat antrenamente de rezistență anaerobă (exerciții de forță pe aparate, ridicarea de greutăți) efectuate de 3-5 ori pe săptămână, durata obișnuită a ședinței fiind de 90-120 de minute. Intensitatea ridicată și volumul crescut (produsul dintre durata ședinței individuale și frecvența ședinței) poate servi drept model de suportabilitate fizică pentru indivizi. Volumul de antrenament pe săptămână a fost exprimat ca număr total de minute petrecute la antrenamentul de forță pe săptămână: 270 sau 450 min/săptămână. Au fost luate în considerare datele antropometrice de măsurare a excursiei cavității toracice și abdominale, frecvența respiratorie, adâncimea respirației, durata ciclului respirator, precum și $VO_2max$ (indirect). Conform recomandărilor, o dietă cu indice glicemic redus ar putea include, de exemplu, o salată de legume din varză tăiată felii, condimentată cu ulei de măsline sau de floarea-soarelui, oțet de mere și sare (conținutul de carbohidrați din 60,0 g de varză este de 3,1 g). În comparație, orezul alb fiert este un produs cu un indice glicemic mult mai

ridicat (conținutul de carbohidrați din 147,0 g de orez este de 50,0 g). În consecință, o dietă bogată în proteine este îmbogățită cu alimente bogate în proteine, în principal carne de vită și porc, carne de pasăre, carne de pește, fructe de mare, carne de ton, brânză de vaci, ouă și brânză. Cu toate acestea, culturiştii de elită și *powerlifter*-ii consumă suplimente bioactive care aparțin nutriției sportive speciale. Proprietățile adaptogene ale produselor naturale de origine vegetală au proprietăți pur și simplu uimitoare în direcția consolidării transformărilor adaptive în sistemul musculo-scheletic și nu provoacă dependență. Există deja dovezi ample ale efectelor benefice ale combinării unei diete bogate în proteine cu un adaptogen natural de origine vegetală [34, 35]. Ca parte a proiectului a fost elaborat un nou "*Supliment alimentar biologic activ*" (*SABA*) cu acțiune antioxidantă și adaptogenă și efectuarea testării sale experimentale la animale de laborator. Am testat efectele SABA într-un experiment pe model animal. Pentru a realize obiectivul acesta au fost selectate animale de laborator (şobolani masculi, n=20) sănătoși cu masa corporală de 300±5 g (câte 10 animale în lotul de intervenţie şi în lotul martor). În calitate de indice s-a înregistrat durata somnului în timpul zilei de la ora 8:00 până la 16:00 cauzat de administrarea soluției hidroetanolice. Acţiunea hipnotică se instala peste perioada de timp 5-10 min după administrarea intraperitoneală a volumului de 1 ml de soluție hidroetanolică 10 %. SABA în cantitate de 50 mg (166,7 mg/kg) eliberat din capsulă și cântărit a fost administrat *per os* în amestec cu hrană (3-4 g) cu 40 de minute anterior administrării soluției hidroetanolice (10%, V = 1 ml). Animalele din lotul martor au consumat hrana în cantitate de 3-4 g și soluția respectivă (administrare intraperitoneală). Animalele din lotul de intervenție și cel martor, inainte de efectuarea experimentului, au fost lipsite de hrană cel puțin 2 ore. Pentru studierea influenţei SABA asupra duratei somnului forțat survenit s-a administrat soluție de Diphenhydramine (1%, agent stresor de natură chimică). În a doua serie de experimente au fost selectate animale de laborator (șobolani masculi, n=20) sănătoși cu masa corporală de 300±5 g (câte 10 animale în lotul de intervenţie şi în lotul martor). În calitate de indice s-a înregistrat durata somnului cauzat de administrarea soluţiei de Diphenhydramine 1% (dimedrol). Acţiunea somniferă se instala peste 10-20 min după administrare intramusculară a soluţiei de Diphenhydramine (1%, V=0,03 ml), utilizând seringa cu ac pentru administrarea insulinei. SABA în cantitate de 50 mg (eliberat din capsulă și cântărit) a fost administrat *per os* în amestec cu hrană (3-4 g) cu 10 minute anterior administrării soluției de Diphenhydramine. La animalele din lotul martor s-a folosit hrană în cantitate de 3-4 g și soluție Diphenhydramine (1%, V=0,03 ml) intramuscular. Invenţia se referă la industria alimentară și farmaceutică având proprietăți neuroprotectoare și de neuroreabilitare cu efect adaptogen și antioxidant evidențiat. Suplimentul alimentar biologic activ (SABA) reprezintă o compoziţie din plante în capsule.

Modelarea experimentală a activității zilnice la animale de laborator a fost realizată cu aplicarea unui model „*Munca în ture de noapte*” bazat pe activitatea forțată într-o cușcă rotativă în timpul orelor de zi (la rozătoare). Răspunsurile comportamentale și fiziologice ale animalelor din acest model sunt similare cu cele observate la muncitori şi angajati in timpul turelor de noapte. Aşadar, modelul „*Muncă în ture de noapte*” în perioada de recreere a fost simulat într-o cușcă rotativă cu un diametru de 150 mm și o viteză de rotație de 12 rpm (Fig. A.2.3).

Următorul model experimental a promovat un „*Mediu îmbogățit*” („*Environmental Enrichment”, EE*), care poate fi simulat la animale de laborator (rozătoare) în primul rând, oferind animalelor mai mult spațiu înconjurător în funcție de volumul său raportat la dimensiunea corpului. Această abordare se bazează pe promovarea respectului instinctului teritorial. Pentru a îndeplini aceast obiectiv, fie folosind cuști mai mari, fie plasând animale într-un incintă sau într-o zonă deschisă, de exemplu, animale sălbatice în parcuri naționale. Apoi, spațiul destinat activităților de viață ale animalelor de experiment ar trebui să fie dotat cu locații care pot favoriza creșterea activității zilnice. Astfel de locații sunt specifice anumitor specii de animale, stimulând o reacție de orientare, construirea cuiburilor, căutarea surselor de băutură și hrană, depășirea obstacolelor, vânătoarea de pradă sau, dimpotrivă, adăpostirea de un prădător, comportamentul sexual și alte contacte sociale. Pentru a promova stimularea senzorială, navigaţiea în spaţiul ambiant, precum și activitatea fizică voluntară cu aplicarea mediului îmbogățit cu jucării, materiale pentru construirea unui cuib, tranziții complexe și roți rotative. Cu toate acestea, efectele „pozitive” asupra neuroplasticității centrelor cerebrale ca răspuns la un mediu îmbogățit și stimulant au fost investigate abia recent. În condițiile noastre, am aplicat modelul experimental „Mediu îmbogățit” pe animale sălbatice (foca cu blană nordică, Callorhinus ursinus) prin umplerea bazinului cu apă de mare ($t_{apei}$=15-17$^{o}$gC). Animalul a fost lăsat să navigheze în mediul acvatic pentru o perioadă de 3 zile (72 de ore) cu un program de hrănire (dimineața orele 7:30-8:00 și seara orele 18:30-19:00). În mod obligatoriu, s-a asigurat hidroizolarea strictă și integritatea dispozitivului de înregistrare poligrafică (*recoder*-lui).

Modelul de “*Mediu îmbogățit*” în combinație cu “*Adaptare la antrenamentul aerobic*” a fost aplicat și la indivizi voluntari. Studiu a fost realizat anonim pe un contingent de persoane practic sănătoase (studenţii Facultăţii Cultura fizică şi Sport) (n=15) în vârstă între 19 și 22 de ani în timpul taberei de vară de pe coasta Nistrului, grupul persoanelor examinate practica regulat diverse activități fizice locomotorii (mers pe jos, alergare, jocuri în aer liber) cu o frecvență de 3 până la 5 ori pe săptămână și o durată de aproximativ 90 de minute. Efortul locomotor a inclus exerciții de intensitate moderată și mare. Pentru a testa limitările activității locomotorii efectuate, subiecții au fost supuși unei sarcini de intensitate mare și volum crescut.

Volumul este produsul dintre durata fiecărei sesiuni individuale și frecvența sesiunilor. Conform ipotezei noastre de lucru, activitatea locomotorie ar trebui să fie variată, iar pentru a forma o stare emoțională pozitivă, actele locomotorii practicate ar trebui să producă efect de noutate. Prin urmare, pe lângă mers, alergare, înot, este recomandabil să includem în program canotajul, dansul sportiv, luptele și artele marțiale. Interrelațiile psihosomatice au fost estimate prin combinarea sistemului de codificare a mișcărilor faciale (FAC) la exprimarea emoțiilor și testării activității proprioceptive (somatosenzoriale și somatomotorii). Astfel, am testat modelul de proiectare a comunității „*Râu-Lac*" pentru efectul său de formare a acţiunii favorabile a factorilor de mediu forestier şi acvatic și condiţilor de siguranță pentru participanţi. Toți indivizii au fost de acord în mod voluntar să efectueze teste pentru a evalua calitativ și cantitativ expresia emoțiilor atunci când sunt virtual "scufundați" într-un mediu care imită un mediu condiționat de siguranță, precum și în mediu amenințător al siguranţei. O astfel de testare s-a bazat pe monitorizarea video sau *screening*-ul reacțiilor psihomotorii ale mușchilor mimici ai indivizilor în timpul percepției senzoriale vizuale și sonore a fluxului ascendent multisenzorial. Acest flux multisenzorial imita semnalizarea socială din mediu. Supravegerea video a făcut posibilă aplicarea unui sistem de codificare a mișcărilor feței. Captura de ecran cadru cu cadru a reacţiilor psihomotorii în înregistrările video ne-a permis să folosim sistemul de codificare a mișcării faciale (FACS) care este un sistem de clasificare a expresiilor emoționale faciale. Analiza calitativă și cantitativă a fost efectuată prin măsurarea unor anumite mișcări de puncte în zonele feței și pe afișarea imaginilor pe Sistemul de Coordonate Imagine (unități de acțiune, AU). AU 5; AU 7; AU 20; AU 26 se manifestă în experiența fricii, dar AU12 mărturisește bucuria plăcerii (Fig. A.2.4). Am obținut un rezultat cantitativ măsurând anumite mișcări în zonele feței (reacții psihomotorii), plasând imaginea într-un sistem de coordonate și punând puncte pe zonele cheie cele mai mobile. Am folosit multe serii de imagini în sistemul de coordonate. Luând în considerare anatomia mușchilor faciali la identificarea fiecărui punct de pe față, am clasificat aceste reacții psihomotorii: „*Răspuns neutru*", „*Răspuns la siguranță*" și „*Răspuns la amenințare*" în dinamica modelării virtuale a unui mediu periculos și sigur în condiții naturale. Sistemul de codificare a mișcărilor faciale menționat mai sus (*Facial Action Coding System, FACS*) este o metodologie, care permite să clasificăm calitativ și cantitativ şi să evaluăm reacțiile psihomotorii mimice ale unei persoane cu modificări ale stării sale emoționale [3, 4]. Fiecare reacție psihomotorie mimică este definită ca o unitate motorie (UM) și un descriptor motor (DM). În arsenalul FACS există o listă a principalelor UM și DM, în care fiecare are propriul cod: AU 16, AU 22 etc. (Action Unit, AU) (Fig. A.2.4).

Pentru a crește obiectivitatea evaluării, în combinație cu reacțiile psihomotorii mimice, s-au măsurat reacțiile psihovegetative, manifestate ca fluctuații ale gradului de saturație a oxigenului din sânge ($SpO_2$) pe fondul efortului locomotor în aer liber într-o pădure de pe coasta Nistrului. Sarcina a inclus exerciții de intensitate moderată și mare. Pentru a testa limitarea activității locomotorii efectuate, subiecții au fost supuși unei intensități mari ($VO_2max>70\%$) și a unei sarcini crescute. Pulsoximetria reprezintă (măsurarea $SpO_2$) o metodă relativ simplă și ușor de implementat tehnic pentru indicarea funcției sistemului de schimb de gaze în organism. O evaluare obiectivă a stării funcționale a sistemului de schimb de gaze în corpul uman a fost efectuată, de asemenea, folosind testele funcționale ale lui Stange și Genchi, pe baza testării capacității aerobe a corpului în timpul reținerii respirației (apnee). Analiza statistică a fost efectuată prin metoda ANOVA folosind testul *t*-Student. Semnificația statistică a diferenței a fost determinată prin compararea rezultatelor măsurătorilor obținute de la aceiași indivizi cu 3 zile înainte de începerea programului de antrenament în timpul taberelor de vară (definiții de fundal) și la 3 zile după încheierea programului (definiții experimentale). Astfel, comparația a fost longitudinală.

### 2.2 Metodologia neurochirurgicală pentru implantarea electrozilor cronici de polisomnografie bazată pe tehnica stereotaxică la animale

În modelul nostru experimental, am utilizat animale de laborator (șobolani) mature din punct de vedere sexual, crescute într-un vivariu cu o dietă standard, cu acces liber la apă și lumină naturală. De o importanță excepțională au fost studiile în care am aplicat un model experimental pe mamifere sălbatice cu o adaptare unică determinată evolutiv la activitatea de viață în medii acvatice, utilizând sistematic reținerea respirației (apnee) și observarea senzorială în timpul somnului pe fondul unui somn uniemisferic cu unde lente. Înainte de începerea experimentului, toate animalele au fost supuse unei intervenții chirurgicale folosind o tehnică stereotaxică sub anestezie generală prin inspirație de amestec de oxigen și izofluran (1-3%) şi injecție intraperitoneală de ketamina la doza de 2-4 mg/kg. Intervenția neurochirurgicală a fost efectuată pentru a pregăti animalele de laborator (șobolani) şi animalele de tip sălbatic (*Callorhinus ursinus* şi *Tursiops truncatus*) pentru înregistrările electrofiziologice combinate cu monitorizare video a activităţii zilnice în mediu ambiant specific. Animalele de tip sălbatic (wild type, WT) au fost ținute în condiții strict standardizate ale delfinariumului, sub supravegherea atentă a medicilor veterinari cu experiență şi acreditare (n=3). În cadrul cooperării cu Institutul de probleme de Ecologie și Evoluție „A.N. Severtsov” al Academiei Ruse de Științe (Moscova) a fost realizată participarea în realizarea proiectului pentru studierea particularităţilor de somn ale

mamiferelor marine la Staţia Biologică Maritimă Utriş (Novorossiisk), director de proiect profesorul universitar, Dr. Jerome M. Siegel, iar conducător al unităţii ştiinţifice – Dr. Oleg Lyamin (Universitatea din California Los Angeles, UCLA, Departamentul Psihiatrie, Institutul Semel Neuroştiinţe şi Comportamentul Uman). Animalele de laborator (n=5) şi animalele de tip sălbatic (n=3) au fost implantate cu electrozi pentru a înregistra activitatea bioelectrică din regiunele neocortexului (*Electrocorticograma, ECoG*), câmpului CA1 al hipocampului (*Electrohipocampograma, EHpG*) pentru a atinge obiectivul de a testa reactivitatea neuronilor corticali şi hipocampali la mediu specific. Pentru a detecta corect debutul etapei de somnul REM, obiectivizarea şi cuantificarea trezirii, reactivităţii motorii şi comportamentale, electrozii de imersie au fost implantați suplimentar în mod cronic pentru a înregistra activitatea bioelectrică a musculaturii oculomotorii (*Electrooculogramă, EOG*) și a muşchilor cervicali (*Electromiogramă, EMG*) (Fig. A.2.5; Fig. A.2.6; Fig. A.2.7; Fig. A.2.8; Fig. A.2.9, Fig. A.2.10, Fig. A.2.11). Înregistrările au fost amplificate și digitalizate folosind dispozitivul (*Power1401/Micro1401 MkII*) cu *software* "*Spike 2 version 4*" (*Life Sciences data acquisition & analysis system, Cambridge Electronic Design Limited, CED*).

După perioada de recuperare postoperatorie, a început un experiment de modelare a condiţiilor de mediu, caracterizate prin combinarea hipoxie/hipercapnie (n=5), în care, cu ajutorul unei măști rostrale echipate cu un furtun ondulat și un robinet, s-a simulat respirația din atmosferă prin mască și respirația cu rebreather (fără expirație în atmosferă) cu un robinet închis. Pe parcursul desfăşurării stadiului somnului-REM s-a produs perturbarea respiraţiei (dispnie prin închiderea robinetului de pe tubul respirator) până la trezire din somn şi hiperventilaţie. Acest model experimental reprezintă simulatorul „*Apnee obstructivă în somn*" şi a fost realizat în mod repetat, zilnic timp de 15 zile. În plus, medotologia de trezire din somnul cu unde lente (somnul non-REM) și somnul REM a fost evocată prin aplicarea unui semnal senzorial auditiv (sonor) de mediu prin vocalizarea naturală de amenințare a șobolanului (*Rattus norvegicus*) (n=5), şi a ursului de mare (*Callorhinus ursinus*) (n=2) de diferite intensități (50-60 dB) (Fig. A.2.12).

Pentru estimarea stării de excitație s-a calculat relația dintre puterea totală a ritmului *delta* înainte și după aplicarea stimulilor senzoriale. Puterea totală a fost determinată pentru o perioadă de zece perioade cu durata de 3 secunde (în întregime 30 de secunde). În plus, latența trezirii, durata recuperării undelor lente (activităţii *delta*) și magnitudinea desincronizării induse de starea de alertă au fost maximizate pentru fiecare derivaţie (Fig. A.2.34). Reprezentarea şi puterea spectrală a ritmurilor (*alpha*, *beta*, *delta*, *theta*) în înregistrările ECoG au fost calculate și acumulate pentru evaluarea ulterioară. Înregistrarea ECoG şi EHpG a fost efectuată conform unei scheme standard. S-au folosit 6 derivaţii (Fig. A.2.35) din regiunile cortexului cerebral:

prefrontal, frontal, parietal, temporal și occipital, ambele relative unul față de celălalt. Principalii au fost desemnați: F; P; și O (frontal; parietal; și occipital, corespunzător). Înregistrarea ECoG şi EHpG a fost efectuată în următoarele stări: stare de repaus a subiecţilor cu ochii deschişi; stare de repaus a subiecţilor cu ochii închişi; stare de somnolenţă şi stadiile (etapele) somnului de recreere (refacere). În ECoG şi EHpG disponibile a fost analizată prin corelație încrucișată a variabilității amplitudinii fluctuațiilor activității bioelectrice în diverse derivații interemisferic și intraemisferic, folosind coeficientul "*r*" al lui Pearson. A fost luată în considerare intensitatea iluminatului artificial în mediu înconjurător. A fost testat un grup de animale (n = 5) expuse la influența pe termen lung a luminii artificiale (LED, 15 Watt).

### 2.3 Metode de evaluare a activității reflexe somatosenzoriale și somatomotorii în modul de activitate zilnică

Indivizii au practicat activitate fizică locomotorie moderată (mers, alergare, jocuri în aer liber) cu o frecvență de aproximativ 3 ori pe săptămână cu durata ședințelor de aproximativ 40-60 de minute. Evaluarea obiectivă a gradului de vulnerabilitate a interrelațiilor psihosomatice și psihovegetative și, în special, a sistemului respirator s-a obținut prin monitorizarea în timpul testelor funcționale și testul de reținere a respirației. Subiecţii au fost testați prin aplicarea spirometriei (*spirometrul MIR Spirobank, Medical International Research*), testul de ținere a respirației și pulsoximetria în timp real (*pulsoximetrul Pulsox-300i, Konica Minolta*). Interrelațiile psihosomatice au fost evaluate prin intermediul examenului somatosenzorial și somatomotor. Testarea psihofiziologică s-a bazat pe supravegherea video a reacțiilor psihomotorii ale mușchilor faciali ai indivizilor ca răspuns la afluxul multisenzorial imitând o situație amenințătoare de conflict social.

Examenul neurologic a inclus determinarea activității reflexe senzoriale proprioceptive și motorii ale individului. O astfel de determinare a indicilor fiziologici este complexă și permite evaluarea activității reflexe somatosenzoriale și somatomotorii, precum și a stării morfofuncționale individuale a sistemului musculo-scheletic. Evaluarea calitativă și cantitativă a activității reflexe senzoriale și motorii proprioceptive începe cu examinarea generală, postura, capacitatea de a menține o poziție verticală dreaptă, în picioare și pe șezute. Individului i s-a cerut apoi să meargă pe o distanță de aproximativ 3 metri. S-a acordat atenție coordonării mersului, absenței anomaliilor sau dificultăților în efectuarea anumitor mișcări. Apoi, s-au sugerat mersul în linie dreaptă, măsurând distanța cu picioarele. S-a notat prezența echilibrului, gradul său și nesiguranța așezării piciorului pe suprafața podelei. S-a testat menținerea echilibrului atunci când se stă în picioare, pe vârfuri și pe călcâie. După aceea, tonusul muscular

a fost evaluat la nivelul membrelor superioare și inferioare în poziția așezat și culcat. Tonusul a fost testat în zonele umărului, antebrațului, mâinilor, coapsei, părții inferioare a piciorului și tălpilor (plantei). Un tonus muscular bun în timpul testului se manifestă ca o rezistență musculotendinoasă suficient de bună la mișcarea unui membru sau a unei părți a acestuia în direcția opusă. Examinarea ulterioară a inclus determinarea capacității de a menține o tensiune musculară puternică la nivelul membrelor și al trunchiului. Apoi a fost îndeplinită testarea activității reflexe somatosenzoriale, care a inclus evaluarea sensibilității în diferite zone ale suprafeței cutanate a corpului în conformitate cu hărțile somatotopice, în primul rând la atingerea superficială ușoară, apoi la impactul dureros superficial cu un obiect ascuțitși în al treilea rând la vibrații. Nivelul de localizare segmentară a presupusei leziuni în articulațiile coloanei vertebrale sau în rădăcinile nervilor spinali a fost determinat prin testarea activității reflexe somatosenzoriale și somatomotorii în conformitate cu reprezentarea somatotopică a diferitelor segmente ale măduvei spinării pe corpul individului.

### 2.4. Metodologia de evaluare a acțiunii neuromodulatoare a sistemelor neurotrasmițătoare monoaminergice cerebrale utilizând cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC)

Modelul experimental prevede combinarea efortului fizic şi remodelarea adaptivă a sistemului de schimb de gaze în organism cu ritmul circadian somn-veghe asociată cu determinarea modificărilor nivelului de activitate al sistemelor neurotransmițătoare monoaminergice (MA-ergice): dopaminergice (DA-ergice), norepinefrinergice (NE-ergice) și serotoninergice (5-hidroxitriptamin-ergice, 5-HT-ergice) în modelarea dispneei periodice în timpul somnului, precum și în starea de somn pe fondul adaptării preliminare la hipoxie intermitentă. Pentru analiza fundamentală a neuromodulării sistemelor de neurotransmițători MA-ergici, a fost utilizată cromatografia de lichide ă de înaltă performanță (*High Performance Liquid Chromatography, HPLC*) (Fig. A.2.13). HPLC a fost efectuată pe baza detectării electrochimice (ECD) folosind o coloană de fază C18 (octadecil) (*coloană HPLC, 150 mm x 4,6 mm, dimensiunea particulei 5 µm, Agilent, SUA*) pentru a determina concentrația de dopamină (DA), norepinefrină (NE), serotonină (5-hidroxitriptamină, 5-HT) și metaboliții lor: acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA) şi acid homovanilic (HVA) în omogenații de țesut nervos din regiunile cerebrale studiate. Concentrațiile de DA, NE, 5-HT, 5-HIAA şi HVA au fost determinate în țesutul regiunii periaqueductale a mezencefalului și în partea dorsală a medulei oblongate la animale de laborator. Este de remarcat, că determinările biochimice în urina umană

nu reflectă schimbul de monoamine centrale în anumite zone ale creierului, deci este un bun model animal experimental.

**Faza mobilă**. S-a utilizat ca fază mobilă tamponul acetonă-citrat preparat după cum urmează: acetat de sodiu 0,1 M a fost dizolvat în 700 ml apă distilată, completată cu 100 ml acetonitril. S-au adăugat 1-4 mM octil sulfat de sodiu și 0,05 mM EDTA. pH-ul a fost ajustat la 4,8 cu acid citric și s-a adăugat apă bidistilată până la 1 litru. Toate valorile p au fost de cel mai înalt grad de puritate. După preparare, eluentul a fost filtrat prin filtre (*"Millipore", SUA sau "Synnor", Cehia*) cu o dimensiune a porilor de 0,30–0,45 μm. Volumul de o zi de eluent a fost degazat în vid. Pentru pregătirea eșantionului animalele de laborator șobolanii au fost decapitați, creierul a fost izolat pentru un timp de aproximativ 1 min şi timp de 2–5 s imersat în azot lichid. Țesutul solidificat a fost dezghețat până la o stare adecvată pentru prepararea plăcilor de 1,5-2,0 mm grosime, tăiate în plan frontal. Din plăci cu un tub d=1,8 mm cu o margine ascuțită, a fost izolată zona cerebrală de interes identificată din atlas. Proba a fost cântărită și omogenizată pe baie de apă în acid percloric 0,1 M cu ajutorul unui omogenizator cu ultrasunete UDTN-1 sau MSE (*United Kingdom*). Omogenatul a fost centrifugat timp de 15-20 min la 1000 rpm pe o centrifugă K-24 (*Germany*). Supernatantul a fost sedimentat și 10-20 μl din acesta au fost injectați direct în cromatograf. În ultimele experimente, pentru a crește durata de viață a coloanei, supernatantul a fost filtrat suplimentar prin centrifugare printr-un filtru conic umplut cu material filtrant din sticlă.

### 2.5. Evaluarea biosintezei proteice în neuroni și sateliți neurogliali pe baza analizei histochimice a cantității de acizi nucleici în compartimentele celulare

Țesuturile au fost prelucrate histochimic (fixare cu lichid Carnoy) și apoi incluse în parafină. S-a cuantificat cantitatea de acizi nucleici (AN: ADN+ARN) din neuroni și sateliții neurogliali ai acestora prin colorare cu galocianină-alum cromic. Preparatele au fost digitizate, iar densitometria produsului de reacție colorat (acizi nucleici) în diferite compartimente celulare a fost realizată cu ajutorul programului Corel-Photo-Paint 12 (Fig. A.2.14). Densitatea optică a fost calculată folosind curentul de transmisie ($I_i$) în secțiunea celulară analizată și în secțiunea fără țesut ($I_0$). Testele morfometrice au fost efectuate prin măsurarea dimensiunii compartimentelor celulare (nucleu, nucleu, corp) și calcularea volumului citoplasmei. De asemenea, volumul (V) al fiecăruia dintre compartimentele celulare analizate a fost calculat utilizând formulele elipsoidului de rotație (V=π/6Dd2) și elipsoidului triaxial (V=π/6Dd√Dd), unde: V – volumul compartimentului celular ($\mu m^3$) D și d sunt diametrele mare și mic ale fiecăruia dintre compartimente.

Densitatea optică ($D$) a produsului de reacţie este egală cu logaritmul zecimal negativ al raportului dintre intensitatea radiației care a trecut prin țesut și intensitatea radiației care a trecut prin micropreparat fără țesut ($D=-lgI_i/I_0$). Densitatea optică este direct proporțională cu concentrația produsului de reacție ($D=\varepsilon_\lambda lc$) testat în probă, unde $\varepsilon_\lambda$ – coeficientul molecular de absorbție a luminii la o anumită lungime de undă; $l$ – grosimea stratului de absorbție; $c$ – concentraţia produsului (mol/L). Să presupunem că $\varepsilon_\lambda$ şi $l$ sunt valorile constante, atunci valoarea $D$ este aproximativ egală cu valoarea c ($D\sim c$). Valoarea $\varepsilon_\lambda$ pentru compuşi organici este în limitele: $10^4$-$10^5$. $l$ – grosimea stratului de absorbție depindea de grosimea lamei și a sticlei de acoperire; $c$ – concentraţia produsului de reacţie. Cantitatea totală de acizi nucleici (AN: ADN+ARN) per volum de compartimentul celular a fost calculată prin înmulțirea valorii densității optice ($D_{AN}$) cu volumul nucleului ($V_n$); nucleolului ($V_{nl}$); somei ($V_{som}$); citoplasmei ($V_{cit}$) ($Q_{AN} = D_{AN}*V_n$).

În plus, pentru studiile morfologice, au fost determinați indicatori precum numărul relativ de celule satelit neurogliale per neuron ($N_{gl}$). Au fost studiate celulele din centrele sistemelor de neurotransmițători serotoninergic (5-HT-ergic) și norepinefrinergic (NE-ergic) (*nucleul raphe-ului dorsal şi locus coeruleus, DRd şi LC*), precum și neuronii piramidali din stratul CA3 al hipocampului (hipocampus, HI), neocortexul vizual, celulele Purkinje din cortexul cerebelos şi centrul respirator motor (*Nucleus tractus solitarius, Sol*) (Fig. A.2.14).

### 2.6. Evaluarea descompunerii monoaminelor prin activitățile enzimatice ale monoaminoxidazei A și monoaminoxidazei B și scindării proteinelor prin activitatea proteolitică a catepsinei D

Pentru o analiză mai fundamentală și mai cuprinzătoare a reciclării, asamblării și descompunerii monoaminelor centrale (DA, NE, 5-HT), s-a efectuat nu numai determinarea concentrației de monoamine și a metaboliților acestora, ci și a activității enzimatice a monoaminoxidazelor. Procedeul de determinare a activității monoaminoxidazei A (MAO-A) este bazat pe reacţia de dezaminare a serotoninei, iar cel de determinare a monoaminoxidazei B (MAO-B) pe reacția de dezaminare a benzilaminei. Aldehidele formate în urma reacției transformă dinitrofenilhidrazina în fenilhidrazon, cantitatea căruia corelează cu activitatea enzimelor şi se determină spectrofotometric în mediu bazic la lungimea de undă $\lambda_1$=500 nm sau $\lambda_2$=460 nm. Succesiunea operațională: în microcuvele de centrifugare ale analizorului biochimic "*FP-901*" se măsoară 0,05 ml material de cercetat (omogenat tisular) se adaugă 0,2 ml 0,04 M soluție-tampon fosfat, pH 7,4 și 0,03 ml soluție de serotonină 10 mmol (pentru MAO A) sau soluție de benzilamină 10 mmol (pentru MAO B), se agită şi se încubează 60 min la t=37°C.

După terminarea incubaţiei reacția se stopează prin adăugarea a 0,4 ml soluție de 5% de acid tricloracetic, se agită şi se centrifughiază 5 min la 4500 rotaţii/min 0,5 ml de supermatant, care se transferă în alte microcuvete de centrifugare, se adaugă 0,1 ml soluție de 0,1% de 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNFH) în 2M HCl, se agită şi se incubează 30 min la temperatura camerei (t=20-22°C). Apoi probele se centrifughează 5 min la 4500 rotaţii/min. Supernatantul se înlatura minuțios, iar marginile microcuvelor se usucă cu hârtie de filtru. În microcuve, unde se conține sedimentul, se adaugă 0,03 ml 2N NaOH şi se agită. Apoi se mai adaugă 0,4 ml apă distilată şi 0,4 ml etanol. 0,75 ml din amestecul obținut se transferă în microcuvele fotometrice şi se determină densitatea optică a probelor experimentale la lungimea de undă $\lambda_1$=500 nm (pentru MAO-A) sau $\lambda_2$=460 nm (pentru MAO-B) contra controlului, care conține numai reactive. Calcularea activității enzimatice se efectuează folosind curba de calibrare şi se exprimă în nmol pe secundă la 1 gram de ţesut (nmol/s*g). Analiza biochimică a activității enzimatice proteolitice a catepsinei D a fost utilizată pentru a detecta gradul de catabolism al proteinelor și lanțurilor polipeptidice în diverse formațiuni ale encefalului. Materialul biologic pentru determinările enzimatice a fost obținut prin decapitare a animalelor, scoaterea encefalului din craniu şi selecționarea formatiunilor cerebrale necesare pe gheată. Mostre de țesut au fost plăsate imediat în soluția de extracţie etilen-diglicol-tiamid (EDTA) cu zaharoza rece (nu mai mult de t= 4°C, pH-ul 4,5) şi au fost omogenate. Ulterior omogenatul a fost centrifugat şi supernatantul a fost cules pentru determinările ulterioare. Determinarea catepsinei D se efectuează după procedeul descris de A. Barret, T. Korolenko şi A. Vasiliev. Metoda utilizată pentru determinarea activității catepsinei D se bazează pe capacitatea enzimei de a supune unei hidrolize intense macromolecula de hemoglobină (Hb) cu formarea unor derivați acidosolubili, care pot fi estimați spectrofotometric.

Succesiunea operațională: în microcuvele de centrifugare ale analizorului biochimic cu 9 canale FP-901 (*"Labsystems", Finlanda*) se măsoară 0,05 ml material cercetat (omogenat tisular sau ser), se adaugă 0,05ml soluție de 6% hemoglobină dializată, 0,1 ml soluție-tampon formiat 1M, pH 3,2 și se incubează 120 min la 37°C. Probele de control, pregatite în mod similar, se plasează pentru aceaşi perioadă de timp în frigider la 0°C. Pentru stoparea reacției şi sedimentare a proteinelor se adaugă 0,55 ml soluție de 5% acid tricloracetic. Apoi probele se agită și se centrifughează Smin la 4500 rotaţii/min. 0,1 ml de supernatant se transferă în cuvele fotometrice ale analizorului şi se adaugă 0,6 ml reagent Lowry NB, iar după 10 min incubație la temperatura camerei – 0,1 ml reagent Lowry N4 (reagentul Folin). După 30 min se măsoară densitatea optică la lungimea de undă $\lambda$=620 nm vs controlul. Activitatea enzimei se calculează, reeşind din curba

de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de albumină şi se exprimă în µg pe secundă la 1 g de ţesut (µg/s*g).

### 2.7. Aplicarea metodelor biochimice pentru studierea metabolismului glucidic și lipidic în antrenamentul aerobic și anaerobic

Pentru a putea detecta capacitatea aerobică a indivizilor pe baza pragului aerobic în timpul și după antrenamentul fizic, am monitorizat nivelurile de lactat din sânge în timp real cu ajutorul unui analizor de lactat portabil (*EKF Diagnostics Scout 4*). Pentru a efectua analiza pe acest analizor este suficient să se extragă un volum minim de sânge, care poate fi de 0,5 µl. Analizatorul oferă rezultate cu o fiabilitate și o reproductibilitate suficiente ($P<0,05$) și, cel mai important, că este ușor de monitorizat, nu necesită transportul probei de sânge la laboratorul de diagnosticare și oferă rezultate în 10 secunde. Concentrația de glucoză a fost determinată, folosind un glucometru portabil (*Bionime Rightest GM300*) cu aceleași avantaje ca și pentru determinarea lactatului: monitorizarea în timp real. În practica modernă a medicinei sportive, astfel de metode, caracterizate prin compactitate și mobilitate, sunt implementate pretutindeni, atât în cercetarea științifică, cât și în activitățile de diagnosticare. Glucometrele sunt concepute pentru măsurarea rapidă și precisă a nivelului de glucoză în sângele integral. Banda de testare conține toți reactivii chimici necesari pentru metoda glucoxidazei în două etape, inclusiv enzimele glucoxidază și peroxidază, care sunt sorbite pe o membrană hidrofilă poroasă unică. Produsul reacției este un complex colorat, unde intensitatea culorii formate se înregistrează cu ajutorul unui minifotometru de reflectanță. Concentrațiile plasmatice de trigliceride (TG) și colesterol total (CT) au fost determinate prin metoda enzimatică în analizatorul automat (*Analyzer A15, BioSystem S.A., Spania*). Colesterolul lipoproteic cu densitate înaltă (HDL-C) a fost dozat în supernatant după precipitarea serică a colesterolului lipoproteic cu densitate scăzută (LDL-C) și a colesterolului lipoproteic cu densitate foarte scăzută (VLDL-C) cu cationi bivalenți. Valorile LDL-C și VLDL-C au fost calculate conform formulei Friedewald: LDL-C = TC – (TG / 5) – HDL-C (mg/dL). VLDL-C = TG / 5 (mg/dL). Putem folosi alternativ unitățile mmol/L. Coeficientul aterogen (AC) a fost, de asemenea, stabilit prin calcul: AC = (TC – HDL-C) / HDL-C. Dislipidemia a fost determinată la Tg > 1,8 (mmol/L) și/sau Tg > 6,2 (mmol/L), HDL <1,0 (mmol/L). Probele de sânge au fost prelevate dimineața pe stomacul gol (a jeun).

### 2.8. Aplicarea legilor statisticii variației pentru a determina validitatea diferenței dintre grupurile studiate comparate la animale de laborator și la indivizi

Toate materialele numerice au fost analizate statistic prin ANOVA utilizând criteriul *t* al lui Student. De asemenea, a fost efectuată o analiză de corelație a datelor. Prelucrarea statistică a rezultatelor a fost efectuată în conformitate cu legile statisticii variației și ale teoriei probabilităților. Toți parametrii biologici investigați au respectat legea distribuției normale. Pe această bază, în seriile de variație analizate, în primul rând, a fost calculată media aritmetică: $X=1/n\cdot\sum_{i=1}^{n}x_i$ (1), unde n este numărul total de măsurători, x este o măsurătoare individuală. Abaterea pătratică medie a fost apoi calculată pentru a determina variabilitatea seriei (*Standard deviation, SD*): $\sigma=\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(x_i-X)^2/n-1}$ (2), și eroarea medie, care este direct proporțională cu abaterea pătratică medie și invers proporțională cu rădăcina numărului de măsurători: m $=\pm\sigma/\sqrt{n}$ или $m=\pm\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(x_i-X)^2/n(n-1)}$ (3). Compararea valorilor medii ale diferitelor serii de variație a fost efectuată utilizând criteriul Student: $t=/X_1\text{-}X_2//\sqrt{m_1^2+m_2^2}$ (4), unde $X_1$ și $X_2$ sunt valorile medii ale celor două grupuri comparate, $m_1$ și $m_2$ – erorile lor. Ulterior, criteriul lui Student (*t*) calculat a fost comparat cu cel tabelat și s-a găsit probabilitatea *P* (*P=1-g, g* – probabilitatea cu care distincția este adevărată) cu care distincția poate fi greșită, i.e. nivelul de semnificație (0,05; 0,01; 0,001). Pentru a determina interdependența dintre indicatorii studiați sau dintre structurile în care un indicator suferă modificări în timpul experimentului, s-au efectuat analize de corelație utilizând coeficientul de corelație: $r=\sum_{i=1}^{n}(x_i-X)\cdot(y_i-Y)/\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(x_i-X)^2\cdot(y_i-Y)^2}$ (5), unde $x_i$ și $y_i$ sunt date inițiale din ambele grupuri, între care, între care se stabilește relația, *X* și *Y* mediile lor. Valorile *r* de la 0,0 la ±0,3 au indicat o relație slabă; de la ±0,3 la ±0,7 – una moderată și de la ±0,7 la ±1,0 – una înaltă. Calculele au fost efectuate cu ajutorul unui pachet *software* pentru PC.

### 2.9. Concluzii la capitolul 2

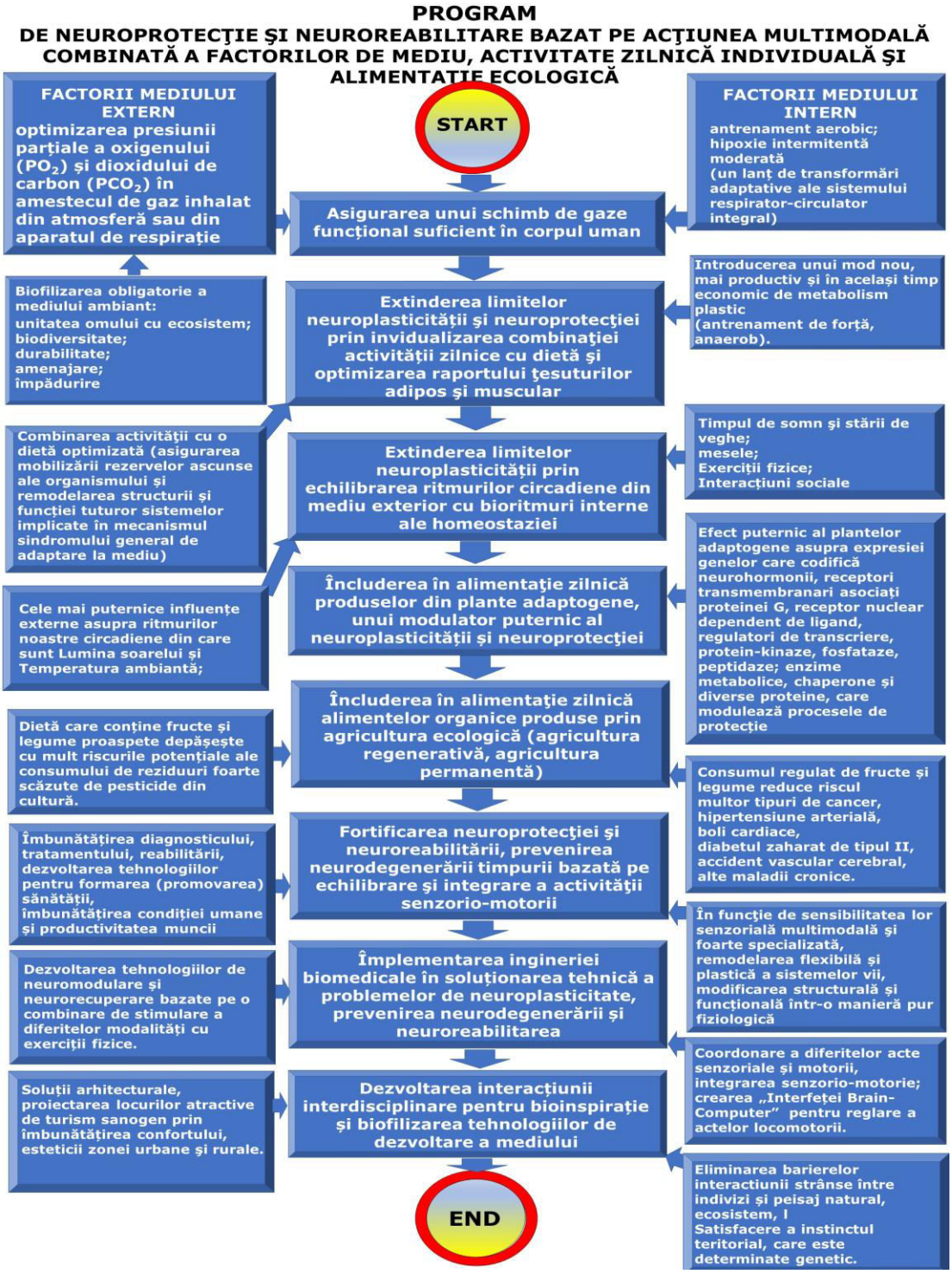
Modelele experimentale elaborate și aplicate permit observarea naturii multimodale combinate a influenței factorilor de mediu pentru a se apropia la maximum de condițiile naturale ale activității profesionale și a induce cascade de reacții moleculare, celulare, țesut și sistemice.

Metodele de analiză de laborator și de testare morfo-funcțională selectate într-o succesiune logică reflectă natura sistemică a programului de studiu, care este necesară pentru argumentarea ulterioară a programului de neuroprotecție și neuroreabilitare.

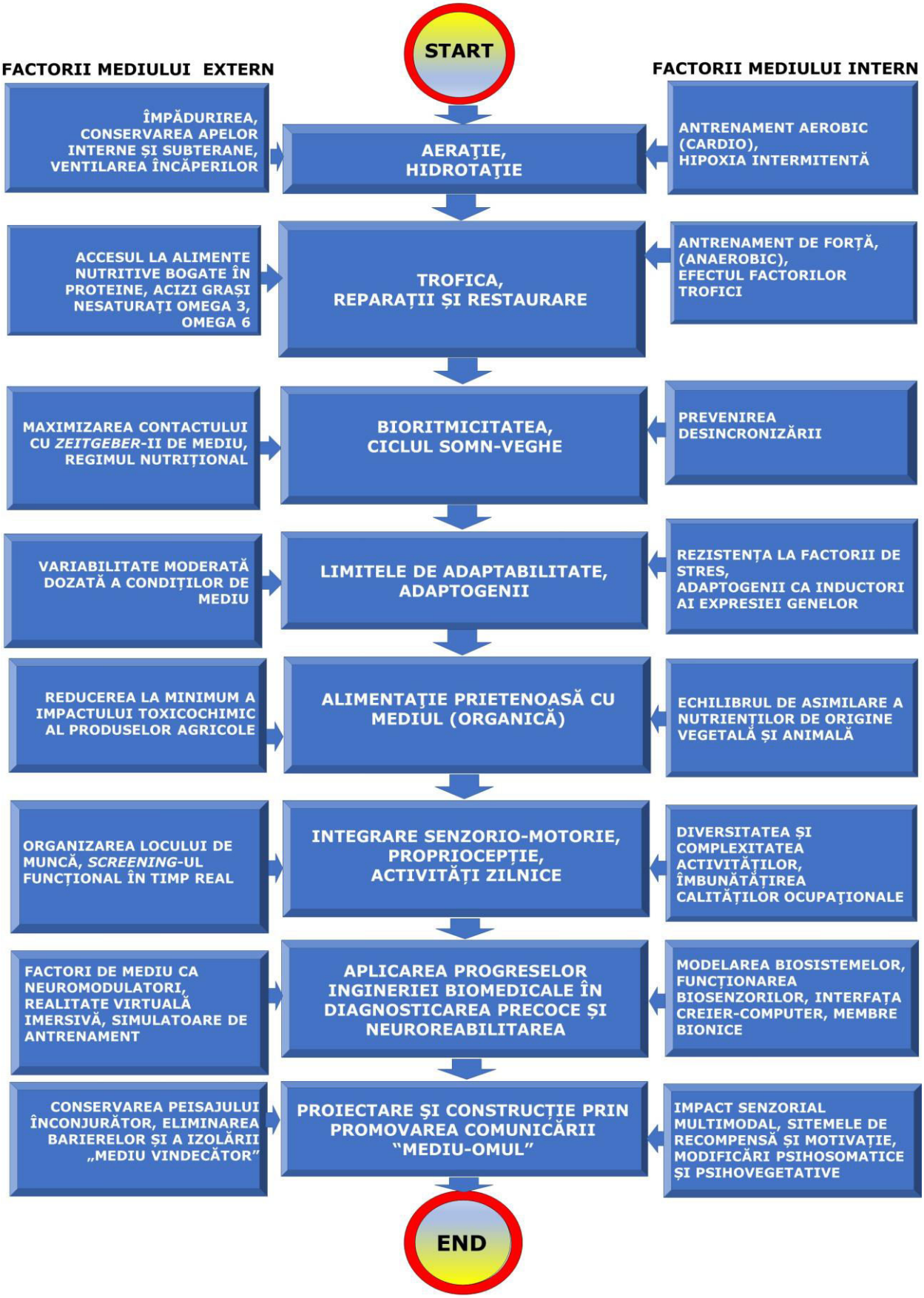
Avantajele abordării metodologice aplicate constau în faptul, că mecanismele de neuroprotecție, adaptare, ciclul somn-veghe și adaptare sunt testate printr-o varietate de metode de laborator, tocmai pentru a asigura sistemicitatea.

## 3. PROGRAM DE NEUROPROTECŢIE ŞI NEUROREABILITARE, REZULTATELE TESTĂRII ACESTUIA ÎN MODEL EXPERIMENTAL ŞI ÎN MODELUL PERSOANĂ-MEDIU-OCUPAŢIE-PERFORMANŢĂ

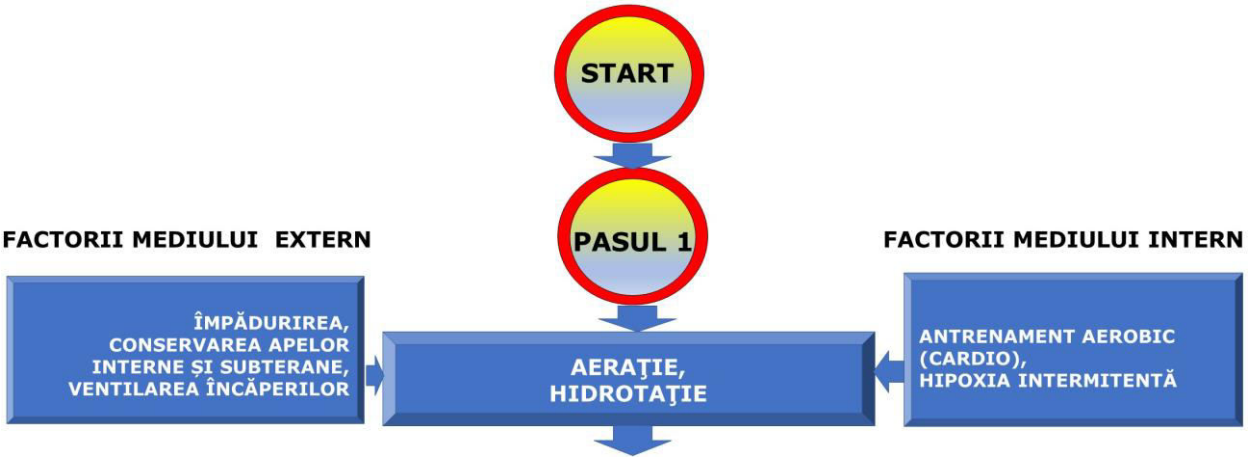
Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare a fost sistematizat sub forma unui algoritm de acțiuni secvențiale.



**PROGRAM**
**DE NEUROPROTECŢIE ŞI NEUROREABILITARE EXPRIMAT PRIN CUVINTE-CHEIE**



### 3.1. Testările Pasului 1 din programul de neuroprotecție și neuroreabilitare, asigurând un schimb funcțional suficient de gaze în organism




Pentru obiectivizarea și fundamentalizarea principalelor Pasuri din Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare a fost selectată o varietate de modele experimentale și ocupaționale de instruire sau activitate de muncă, care sunt adecvate pentru menținerea și dezvoltarea sistemelor de schimb de gaze; echilibrul metabolismului energetic şî plastic; sincronizarea ciclului somn-veghe; integrarea senzorio-motorie. Primul ales a fost modelul experimental "*Hipoxie hipobarică intermitentă*" realizat în-un mediu hipobaric, apoi o combinație simulată experimental de hipoxie/hipercapnie prin dispnee în timpul somnului, imitând apneea obstructivă în somn sau "*Accident cu aparatul de respiraţie*". După modelare experimentală au fost efectuate testările remodelării neuroplasticităţii celulare, microscopice şi macroscopice histochimice, imunohistochimice și biochimice. Un model alternativ îl reprezintă "*Antrenament aerobic prealabil*" și exercițiul de reținere a respirației (apneea). Această combinație experimentală face posibilă testarea și antrenarea sistemului de schimb general și local de gaze, pentru a lansa procesele energetice și de metabolism plastic în țesuturile active funcțional, în primul rând în ţesutul nervos. Următorul model experimental se bazează pe antrenamentul sistemului de termoreglare (înot în apă cu o scădere treptată a temperaturii (începând de la 18-22°C și ajungând la 12-15°C), care în combinație cu antrenamentul de schimb de gaze oferă un efect puternic de stimulare asupra angiogenezei, energiei și furnizării trofice a țesuturilor active [466, 476 ].

Datorită colaborării cu echipa condusă de Dr. Oleg I. Lyamin şi prof. Jerome M. Siegel la Stația Biologică Maritimă din Utrish (Novorosiisk) în Institutul de Ecologie şi Evoluţie "N.A. Severţov" (Moscova) şi participării la Proiectul Centrului de Cercetare a Somnului al Institutului de Neuroştiinţe și Comportament Uman de la Universitatea din California, Los Angeles (*UCLA*) au fost investigate particularităţile somnului mamiferelor acvatice. Pe parcursul implementării

proiectului *screening*-ul *nonstop* polisomnografic a ciclului circadian somn-veghe a fost îndeplinit la animale sălbatice. Analiza spectrală a înregistrărilor electrofiziologice poligrafice şi sincronizarea lor cu monotorizarea video a activităţii animalelor cotidiene au permis evaluarea asimetriei interemisferice și intraemisferice în condiții de desincronoză forțată (privarea de somn) prin semnale senzoriale sonore comunicative (Fig. A.2.12). La animalele sălbatice – ursul de mare (*Callorhinus ursinus)* şi delfini (*Tursiops truncatus*) au fost investigate mecanismele de adaptare evolutivă a somnului la condiţii specifice ale mediului ambiant acvatic şi subacvatic. Este remarcabil, că acest mod de adaptare a activitaţii cerebrale se caracterizează prin cel mai înalt grad de asimetrie interemisferică pe parcursul somnului cu unde lente (somnul Delta sau somnul non-REM) uniemisferic sau unilateral. Determinismul evolutiv al apariției somnului uniemisferic cu unde lente demonstrează capacităţile neuroplastice și neuroprotectoare excelente şi flexibilitatea creierului de animal mamifer, ce previn procesele de neurodegenerare şi tulburări ale circulaţiei sanguine cerebrale. Reacții de hiperventilație au fost înregistrate în timpul monitorizării video a delfinilor (*Tursiops truncatus*) în condiţiile de delfinariu (n=1) în stare de somn şi veghe pe parcursul înotului la suprafața apei și scufundării sub apă. Reacția de hiperventilație a fost înregistrată la o anumită frecvență (la fiecare 40 de minute) când animalul a ieșit brusc la suprafață de sub apă. Acest răspuns este similar cu răspunsul la apneea în somn la animalele de experiment și la oamenii cu apnee obstructivă în somn. Se ştie, că anume pe parcursul stadiului de somn-REM în homeostaza organismului se realizează aşa numita „*Furtună vegetativă*” caracterizată printr-un salt brusc al activității funcționale a sistemelor respirator și circulator pe fondul atoniei mușchilor cervicali și al mișcărilor rapide ale ochilor, manifestate în mod caracteristic prin EMG și EOG.

Pentru atingerea obiectivelor propuse, în primul rând, conceptual și strategic se dezvoltă Algoritmul sau Pașii de bază din Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare. Primul – Pasul 1 – este: „*Asigurarea unui schimb funcțional de gaze suficient în corpul uman*”. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare include proceduri de optimizare a schimbului de gaze, atât în mediul intern, cât și în mediul extern al organismului. În mediul intern realizăm acest lucru prin antrenamente aerobice şi adaptare la hipoxie intermitentă moderată, iar în mediul extern prin modificarea Presiunii parțiale a oxigenului ($O_2$) și dioxidului de carbon ($CO_2$) în amestecul de gaz inhalat din atmosferă sau din aparatul de respirat. Aşadar, conceptual şî strategic este important de a include în Pasul 1 al Programului de Neuroprotecție și Neuroreabilitare procedeele de biofilizare obligatorie a mediului ambiant la scară locală, regională și globală, caracterizată, în primul rând, printr-o interacțiune favorabilă sporită şi unitatea omului cu ecosistemul, biodiversitatea, durabilitatea, amenajarea, împădurirea, păstrarea surselor de apă

subterană, apă de suprafață (freatică) și apă înghețată. În această etapă obiectivele proiectului constau în determinarea acţiunii neuromodulatoare şi neuroprotectoare a sistemelor de neurotransmiţători monoaminergice (MA-ergice) ale creierului declanşată de către combinarea factorilor de mediu (hipoxiei cu hipercapnia) prin aplicarea cromatografiei de lichide de înaltă performantă (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) şi detecţia electrochimică. Examinarea activităţii sistemelor de neurotransmiţatori MA-ergici a fost urmată de o analiză histochimică a modificărilor neuroplasticităţii prin intermediul măsurării conţinutului acizilor nucleici (ADN+ARN) în compartimentele subcelulare ale neuronilor şi neurogliocitelor sateliţi în centrele de coordonare a procesării senzoriale şi generării semnalelor din mediu. Pentru a îndeplini aceste obiective a fost realizată testarea experimentală a efectelor neuromodulatoare ale factorilor de mediu, care se caracterizează prin scăderi accentuate ale saturației de $O_2$ a amestecului de gaz inhalat (hipoxie), precum și în sângele circulant (hipoxemie) în combinație cu o creștere a concentrației de $CO_2$ (hipercapnie).

Conceptul de neuromodulație în Program se bazează pe răspunsul fiziologic natural al centrilor cerebrale sau nervilor periferici la stimularea sau suprimarea efectelor fizice, inclusiv infuzia țintită a agenților farmaceutici în doze mici la locul acțiunii lor directe. Un astfel de efect fizic asupra corpului uman poate fi considerat extrem și, desigur, adaptogen sau stresant. Adecvarea și eficacitatea activității respiratorii și circulatorii este cea mai importantă, în primul rând, pentru dirijarea bine coordonată a sistemelor de control al funcțiilor organismului, adică sisteme de reglare nervos central și neuroendocrin. S-a constatat, că la animalele sălbatice răspunsul la 8-12 minute de dispnee circulaţie sanguină musculară se caracterizează prin scaderea la 46±10% din circulaţia sanguină medie al mușchilor eupnici. Până la sfârșitul dispneei, circulaţia sanguină muscular ajunge deja la 31±8% din nivelul eupnic. În apneea în somn, mecanismul adaptativ permite menținerea nemodificată a nivelului de lactat din sânge e prezent chiar și atunci când presiunea parțială a oxigenului arterial și venos ($PO_2$) scade la 15-20 mm Hg. La sportivii cu apnee în timpul scufundărilor în mediu acvatic, se manifestă, de asemenea, bradicardie, hipertensiune arterială și o redistribuire a circulaţiei sanguine. Datorită unor astfel de adaptări fiziologice, într-un corp antrenat în stare de apnee asociată cu hipoxemie severă, nu se produce nicio afectare a centrelor de control ale creierului, iar oxigenul este consumat cu moderație. Astfel de reacții adaptative pot fi numite condiționat periferice, deși afectează și fluxul sanguin în encefal (cerebral). Antrenamentul cu hipoxie intermitentă este, de asemenea, utilizat pentru prevenirea și tratamentul bolilor neinvazive la oameni, de exemplu, hipertensiunea arterială [297], boala coronariană, boala Parkinson, leucemia mieloidă acută. Răspunsul adaptativ indus de hipoxie include o reglare diminuantă a cererii de energie pentru prelungirea

supraviețuirii celulare. Influența hipoxiei este caracterizată prin reglarea în creștere a activității enzimelor glicolitice și a consumului de glucoză. Hipoxia moderată permite menținerea neuronilor a gradului de producție de ATP pe fondul fluxului glicolitic crescut. Răspunsul vascular și metabolic la hipoxie (hipoxemie) este mediat de factorul inductibil al hipoxiei (HIF), care joacă un rol cheie în medierea exprimării factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), transportorului de glucoză (GLUT 1) și enzimelor glicolitice. Reducerea ratei metabolice (RM) se observă în timpul expunerii la hipoxie combinată cu hipotermie și accelerarea ei în perioada de repaus ce ar putea fi indusă de exercițiul în apă rece, urmată de creșterea generală a ratei metabolice. Invenția unei astfel de tehnici submersibile a deschis oportunități largi de evitare a efectelor fizice puternice ale altor factori în mediul subacvatic. Din punct de vedere biomedical menținerea vitalității în condiții atât de extreme de activitate zilnică reprezintă un model unic de adaptare a organismului și a sistemelor sale funcționale prin remodelarea plasticităţii la nivel molecular, celular, tisular şi sistemic. În astfel de condiții, există o probabilitate înaltă de a suporta efectele combinate ale hipoxiei/hipercapniei. Chimiosensibilitatea centrală la modificările concentraţiei de $CO_2$ apare în multe zone ale trunchiului cerebral. O astfel de zonă este, de exemplu, nucleul retrotrapezoid, inclus în zona chimiosenzorială Mitchell ca parte a bulbului rahidian. Elementele celulare ale acestui nucleu sunt implicate în implementarea mecanismelor de reglare a respirației. Experimentele au arătat, că lezarea nucleului, adică dezactivarea acestuia anulează problema hiperventilației cu $CO_2$. Hipercapnia determină dezvoltarea acidozei, în care *pH*-ul scade de la 7,45 până la 7,15. În mediul intracelular al neuronilor apare și se menține acidificarea. Acidoza hipercapnică determină o creștere a gradului de excitație într-o anumită parte a neuronilor și, ca urmare, o creștere a frecvenței activității de descărcare bioelectrică. În astrocitele nucleului retrotrapezoid, acidoza hipercapnică poate provoca, de asemenea, formarea unei acidificări persistente în mediul intracelular și depolarizarea membranei lor. Mecanismul acestei chemosensibilități se realizează atât sinaptic, cât și prin anumite procese bazate pe acțiunea $CO_2$ asupra celulei. Stimulul principal este probabil *pH*-ul intracelular (*pHi*) chiar mai mult decât cel extracelular (*pHo*). Evident că chimiosensibilitatea la $CO_2$ este asigurată de diferite căi de semnalizare și mecanisme ionice [108, 160]. Chimiosensibilitatea la efectele hipercapniei e prezentă și în aparatul neuronal al centrului trunchiului cerebral noradrenergic (norepinefrinergic, NE-ergic) (*locus coeruleus, LC*). Schimbările activității neuronale în *locus coeruleus* se corelează strâns cu fluctuațiile *pHi*-lui. Celulele neurogliale (astrocitele) contribuie la mecanismele de reglare a concentrațiilor ionilor de glutamat şi ionilor $K^+$ și $H^+$ în mediul extracelular. La fel ele au un rol important în asigurarea sensibilității la $CO_2$ prin îmbunătățirea acidificării mediului extracelular și intensificarea

semnalizării chemoreceptorilor centrali. Efectul combinat al hipoxiei/hipercapniei asupra organismului provoacă stresul oxidativ. Durata, gradul și tipul expunerii hipoxice/hipercapnice, precum și vârsta individului expus acestei influențe a mediului, determină severitatea consecințelor și probabilitatea transformărilor neurodegenerative în centrii regulatori neuronali [297].

Hipoxia/hipercapnia intermitentă joacă un rol neuroprotector, de exemplu, în timpul scufundărilor mamiferelor marine în mediu subacvatic, cât și în cazurile de apnee obstructivă în somn. Din păcate, apneea obstructivă în somn sau alte tulburări de respirație legate de somn sunt asociate cu anomalii neurocognitive, inclusiv deficite de atenție sau niveluri scăzute de reactivitate și de învățare-inițiere [297].

Aşadar, importanța fundamentală şî aplicativă studilui sistemelor de schimb de gaze este evidentă atât pentru rezolvarea problemelor fiziologiei ocupaţionale, ecofiziologiei, cât și pentru elaborarea tratamentului în clinică. Stresul oxidativ cauzat de hipoxia intermitentă este însoțit de intensificarea peroxidării lipidelor, formării de radicali liberi, producerii de proteine *marker* de distres și moartea neuronilor ca urmare a apoptozei. Distressul cauzat de hipoxie, pe fondul creșterii concentrațiilor de radicali liberi, se caracterizează printr-o slăbire a protecției antioxidante. Rata de metabolizare cerebrală a $O_2$ consumat în anumite zone ale creierului este direct legată de activitatea neuronilor.

Funcționalitatea respiratorie și schimbul echilibrat de gaze sunt principalele obiecte ale cercetărilor moderne. A fost urmărit principalul obiectiv – a stimula în mod experimental efectul combinării hipoxiei și hipercapniei asupra activității neuronale bioelectrice a formațiunilor cerebrale și a testa posibilitatea de a preveni efectul depresiv al acestora cu ajutorul antrenamentului aerobic. Aplicarea modelului de "*Antrenament aerobic prealabil*" permite descoperirea mecanismelor de neuroprotecție realizate prin facilitarea menținerii puterii spectrale a ritmurilor *beta-alfa* în zonele neocorticale și a ritmului theta în hipocamp.

Înregistrări electrofiziologice ale electrocorticogramei (ECoG) și electrohipocampogramei (EHpG) au fost efectuate înainte și după realizarea Programului de *"Antrenament aerobic prealabil*". Mai apoi analiza spectrală a înregistrărilor ECoG și EHpG a demonstrat, că efectul combinat al hipoxiei/hipercapniei, pe care l-am simulat, duce la o scădere semnificativă a puterii spectrale a ritmului *beta* în ECoG (cu 47,3%, $P<0,05$).

Datele similare au fost obţinute şi în celelalte investigaţii [48].

Constatăm, de asemenea, o reducere a exprimării ritmului *alfa* în regiunile occipitale la animalul în stare de repaus (recreere) şi au fost estimate frecvența apariției sale, amploarea și puterea spectrală. În plus, a fost depistat, că indicatorii ritmului *theta,* provenind din cortexul

entorinal, au crescut semnificativ, în timp ce cei de origine hipocampică au prezentat o tendință spre reducere. La animalele supuse modelului de "*Antrenament aerobic prealabil*", caracteristicile ritmului *beta* și *alfa* au rămas neschimbate în raport cu înregistrările preliminare (înainte de experiment) și au fost semnificativ mai mari în comparație cu animalele din primul grup experimental (cu 26,7%, $P<0,05$ și, respectiv, 33,8%).

Imediat după finalizarea modelului experimental „*Accident cu aparatul de respiraţie*" frecvența de apariție și puterea spectrală a ritmului *theta* de origine hipocampică au fost semnificativ mai mari la animalele preadaptate la "*Antrenamentul aerobic prealabil*" comparativ cu animalele neadaptate. Presupunem, că o consecință a creșterii concentrației de $CO_2$ și anionului $HCO_3^-$ dizolvate în mediile extra- și intracelulare este o scădere semnificativă a *pH*-ului. Oricare dintre aceste consecințe ale hipercapniei poate duce la modificări ale activităţii de descărcare electrică a neuronilor. O scădere a pH-ului poate inhiba activitatea canalelor ionice $K^+$ şi pompelor $Na^+/K^+$. Se crede, că această inhibare a canalelor $K^+$ şi pompelor $Na^+/K^+$ este un eveniment major în mecanismul modificărilor activității neuronale sub influența hipercapniei. Activarea canalelor de $Ca^{2+}$ poate contribui, de asemenea, la chimiosensibilitatea la $CO_2$ a centrilor cerebrale [38, 53, 65, 182].

În experimentele altor autori s-a constatat, că sub influența hipoxiei corespunzătoare unei altitudini de 3000 m, puterea spectrală a ritmului în intervalul 10-13 Hz (*alfa*) în electroencefalogramă scade. Odată cu creșterea severității efectelor hipoxiei (până la o altitudine de 6000 m), are loc o reducere și mai semnificativă a puterii unei game largi de frecvențe de ritm *alfa*. La inhalarea unui amestec de gaze respirator cu 3% $CO_2$ ($PCO_2$ = 45 mm Hg), a fost posibilă observarea unei tendințe stabile spre reducerea activității neuronale. Înregistrările electrofiziologice au arătat, că ritmul *beta* (frecvenţa – 14-30 Hz; amplitudinea – 5-30 μV), ritmul *gama* (frecvenţa – >30 Hz până la 120-170Hz; amplitudinea – <10 μV) și activitatea neuronală multiunitară sunt deprimate sub influența hipercapniei.

Este semnificativ faptul, că gradul de depresie a ritmului este direct proporțional cu severitatea hipercapniei (de la 3% $CO_2$ până la 6% $CO_2$) [232].

De mare interes sunt rezultatele obținute, care indică faptul, că reducerea caracteristicilor ritmului *beta* și *alfa* a fost inversată și severitatea ritmului *theta* (frecvenţa – 4-8 Hz; amplitudinea – 20-60 μV) hipocampal a crescut după antrenamentul aerobic. Într-un model experimental cu animale, exercițiile aerobe prin aplicare alergării pe o bandă sau în roata de testare a activităţii fizice sunt cuplate cu iniţierea activităţii în spațiu a animalului. Neurogeneza, care se intensifică în consecinţa aplicării Programului de "*Antrenament aerobic prealabil*",

determină o îmbunătățire a funcționării sistemului de reglare a schimbului de gaze şi funcțiilor locomotorii ale organismului [460, 462].

Aşadar, modelul experimental bazat pe o simulare a efectelor combinate ale hipoxiei/hipercapniei oferă o oportunitate de a investiga activitatea bioelectrică a formaţiunilor cerebrale și a identifica manifestările timpurii ale unei reduceri a puterii spectrale a ritmurilor EEG și distribuția lor topografică. Preantrenamentul aerobic s-a dovedit a avea capacitatea de a menține o putere spectrală suficientă de ritmurile *beta* și *alfa* în câmpurile neocortexului, precum și ritmul *theta* din hipocamp. De asemenea, aplicarea acestui model experimental a permis manifestarea acţiunii adaptogene a Programului de *"Antrenament aerobic prealabil*" asupra aparatului neural al zonelor corticale și hipocampale. A fost deja manifestat că promovarea activităţii bioelectrice în hipocamp, care este sursa ritmului *theta,* ameliorează remodelarea neuroplastică [460, 462].

După prima zi de somn în perioada de repaus în timpul zilei (de la 8:00 la 17:00), întreruptă de episoade de trezire din somn din cauza realizării modelului experimental „*Accident cu aparatul de respirat*", s-a constatat o creștere semnificativă statistic a concentrației de serotonina (5-HT) în ţesutul bulbului rahidian în aria de localizare a centrului respirator motor (*nucleus tractus solitarius, NTS*) spre comparaţie cu lotul martor (534,0±27,2 vs 439,0±23,4 pg/mg de ţesut umed, $P<0,05$) (Fig. A.2.15).

La animalele experimentale adaptate la hipoxie intermitentă, după 15 zile de realizare a modelului experimental „*Accident cu aparatul de respiraţie*" concentrația de serotonina (5-HT) crește pe fondul de micşorare a concentraţiei a metabolitului acidului 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA) în bulbul rahidian (zona de localizare a *locus*-lui *coeruleus, LC*) comparativ cu lotul animalelor neadaptate (Fig. A.2.16).

După perioada timp 15 zile de procedurii zilnice în decursul realizării modelului experimental „*Accident cu aparatul de respiraţie*" a fost evidențiată o creștere a concentrației de 5-HIAA în zona nucleului rafe dorsal (*DRd*) și norepinefrină (NE) în bulbul rahidian în zona de localizare a *locus*-lui *coeruleus* (494,0±19,1 faţă de 407,0±17,6; 573,0±23,5 faţă de 463,0±21,4 pg/mg de ţesut umed, respectiv) (Fig. A.2.17).

Mai mult decât atât, se constată o prelungire semnificativă statistic a perioadei latente de trezire.

În cursul adaptării la modelul „*Hipoxie hipobarică intermitentă*" în nucleul paraventricular al hipotalamusului (*Pa*) a fost evidenţiată o creștere a numărului relativ de neuroni cu cantitatea de acizi nucleici ($Q_{AN}$) redusă în nucleu (carion). Pe acest fond, nivelul

acizilor nucleici din citoplasmă (pericarion) a fost semnificativ crescut (cu 26,9%, P<0,01) (Fig. A.2.18).

În nucleolul neuronilor (centrul de asamblare a particulelor de ribonucleoproteine, RNP) nucleului paraventricular al hipotalamusului cantitatea $Q_{AN}$ (*ADN+ARN*) a depășit nivelul lotului martor cu 24,7% (P <0,05) (Fig. A.2.18).

După 1 oră de influentă hipoxică nivelul de AN din nucleul neuronilor (carion) crește cu 24,2% în centrul bulbului rahidian al sistemului neurotransmițător NE-ergic (*LC*), (P<0,05).

După 3 ore (180 min) de influenţă hipoxică s-a constatat o scădere semnificativă a cantităţii $Q_{AN}$ (cu 22,4%, P<0,05) în citoplasma neuronilor din nucleul paraventricular al hipotalamusului, iar în neuronii nucleului supraoptic a revenit la nivelul de control. Deşi, după perioada timp de 3 ore (180 min), cantitatea $Q_{AN}$ a crescut și în citoplasma (pericarionul) neuronilor din centrul bulbar NE-ergic *LC* cu 39,1% (P<0,01) (Fig. A.2.18).

Prezintă interes şi observaţiile referitoare la expunerea la hipoxie hipobară intermitentă timp de 15 zile, care este stresogenă şi adaptogenă, reacția neuronilor din nucleul vagal dorsal este tardivă și mai lungă în timp decât în nucleul paraventricular al hipotalamusului și centrul bulbar NE-ergic (*LC*). După perioada de adaptare la modelul „*Hipoxie hipobarică intermitentă*" timp de 15 zile, neuronii nucleului paraventricular manifestă semne de epuizare a aparatului celular de biosinteză proteică (Fig. A.2.18).

Activitatea enzimatică a monoaminoxidazei-B (MAO-B), care manifestă descompunerea monoaminelor, este redusă în regiunea hipotalamusului anterior. Activitatea enzimatică proteolitică în regiunea centrului trunchiular 5-HT-ergic (nucleilor raphe) după influenţă hipoxică timp de 15 zile este sub nivelul lotului martor (26,4%, P<0,01). Activitatea monoaminoxidazei-A este de asemenea suprimată în regiunea centrului 5-HT-ergic (*nuclei raphes*).

Pentru Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare, dezvoltat în cadrul proiectului, s-a obținut confirmarea experimentală a conceptului că adaptarea la „*Hipoxie hipobarică intermitentă*" contribuie la menținerea unui nivel suficient în terminalele axonelor neuronilor 5-HT-ergici în centrul motor respirator prin reducerea degradării acestuia, precum și creșterea toleranței aparatului neuronal celular la efectele factorilor de mediu (hipoxiei și/sau hipercapniei). Sistemele de neurotransmițători monoaminergice (MA-ergice) acţionează în mecanisme neuromodulatoare, coordonând diverse procese: răspunsuri adaptative; locomoţie; alimentație și comportament sexual; învăţare şi memorie; comportamentul social colectiv și agresivitatea. În mecanismele de neuromodulare a comportamentului animal, sistemele de neurotransmițători MA-ergice, fiind modulate, îndeplinesc diverse funcții. Activitatea enzimatică

a monoaminoxidazei-B (MAO-B), care manifestă descompunerea monoaminelor, este redusă în regiunea hipotalamusului anterior. Activitatea proteolitică în regiunea centrului trunchiular 5-HT-ergic (*nucleilor raphe*) după influenţă hipoxică timp de 15 zile scade sub nivelul lotului martor (26,4%, P<0,01). Activitatea monoaminoxidazei-A este de asemenea suprimată în regiunea centrului 5-HT-ergic [467].

Aşadar, efortul fizic asupra sistemului de schimb de gaze (modelul experimental „*Hipoxie hipobarică intermitentă*") şi sistemului de producere a energiei contribuie la neuromodularea *feedback*-ului pozitiv, care conectează neuronii centrului bulbar NE-ergic (*LC*) și celulele neurosecretoare ale hipotalamusului anterior. Această conexiune neuromodulatoare bidirecționată este probabil îmbunătățită în direcția „*locus coeruleus-hipotalamus*", unde este susținută în continuare de suprimarea degradării monoaminelor în nucleile hipotalamusului. Influenţa hipoxică, care duce la remodelare adaptivă sporește modularea neuronilor centrului 5-HT-ergic *DRd* și provoacă inhibarea activității catepsinei D și monoaminoxidazei-A în această regiune cerebrală.

Este important, că adaptarea prealabilă la activitatea fizică aerobă în primele 3 zile a dus la o creștere a proporției relative de celule cu cantitatea $Q_{AN}$ crescută atât în cortexul senzoriomotor, cât și în centrul respirator motor și a ajuns la 156% (P<0,05) și 143% (P <0,05) respectiv, comparativ cu grupul martor (Fig. A.2.19). Rezultatele densitometriei produsului colorat în neuroni indică faptul că cantitatea $Q_{AN}$ per celulă în neuronii piramidali ai cortexului senzoriomotor a crescut după o încărcare de 3 zile cu 39,3% (P<0,01) în raport cu lotul martor. În neuronii centrului respirator motor, $Q_{AN}$ per celulă a crescut cu 23,4% (P<0,05). Este important, că cantitatea $Q_{AN}$ per celulă a crescut semnificativ statistic, de asemenea, dar a fost mai pronunțată în neuronii centrului respirator motor: cu 28,6% (P<0,01) comparativ cu nivelul lotului martor.

O comparație a rezultatelor obținute pe animalele preadaptate și neadaptate la "*Antrenament aerobic prealabil*" expuse la scufundări subacvatice în "*Mediu umed hiperbaric*" cu aplicarea „*Simulatorului*" este foarte demonstrativă. La animalele preadaptate creșterea cantității $Q_{AN}$ per celulă, și anume în neuronii centrului motor respirator, a fost semnificativ mai mică cu 17,3% (P<0,05) decât la animalele neadaptate. Cu toate acestea, creșterea cantității $Q_{AN}$ per celulă în neuronii piramidali ai cortexului senzoriomotor la animalele adaptate a fost cu 26,7% (P<0,05) mai mare decât în grupul de animale neadaptate după ce au finalizat experimentul cu aplicarea modelului „*Mediu umed hiperbaric*".

Proporția relativă de celulele cu cantitatea $Q_{AN}$ crescută la animalele adaptate a depășit această cifră la animalele neadaptate în neuronii piramidali ai neocortexului sensorimotor. Într-o

altă serie de analize histochimice o comparație a animalelor preadaptate și neadaptate prin modelul "*Antrenament aerobic prealabil*" a manifestat, că după antrenamentul aerobic atât la animalele adaptate, cât și la cele neadaptate proporţia celulor cu cantitatea $Q_{AN}$ crescută a fost majorată în centrul respirator motor.

Mai mult, decât atât, rezultatele obţinute la animalele de laborator (şobolani) au demonstrat, că procentajul de neuroni cu cantitatea $Q_{AN}$ crescută predomină în aria laterală a hipotalamusului (*LHA*) și aria ventrală tegmentală (*VTA*) la animalele adaptate la combinarea modelelor „*Antrenament aerobic prealabil*" și „*Hipoxie hipobarică intermitentă*" (Fig. A.2.20). Raportul neuronilor cu densitatea optică şi cantitatea $Q_{AN}$ per celulă redusă, medie și crescută după programul de adaptare la „*Antrenament aerobic prealabil*" se deplasează către predominanța neuronilor cu densitate optică şi cantitatea $Q_{AN}$ crescută. Programul personalizat de neuroprotecție şi neuroreabilitare poate promova modificări de neuroplasticitate în sistemul de activare cu centru în *LHA* și cel de recompensă DA-ergic din *VTA* şi nucleul accumbens *(NAcc)* prin echilibrarea sistemelor de activare şi recompensă, metabolismului energetic şi plastic.

Prin urmare, creșterea reprezentării celulelor cu cantitatea $Q_{AN}$ crescută a fost depistată în cortexul senzoriomotor în timpul acţiunii hipoxice şi poate fi caracteristică pentru expunerea periodică a organismului la mediu, în care episoade repetate de "*Hipoxie hipobarică intermitentă*" alternează cu perioade de „*Normoxie normobarică*". Acest model experimental este simulator antrenamentelor hipoxice la piloți de aeronave, alpiniștii și sportivi de performanţă.

Conform studiilor altor autori o reacție imunohistochimică pozitivă la *BDNF+* a fost detectată și în fibrele nervoase ale neuronilor senzoriali din coarnele dorsale ale măduvei spinării animalelor de laborator. Efectuarea unui set de exerciții promovează inducerea unui salt pronunțat în nivelul de exprimare a *ARNm BDNF*-ului și sinapsinei I, inclusiv în straturile CA1 și CA3 ale hipocampului și girusul dentat. Se știe, că acțiunea *BDNF*, mediată prin două căi (prin receptorii *TrkB* și *p75NTR*), are în general un efect benefic asupra gradului de diferențiere a neuronilor, ramificarea dendritelor acestora, supraviețuirea celulelor și creşterea sinapsei. Acest efect este realizat de către *BDNF* matur prin receptorii *TrkB* [176]. Este important, că neurodegenerare, decesul neuronilor și depresia sinaptică pe termen lung sunt atribuite acțiunii proBDNF (imatur) prin intermediul receptorilor *p75NTR*. Gena *NTRK2* este, de asemenea, cunoscută prin faptul, că codifică receptorul tirozin-kinazei B (*TrkB*) și de fapt este o genă chimiosensibilă şi reglată de oxigen. Există dovezi, că expresia *NTRK2* este stimulată de factorul 1-alfa inductibil de hipoxie (*Hypoxia-Inducible Factor, HIF-1-alpha*). S-a dovedit, că exprimarea crescută a *TrkB* ca răspuns la afectarea ischemică a creierului este strâns legată

anume de hipoxia tisulară. Expresia *TrkB* este, probabil, pusă sub controlul presiunii parțiale a oxigenului. Transcrierea genei care codifică *TrkB*, *NTRK2*, este într-adevăr stimulată de hipoxie printr-un mecanism care implică *HIF-1-alfa* [111, 136, 482].

Aşadar, programul personalizat de neuroprotecție şi neuroreabilitare poate promova modificări de neuroplasticitate în sistemul de activare și cel de recompensă DA-ergic prin echilibrarea metabolismului energetic și plastic. Această abordare în tehnologia de prevenire și neuroreabilitare bazată pe echilibrarea fiziologică a metabolismului energetic și plastic al țesutului nervos poate fi utilizată cu success în condiții de stațiuni și centre de recreere. Pentru raioanele Moldovei se preferă aplicarea programului personalizat propus la o stațiune sau centrul de recreere situate în zone de răul sau lac de acumulare fluvială pentru a obține comunicarea „*Persoană-Mediu natural*".

În plus, după aplicarea Programului "*Antrenament aerobic şi/sau anaerobic prealabil*" raportul dintre țesutul adipos și țesutul muscular în compoziţia corporală a fost înclinat în favoarea predominanței țesutului muscular. Expunerea periodică a corpului la mediu hipoxic, în care episoade repetate de hipoxie hipobară alternează cu perioade de normoxie, a fost folosită de multă vreme pentru prevenirea, tratamentul şi recuperarea cardiovasulare şi neurodegerative (boala Parkinson) şi leucemia mieloidă acută [443].

Conform ipotezei de lucru, neuroplasticitatea centrilor motorii corticali, din hipocamp și ai trunchiului cerebral poate fi fortificată prin adaptare prealabilă la antrenament fizic aerobic şi anaerobic, hipoxie intermitentă pentru desfășurarea viitoare a activității cotidiene, operațiuni de servicii bazate pe pătrundere într-un mediu subacvatic sau hipoxic potenţial nociv. Datele cercetării de bază confirmă faptul, că neurogeneza în țesutul nervos din regiunea hipocampului este îmbunătățită de adaptare le hipoxie intermitentă moderată. A fost depistat de alţi autori, că hipoxiea intermitentă hipobarică sau normobarică promovează apariția celulelor progenitoare endogene, ceea ce duce la formarea de noi neuroni tineri, de exemplu, în hipocampul animalelor mature. Mai mult decât atât, hipoxia intermitentă produce, de asemenea, efecte asemănătoare antidepresivelor la diferite specii de animale, inclusiv testul de înot forțat, testul de stres moderat pe termen lung sau de suprimare a alimentaţiei. Există dovezi, că hipoxia intermitentă activează expresia *BDNF* în neuronii din hipocamp. S-a demonstrat, că diverse leziuni sau ischemia cerebrală stimulează neurogeneză în așa-numitele zone neuroproliferative ale creierului uman matur. Numeroase cercetări fundamentale și aplicative indică faptul, că antrenamentul fizic aerobic şi anaerobic, în primul rând, declanșează și menține expresia genelor care codifică neuropeptide, factori moleculari care sunt implicați în implementarea mecanismelor plasticității neuronale ale centrelor sistemului nervos de procesare. Antrenamentul fizic aerobic are un efect

vizat asupra adaptabilității și supraviețuirii elementelor celulare ale sistemelor de control pentru funcțiile somatice și autonome (vegetative). Cheia acestei acțiuni este inducerea expresiei și biosintezei *BDNF*, care este, fără îndoială, un factor central în furnizarea de schimbări neuroplastice în centrii sistemului nervos. Este de remarcat faptul că reactivitatea unei formațiuni cerebrale, cum ar fi hipocampul, la activitatea fizică este asociată cu un salt în expresia genelor și biosinteza *BDNF*. Gradul de expresie a genelor și concentrația proteinei *BDNF* cresc odată cu creșterea volumului exercițiilor aerobe, manifestând corelaţia pozitivă [112, 336].

Se consideră deja dovedit, că antrenamentul aerobic voluntar, precum și antrenamentul de forță (anaerobic), exercițiile pentru dezvoltarea coordonării mișcărilor și flexibilității cresc plasticitatea neuronală a centrelor de control ale creierului și măduvei spinării și, în general, capacitățile lor funcționale [419].

Prin modelarea experimentală a activității fizice aerobe la animale de laborator, este posibilă detectarea transformărilor fundamentale ale aparatului neuronal şi neuromuscular în modul de creştere a câmpului dendritic, a densității de ramificare a dendritelor și axonilor, a suprafeței totale a spini dendritici, a densității receptorilor de pe membrană și a afinității acestora pentru un neurotransmițător, cât şi a numărului de vezicule în terminalele nervoase [295]. O perioadă lungă de exercițiu aerobic sistematic este însoțită de o creștere a cererii formațiunilor nervoase centrale de control pentru un schimb de gaze suficient și o aprovizionare adecvată cu sânge. Unul dintre acești factori modulatori: *HIF-1-alfa*, este cunoscut că modulează producția de energie anaerobă în condiții de dezechilibru în cerere și aprovizionare cu oxigen, precum și producția de energie aerobă [482]. Este semnificativ faptul că încetarea exercițiilor fizice duce la scăderea gradului de expresie a genelor și a biosintezei factorilor neurotrofici. Pe fondul leziunilor cerebrale nedorite, o astfel de scădere a exprimării factorilor neurotrofici poate duce la o creștere a gradului de vulnerabilitate a centrelor de control ale creierului la transformările tisulare neurodegenerative. Combinația antrenamentului fizic aerobic cu o alimentație adecvată, care presupune o planificare atentă a dietei, alimentației și folosirea produselor ecologice, este la mare căutare. Combinarea antrenamentului cu o alimentație adecvată are un efect remarcabil asupra sistemului neuromuscular, manifestat la nivel molecular și celular, în special la nivelul creierului îmbătrânit sau deteriora. Antrenamentul fizic aerobic, efectuat în perioada premergătoare apariției leziunii cerebrale ischemice focale, determină o exprimare crescută a factorilor neurotrofici (*BDNF*, *GDNF*) și lansarea unor mecanisme neuroprotectoare care permit păstrarea și consolidarea funcțiilor cortexului senzorial și motor. Orice deteriorare a creierului induce, de asemenea, biosinteza adaptivă a *BDNF* în celulele neurogliei (*factorul neurotrofic derivat din linia celulelor gliale, GDNF*), atât în zona locală, cât și în zona creierului îndepărtată

de focarul de deteriorare. Este important ca factorii neurotrofici nou sintetizați să protejeze țesutul nervos de deteriorarea ulterioară și neurodegenerarea, să declanșeze procese restaurative și reparatorii în țesutul nervos, sinaptogeneza asociată cu recuperarea funcțională și învățarea senzorio-motorie compensatorie. S-a demonstrat, că mecanismele de neuroplasticitate a creierului sunt activate imediat în primele perioade după afectarea focală a cortexului sau expunerea la centrii nervoși, de exemplu, a neurotoxinelor dopaminergice. Slăbirea performanței diferitelor funcții senzoriale, motorii și cognitive, ca o consecință, duce la deteriorarea răspunsurilor comportamentale pe fondul unei reduceri a remodelării neuroplastice. Încărcarea locomotorie forțată timpurie, așa cum se arată într-un model animal, provoacă un efect neuroprotector, prevenind moartea programată a celulelor nervoase (apoptoză). Pe de altă parte, întârzierea sau încetarea antrenamentului de reabilitare a funcțiilor senzoriale și motorii este prodegenerativă. În stadiul cronic după afectarea centrelor de control ale creierului, implementarea unui program de antrenament individualizat duce în continuare la reactivarea mecanismelor plastice și, ca urmare, la facilitarea reabilitării funcționale senzoriale și motorii [261].

Conform datelor obținute și de alţi autori răspunsul adaptiv indus de stimulare hipoxică include o reglare în descreștere a cererii de energie pentru prelungirea supraviețuirii celulare. Influența hipoxiei este caracterizată prin sporirea activității enzimelor glicolitice și a consumului de glucoză. Hipoxia intermitentă moderată permite menținerea neuronilor și a gradului de producere de *ATP* pe fondul fluxului glicolitic crescut [296].

Este evident, că răspunsul vascular și metabolic la hipoxie (hipoxemie) este mediat de factorul inductibil al hipoxiei (*HIF*) [265]. O modalitate de succes pentru a îmbunătăți starea de hipoxemie, de exemplu, la pacienții diabetici ar putea fi aplicarea hipoxiei intermitente în combinație cu antrenamentul aerobic [265]. Adaptarea la modelul "*Hipoxie hipobarică intermitentă*" moderată duce la creșterea saturației cu oxigen în timpul perioadei de repaus prin facilitarea funcției de ventilație și a chemoreflexelor și la reducerea tonusului simpatic asociat cu hipoxie. Acest efect de antrenament ar putea fi indus de scufundarea și exercițiul în apă rece. Astfel, scufundarea în apă rece duce la creșterea ratei metabolice [215, 309, 364 ].

Testarea activității catabolice (proteolitice) în neuroni și celule neurogliale ale centrilor de reglare în condiții de circulație cerebrală alterată pe fundalul unor grade diferite de adaptare poate reflecta în mod obiectiv prezența și intensitatea activității autofagice și reparatorii. În special, activitatea catepsinelor (catepsinei B şi catepsinei D) reflectă, de asemenea, inițierea și menținerea apoptozei celulelor degenerate. Ținând cont de toate acestea, am aplicat analiza activităţii enzimatice a catepsinei D în aceiași centri motorii: cortexul senzoriomotor și centrul

motor respirator *NTS* sau *Sol*. Analiza catepsinei D a arătat că, după 3 zile de activitate fizică adaptogenă în cortexul senzoriomotor activitatea a fost mai mică decât în lotul martor cu 15,6% (P<0,05). Se presupune, că această reducere poate fi interpretată ca un efect adaptogen al antrenamentului hipoxic. În centrul respirator motor activitatea catepsinei D manifestă deviere și mai semnificativă în raport lotul martor cu 25,8% (P<0,05). Cu toate acestea, printre neuronii grupului respirator dorsal activitate proteolitică a catepsinei D a depășit ușor, dar semnificativ activitatea în lotul martor cu 13,4% (P<0,05).

Realizarea modelului experiemental bazat pe scufundarea în "*Mediu umed hiperbar*" simulată în condițiile unui clopot subacvatic a arătat, de asemenea, un efect asupra activității catalitice. În cortexul senzoriomotor a fost detectată o creștere a activităţii enzimatice a catepsinei D cu 12,4% (P<0,05). În centrul respirator motor, a fost detectată o sporire a activităţii catepsinei D cu 17,3% (P<0,05) [468].

Scufundarea în "*Mediu umed hiperbar*" pe fondul adaptării la antrenament aerobic (înot, $t_{apei}$ = 18-22ºC) nu a mai avut o creștere atât de pronunțată a activităţii proteolitice a catepsinei D, ci dimpotrivă activitatea catepsinei D a fost redusă semnificativ, decât în lotul martor cu 14,6% (P<0,05) și cu 19,6% (P<0,05) mai slabă, decât la animale neadaptate. Adaptarea prealabilă la antrenament aerobic a făcut posibilă reducerea activității proteolitice, judecând după activitatea catepsinei D în cortexul senzoriomotor cu 18,2% (P<0,05) față de grupul de animale neadaptate [473].

La implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, este, de asemenea, importantă efectuarea unei analize metabolomice, care oferă descoperirea principalelor căi care sunt ținte potrivite pentru tehnicile direcționate de combatere a rezistenței la tratamentul degenerărilor maligne ale țesutului nervos (glioame și glioblastoame). Programul ar trebui să ajute la identificarea modelelor metabolice pentru diferențierea și prognoza diferitelor tipuri de tumori cerebrale. Metabolomica se bazează pe analiza nețintită și direcționată a genomului, transcriptomului, proteomului, precum și a influenței mediului intracelular și interstițial, adică a setului complet al tuturor metaboliților endogeni și exogeni prezenți în materialul biologic analizat (lichidul cerebrospinal, plasmă, urină și saliva). Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare ține cont de necesitatea măsurilor de prevenire a formării tulburărilor de creștere vasculară, necroze, hipoxie și migrare celulară, care determină natura infiltrativă și prognosticul nefavorabil al glioblastoamelor. Din păcate, tumorile cerebrale inițial sensibile dezvoltă în cele din urmă rezistență la terapia antiangiogenă, oferind cel puțin o creștere a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu glioblastom. În celulele maligne proliferante cu creștere tumorală recurentă în condiții hipoxice, se formează o scădere a dependenței de ciclul acidului

tricarboxilic și a fosforilării oxidative în procesele de producere a energiei și o creștere a dependenței de glicoliză și producția de acid lactic. Crearea condițiilor hipoxice în micromediul tumoral determină instabilitatea genomului celular datorită producției crescute de specii reactive de oxigen (*ROS*) și formării de modificări în mecanismele de reparare a *ADN*-ului deteriorat. În timpul hipoxiei, agresivitatea neoplasmelor maligne crește datorită selecției clonale. În general, sistemul imunitar este susceptibil la efectele hipoxiei prin diferite căi, ceea ce duce la o slăbire a răspunsului antitumoral. Expunerea celulelor neoplazice la condițiile de mediu hipoxice mediază expresia crescută a factorilor de inducţie a hipoxiei. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare va beneficia de acțiunea factorilor inducibili de hipoxie, care, la rândul lor, declanșează expresia a peste 150 de gene, ale căror produse coordonează răspunsurile adaptative la hipoxie. Prin urmare, la implementarea programului, există o nevoie urgentă de analiză metabolomică a neoplasmelor maligne ale țesutului nervos cu diferite grade de hipoxie în micromediul tumoral, ceea ce ne permite să identificăm gradul de adaptare hipoxică a celulelor și, prin urmare, gradul probabil de agresivitatea și rezistența lor la tratament.

Un grup de autori a observat într-o investigaţie topografică a potențialelor evocate somatosenzoriale, că răspunsurile neuronilor din cortexul senzorial și motor sunt profund suprimate la animalele de laborator expuse la hipoxie severă sau ischemie. Mai mult, o astfel de suprimare a răspunsului neuronilor se extinde la ambele emisfere, adică se manifestă bilateral [206]. De asemenea, s-a arătat că recuperarea funcțiilor senzoriale și motorii după un accident vascular cerebral (AVC) experimental este asociată cu reorganizarea reprezentării corticale în neocortexul senzorial primar (S1) și neocortexul motor primar (M1) după anumite stimulări somatosenzoriale și acte motorii. Activarea proceselor de neuroplasticitate, restabilire şi neuroreabilitare a formaţiunilor cerebrale are anumiți indicatori comportamentali și neurofiziologi. Totuși, posibilitățile de creștere a intensității transformărilor neuroplastice în centrii senzoriali și motorii de control superior și periferic prin utilizarea activității fizice cronice pe fondul unei cereri crescute de oxigen și aprovizionare cu energie rămân neclare [295].

Rezultatele determinărilor densității optice (*ADN+ARN*) și ale calculelor privind cantitatea de acizi nucleici ($Q_{AN}$) per volum al structurii celulare testate ($V_n$; $V_{nl}$; $V_{cyt}$ și $V_{som}$, nucleu, nucleolus, citoplasmă și, respectiv, soma) au arătat că modelul experimental, bazat pe dispnee intermitentă cronică, determină o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a nivelului de acizi nucleici atât în nucleul, cât și în citoplasma neuronilor din centrul stem 5-HT-ergic (*nucleus raphe dorsalis, DRN*) (Fig. A.2.21). Această reducere a $Q_{AN}$ a fost de 19,8% și 22,5% ($P<0,05$ și, respectiv, $P<0,01$) în raport cu valorile la lotul martor (Fig. A.2.21). O creștere mai puțin semnificativă, dar fiabilă, a cantităţii de acizi nucleici a fost observată doar în nucleii

neuronilor (până la 122,3 %, P<0,05) în comparație cu $Q_{AN}$ din nuclei la animalele din lotul martor. Este important faptul că modificările neuroplasticității, estimate prin măsurătorile conținutului total de acizi nucleici pentru întregul corp celular neurogliocitelor sateliţi, se caracterizează prin creșterea numărului de celulele satelit neurogliale pe fondul slăbirii neuronale (până la 129,7 %, P<0,05), în raport cu nivelul de martor (Fig. A.2.23). În nucleii neuronilor din populaţia în grupul respirator dorsal (*nucleus tractus solitarius, NTS sau Sol*), valoarea $Q_{NA}$ a fost redusă cu 33,4 % (P<0,05) în raport cu martorul. În același timp, în nucleul și citoplasma neuronilor din *Sol* se păstrează o valoare ridicată a $Q_{NA}$, respectiv – 118,4 și 123,3 % (P<0,05) în raport cu valorile din lotul martor (Fig. A.2.24). Densitatea optică a acizilor nucleici a avut o tendinţă spre micşorare în celulele satelit neurogliale (Fig. A.2.25).

În neuronii din populaţia în grupul respirator dorsal după expunerea animalelor la modelul experimental, bazat pe dispnee intermitentă cronică, indicele de densitometrie și morfometrie denomstrează, că plasticitatea este menținută la un nivel suficient. Creșterea cantității de acizi nucleici în nucleul neuronilor centrului serotoninergic după aplicarea modelului experimental „*Accident cu aparatul de respiraţie*” poate fi explicată, probabil, prin faptul, că dispneea intermitentă cronică inițiază accelerarea procesului de formare a ribonucleoproteinelor (particulelor *RNP*), i.e. viitoarele subunități ale ribozomilor.

Dimpotrivă, reducere semnificativă a $Q_{NA}$ în nucleele neuronale poate însemna, că procesul de transcriere și sinteză de noi molecule de ARN este suspendat. Nivelul redus de acizi nucleici din citoplasmă, în special ARN ribozomal (*ARNr*), dovedește în mod evident slăbirea activității de sinteză a proteinelor în aceste celule. Rezultatele obţinute sugerează faptul, că dispneea intermitentă cronică experimentală în faza paradoxală a somnului (somnului REM) pentru o perioadă lungă de timp determină o scădere a plasticității neuronilor din centrul trunchiular al sistemului neurotransmițător serotoninergic (5-HT). Se știe că acest centru 5-HT-ergic interacționează strâns cu centrul respirator motor trunchiular și asigură hiperventilația la momentul trezirii din somn. Hiperventilația la trezirea din somn ca răspuns la apnee sau hipopnee este o reacție fiziologică a organismului, în special a centrelor cerebrale la deficitul de $O_2$ sau la predominanța $CO_2$ în sângele care circulă spre creier, adică la hipercapnie (Fig. A.2.26). Reacții similare de hiperventilație au fost înregistrate de noi în timpul monitorizării video a delfinilor (*Tursiops truncatus*) în condiţiile de delfinariu (n=1). Se ştie, că anume pe parcursul stadiului de somn-REM în homeostaza organismului se realizează aşa numita „*Furtună vegetativă*” caracterizată printr-un salt brusc al activității funcționale a sistemelor respirator și circulator pe fondul atoniei mușchilor cervicali și al mișcărilor rapide ale ochilor, manifestate în mod caracteristic prin EMG și EOG. S-a constatat că hipercapnia, inclusiv în cazul dispneei, este

principalul declanșator al reacției, care duce în cele din urmă la hiperventilație pulmonară. Este evident, că sistemele care asigură trezirea din somn sunt activate în timpul dispneei intermediare. Activarea sistemelor de trezire este asigurată, printre altele, de către neuronii 5-HT-ergici din centrul trunchiular *DRd*. Acesta este motivul pentru care neuronii studiați prezintă o reducere semnificativă a nivelului de acizi nucleici în carion şi pericarion. Într-o astfel de situație, rolul de furnizori de material biosintetic este preluat de sateliții neurogliali. Remarcabil e, că în grupul respirator dorsal (motor) nu se detectează o schimbare semnificativă a cantităţii de acizi nucleici în celulele satelit neurogliale.

S-a constatat, că apariția tulburărilor circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii la 66% dintre pacienți are loc pe fondul distresului emoțional prelungit și hipertensiunea arterială în cadrul distoniei neurocirculatorii. Alți factori de risc (hipodinamie; munca mintală obositoare; suprasolicitare; osteocondroza cervicală; anomalii de dezvoltare a coloanei vertebrale cervicale) au, de asemenea, o anumită influență asupra apariției simptomelor clinice caracteristice (cefalee, amețeli etc.). Mai mult, 1/3 dintre femei aveau patologie genitală (boli inflamatorii, endocervicoză, fibrom). O verigă importantă în dezvoltarea patologiei cerebrovasculare este creșterea concentrației de TG și LDL-C cu o scădere simultană a HDL-C. Tulburările circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii la femeile de vârstă reproductivă apare sub formă de paroxisme angiodistonice cerebrale (sincopale; cefalice; vestibulare), autonome (simpatoadrenale; vagoinsulare; mixte), crize hipertensive și crize ischemice tranzitorii în principal în sistemul arterelor vertebrale. Dezvoltarea distemiilor cerebrale apare cel mai adesea (70%) pe fondul hipertensiunii arteriale și al hipertensiunii arteriale simptomatice (renale, endocrine). O combinație de hipertensiune arterială și patologie a coloanei vertebrale cervicale (osteocondroză, anomalii de dezvoltare) a fost tipică pentru persoanele cu tulburările circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii în bazinul vertebrobasilar. La pacienții cu afecțiuni cardiace reumatice și congenitale tulburările circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii s-au manifestat cu paroxisme vegetovasculare, mai rar cu simptome focale. După cum se știe din literatura de specialitate, hiperlipoproteinemia poate fi un factor predispozant pentru dezvoltarea patologiei cerebrovasculare la femeile de vârstă reproductivă cu tulburările circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii. În toate perioadele ciclului menstrual la pacientele din această grupă se evidențiază o creștere semnificativă a CS, TG și LDL-CS. Este imposibil de trecut cu vederea faptul, că 40% dintre pacientele observate cu tulburări ale fluxului sanguin cerebral au fost diagnosticaţi şi cu boli ginecologice sau consecințele acestora. Ca urmare a scăderii producției ovariene de hormoni sexuali, dezvoltarea modificărilor aterosclerotice la nivelul peretelui vascular este mai rapidă

datorită acumulării în sânge a colesterolului neutilizat, care este sursa inițială de formare a hormonilor sexuali [178, 415, 442].

Printre accidentele ischemice, accidentele vasculare cerebrale în bazinul carotidian sunt mai frecvente (72,4%). Dezvoltarea AVC-lui este precedată de mai mulți factori etiologici și patogenetici: ateroscleroza combinată cu hipertensiune arterială; hipertensiune arterială; hipertensiune renală și endocrină; defecte cardiace congenitale; în cazuri rare şi vasculite cerebrale infecțioase și alergice (reumatism, periarterită nodoasă). Ateroscleroza vaselor cerebrale nu este doar un factor de risc, ci și o cauză a apariției infarctului cerebral, fapt confirmat prin metode instrumentale de investigare (REG, Dopplerografie, angiografie, RMN cu vizualizarea vaselor cerebrale) și analiza materialului secțional. Este remarcabil, că tulburările de somn au fost înregistrate doar în 3,5% din cazuri. Mai mult, la pacienții cu tulburări circulatorii cerebrale de o etiologie sau alta, structura somnului nu este deloc investigată și tulburările de somn nu sunt identificate. Prin urmare, Programul de neuroprotecție prevede examinarea polisomnografică obligatorie a persoanelor cu tulburări ale fluxului sanguin cerebral. În timp ce sursele străine susțin, că 67% de cazuri de tulburări ale circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii și dezvoltarea accidentului vascular cerebral, precum și a aterosclerozei sunt însoțite de insuficienţa de somn cronică sau tulburări de somn. Cea mai frecventă tulburare de somn în aceste cazuri este apneea obstructivă de somn sau hipopneea de somn (*Obstructive Sleep Apnea, OSA*), oprirea sau slăbirea respirației pe parcursul somnului. Mai mult, s-a dovedit că apneea de somn poate duce la apariția unui accident vascular cerebral [116, 214].

Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este inspirat biologic şi bazat nu pe tratarea maladilor, ci pe prevenire şi recuperare după tratament prin-tro schimbare esenţială a funcţionalităţii sistemelor de susţinere a vieţii şi gradului lor de adaptare la condiţiile de mediu prin optimizarea raportului perioadelor de acitivitate zilnică şi de recreere, regimului şi raţiei alimentare, coordonării direcţionate a stării psihoemoţionale individuale şi etc. Este evident, că activitatea zilnică individuală în societatea contemporană se caracterizează prin dezechilibrul esenţial între efortul fizic, care promovează consumarea energiei şi alimentaţiea abundentă pe fondul mobilităţii reduse. De exemplu, în ţarile industriale (SUA, Regatul Unit, Canada, Australia) rata populaţiei umane cu masa corporală excesivă şi obezitate depăşeşte 50%. Diabetul zaharat şi distresul psihoemoţional devin o epidemie. Mai mult decât atât, distresul psihosocial, emoţional provoacă patogeneza diabetului zaharat de tipul 2 (*diabetes mellitus*).

Reieşind din aceasta, propunem aplicarea în practică a Programului de neuroprotecţie bazat pe prevenirea dezechilibrului metabolismului glucidic, lipidic şi proteic prin intermediul combinării exerciţiilor fizice aerobe cu antrenament hypoxic/hipercapnic şi hipotermic în mediul

acvatic. Această combinare a acţiunii multimodale adaptogene sporeşte semnificativ consumarea energiei şi rata metabolismului, precum şi  îmbunătăţeşte starea psihoemoţională a individului. Validarea acestei componente a programului propus a fost realizată prin aplicarea unui model experimental pentru a investiga reactivitatea metabolismului şi a selecta indicatori biochimici și biofizici adecvați, care reflectă remodelarea adaptivă și prevenirea suprasolicitării mintale şi fizice. Modelul experimental include îndeplinirea exerciţiilor aerobe [472].

Graţia colaborării cu colectivul Facultăţii de Cultură Fizică și Sport a fost realizată posibilitatea de a include în experiment un contingent de studenți-sportivi practic sănătoși care au finalizat Programul de "*Adaptare la antrenament aerobic*" cu durata de 28 de zile. Ca urmare, s-a constatat, că după o perioadă timp de 4 săptămâni (28 de zile) de realizare a programului de adaptare personalizat pragul anaerob individual creşte semnificativ pe fondul majorării gradului de saturaţie a oxigenului în sânge ($SpO_2$) (Fig. A.2.27 şi Fig. A.2.28), ceea ce manifestă îmbunătăţirea capacităţilor aerobe a organismului şi indirect metabolismului energetic. Rezultatele obţinute permit presupunerea, că prin aplicarea unor astfel de programe individuale "*Adaptare la antrenament aerobic*" este posibilă prevenirea dezechilibrului metabolismului glucidic, lipidic şi proteic. Aplicarea tehnicii "*Motion Capture"* a mușchilor mimici pentru evaluarea reacțiilor psihomotorii deschide noi oportunități de obiectivare și validare personalizării programelor de neuroprotecţie şî neuroreabilitare (recreere). În cazul contrar unui efort fizic în exces poate fi iniţată dezvoltarea distresului oxidativ caracterizat de prezenţa radicalilor liber şi insuficienţa sistemelor antioxidant. Scăderea nivelului de glucoză după ultimă sesiune de antrenamet este mai atenuată în comparaţie cu prima sesiune îndeplinită la începutul Programului de Adaptare, cea ce sugerează ideea prevenirii hypoglicemiei după un efort fizic.

Îmbunătăţirea stării psihoemoţionale a fost evidenţiată prin depistarea activităţii muşchilor: *zigomaticus major; zigomaticus minor; buccinator; orbicularis oris; levator anguli oris; lateral frontalis,* care exteriorizează stare emoţională positivă pe fondul reducerii mişcărilor în zonele muşchilor: *corrugator supercilii; procerus; orbicularis oculi; nasalis*. Aşadar, Programul "*Adaptare la antrenament aerobic*" multimodal bazat pe combinarea antrenamentului aerobic cu antrenamentul hipoxic/hipercapnic şi hipotermic asigură echilibrul metabolismului glucidic, lipidic şi proteic (azotului) pe fondul îmbunătăţirii stării psihoemoţionale.

Pentru elaborările conceptuale luăm în considerare că în celelalte studii, autorii au arătat deja, că după un scurt test de provocare timp de 5 zile efectuat cu aplicarea alimentaţiei de 30% de carbohidrați la animale (Păstrăv curcubeu, *Oncorhynchus mykiss*), care au experimentat istoric simulare hipoxică, nivelurile de *ARNm* ale genelor gluconeogene din ficat și ale genelor de transportori de glucoză atât în ficat, cât și în mușchii scheletici au fost crescute semnificativ la

stadiul juvenil. În plus, nivelurile de ARNm ale genelor glicolitice au fost scăzute la peștii cu un istoric alimentar bogat în carbohidraţi. Atât acţunea hipoxică, cât și particularităţile alimentare abia au afectat metaboliții plasmatici sau modificările epigenetice globale după testul de provocare, de exemplu, la peștii (*Oncorhynchus mykiss*) tineri. Aşadar, stimulul hipoxic acut în timpul dezvoltării timpurii unic sau combinat cu un stimul hiperglucidic la prima alimentaţie poate modifica performanța de creștere și metabolismul glucozei la nivel molecular la păstrăvul juvenil [299].

Remarcabilă este determinarea evolutivă a capacităţii adaptive, de exemplu, la mamiferele acvatice, de a îmbunătăți metabolismul aerob în timpul și după o suspendare a respiraţiei (apnee) în decursul scufundării subacvatice. Cel mai puternic candidat pentru selecția pozitivă de-a lungul liniilor de *Cetacee* a fost calea de semnalizare a ciclului citratului. În ţesuturile Cetaceelor sunt enzime limitatoare ale vitezei implicate în calea gluconeogenezei, care ar fi de așteptat să îmbunătățească eliminarea lactatului după apnee sau dispnee. Hipoxemia cauzată de insuficiență circulatorie, respiratorie și altele devine cauza tulburărilor metabolismului intermediar al carbohidraților. Dezvoltarea unei deficiențe de aprovizionare a celulelor cu oxigen duce la trecerea de la tipul aerob la cel anaerob, în care sursă principală de energie devine glicoliza anaerobă. Dezintegrarea glucozei în aceste circumstanțe produce un exces de acizi lactic și piruvic. Acidul lactic intensifică disocierea oxihemoglobinei tisulare și expansiunea vaselor coronare, compensând astfel fenomenele de hipoxie. Existența prelungită a excesului de acid lactic în țesuturi duce, la fel, la deficiența oxidării substratului – glucoză, ceea ce determină o scădere suplimentară a eficienței sintezei ATP. Deficiența de substanţe macroergice stă la baza tulburărilor transmembranare ale transportului ionic și modificărilor permeabilităţii membranare. În cele din urmă, acest lucru cauzează daune structurale, neurodegenerative și funcționale până la apoptoza celulelor [466].

Perioada de vârstă de la 22 până la 45 de ani în ontogeneza umană reprezintă o stabilitate în dezvoltare morfofuncţionlă şi mintală şi poate fi divizată în 2 (două) etape: "*Stabilitatea*" (22-28 şi 29-35 ani) şi "*Stabilitatea relativă*" (36-45 ani) – la bărbaţi). Dezvoltarea ontogenetică a omului în această perioadă manifestă dependenţa de sex (la femei este mai timpurie): "*Stabilitatea*" (21-26 şi 27-32 ani) şi "*Stabilitatea relativă*" (33-40 ani). Sensibilitatea şi vulnerabilitatea interrelaţiilor psihosomatice şi psihovegetative, sistemelor respirator şi locomotor pot fi exprimate la orice etapă de ontogeneză. Pentru a estima statutul morfofuncţional al sistemelor (respirator şi locomotor) şi a identifica punctele vulnerabile pe parcursul ontogenezei au fost selectate, în primul rând, criterile de evaluare. Criteriul care în general reflectă statutul morfofuncţional al sistemului respirator este frecvenţa respiratorie. În rezultatul

examinărilor efectuate a fost evidenţiată vulnerabilitatea interrelaţiilor psihovegetative pe parcursul programului de adaptare la antrenamentul aerobic, care uneori poate fi exprimată prin majorarea frecvenţei respiratorii (tahipneei) pe fondul reducerii adâncimii respiraţiei, i.e. volumului curent (VC, Tidal Volume, VT) diminuat. Criteriile obiective, care reflectă gradul de vulnerabilitate a interrelaţiilor psihovegetative şi, în special a sistemului respirator au fost depistate în rezultatul monitorizării în decursul probelor funcţionale fizice cu aplicarea mersului şi alergării. Caracteristicele dinamicului reactivităţii în mod mai obiectiv demonstrează vulnerabilitatea mecanismelor interrelaţiilor psihosomatice şi psihovegetative. Punctul de tranziţie în perioada de adaptare se caracterizează prin majorarea frecvenţei respiratorii pe fondul reducerii VC adică prin majorarea raportului F/VC (indiciu de respiraţie rapidă suprafacială). Acest fapt a fost depistat în rezultatul testărilor la indivizi practic sănătoşi şi antrenaţi sportiv cu aplicaţia spirometriei cu spirometrul compact şi portabil (*Spirobank II, Advanced*). Criteriul celălalt în mod evident manifestă gradul de vulnerabilitate care se exprimă prin reducerea capacităţii vitale (CV) şi capacităţii vitale forţate (CVF). Gradul de sensibilitate şi vulnerabilitate a sistemelor respirator şi locomotor l-am estimat prin combinarea antrenamentelor aerobic şi cel proprioceptiv cu monitorizarea modificărilor reactivităţii şi restabilirii prin intermediul spirometriei şi examinării saturaţie de oxigen a sângelui, precum şi coordonării senzoriale şi motorii a aparatului locomotor. Evaluarea consumului maximal de oxigen ($VO_2$max/kg) (direct sau indirect) în mod obiectiv caracterizează schimbarea capacităţilor aerobe ale individului pe parcursul dezvoltării în ontogeneză şi în dinamicul adaptării sau dezadaptării fizice. Interrelaţiile psihosomatice şi psihovegetative sunt cele mai sensibile la insuficienţa aprovizionării cu oxigen al centrelor cerebrale superioare şi acumularea dioxidului de carbon în sistemul circulator, ceea ce a fost observat după determinarea în mod indirect a schimbării consumului maximal de oxigen ($VO_2$max). Criteriul demonstrativ şi obiectiv al interrelaţiilor psihosomatice şi psihovegetative în decursul reactivităţii şi adaptării la un efort cognitiv, emoţional şau fizic constă în dependenţă lineară a consumului maximal de oxigen ($VO_2$max) şi a frecvenţei contracţiilor cardiace ($FCC_{efort}$). Determinarea acestei dependenţe pe parcursul dezvoltării capacităţilor aerobe în rezultatul aplicării Programului "*Adaptare la antrenament aerobic*" prin antrenament aerobic a manifestat tendinţă persistentă de creştere lineară (Fig. A.2.28).

Rezultatele obţinute manifestă, că capacităţile aerobe care, de fapt, determină starea funcţională a centrelor cerebrale de reglare şi, in consecintă, a interrelaţiilor psihosomatice şi psihovegetative suferă modificări esenţiale în decursul adaptării prin antrenament aerobic. Această schimbare esenţială duce la creşterea sensibilitaţii şi vulnerabilităţii interrelaţiilor bidirecţionale psihosomatice şi psihovegetative. Este important, că anumită viteză de alergare şi

unghiul de înclinare a suprafeţei corespunde nivelului pragului anaerob care se determină printr-un asalt al concentraţiei lactatului în sângele periferic. Aceasta prezintă o importanţă practică pentru individualizarea efortului fizic aerob. De exemplu, în etapa de vârstă (22-35 ani) viteza care corespunde pragului anaerob constituie: $V_{anaerob}$=18,6±0,9 km/ora, adică aceşti indivizi au capacităţi aerobe mai avantajoase în comparaţie cu reprezentanţii în vârstă de 36-45 de ani.

În paralel cu depistarea reacţiilor psihovegetative la aplicarea Programului de adaptare este necesar *screening*-ul reactivităţilor psihosomatice, de exemplu, cu aplicarea dispozitivului actigraf compact şi mobil, care permite înregistrarea activităţii proprioceptive. Actigrafiea poate fi asociată şi cu accelerometriea aplicată cu ajutorul dispozitivului ataşat cu un piezoelement senzorial (accelerometr), care generează potenţiale electrice iniţiate de orice mişcare în zonele circulaţiilor şi graţie acestei oportunităţi se manifestă varietăţile activităţii locomotrii pe parcursul ciclui circadian somn-veghe [396, 424].

Un indicator important al interrelaţiilor psihovegetative reprezintă gradul de activare a schimbului de gaze în organism în timpul eforturilor mintale şi locomotorii. O astfel de activare poate fi exprimată prin schimbarea bruscă a consumului maxim de oxygen ($VO_2$max) asociată cu activitatea contractilă a mușchilor scheletici și eliberarea de $CO_2$ în patul venos. Prin urmare, diverse programe de antrenament și cele didactice implementate, de exemplu, în taberele de vară, trebuie să includă neapărat monitorizarea (*screening*-ul) gradului consumului de oxigen, emisiilor de dioxid de carbon și a saturației a oxigenului din sânge. Rezultatele obţinute confirmă în mod obiectiv, că indicatorul $VO_2$max crește semnificativ la indivizii examinați după finalizarea programului de activități practicate în cadrul unei ture la o tabără de vară. Putem presupune că chiar și un program relativ scurt (28 de zile) de activități recreative în aer liber, care vizează dezvoltarea abilităților locomotorii ale organismului juniorilor poate îmbunătăți abilitățile de schimb de gaze ale organismului. Acest efect benefic este realizat parțial prin transformări adaptative ale sistemului de alimentare cu oxigen al sistemului musculo-scheletic, care funcționează activ. În sprijinul acestui punct de vedere, modificări semnificative ale consumului maximal de oxigen din sângele periferic ($SpO_2$) au fost, de asemenea, relevate în funcție de rezultatele pulsoximetriei în dinamica testului Genchi (Fig. A.2.27, Fig. A.2.28). Măsurarea indirectă a $VO_2$max după finalizarea unei ture recreative în tabăra de vară demonstrează diferenţa semnificativă între indivizi antrenaţi și neantrenaţi (Tabl. A.1.1, Tabl. A.1.2, Tabl. A.1.3, Tabl. A.1.4).

Rezultatele obţinute indică faptul, că programul de activități de recreere și de dezvoltare în aer liber într-o zonă de parc forestier, practicat în timpul turelor în tabere de vară sub formă de activitate locomotorie activă, favorizează dezvoltarea proceselor de schimb de gaze în

organismul adolescenților. Acest lucru este evident din testarea combinată a timpului mediu de reținere a respirației (apnoe), a consumului maxim de oxigen ($VO_2max$) și a saturației de oxigen din sânge ($SpO_2$). Curba de modificare a $SpO_2$ demonstrează accelerarea recuperării saturației de oxigen din sânge după o altă examinare cu aplicare a reținerii respirației la aceiași indivizi, dar deja la sfârșitul turei de tabără. În plus, s-a constatat o corelație pozitivă între dinamica modificărilor $SpO_2$ și capacitatea vitală (CV) a plămânilor indivizilor examinați ($r = 0,73$, $P<0,05$).

Pentru o evaluare adecvată, obiectivă, calitativă și cantitativă a adaptabilității, schimbului de gaze și abilităților circulatorii ale sistemelor funcţionale ale individului în dinamica sarcinilor în creștere, programul de monitorizare ar trebui să includă cel puțin determinarea volumului maxim de consum de oxigen ($VO_2max$), calculul coeficientului respirator ($RQ = CO_2$ eliberat / $O_2$ consumat), gradul de saturație a sângelui arterial cu oxigen ($SpO_2$) şi indicarea echilibrului simpatic/parasimpatic pe baza determinării variabilității ritmului cardiac (HRV). Atunci când se efectuează antrenamente aerobice de intensitate și durată crescândă, programul de monitorizare ar trebui să includă și o evaluare a severității sarcinii pe baza determinării pragului anaerob. Conceptul de „prag anaerob" provine din mecanismul dublu de utilizare a glucozei ca substrat energetic: aerob (folosind oxigen) și anaerob (fără utilizarea oxigenului). Sistemul de producere a energiei anaerobe pornește mai târziu decât cel aerob, funcționează mai puțin eficient, dar este strict necesar pentru dezvoltarea rezistentei generale a organismului în condiții de deficit de oxigen. Este important, că raportul „anaerob/aerob" relativ scăzut indică confortul sarcinii aerobe efectuate și, în acest context, nu este detectată o creștere bruscă a nivelului de lactat din sânge. O creștere suplimentară a exercițiilor aerobe duce la o schimbare a raportului „anaerob/aerob" pe fondul creșterii nivelului de lactat. Pragul anaerob se mai numește și pragul lactat deoarece reflectă punctul critic al creșterii nivelului de lactat în sânge. Pragul anaerob prezintă o variabilitate individuală marcată și variază, de asemenea, în funcție de tipul de pregătire fizică folosită sau de proba sportivă. Indivizii neantrenați prezintă un prag anaerob scăzut, de ordinul a 55% din $VO_2max$. În comparație, sportivii de elită au un prag anaerob crescut, care este de 80-90% din $VO_2max$. În consecință, pragul anaerob poate servi ca un indicator clar al gradului de "*Fitness aerob"*, i.e. echilibrarea sistemelor de producere de energie aerobă și anaerobă în cursul creșterii intensităţii activității fizice. Evident, că pe măsură ce capacitățile de adaptare și rezistența generală a organismului cresc, performanța sistemelor de producere a energiei se îmbunătățește pe fondul creșterii pragului anaerob. Lucrul în intervale este necesar nu numai din punct de vedere energetic, ci și din punct de vedere al metabolismului plastic. O ciclicitate clară,

alternarea fazei și antifazei se manifestă și în timpul sarcinii de putere, când acumularea de proteine în țesutul muscular este înlocuită cu pierderea acestora (Fig. A.2.30) [295, 471].

Aşadar, organizarea și implementarea programelor de recreere şi dezvoltare în condiții de tabără, bazate pe implementarea activității locomotorii, asigură productivitatea și optimizarea schimbului de gaze în organism, iar schimbul de gaze modificat adaptativ permite menținerea performanței locomotorii fizice. Durata reținerii respirației (probe Ştanghe şi Ghenci) depinde nu numai de sensibilitatea chemoreflexului periferic, ci și de nivelul de bază al gazelor din sânge și de rata metabolică, adică de rata schimbului de gaze. Mecanismele fundamentale care stau la baza acestei conexiuni „locomoție-respirație" constau în principal în interacțiunea influențelor de reglare nervoase centrale și periferice și coordonarea lină a dinamicii locomotorii și ciclicitatea schimbului de gaze. Deosebit de relevantă este problema intensității energetice a actelor locomotorii efectuate și aportului adecvat de oxigen al acestora. Este evident că o creștere a intensității uneia sau alteia acțiuni locomotorii este însoțită de activarea voluntară a schimbului de gaze, i.e hiperventilaţie. Hiperpneea, asociată cu o activitate locomotorie intensă, este asigurată de creșterea activității contractile a mușchilor respiratori și de schimbul și transportul accelerat de gaze. Ca rezultat, diferențele de presiune intrapulmonară cresc semnificativ pe fondul unui flux puternic de amestec de gaz inhalat și expirat. Centrul respirator reglator al trunchiului cerebral primește o stimulare ascendentă crescută, în urma căreia frecvența ciclurilor respiratorii crește datorită scurtării perioadelor de timp (inspirație și expirație, inspirație și expirație, $T_i$ și $T_e$). Cu toate acestea, în acest caz $T_e$ este redus mai semnificativ decât $T_i$. La un moment dat, în timpul exercițiilor locomotorii intense, presiunea amestecului de gaze din interiorul alveolelor se apropie de presiunea atmosferică. Gradientul de difuzie al gazelor crește atât între sângele venos și alveolar, cât și între alveole și sângele arterial, precum și între sângele arterial și țesutul muscular activ. Natura alterată a respirației se reflectă și în activitatea de reglare a centrului cortexului cerebral, care realizează coordonarea voluntară a ciclurilor respiratorii, iar sistemul limbic și hipotalamus – controlul emoțional.

Declanşarea şi menţinerea activităţii contractile mușchilor scheletici, care asigură locomoția induce funcțiunea sistemului de schimb de gaze, iar o aprovizionare adecvată a țesutului muscular cu oxigen și îndepărtarea dioxidului de carbon permite menținerea performanței muncii fizice la un nivel adecvat cu optimizarea consumului de energie. Mai mult, coordonarea acțiunii pereche a sistemului locomotor și a aparatului de schimb de gaze permite consolidarea integrării senzorio-motorii la diferite niveluri. Faptul că locomoția declanșează ventilația este considerat dovedit. Cu toate acestea mecanismul de influență a mușchilor respiratori activi asupra activității locomotorii nu este complet clar. Sistemul de schimb de gaze

are un efect limitator individualizat asupra activității locomotorii în timpul antrenamentului fizic, pentru că tocmai acest sistem asigură homeostazia compoziției gazoase a sângelui circulant, aprovizionarea optimă cu oxigen a țesuturilor și îndepărtarea dioxidului de carbon din acestea în dinamica exercițiului fizic intens. La indivizii bine antrenati in timpul actelor locomotorii intense ventilatia poate creste de 30 de ori faţă de starea de repaus. Această creștere multiplă a ventilației depășește semnificativ, de exemplu, creșterea debitului sanguin cardiac în timpul antrenamentului fizic intens.

Corelația găsită la persoanele sănătoase poate fi oarecum diferită în situațiile care afectează acești factori (bolile pulmonare, obezitatea, hipotiroidismul, hipertiroidismul etc.)

Pentru individualizarea obiectivă, justificată fiziologic, a programului de adaptare şi promovare a neuroprotecţiei şi neuroreabilitării prin îmbunătăţirea abilităţilor aerobe, au o importanță decisivă anumite prevederi dovedite prin rezultatele obținute. Pe măsură ce o persoană își dezvoltă performanța fizică și abilitățile aerobe, consumul maxim de oxigen crește semnificativ, asigurând o ventilație optimă. Rezultatele pulsoximetriei reflectă optimizarea funcției de transport de oxigen a sângelui. Monitorizarea $SpO_2$ servește ca o modalitate de detecţie obiectivă a dozei și limitării antrenamentului aerobic. Modificări semnificative ale indicilor de pulsoximetrie la subiecții antrenați în comparație cu subiecții neantrenați, de exemplu, cei care nu sunt suficient de bine adaptaţi la efort fizic aerob demonstrează, că un program adecvat de adaptare poate creşte capacitatea de oxigenare a sângelui şi debitul sanguin cardiac; îmbunătăţeşte starea funcţională a respiraţiei externe şi interne, optimizează producţia şi consumul de energie etc. Indicatorii pulsoximetriei reflectă în mod obiectiv gradul de activitate fizică aerobă asupra corpului și nivelul de fitness aerob al individului. O scădere semnificativă a saturației pe fondul creșterii ritmului cardiac indică o sarcină de lucru crescută.

Într-unul dintre obiectivele principale a fost propusă dezvoltarea conceptuală și aplicativă a unor abordări pentru prevenirea dezechilibrului metabolismului energetic și plastic, precum şi a tulburărilor de schimb de gaze (sindroame de respirație) prin activarea fiziologic condiţionată a mecanismelor neuronale de reglare de înaltă precizie. După cum se știe, reglarea de înaltă precizie a ritmurilor biologice (circadian, ultradian, sezonier) ale funcțiilor somatice și vegetative (homeostatice) se realizează în strictă dependență de influența factorilor de mediu externi și interni [226, 250]. Coordonarea activității cotidiene într-un anumit mediu, schimbul de gaze, precum și modelul de veghe și somn, ne-ar permite să modulăm în mod direcționat activitatea bioritmică a oscilatorilor centrali de activitate cotidiană. Posibilitatea aplicării practice a acțiunii neuromodulatoare a factorilor multimodali de mediu exterior reprezintă uriașul său potențial ascuns de echilibrare fiziologică și corectare a mecanismelor de reglare a schimbului de gaze

perturbate. Este important ca inhalarea de fum, de substanțe chimice toxice sau aspirarea conținutului gastric, infecții virale sau bacteriene, leziuni indirecte sau directe ale căilor respiratorii superioare pot induce sindromul de detresă respiratorie acută caracterizat prin schimbul de gaze şi metabolismul energetic perturbat semnificativ. De o importanță deosebită este posibilitatea tehnologică de neuromodulare pentru tratamentul inflamației, bazată pe acțiunea imunomodulatoare a sistemului nervos autonom parasimpatic și o inhibare indirectă a furtunii de citokine declanșată de sindromul respirator [287].

A fost demonstrat, că saturația de oxigen din sângele periferic ($SpO_2$) măsurată în starea de repaus creşte după efectuarea Programului "*Adaptare la anrenament aerobic*" (de la 93,1±0,6 până la 97,9±0,2%, $P<0,05$) în comparație cu perioada de preadaptare. Astfel se realizează îmbunătățirea proprietăților aerobe ale sângelui periferic. Gradul de scădere a glicemiei în timpul ședinței de exercițiu a fost redus după adaptare în comparație cu prima ședință. Antrenamentul aerobic adaptogen este asociat cu o creștere autentică a concentrației de lipoproteine cu densitate înaltă pe fondul scăderii lipoproteinelor cu densitate joasă. La nivelul centrilor regulatori ai creierului funcționează un singur sistem compus de formaţiuni chimiosensibile: nucleul retrotrapezoid (*retrotrapezoid nucleus, RTN*); nucleul rafe dorsal (*dorsal raphe nucleus, DRN*); nucleul caudal al tractului solitar (*nucleus tractus solitarii, NTS*); pata albastră (*locus coeruleus, LC*); medula ventrolaterală caudală (*caudal ventrolateral medulla, CVLM*); complexul pre-Bötzinger din centrul respirator ventral al medulei trunchiului cerebral; regiunea perifornică a hipotalamusului lateral posterior (*perifornical area in the posterior lateral hypothalamus, PeFLH*) [412].

Aşadar, Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare prevede existenţa sensibilităţii specifice focale la fluctuaţiile concentrațiilor de $CO_2$ și $H^+$ și un răspuns sensibil la stimuli hipoxici (insuficiența aportului de $O_2$) din mediul extern și/sau semnalul hipoxemic din mediul intern. În cadrul Programului de neuroprotecție şi neuroreabilitare sunt înfăptuite cercetarea și dezvoltarea bazate pe testările experimentale a abordărilor în prevenirea sindromului respirator, i.e. schimbului de gaze perturbat și metabolismul energetic, în promovarea efectului neuromodulator al factorilor de mediu ambiant, bioritmul circadian și alimentaţia optimizată. Efectul indirect asupra respirației se realizează prin nucleii dorsali 5HT-ergici ai rafei și sistemul nervos autonom parasimpatic [76, 431]. Neuromodularea și imunomodularea vagală sunt importante pentru prevenirea disfuncției ramurii pulmonare a nervului vag și patogeneza unor boli respiratorii cronice, cum ar fi astmul bronșic și sindromul de apnee obstructivă în somn. Neuromodulația vagală poate fi o alternativă promițătoare de profilaxie imunomodulatoare pentru sindroamele respiratorii datorită efectelor sale antiinflamatorii sistemice manifeste (Fig.

A.2.32) [56, 431]. Ca urmare, eliberarea de citokine proinflamatorii este slăbită, coagularea este modulată și insuficiența circulatorie este prevenită. Calea antiinflamatoare colinergică este un mecanism puternic de acțiune antiinflamatoare indirectă asupra splinei. Imunomodularea vagală este realizată prin receptorul α7nAChR, care se găsește nu numai pe neuroni și macrofage, ci și pe alte celule non-neuronale, inclusiv celule imune, cum ar fi monocitele, limfocitele-T și -B și celulele dendritice [56, 372, 431].

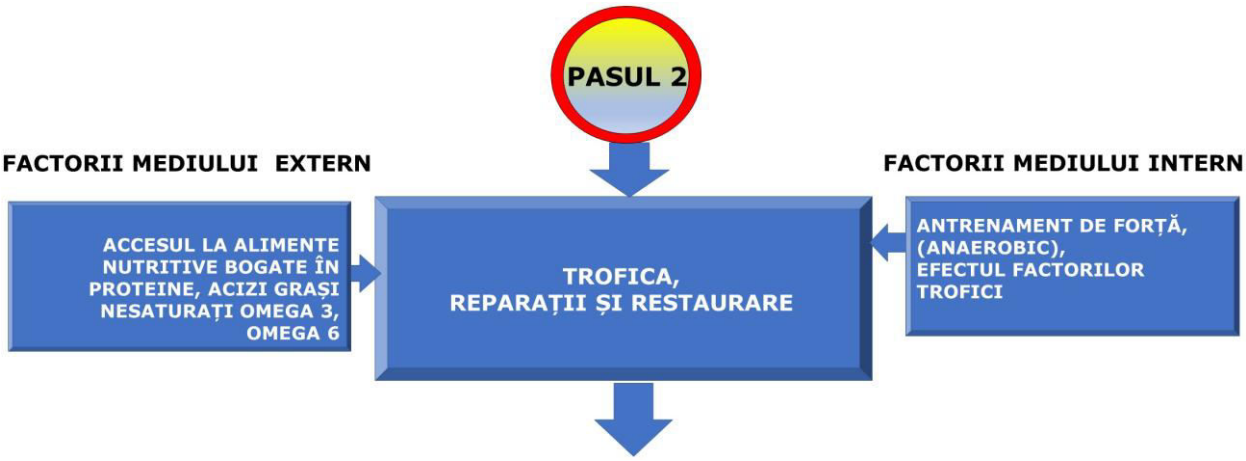
Constatăm, că impactul asupra organismului factorilor naturali de mediu ambiant este favorabil datorită influenței sale neuromodulatoare evolutive și rezonabile din punct de vedere fiziologic, care produce un efect imunomodulator al sistemului nervos parasimpatic asupra imunității adaptative. Este remarcabil că urbanizarea, care asigură un „nivel de trai și o calitate a vieții în creștere", și zona rurală care nu este armonizată cu mediul înconjurător şi ecosistem sunt asociate cu poluarea aerului; hipoxie; hipercapnie; zgomot; alimentație nesănătoasă; activitate fizică insuficientă sau excesivă. Efectele activității zilnice în astfel de condiții de mediu sunt caracterizate de provocarea tulburărilor mintale și somatice și unui dezechilibru în componentele simpatice și parasimpatice ale sistemul nervos vegetativ [296]. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare include proceduri de optimizare a schimbului de gaze, atât în mediul extern, cât și în mediul intern al organismului. În mediul extern această optimizare poate fi realizată prin modificarea presiunii parțiale a oxigenului ($O_2$) și dioxidului de carbon ($CO_2$) în amestecul de gaz inhalat din atmosferă sau din aparatul de respirație, iar în mediul intern prin antrenament aerobic şi adaptare la hipoxie intermitentă moderată.

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare prevede şi încorporarea consecventă a datelor de anchetă privind ecosistemele, atmosfera, solurile, apele interioare și oceanele pentru a analiza în mod obiectiv mediul specific de viață și de trai al indivizilor. Emisia de dioxid de carbon în atmosferă datorită activității umane (producția de energie, traficul de transport, industrializarea și urbanizarea) atinge proporții catastrofale. Metodele avansate de cercetare ale NASA oferă dovezi convingătoare ale unei creșteri anuale a concentrației de $CO_2$, CO și alte gaze toxice în atmosferă, în combinație cu o scădere a gradului de oxigenare a atmosferei, oceanelor și apelor interioare. Harta detaliată demonstrează focarele exploziilor de emisii de $CO_2$ sau CO în atmosferă, localizarea absorbției de $CO_2$, direcțiile de mișcare ale concentrațiilor crescute ale acestora, fluctuațiile zilnice, sezoniere și anuale. E importantă nu numai prezența focarelor cu risc ridicat, ci și susținerea vitală a proceselor de captare și ciclizare a gazelor de către apele Oceanului Mondial și apele interioare, păduri și soluri [491].

Conform conceptului Programului de neuroprotrecţie şi neuroreabilitare Pasul 1 include biofilizarea obligatorie a mediului ambiant la scară locală, regională și globală, caracterizată, în

primul rând, prin interacțiunea favorabilă sporită și unitatea oamenilor cu ecosisteme, promovarea biodiversității, durabilității, amenajării și împăduririi mediului ambiant.

### 3.2. Testările Pasului 2 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care asigură extinderea limitelor neuroplasticității prin optimizarea activității zilnice și a dietei




Conceptual petru elaborarea programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este important că combinația antrenamentului aerobic și antrenamentului de forță (anaerobic) cu diverse diete afectează semnificativ schimbările nu numai în limitele de adaptare, ci și în rata țesuturilor corpului (compoziția corporală): muscular scheletic, adipos şi osos. Este cunoscut faptul, că programele bazate pe atrenament de forţă (anaerobic) promovează modificări semnificative ale densităţii țesutului osos şi volumul lichidului intercelular. Cu toate acestea, lipsa de aprovizionare a organismului și a sistemelor sale cu un substrat energetic pe fondul scăderii proporției de grăsime corporală este o problemă fiziologică gravă pentru organism, asociată cu limitele posibilei adaptări la sarcinile ulterioare. Pierderea masei corporale și restrângerea aportului de energie duc la o serie de rearanjamente metabolice homeostatice ce vizează o scădere forțată a consumului de energie cu creșterea eficienței metabolice și activarea mecanismelor, care stimulează utilizarea unui substrat energetic. Este destul de dificil să se studieze obiectiv astfel de mecanisme din cauza luării în considerare inexacte a dietei și a calității alimentelor. În astfel de studii, este important să se determine metodic corect o serie de adaptări metabolice la reducerea masei corporale și a rezervelor de substrat energetic (carbohidrați, grăsimi, proteine), precum și indicatorii termogenezei adaptive, productivitatea aparatul mitocondrial și, bineînțeles, fondul hormonal. În cele din urmă, este necesară o dezvăluire mai detaliată a mecanismelor, care asigură o scădere a consumului de energie. Pe măsură ce faza dietei, de exemplu, restricția de carbohidrați combinată cu antrenamentul aerobic sau anaerobic progresează, atunci limitele de adaptare se pot îngusta, amenințând eșecul adaptării. Reducerea dorită a masei de grăsime poate fi nereușită, deoarece încetarea unei diete

restrictive și a exercițiilor fizice vor oferi un salt în predispoziția individului la creșterea rapidă în greutate. În mecanismele de reglare și echilibrare a compoziției corporale, o serie de hormoni joacă un rol important, strâns dependent de utilizarea substratului energetic și de consumul de energie. Atunci când individul este adaptat la eforturile aerobe sau anaerobe în combinație cu o dietă specifică, un indicator sigur al disponibilității energetice atât pe termen scurt, cât și pe termen lung este conccentraţia leptinei prezente în sistemul circulator sanguin. În cazuri de consumare a dietei restrictive, chiar și o scădere pe termen scurt a aportului de energie pe fondul unui nivel redus de masă a ţesutului adipos duce la o scădere a concentrației de leptina circulantă. După cum se știe, leptina este produsă și secretată în principal în adipocite, adică provine din țesutul adipos. Mâncarea excesivă și creșterea senzației de sațietate pe fondul adăugării de masă grasă în mod fiziologic natural induce producția de leptină și o creștere a concentrației acesteia în sânge. Este remarcabil, că acțiunea insulinei este asociată cu suprimarea catabolismului proteinelor din țesutul muscular, mecanismul de reglare a metabolismului macronutrienților și se caracterizează printr-un „semnal de obezitate”. Atunci când se evaluează limitele de neuroplasticitate şi adaptare în combinație cu diverse diete (restricționarea carbohidraților, consumul crescut de grăsimi sau proteine), este nevoie urgentă de un *screening* de laborator pentru fluctuațiile nivelului de leptină și insulină. Procesele de biosinteză a proteinelor din țesutul muscular și adăugarea de masă musculară în compoziția corporală sunt reglate de afluxul unei concentrații crescute de testosteron [302]. Cu toate acestea, testosteronul poate avea și un alt rol în echilibrarea acumularii in exces de masă grasă. Testosteronul poate stimula adipogeneza. Utilizarea pe scară largă a dietelor cu conținut scăzut de calorii în societate este cunoscută pentru provocarea foamei, reducerea ratei metabolice și creșterea riscului de a pierde masa musculară în organism. Acest lucru nu este în întregime favorabil pentru asigurarea unor limite suficient de largi de adaptare la exercițiile fizice aerobe și, în special, anaerobe. Odată cu restricția aportului de substrat energetic și o scădere a proporției de masă grasă, *screening*-ul de laborator al profilului hormonal arată clar o scădere a nivelului de leptine, insulină, testosteron și hormoni tiroidieni [171, 441]. Pe de altă parte, o dietă hipocalorică în combinație cu exercițiile fizice induce producția de grelină și cortizol. Utilizarea dietelor restrictive în calorii determină o scădere a aportului de substrat energetic, o reducere a proporției de masă grasă din compoziția corporală, care sunt percepute ca indicatori ai lipsei de energie. Dezechilibrul stabilit față de lipsa de energie declanșează mecanismele reacțiilor homeostatice nervoase, neuroendocrine si reglatoare endocrine. În antrenamentul de forţă (anaerobic) lipsa aportului de substrat energetic, schimbările în echilibrul proceselor anabolice și catabolice din organism nu sunt întotdeauna însoțite de o pierdere a masei musculare. Este posibil, că

modificările adverse mediate de hormoni a compoziției corporale ar putea fi atenuate de un regim de antrenament personalizat și de o dietă optimă. Modificările profilului hormonal cauzate de restricția energetică și de o proporție redusă a masei grase par să contribuie la creșterea în greutate pe fondul unei amenințări tot mai mari de pierdere a masei musculare și de o schimbare semnificativă a echilibrului proceselor anabolice și catabolice. Pe lângă exercițiile fizice, care sunt de obicei folosite în diferite sporturi, termogeneza adaptivă este de asemenea importantă [335, 447]. Reducerea masei corporale cu diete restrictive în dinamica implementării programelor de adaptare la activități zilnice asociate cu eforturi mintale şi fizice ajută la economisirea consumului de energie, necesară pentru efectuarea anumitei cantităţi de sarcină. Utilizarea greutăților suplimentare în antrenamentul de forţă (anaerobic), care corespunde masei corporale inițiale a subiectului studiat, se caracterizează prin consumul de energie, care este mai mic decât nivelul inițial pentru efectuarea acestei sarcini a aparatului de lucru. Se presupune, că o creștere a eficienței muncii mușchilor scheletici poate fi asigurată de hipotiroidism și hipoleptinemie stabilite pe fondul scăderii masei corporale, ducând la o scădere a coeficientului respirator și o creștere a dependenței de metabolismul lipidic. Conform ghidurilor actuale de alimentaţie sportivă, performanța sporturilor de anduranță de mare intensitate este susținută cel mai bine într-un mediu cu disponibilitate ridicată de carbohidrați (*CHO*), definită ca corespondența rezervelor limitate de CHO din organism cu nevoile de combustibil ale mușchilor și ale sistemului nervos central [80]. În sesiunile de antrenament care durează mai mult de 90 de minute, devine mai important să se furnizeze un substrat suplimentar de *CHO* din alimente/fluide consumate în timpul exercițiilor. Perspectivele moderne asupra suportului nutrițional zilnic pentru antrenamentele de anduranță de mare volum necesare pregătirii pentru astfel de competiții favorizează, de asemenea, disponibilitatea *HCHO*, cel puțin pentru sesiunile de antrenament cheie în care sunt dorite rezultate de înaltă intensitate/calitate sau curse simulate [80]. În contrast deliberat cu aceste recomandări, există un interes reînnoit pentru adaptarea la dietele cu conținut scăzut de *CHO* și cu conținut ridicat de grăsimi (*LCHF*) datorită observațiilor, conform cărora sportivii pot obține o sporire substanțială a performanţei lor deja crescute de oxidare a grăsimilor în timpul exercițiilor fizice, inclusiv creșterea intensității exercițiului cu rate maxime de oxidare a grăsimilor [79]. Răspunsurile fiziologice specifice multisistemului la adaptarea keto sunt controversate, la fel ca și intervalul de timp necesar pentru a le realiza [44, 204]. Aderarea consecventă la versiunea ketogenă a alimentaţiei (<50g *CHO* pe zi, 15–20% energie din proteine și 75–80% grăsimi) a fost sugerată cu mult entuziasm în mediile sociale și evaluate de colegi pentru a oferi beneficii universale pentru performanță în sporturile de anduranță și super-anduranță.

O sporire semnificativă a utilizării grăsimilor este asociată cu o creștere a consumului de oxigen în timpul efortului, în special în zonele de intensitate ridicată (> 70% $VO_2$max) [81, 373]. În timp ce rezerva aerobă poate compensa acest compromis în timpul exercițiilor de intensitate moderată, disponibilitatea oxigenului poate deveni un factor de limită pentru producerea de energie la intensitate mai mare, contribuind la o performanță redusă. Aplicarea alimentaţiei ketogenice *LCHF* s-a concentrat pe o mai bună înțelegere a mecanismelor de adaptare și, eventual, pe depășirea limitărilor intrinseci asociate cu utilizarea grăsimilor în exerciții mai intense, care sunt esențiale pentru succesul sportivilor de performanță [79, 82]. La sportivii bine antrenați, o creștere puternică a oxidării grăsimilor are loc încă de la 5-6 zile cu o dietă *LCHF* non-ketogenă. Optimizarea alimentaţiei zilnice se recomandă, în primul rand, persoanelor cu colesterol ridicat care include o dietă săracă în acizi grași saturați și trans, inclusiv alimente funcționale bogate în substanțe bioactive precum fibre, antioxidanți, steroli și stanoli vegetali, exerciții fizice regulate și menținerea unei masei corporale optimale. Abordarea obișnuită pentru prevenirea obezității este, în primul rând, limitarea consumului de alimente cu un indice de lipide și carbohidrați ridicat. Cu toate acestea, o anumită pierdere în masă corporală este adesea realizată doar pe termen scurt, cu puține dovezi că astfel de pierderi sunt menținute pe termen lung. Consumul constant de cantități mari de carne și produse din carne determină formarea unui bilanț pozitiv de azot pe fondul satisfacerii insuficiente, dar excesive, a nevoilor organismului de aprovizionare cu proteine, grăsimi și carbohidrați, având un efect obezogen asupra organismului [442]. Prin aplicarea abordărilor analitice moderne pentru cuantificarea structurilor lipide complexe, au fost identificați mai mulți metaboliți lipidici din plasmă. Acești metaboliți pot servi ca indicatori de diagnostic atât în stadiile incipiente, cât și în cele târzii ale sindromului metabolic. Îmbunătățirea metodelor de determinare a compoziției de acizi grași a compușilor lipidici complecși în diferite țesuturi și biofluide are un mare potențial în studiile fundamentale ale interacțiunii mecaniciste a fenotipului metabolic. De exemplu, o creștere a concentrației totale de acizi grași liberi din plasmă și, în special, acidul palmitic, pare să fie asociat cu inducerea lipotoxicității în țesuturile periferice, inclusiv în mușchiul scheletic, ficat și pancreas [345].

Este evident, că metabolismul lipidelor se reflectă în fluctuațiile concentrației de lipide care circulă în sânge, ceea ce face posibilă descrierea fenotipului metabolic. Este important ca lipidele să fie implicate în formarea și implementarea diferitelor mecanisme moleculare de semnalizare intercelulară de acțiune antiinflamatoare. Eicosanoizii, acizii grași, sfingolipidele și fosfoinozitidele mediază reglarea proceselor celulare critice, inclusiv metabolismul celular,

proliferarea și apoptoza. Acizii grași influențează procesele inflamatorii atât prin interacțiunile lor cu receptorii extracelulari, cât și prin mediatorii semnalizării intracelulare [270, 415, 459].

Riscul apariţiei proceselor de neurodegenerare creşte în cazuri de acumulare a ţesutului adipos, care provoacă declanşarea proceselor inflamatorii și a tulburărilor metabolice, ducând la aberații ale apărării imune, crescând riscul de diabet zaharat de tip 2, ateroscleroză, ficat gras și pneumonie, pentru a numi doar câteva dintre consecințele grave. Creșterea mortalității și morbidității din cauza inflamației induse de patogeneza masei corporale excesive a condus la un interes sporit în rândul cercetătorilor pentru studierea diferitelor mecanisme moleculare neuroendocrine mediate de lipide. Masa corporală excesivă poate fi indusă de un dezechilibru al căilor metabolice ale carbohidraților, dependente de insulină și lipidele, care promovează meta-inflamația şi care afectează negativ țesuturile și organele cheie ca și menținerea homeostaziei. Acumularea excesivă, în special a ţesutului adipos visceral promovează inducerea inflamatiei, contribuie la patogeneza bolilor cardiovasculare, astmului, bolii Alzheimer si carcinogenezei, tocmai datorita reactiilor inflamatorii excesive şi prelungite [239, 278]. În acest caz, o atenție deosebită a cercetătorilor este acordată acizilor grași omega-6 și omega-3, despre care se știe că reglează acțiunea mediatorilor inflamatori din hepatocite și adipocite prin căile ciclooxigenazei și lipoxigenazei. Ele au, de asemenea, o influență puternică asupra proceselor de producere a eicosanoidelor. De asemenea, este important ca utilizarea unei diete bazate pe conținutul bogat de acizi grași polinesaturați din uleiul de pește să permită creșterea secreției de adiponectină să îmbunătățirea răspunsului celulelor musculare scheletice la insulină. Aceasta este diferența cheie între a consuma o dietă bogată în grăsimi saturate, care, dimpotrivă, duce la formarea rezistenței la insulină. Proprietatea antiinflamatoare a acizilor grași omega-3 poate fi utilizată strategic pentru a reduce rezistența la insulină indusă de obezitate [33, 448]. O alimentaţie cu un indice ridicat de carbohidrați și lipide este cel mai probabil principalul factor comportamental, de mediu, care contribue semnificativ la dezvoltarea proceselor inflamatorii în hipotalamus și apariția unor consecințe grave asupra metabolismului energetic și plastic. Interdependența bidirecțională a funcționării creierului și a metabolismului a fost dovedită prin faptul, că rețelele neuronale discrete din hipotalamus au capacitatea de a detecta fluctuațiile concentrației de acizi grași cu lanț lung (*AG*) în sânge, fiind sensibile la schimbările de carbohidrați, metabolismul lipidic și proteic şi asigurând astfel reglarea fină a comportamentului alimentar și a consumului de alimente și apă. O consecință periculoasă a excesului de lipide în țesuturi care nu sunt potrivite pentru depozitarea lor este lipotoxicitatea. Acumularea de grăsime viscerală determină un efect lipotoxic asupra hipotalamusului, a cărui inflamație închide un cerc vicios, agravând perturbarea mecanismelor neuroendocrine de reglare a echilibrului metabolic, inclusiv

coordonarea cheltuielilor energetice (în timpul metabolismului bazal, activității fizice, termogenezei) și comportamentul alimentar corespunzător, precum și controlul reproducerii și creșterii. Inflamația în regiunile hipotalamusului determină unul dintre mecanismele de bază de perturbare a reglării normale din punct de vedere fiziologic a echilibrului homeostatic energetic și plastic. O alimentaţie îmbogăţită în grăsimi este principalul indiciu de mediu care a fost studiat în hipotalamus de la descoperirea inflamației hipotalamice. Dovezile actuale arată, că inflamația hipotalamică este un mecanism probabil pentru dereglarea controlului homeostatic al echilibrului energetic, ceea ce duce la modificări metabolice și acumularea ţesutului adipos [152, 337, 442, 459]. Celulele ţesutului nervos exprimă la nivel înalt enzimele responsabile de transportul, utilizarea și stocarea lipidelor. S-a demonstrat, că rețelele neuronale discrete din hipotalamus au capacitatea de a detecta variația acizilor grași cu lanț lung (AG) circulanți pentru a regla aportul alimentar și metabolismul periferic al glucozei. În cazurile de acumulare excesivă de ţesut adipos hipotalamusul devine insensibil la leptină și insulină, ceea ce înseamnă dereglarea echilibrului energetic hipotalamic [171]. Se presupune, că creșterea în masă corporală excesivă indusă de o dietă densă energetică provine parțial din defecte ale răspunsului neuronal la semnalele de feedback negativ ale adipozității circulante, cum ar fi insulina. Rezistența la insulină a țesutului periferic implică răspunsuri inflamatorii celulare considerate a fi invocate de excesul de lipide.

O schimbare semnificativă statistic a raportului dintre masa adipoasă și musculară a fost făcută la voluntarii studenţi-sportivi supuşi unui program de antrenament de forţă (anaerobic). Înainte de începutul programului rata ţesutului adipos a constituit: 11,56±0,98 și masa musculară: 66,75±1,13 (în unități absolute, kg), adipos: 14,8±1,1 și muscular: 85,2±4,3 (în unități relative, %) înainte de începerea programului de antrenament combinat (Tabelul A.1.5; Tabelul A.1.6).

După finalizarea Programului "*Antrenament de forţă (anaerobic)*" ţesutul adipos a constituit: 10,11± 0,98 ($P<0,05$) și masa musculară: 68,18 ± 0,98 kg ($P<0,05$), i.e. adipos: 12,9±1,1 % și masa musculară: 87,1±4,3 % (Tabelul A.1.7).

Aplicarea modelului experimental "*Antrenamet de forţă (anaerobic)*" a fost implementat pentru a echilibra metabolismul energetic și plastic şi de a muta raportul dintre grăsimea și masa musculară spre predominanța acesteia din urmă și de a slăbi lipotoxicitatea țesutului adipos, care afectează procesele de carcinogeneză. Presupunem, că antrenamentul de forţă (anaerobic) personalizat poate sta la baza măsurilor preventive ce vizează reducerea gradului de acumulare a masei grase, în special visceralã, reducerea efectului său lipotoxic asupra mușchilor scheletici și a impactului asupra carcinogenezei.

În modelul „*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*” au fost analizaţi, în primul rând, indicii antropometrici ai indivizilor examinați. Am combinat măsurătorile antropometrice ale compoziției corporale, în special proporția de masa a ţesutului adipos subcutanat și raportul acesteia cu proporția de masa a ţesutului muscular scheletic cu determinarea indicatorilor metabolismului proteic (azotului), glucidic și lipidic. Rezultatele indică faptul, că toți subiecții au avut o dezvoltare fizică normală, fără abateri semnificative de la normele morfologice și fiziologice (Tabelul A.1.8). În continuare a fost determinată compoziția corporală (masa de grăsime și masa musculară) folosind metoda caliperometrică disponibilă. Au fost efectuate măsurători în 7 zone de pe corpul subiecților şi analizate modificările compoziției corporale la 3 loturi diferite de indivizi care au efectuat: 1 – antrenament aerobic cu alimentaţie obișnuită; 2 – antrenament de forță (anaerobic) cu alimentaţie obișnuită; 3 – antrenament de forță (anaerobic) în combinație cu o alimentaţie bogată în proteine și utilizarea unui adaptogen de origine vegetală (extractul fructelor *Lýcium bárbarum L.*) (Tabelul A.1.9). Extractul de fructe de Goji este bogat în vitamina P, care a fost descoperită inițial în boia și lămâi, care aparține grupului de polifenoli vegetali (bioflavonoide) și combină trei substanțe biologic active: hesperidina, rutina și quercetina. Medicamentul quercetina este comercializat pe o scară largă în tratamentul diferitelor tulburări metabolice.

Antrenamentul fizic, în special antrenamentul de forță (anaerobic) în mod specific țintit afectează metabolismul plastic și energetic în organism, starea morfo-funcțională a țesuturilor musculare, adipoase și osoase. Schimbările metabolice, la rândul lor, sunt capabile să modifice compoziția corporală. Astfel de transformări metabolice și modificări ale compoziției corporale, care au o semnificație adaptogenică, modifică dramatic comportamentul alimentar, preferința pentru anumite diete, precum și procesele de digestie, transport și absorbție a substanțelor nutritive. Conform ipotezei de lucru, punerea în aplicare a unor programe individuale de creștere a adaptabilității sistemului musculo-scheletic bazate pe “*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*” asigură începutul și introducerea unui nivel mai ridicat al metabolismului azotului în organism. Alimantaţie bogată în proteine în combinație cu utilizarea adaptogenului consolidează acest efect, asigurând o adaptabilitate sporită. Pentru screenig-ul aplicat în programul bazat pe antrenamentul de forță (anaerobic) sunt necesare teste de laborator ale parametrilor metabolismului azotului (proteic). Este evident, că concentrația de uree în sânge a indivizilor manifestă modificări caracteristice. În special, programele de “*Antrenament anaerobic”* combinat cu o alimentaţie bogată în proteine și consumarea adaptogenelor necesită testări de laborator a concentrației de uree în sânge. Determinarea nivelului de uree în timpul programului de îmbunătățire a adaptabilității la “*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie*

*optimizată*" reflectă potenţialul programului pentru echilibrarea raportului dintre anabolism și catabolism în metabolismul proteic. Este important, ca o astfel de schimbare a raportului dintre anabolism și catabolism după un anumit program serveşte drept indicator de creștere a adaptabilității sistemului musculo-scheletic. Această tendință caracterizează îmbunătățirea proprietăților plasticității tesulare, energetice și trofice ale mușchilor scheletici implicați în mecanismul anumitor acte motorii. Acest lucru este deosebit de important în timpul dezvoltării și formării organismului, precum și ca măsură preventivă pentru a împiedica reducerea masei musculare odată cu reducerea activității și îmbătrânirea organismului, adică sarcopenia. Rezultatele testelor metabolismului azotului în timpul antrenamentului de forță (anaerobic) permite detecţia de îmbunătățire a adaptabilității, sunt stimulate procesele de digestie a proteinelor și de absorbție a aminoacizilor, precum și funcția de evacuare a stomacului și intestinului. Remarcabil e, că în centrele de *fitness* în programele de antrenamet de forţă se recomandă suplimentele alimentare care sunt utilizate nu pe bază de proteine, ci de aminoacizi, ceea ce poate afecta semnificativ activitatea enzimatică proteolitică a tractului gastrointestinal.

Actualmente particularitaţile activității zilnice la locul de muncă în birouri și în sălile de clasă sunt adesea asociate cu o combinație de insuficienţă a antrenamentelor, sedentarism cu consumul alimentelor hedonice, i.e. cu un indice ridicat de carbohidrați, lipide și proteine. Astfel de combinaţie afectează dramatic indicii compoziţiei corporale, în special raportul dintre țesuturile adipoase și musculare. Rezervarea excesivă a țesutului adipos contribuie la agravarea modificărilor metabolice în țesuturile şi organelle cheie, inclusiv hepatocite și fibre musculare scheletice, prezentând lipotoxicitate și efectul de creștere a rezistenței la insulină. Este foarte semnificativ faptul, că proporția masei musculare la subiecții sănătoși scade odată cu vârsta, ceea ce poate duce adesea la reducerea performanței fizice și la diminuarea calității vieții. Este important ca la persoanele cu reducerea masei musculare (sarcopenie), concentrația de adipokine antiinflamatorii să scadă pe fondul unui nivel crescut de adipokine proinflamatorii. Consecințele sunt agravate de faptul că acumularea de țesut adipos visceral și ectopic favorizează progresia carcinogenezei, accelerând proliferarea și crescând agresivitatea celulelor tumorale prin remodelarea micromediului tumoral. Modelul experimental la animale de laborator a manifestat, că aplicarea programului de antrenament fizic combinat (aerobic+anaerobic) pentru echilibrarea metabolismului energetic și plastic deplasează raportul dintre ţesutul adipos și masa musculară spre prevalența acesteia din urmă și slăbirea lipotoxicității țesutului adipos, care afectează procesele de carcinogeneză.

Noi presupunem, că antrenamentul de forță (anaerobic) combinat cu o dietă respectivă stă la baza măsurilor preventive care vizează reducerea gradului de acumulare a masei adipoase, în

special a masei ţesutului adipos visceral, reducerea efectului său lipotoxic asupra mușchilor scheletici și are impact carcinogenetic.

Următoarele criterii pot fi utilizate pentru a recunoaște supraantrenamentul sau suprasolicitarea: scăderea nivelului realizării proprii într-un anumit exercițiu în ceea ce privește numărul de repetări, intensitatea sau timpul de performanță; senzația persistentă de oboseală, în ciuda timpului suficient de somn, pe fondul manifestării dorinței de a cădea din nou în somn, i.e. cu persistență de somnolență; somnolența, treziri mai frecvente din somn, fragmentare a somnului și încălcarea ciclicității acestuia; senzația de amorțeală și durere la nivelul mușchilor gâtului, trapezului, cotului sau a altor articulații, care poate dura și o perioadă lungă de timp; senzația de dureri de cap; deteriorarea stării de spirit, senzația de depresie, manifestarea depresiei; pierderea entuziasmului, motivației de a continua efectuarea exercițiilor; pierderea poftei de mâncare; senzația de durere datorată leziunii mușchilor, ligamentelor, tendoanelor şi articulațiilor. Dacă aceste semne persistă mult timp atunci nu există nicio îndoială, că exercițiul efectuat a provocat supraantrenamentul.

Semne similare de supraantrenament sunt exprimate și în timpul distresului mintal sau emoțional: 1) o condiție prealabilă pentru prevenirea sindromului de supraantrenament este includerea unor perioade de repaus adecvat în programul individual de adaptare, i.e. într-o alternanţă adecvată de antrenament şi recreere; 2) fiziologia exercițiului unui organism matur nu poate fi extrapolată și aplicată corpului unui copil.

Procesele de creștere și dezvoltare se întrepătrund cu efectele antrenamentului, prin urmare programul de creștere a adaptabilității în cursul formării unui stil de viață sănătos necesită o dezvoltare separată bazată pe fiziologia organismului imatur al copilului. Acest lucru este valabil mai ales în contextul întineririi rapide a anumitor sporturi și al pregătirii rezervei olimpice a copiilor și adolescenților.

Aplicarea antrenamentului aerobic și a antrenamentului de forţă (anaerobic) fără manifestări de supraantrenament în perioada de veghe anterioară duce la adâncirea activității bioelectrice cu unde lente în ciclurile somnului ulterior, micșorarea numărului de treziri și prelungiri a duratei perioadelor de somn REM. Supraantrenamentul și solicitările psihoemoționale intense induc o activitate crescută a sistemelor de trezire pe fondul creșterii latenței de adormire; treziri mai frecvente; vise agitate și mișcări în somn, ca urmare după somn somnolența diurnă persistă.

Cercetările altor autori au manifestat, că persoanele care au participat la Programul național de "*Prânz școlar*" au consumat cantități crescute de lapte, carne, legume și fructe cu conținut scăzut de grăsimi. Persoanele care au participat la acest program s-au dovedit a avea un

aport mai mare de anumiți nutrienți, inclusiv ioni $Ca^{2+}$ și fibre, în comparație cu studenții care nu au participat la program. Alimentaţia școlarilor în conformitate cu acest program se realizează în conformitate cu cerințele stricte pentru meniu, calitatea produselor utilizate și tehnologia de preparare a bucatelor. Aceste cerințe se caracterizează în principal printr-o creștere a proporției de fructe, legume și cereale integrale utilizate, reducând în același timp cantitatea de ioni $Na^{+}$ şi grăsimi trans. Grăsimile trans sunt izomeri trans ai acizilor graşi şi sunt grăsimi nesaturate în configurația trans. Grasimile trans sunt prezente în cantități mici în carnea naturală și produsele lactate. În timp ce, grăsimile trans se formează în cantități mari în timpul producției tehnologice a margarinei în timpul hidrogenării grăsimilor nesaturate. Prevalența copiilor și adolescenților supraponderali este, de asemenea, un semn de avertizare serios. Mai mult, proporția acestor copii este destul de mare și crește constant chiar și în țările cu venituri medii și mici. Rezultatele cercetărilor fundamentale deja au demonstrat că alimentația, în special în perioadele de formare și dezvoltare a stării morfofuncționale a sistemului nervos central, determină abilitățile individuale de învățare, activitatea cognitivă și fizică, performanța școlară și realizările. La vârsta înaintată, în special în perioada de diminuare a funcțiilor vitale ale organismului, alimentația adecvată permite păstrarea și menținerea capacităţilor de lucru, precum și să prevină debutul prematur al proceselor neurodegenerative în centrii creierului și ai măduvei spinării. Dimpotrivă, o deficiență de nutriție minerală (Fier) afectează semnificativ acțiunea sistemului neurotransmiţător DA-ergic al creierului și, ca urmare, reduce abilitățile mintale. S-a demonstrat, că deficiențele de vitamine (vitamina E, tiamină, vitaminele B), minerale (Iod și Zinc) sunt asociate cu abilități cognitive și de concentrare afectate. În general, pentru a asigura o nutriție minerală adecvată, este necesară o varietate de alimente care să ofere mai mult de 20 de bioelemente principale din cele 70 de elemente chimice identificate în corpul uman. Mai mult, s-a demonstrat că includerea suficientă în dieta a alimentelor care conțin o gamă largă de aminoacizi și carbohidrați îmbunătățește, de asemenea, percepția, intuiția și luarea rațională a deciziilor. Un indicator nutrițional precum calitatea este evaluat, de exemplu, prin compoziția grăsimilor saturate și nesaturate; fibre; zahăr și sare. La rândul său în Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare calitatea alimentaţiei este luată în considerare împreună cu nivelul de activitate fizică și cognitivă a indivizilor [142, 173]. Mai mult, evaluarea calității alimentaţiei pe fondul unui anumit nivel de activitate fizică este, de asemenea, efectuată în combinație cu *screening*-ul unor indicatori fiziologici și biochimici precum gradul de obezitate, gradul de epuizare, indicele de masa corporală, factori de risc cardiovascular, circumferința în regiunea abdominală, nivelul glucozei, profilul lipidic şi gradul de rezistență la insulină. Alimentația rațională în combinație cu antrenamentul fizic aerobic și anaerobic, efectul maxim

asupra proprietăților de adaptare ale sistemului digestiv și de absorbție a nutrienților și metabolismul acestora în mediul intern al organismului, antrenametul fizic combinat aerobic şi anaerobic cu o dietă selectată individual, caracterizată printr-o scădere a indicilor glicemici și lipidemici sunt importante în Programul individual de adaptare cu monitorizarea şi nivelurilor de glucoză, și a profilului lipidic din sânge, şi detectarea gradului de distres oxidativ, și de activitate a sistemelor antioxidante.

Conform recomandărilor, o dietă cu indice glicemic redus poate include, de exemplu, o salată de legume de varză tocată, asortată cu ulei de măsline sau de floarea soarelui cu adaos de oțet de mere și sare (conținutul de carbohidrați în 60,0 g de varză este de 3,1 g). Pentru comparație, orezul alb fiert este un produs cu un indice glicemic destul de ridicat (conținutul de carbohidrați în 147,0 g de orez este de 50,0 g). Se știe, că atunci, când se folosește o dietă bazată pe un aport crescut de sare (4% NaCl), tensiunea arterială și riscul de cardiopatie cresc. Cu toate acestea, odată cu aportul crescut de sare, a fost posibil să se constate și o reducere a volumului de alimente consumate, o creștere a proporției de acumulare a masei totale de ţesut adipos și a procentului de masă grasă în regiunea abdominală, a gradului de consum de oxigen, producția de căldură și rata de schimb de gaze comparativ cu subiecții care consumă o cantitate relativ normală de sare. Datorită eterogenității și plasticității adipocitele albe și brune își modifică morfologia și funcția în dependenţă de fluctuațiile cererii de energie în anumite condiții fiziologice sau farmacologice. De exemplu, în condițiile unui consum crescut de energie observat la expunerea la frig (stimulare hipotermică) influența direcționată asupra metabolismului prin modificarea parametrilor fizici ai mediului ambiant, în special, reducerea temperaturii aerului sau a mediului acvatic, este un mijloc determinat fiziologic și evolutiv pentru inducerea remodelării adaptative structurale și funcționale sistemice. Se presupune că ar putea exista adipokine stimulate de exerciții fizice care mediază unele dintre beneficiile pentru sănătate ale exercițiului.

Măsurătorile de laborator ale compoziției corporale la subiecţi sănătoşi vor detecta semne precoce ale unei scăderi a țesutului muscular, o creștere a țesutului adipos și a lichidului interstițial și o scădere a densității osoase. Pentru implementarea unei soluții sistemice a problemelor sociale menționate este necesară elaborarea unui model comunitar, care să contureze pașii de îmbunătățire a sănătății, ținând cont de caracteristicile stilului de viață din localitățile urbane și rurale ale Republicii Moldova.

Conceptual presupunem existența unei strânse dependențe: între echilibrul metabolismului energetic şi plastic, adaptogenitatea mediului de activitate cotidiană, comportamentul alimentar, siguranța și tehnologiile de producție a alimentelor. Răspândirea

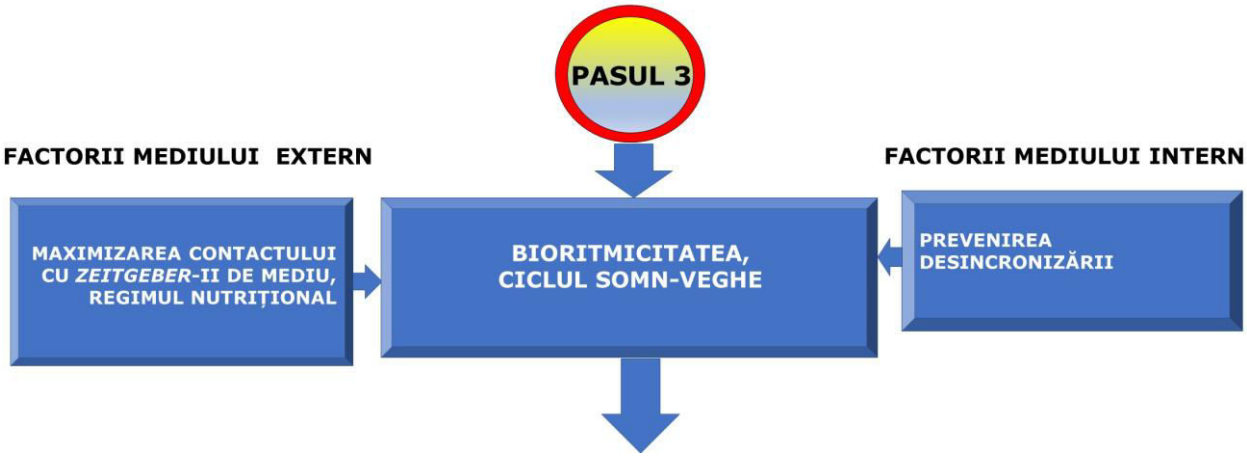
fatigabilităţii musculare și motorii în populația umană, predominanța proporției de țesut adipos asupra țesutului muschular scheletic în compoziția corporală (sarcopenie și obezitate sarcopenică) devine larg răspândită, mai ales în populația inactivă fizic. Predominarea unui stil de viață sedentar în rândul elevilor, studenților, angajaților intelectuali este evidentă. De asemenea, natura forțată a unui stil de viață sedentar este comună în rândul persoanelor de vârstă înaintată din cauza slăbirii abilităților funcționale locomotorii individuale.

Consecințele socio-economice devin dramatice, caracterizate printr-o scădere a abilităţilor de muncă și capacităților populației umane, care pot avea potențial un impact puternic asupra nivelului PIB-ului din Republică. Motivul scăderii capacității de muncă constă, printre altele, în lipsa prevenirii în timp util, a diagnosticului precoce, a tratamentului eficient și a reabilitării persoanelor cu activitate motrică slăbită și a reglării sale nervoase, precum și a energiei metabolice și a aprovizionării plastice a mușchilor, cartilajelor și țesutului osos. Rezultatul este formarea unui număr de probleme personale, sociale și economice. Grupele de vârstă expuse riscului de a dezvolta sarcopenie sau obezitate sarcopenică sunt adolescenții și adulții maturi care duc un stil de viață sedentar, forțat sau conștient. Din punct de vedere al științelor naturii, este extrem de important ca fundamentul să stea în potențiala existență a unor gene specifice care obligă o persoană să își reducă activitatea fizică, adică economisiți costurile de energie și preveniți suprasolicitarea fizică sau cognitivă. Astfel, folosind metode de analiză de laborator, este posibil să se identifice manifestarea semnelor de pierdere a masei musculare și de acumulare de țesut adipos la persoanele de diferite sexe deja la vârsta de 30 de ani. După 50 de ani, o astfel de reducere a masei musculare are loc într-o rată de 1% până la 2% pe an, iar după 70 de ani - de la 4% la 5% pe an. Totul ar fi bine, dar patogeneza indusă a sarcopeniei sau a obezității sarcopenice modifică semnificativ calitatea vieții individului și a membrilor familiei sale. Pacienții se confruntă cu o scădere din ce în ce mai mare a capacității lor de a îndeplini munca și sarcinile oficiale, precum și de a desfășura activități gospodărești zilnice, pe fondul unui risc crescut de deteriorare a articulațiilor, oaselor și a altor leziuni. Unele țări au estimat că, de exemplu, reducerea prevalenței sarcopeniei în populație cu cel puțin 10% ar duce la economii anuale ale costurilor de îngrijire a sănătății de 1,1 miliarde de dolari. Povara socială, medicală și economică a unei persoane cu dizabilități este de 14.000 de Euro pe an de persoană. Nu există nicio îndoială, că scăderea capacității de muncă a populației are un impact puternic asupra PIB-ului pe cap de locuitor. În condițiile actuale şi în viitorul apropiat tratamentul, îngrijirea și reabilitarea pacienților cu dizabilități mintale şi fizice pot deveni unul dintre principalele elemente de cheltuieli ale politicii publice. Dezvoltarea economică și industrializarea nu permit rezolvarea problemei sociale a pierderii capacității de muncă din cauza sarcopeniei, obezității

sarcopenice și decesului prematur în ciuda faptului, că costurile anuale de asistență medicală sunt estimate, de exemplu în SUA, la 149,4 miliarde USD.

Problema, a cărei soluție este în curs de evaluare în Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare poate fi pusă pe seama sarcinilor fundamentale ale politicii publice în multe țări în domeniul asistenței medicale. Problema se încadrează, de asemenea, în Obiectivul nr. 2 al ONU („*Foametea Zero*”) din cele 17 obiective de bază de dezvoltare durabilă: „eliminarea foametei, realizarea securității alimentare, îmbunătățirea nutriției și promovarea agriculturii durabile”. Obiectivul nr. 3 („*Sănătate și bunăstare decentă*”), care este „asigurarea unui stil de viață sănătos și promovarea bunăstării cetățenilor de toate vârstele”. Programul trebuie să asigure prevenirea expunerii crescute la factorii determinanți cunoscuți ai sănătății precare: poluarea aerului, a apelor freatice, a apelor subterane și a oceanelor; condiții insalubre în zonele urbane și rurale (Obiectivul nr. 6: „*apă curată și canalizare*”; Obiectivul nr. 14: „*viața sub apă*”; Obiectivul nr. 15: „*viața pe uscat*”). Problemele răspândirii dizabilității datorate sarcopeniei și obezității sarcopenice sunt, de asemenea, luate în considerare în programul de neuroprotecţie pentru prevenirea și tratamentul cancerului prin slăbirea efectului factorilor de mediu care contribuie la patogeneza diferitelor boli cronice, în special, degenerarea malignă a țesuturilor corpului. Pentru a duce *screening*-ul de laborator la un nou nivel programul prevede necesitatea monitorizării de înaltă tehnologie a celor mai mici modificări ale metabolismului în organism și compoziției corporale. Alaturi de măsurarea precisă a metabolismului de repaus, studiul compoziţiei corporale permite calcularea nevoilor energetice zilnice reale [493, 494, 495].

### 3.3. Testările Pasului 3 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care vizează extinderea limitelor neuroplasticității prin echilibrarea ritmurilor circadiene




Rezultatele obținute au arătat, că în centrul de planificare a acțiunilor şi formarea deciziilor în neocortexul prefrontal (*PFC*) la animale după o activitate cotidiană forțată prin

modelul experimental „*Munca în ture de noapte”*, precum şi în centrul de reglare a activității motorii voluntare (cortexul motor primar, *M1*) în timpul activității motorii forțate în perioada de repaus (somn), concentrația de norepinefrină (NE) creşte semnificativ comparativ cu animalele din lotul martor cu 36,7%, P<0,01) (Fig. A.2.31).

Creșterea concentrației de serotonină (5-HT) în zonele *PFC* și *M1* după activitatea motorie forțată a fost mai puțin pronunțată, dar semnificativă statistic cu 17,9% (P<0,05) şi a fost asociată cu o scădere a concentrației de dopamină (DA) cu 23, 2% (P<0,05). Este semnificativ faptul, că concentrația de acid homovanilic (HVA), care este un metabolit al DA crește cu 21,8% (P<0,05) atunci când se modelează activitatea cotidiană forțată, în special, pe parcursul perioadei de repaus (modelul „*Munca în ture de noapte*”) (Fig. A.2.31).

Pentru a optimiza activitatea motrică în timpul perioadei de repaus, durata acesteia a fost prescurtată până la 240 min şi combinată cu o alimentaţie cu aport de produse hedonice. O astfel de modelare experimentală a optimizării a făcut posibilă detectarea unei creșteri semnificative a concentrației de DA cu 27,5% (P<0,01) în zona *PFC*, în comparație cu lotul în care animalele au fost forțate să stea în stare activă timp de 2 ori mai mult (480 min) și fără aport de alimente hedonice (Fig. A.2.31). Mai mult decât atât, optimizarea a relevat o creștere a nivelului de 5-HT în câmpurile hipocampale (*CA1* și *CA3*) pe fondul micşorării concentrației metabolitului serotoninei (acidului 5-hidroxiindoleacetic, 5-HIAA).

Aşadar, optimizarea activităţii fizice a stimulat o reducere semnificativă a raportului 5-HIAA/5-HT, ceea ce indică o slăbire a proceselor de descompunere a serotoninei, adică a catabolismului în *turnover*-ul serotoninei. Utilizarea modelelor experimentale la animale de laborator permite argumentarea în mod fundamental a mecanismelor dezvăluite în raportul Organism-Mediu și extinderea efectelor neuromodulatoare ale factorilor săi, caracterizate prin remodelarea plastică adaptivă a centrilor nervoși și a joncțiunilor neuromusculare. Cu participarea sistemelor de neurotransmițători monoaminergici se realizează modularea comportamentului colectiv auto-organizat complex şi mecanismele de reglare a procesului decizional.

Sistemul neurotransmiţător *5-HT*-ergic al creierului este implicat în mecanismele de formare a comportamentului uman, oferind plasticitate tisulară fenotipică ca răspuns la efectul stresant al factorilor de mediu şi modularea comportamentului proactiv și reactiv, menită să reziste organismului la acțiunea stresorilor cu participarea sistemului *5-HT*-ergic. Un mediu ambiant stimulativ poate îmbunătăți funcţionalitatea, adaptabilitatea și performanța comportamentală a indivizilor prin optimizarea neuroplasticității formaţiunilor cerebrale. Astfel, remodelarea adaptivă la nivel celular în centrii regulatori ai hipocampului se caracterizează

printr-o creștere a numărului de noi neuroni în girusul dentat (*girus dentat, DG*) al hipocampului, iar supraviețuirea acestora este asociată cu integrarea lor în rețeaua locală a hipocampului. Acest răspuns poate varia și în funcție de experiență și de îmbogățire a mediului de viață (habitului) [465].

Sistemele de neurotransmițători *MA*-ergice sunt jucători cheie în mecanismele de reglare fină a activității motorii adaptive în condiții de mediu în schimbare. Activitatea acestor sisteme este modulată de fluxurile de semnale multisenzoriale din mediul extern al semnalelor lor și de influența sistemelor de activare. Astfel, sistemul *DA*-ergic centrat în zona tegmentală ventrală (*ventral tegmental area, VTA*) modulează activitatea neuronilor din cortexul cerebral prefrontal. Calea mezocorticală, care provine din centrul neural al *VTA*, se proiectează către cortexul prefrontal și asigură coordonarea fină a funcțiilor cognitive superioare, inclusiv procesele de luare a deciziilor. În plus, coordonarea activității motorii în ciclul veghe-somn se realizează și prin studierea neuromodulării neuronilor din ganglionii bazali de către sistemul *DA*-ergic centrat în partea compactă a substanței negre (*substantia nigra, SN*), i.e. sistemul „*Nigra-stria-pallidar*", care joacă un rol determinant în neurodegenerare şi patogenia bolii Parkinson. Activitatea motorie este, de asemenea, fin coordonată prin neuromodularea directă a cortexului motor prin proiecțiile axonilor *DA*-ergici.

Anterior, autorii, aplicând metodele electrofiziologice, au demostrat, că stimulii aversivi din mediu, potențial capabili să provoace dezgust, modulează diferit activitatea sistemului *DA*-ergic în diferite centre de procesare ale creierului [148]. Aceasta a dovedit, că acțiunile motorii în ciclul somn-veghe induc activitatea de descărcare corespunzătoare cu o anumită frecvență în neuronii *DA*-ergici, codifică influența factorilor de mediu ambiant şi este însoțită de eliberarea de DA în terminalele axonale proiectate în regiunea striatumului. Concentrația de DA eliberată în timpul acestui proces este fin reglată prin recaptarea presinaptică. Acest lucru este important pentru elucidarea mecanismelor patogenezei bolii Parkinson. De asemenea, este important ca activitatea acestor sisteme poate fi modulată prin fluxuri de semnale multisenzoriale din mediul extern, modificând acțiunea neuromodulatoare a sistemelor de activare.

Constatăm, că activitățile de muncă și servicii pe timp de noapte obligă oamenii să fie activi atunci, când ceasul biologic intern îi spune corpului să se odihnească şi să se recreeze, provocând dezvoltarea unor consecințe grave asupra funcţionalităţii şi adaptabilităţii. Datele privind determinarea fundamentală a acțiunii neuromodulatorii a sistemelor de neurotransmițători MA-ergici confirmă, că este posibilă optimizarea activității motorii în ciclul somn-veghe prin selectarea individuală a intensității și duratei sarcinii în diferite perioade ale zilei sau nopţii și combinând-o cu un efect hedonic asupra organismului. Activitatea cotidiană

caracterizată prin stare de veghe forţată în timpul perioadei de recreere activează excesiv sistemul NE-ergic și îl suprimă pe cel *DA*-ergic, ceea ce asigură efectul de consolidare și formare, pe baza acestuia, a motivației pentru continuarea activității. Optimizarea permite nivelarea dezechilibrului creat al acțiunii neuromodulatoare centripete asupra cortexului cerebral și hipocampului și asigurarea prevenirii bolilor neurodegenerative, a tulburărilor de alimentație, ale sindromului metabolic, insuficienței cardiovasculare etc [470].

Conceptul care stă la baza Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare constă şi în afirmația, că activitatea de muncă pe timp de noapte obligă oamenii să fie activi atunci când ceasul biologic intern indică organismului să se recreeze, provocând consecințe grave asupra bunăstării individuale. Datele definiției fundamentale a efectului neuromodulator al sistemelor de neurotransmițători *MA*-ergici confirmă faptul, că este posibilă optimizarea activității în modul de lucru și recreere prin selectarea individuală a intensității și duratei sarcinii în diferite perioade ale zilei și combinarea acesteia cu efecte hedonice asupra organismului.

Este evident, că stările de veghe și somn sunt însoțite de modificări caracteristice nu numai în comportament, ci și, în general, în activitatea de control a sistemului nervos central. Astfel de modificări se bazează pe procese profunde la nivel molecular, în special, la nivelul genomului celulelor nervoase și neurogliale. De fapt, echilibrul și armonia cursului atât a stării de veghe, cât și de somn determină în mod semnificativ plasticitatea aparatului celular al centrilor de control nervos. S-a dovedit, că în starea de somn, nivelul de exprimare al genelor cu semnificații funcționale diferite este schimbat semnificativ. În starea de veghe și în starea de somn există o dependență strânsă a comportamentului individual de activitate a centrilor nervoși superiori de control și, în special, de expresia genelor în elementele lor celulare. Gradul de exprimare a 5% din transcrieri în celulele cortexului cerebral se modifică în funcție de starea comportamentală, indiferent de ora zilei. Este important ca în condiții de mediu stresante, în condiții de suprasolicitare fizică, cognitivă și emoțională, condiționată de modul de viață, precum și de procese patologice și procese de îmbătrânire, arhitectura normală din punct de vedere fiziologic a ciclului veghe-somn este perturbată. O astfel de încălcare duce la o slăbire și la dificultăți în implementarea mecanismelor de remodelare adaptativă neuroplastică a centrelor de control nervos, precum și la inițierea degenerării tisulare neurodegenerative.

Activitatea crescută a sistemului de trezire și activare, care a fost modelată în experiment este însoțită de o creștere a frecvenței şi duratei episoadelor de trezire din somn duce la o fragmentare nedorită a întregii perioade de somn. Fragmentarea somnului determină deteriorarea calității, cantității somnului și, în consecință, duce la slăbirea transformărilor neuroplastice în centrele de control cerebrale. S-a constatat, de exemplu, că persoanele cu nevroticism sever

prezintă un grad crescut de trezire din somn. Nivelul de excitare se dovedește a fi mai mare într-o stare de distres și dezechilibru psihoemoțional. Factorii adverşi suplimentari asociați cu nevroticismul, entuziasmul și anxietatea pot complica rezistența organismului la zgomot sau la alți factori de stres, acționând, de exemplu, atunci când se efectuează o operațiune de muncă sau un exercițiu în timpul stării de veghe. Experimentele au demonstrat existența unor introvertiți care sunt mai sensibili la zgomot în timpul lucrului decât extravertiții. S-a dovedit existența unei corelații negative semnificative între severitatea extraversiei și stimulii de zgomot în timpul muncii. Diverse studii au arătat, că persoanele cu sensibilitate mare la zgomot pot, prin urmare, să nu obțină aceleași rezultate de performanță ca persoanele mai puțin sensibile în medii zgomotoase. Corelația pozitivă dintre stimularea zgomotului și sensibilitatea subiectivă la zgomot este foarte puternică. Indivizii mai rezistenți, cu tendințe de extroversie și sensibilitate subiectivă relativ scăzută pot fi mai capabili să se adapteze la zgomot în timpul muncii sau studiilor decât persoanele cu trăsături de personalitate opuse.

Perioada somnului prezintă un risc crescut de scădere a ventilației plămânilor, de exemplu, din cauza așa-numitului „*Sindrom de hipoventilație congenital central*”, care este un sindrom autosomal dominant destul de rar ce se prezintă imediat după nașterea unui individ. Sindromul de hipoventilație congenitală centrală este un sindrom autosomal dominant destul de rar apărut imediat după naștere. Acest sindrom se caracterizează prin scăderea ventilației plămânilor în timpul somnului. S-a dovedit, că somnul este o afecțiune cu risc crescut de hipoxemie, în primul rând la nivelul creierului. Prezența hipoxemiei cauzată de un motiv sau altul poate afecta negativ starea morfofuncțională a centrilor nervoși de control și poate duce la o deteriorare a activității mentale, cognitive și senzorio-motorii superioare a indivizilor. Trezirea din somn, de fapt, este un răspuns fiziologic important de apărare la reducerea saturației cu oxigen a țesutului cerebral în timpul etapelor de somn. Subiecții de vârstă venerabilă manifestă o slăbiciune a reacției de trezire din somn datorită unei slăbiri a mecanismului de reglare a acestuia și, prin urmare, gradul de hipoxemie în timpul somnului poate crește, ceea ce crește riscul deteriorării proprietăților neuroplastice și inițierea proceselor neurodegenerative în centrele de control ale creierului. Persoanele în vârstă tind să petreacă mai mult timp într-o stare de activitate în timpul perioadei de veghe, dar atunci când adorm, ei petrec mai mult timp într-o stare de somn cu undă lentă de mică adâncime, în comparație cu maturii. Determinarea asimetriei aprovizionării cu sânge către centrii de reglare superiori ai creierului a manifestat, că valorile saturației cu oxigen din partea dreaptă și stângă a emisferelor cerebrale (*cerebral oxigen saturation, $RCSO_2$*) variază de la 56-77% la subiecții mai în vârstă și 72-97% la subiecții maturi mai tineri. Subiecții maturi mai în vârstă au niveluri mai reduse de $RCSO_2$ decât cei mai tineri la

începutul fiecărei perioade de somn superficial (stare de somnolenţă). La adormire, valoarea $RCSO_2$ la adulții în vârstă scade sau rămâne neschimbată în timpul unei perioade de somn de 2 ore, cu o diferență asimetrică de 3-5% între emisfera dreaptă și stângă. În schimb, valoarea $RCSO_2$ la indivizii tineri maturi tinde să crească în timpul perioadei de somn de 2 ore, cu o diferență ușor asimetrică (1-2%) între emisfera dreaptă și cea stângă. La majoritatea indivizilor, valoarea $RCSO_2$ crește brusc la trezirea din somn. La reprezentanții unei vârste venerabile, acest salt în saturația cu oxigen a țesutului cerebral la trezirea din somn este mai puțin pronunțat decât la indivizii tineri maturi. Subiecții maturi mai în vârstă cu rezerve de oxigen mai scăzute prezintă un răspuns afectat la semnalul hipoxemic în timpul somnului și, prin urmare, pot prezenta un risc mai mare de scădere a neuroplasticității și de inițiere a neurodegenerării în centrele de control ale creierului.

Este important ca rezultatele imagisticii prin rezonanță magnetică nucleară funcțională (fNMR) să demonstreze prezența unui fenomen în centrii creierului, în care există o scădere semnificativă a circulaţiei sanguine cerebrale în timpul diferitelor etape ale somnului. În special, se observă o reducere pronunțată a circulaţiei sanguine în talamus și sistemul stria-palidar în timpul evoluţiei somnului cu unde lente (somnului non-REM) (Fig. A.2.33). Este important, că zona talamusului, unde se exprimă reducerea circulaţiei sanguine în fazele de somn, este direct legată de procesarea influxului ascendent al informațiilor senzoriale care intră în creier. Este semnificativ faptul, că atunci când somnul paradoxal (somnul REM) este accentuat, în aceste zone ale creierului circulaţia sanguină, dimpotrivă, crește. Evident, așa-numita „furtună vegetativă" care apare în timpul somnului REM este, de asemenea, asociată şi cu o intensificare a metabolismului în talamusul și în sistemul stria-palidar din creier [458]. Cu toate acestea, în cortexul prefrontal al emisferelor cerebrale, slăbirea circulației sanguine are loc atât în stare de somn non-REM, cât și în stare de somn REM. Este important, că zona prefrontală a neocortexului este asociată cu procesarea intelectuală a informațiilor, generarea de acțiuni planificate, precum și formarea emoțiilor. Este evident, că însuficienţa sau privarea de somn contribuie la o slăbire și mai răspândită a circulaţiei sanguine cerebrale și, probabil, la manifestarea efectului acumulativ al deficienței de oxigen în patul vascular cerebral. Acest fenomen extrem de nedorit provoacă dezvoltarea hipoxemiei în țesutul creierului, în special odată cu dezvoltarea somnului profund cu unde lente (ritmul *delta* în înregistrările EEG) (Fig. A.2.33).

Trezirea din somn este însoțită de hiperventilație, care în astfel de momente este necesară pentru a asigura saturația cu oxigen a sângelui și a țesutului. Atunci o astfel de trezire este într-adevăr o reacție de apărare fixată filogenetic și ontogenetic. O reacție similară în natură se

manifestă la mamiferele marine atunci când se trezesc din somn. Astfel, nevoia acută de hiperventilație și saturația cu oxigen a țesuturilor ar putea fi declanșatorul, care a provocat formarea asimetriei interemisferice și a somnului cu undă lentă uniemisferică. Este evident, că activitatea fiziologic normală, armonizată a sistemelor de control pentru trezire și adormire asigură o calitate înaltă a somnului, veghe ulterioară și starea funcțională a diferitelor sisteme ale corpului, în special în dinamica stresului fizic, intelectual și emoțional, ca şi în timpul prevalenţei proceselor de îmbătrânire.

Modelul experimental utilizat s-a bazat pe oprirea forțată a alimentării cu aer inspirator ("*Accident cu aparatul de respiraţie*") în timpul perioadelor de somn, conceput pentru a simula apneea obstructivă în somn. În populația umană sindromul comun legat de somn (*Obstructive sleep apnea, OSA*) este extrem de frecvent. Este important, că apneea obstructivă în somn se caracterizează printr-o insuficiență a funcției de respirație externă combinată cu activitatea contractilă cardiacă slabită. Ca urmare, gradul de saturație cu oxigen ($SpO_2$) a sângelui care curge către centrii de reglare nervoasă scade brusc. Principalul răspuns global la această afecțiune, caracterizată printr-o scădere bruscă a $SpO_2$ şi un avânt de creştere a $SpCO_2$, este trezirea din somn și controlul hiperventilației (respirației crescută), care restabilește nivelul normal al $SpO_2$ şi $SpCO_2$.

Rezultatele obținute din înregistrarea video a comportamentului delfinilor și sincronizarea acestuia cu activitatea bioelectrică EEG au confirmat prezența unui astfel de răspuns cu o periodicitate strictă în timpul întunericului, în timpul somnului uniemisferic cu unde lente pe suprafața apei. Imersiunea în apă induce trezirea bruscă și hiperventilația intesivă. Circulaţia sanguină cerebrală în timpul apneei de somn crește semnificativ şi manifestă un efect vasodilatator în vasculatura cerebrală, iar la nivelul plămânilor reacția se caracterizează printr-o creștere a presiunii arteriale în vasele intrapulmonare. Apneea obstructivă în somn este un model natural de hipoxie şi hipercapnie periodice, care are un efect semnificativ, în primul rând asupra creierului şi inimii. În prezent, au fost dezvoltate o serie de instrumente pentru a gestiona eficient această afecțiune la om, dacă nu este oprită în timpul sindromului OSA, când se realizează modificări pe termen lung în circuitele neuronale ale creierului. Studiile efectuate cu ajutorul tehnicilor de neuroimagistică, care permit cartografierea creierului, sugerează că modificările structurale și funcționale ale neuronilor apar chiar și la pacienți după ameliorarea cu succes a OSA acute.

Mecanismele celulare care mediază aceste efecte ale hipoxiei periodice sub formă de OSA sunt încă neclare [427].

Utilizarea modelui experimental "*Accident cu aparatul de respiraţie*" la animale de laborator cu imitarea hipoxiei/hipercapniei intermitente sau periodice în timpul somnului a făcut posibilă identificarea cazurilor de neurodegenerare şi decesul (apoptoza) neuronilor, ca şi tulburări de învățare și procese de formare a memoriei. Glioza reactivă, adică formarea crescută de noi celule neurogliale este de mare importanță pentru supraviețuirea neuronilor și conservarea rețelelor neuronale. Rezultatele obţinute cu aplicarea modelului "*Accident cu aparatul de respiraţie*" manifestă modificări semnificative în relațiile sistemice neuro-gliale.

În experimentele efectuate de alţi autori s-a demonstrat că după 1; 3; 5 și 10 zile de ședere în condiții de hipoxie periodică (fracție $O_2$ – 10%) zilnic, pentru o perioadă de 8 ore în timpul somnului, împărțit în cicluri de 6 minute induce o hiperplazie astroglială semnificativă și o hipertrofie în cortexul parietal (*P)* și în hipocamp. În plus, printre consecințele hipoxiei periodice sunt relevate chiar și modificări ale morfologiei neuronilor și gliocitelor, reducerea ramificării dendritice și activarea caspazelor în neuronii piramidali ai stratului CA1 al hipocampului și a straturilor IV-V ale cortexului cerebral cu expunere pe termen scurt (1-3 zile). Activarea caspazelor indică o inițiere clară a apoptozei (decesul programat) neuronale. În mod surprinzător, expunerea mai prelungită la o hipoxie periodică se caracterizează printr-o scădere a mortalității neuronale și o creștere a gradului de ramificare a dendritelor pe fondul gliozei reactive persistente. Un alt grup de autori a arătat, că factorul *HIF-1-alfa* și factorul glial *S100B* cresc semnificativ supraviețuirea neuronală, de exemplu, în condiții hipoxice. Procesele de moarte-supraviețuire-creștere ale neuronilor stau la baza modificărilor rețelelor neuronale, ce apar la persoanele cu sindromul obstructiv de apnee în somn.

Efectul hipoxiei/hipercapniei intermitente, așa cum se întâmplă, de exemplu, în timpul somnului pe fondul respirației externe perturbate, duce la o afectare cognitivă semnificativă şi stres oxidativ. Rezultatul unui astfel de efect combinat hipoxie/hipercapnie asupra creierului se caracterizează prin creștere a gradului de moarte a celulelor nervoase, și anume, în zonele care sunt implicate în mecanismele de reglare a învățării și memoriei. Este important ca activitatea fizică să fie recunoscută în prezent ca cel mai bun agent neuroprotector pentru afectarea neuronală și neurodegenerarea. Cu toate acestea, nu este complet clar dacă activitatea fizică este cea mai potrivită pentru neuroprotecție în cazul unei deficiențe de oxigen și aport de sânge cu hipoxie intermitentă. Unii autori au manifestat tulburări semnificative la nivelul creierului animalelor de laborator (șobolanilor) expuse la hipoxie intermitentă care se manifestă, de exemplu, sub forma unei creșteri a perioadei de latență și a lungimii căii de parcurs în labirintul de apă pentru a găsi o platformă ascunsă, precum și reducerea deplasării spațiale în timpul testelor de probă. Interesant este, că astfel de tulburări funcționale nu sunt observate la animalele

supuse hipoxiei intermitente pe fondul unui antrenament fizic aerob timp de 12 săptămâni. În plus, animalele care au suferit hipoxie pe fondul activității fizice, în comparație cu animalele expuse la aceasta pe fondul activității normale, prezintă o rezistență mai mare la peroxidarea lipidelor (LPO) în cortexul cerebral și hipocamp. Pentru a confirma efectul neuroprotector al activității fizice, animalele hipoxice pe fondul activității fizice, comparativ cu animalele pe fondul activității normale, prezintă o activare mai intensă a protein-kinazei B (*Protein kinase B, PKB*), cunoscute sub numele de Akt, factorului de creștere neuronal asemănător insulinei-1 (*Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1*) în neocortex și hipocamp. *IGF-1* induce fosforilarea *Akt* [332] *Akt* care este o serin-treonin – protein-kinaza implicată in numeroase funcţii la nivel celular, inclusiv metabolismul glucozei, proliferarea celulară, apoptoză, transcrierea şi migrarea celulară. O creștere a intensității și a duratei activității fizice determină o scădere a sensibilității la hipoxie periodică și, drept consecință, o îmbunătățire a calității soluțiilor la problemele de orientare spațială, o scădere a stresului oxidativ, posibil din cauza creșterii semnalizării neuronale prin *IGF1-Akt*.

Din punct de vedere conceptual-strategic Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare prevede câteva principii de bază pentru favorizarea comunicării "*Mediu-Organism*" sau "*Mediu-Om*" și a acțiunii neuromodulatoare a factorilor naturali de mediu de diferite modalități induse de acestea. Pentru formarea și estimarea indicatorilor comuni ai comunicării sunt determinante: prezența/absența comunicabilității care creează o stare de satisfacție reciprocă; prezența/absența agresivității comunicative care creează disconfort social şi deosebit de important să înțelegem, că comunicarea este determinată nu numai de comunicarea dintre oameni (interpersonală), ci și de comunicarea dintre oameni și mediul extern. Pentru acest program, orientat spre țintă și promovarea funcţionalităţii mintale şi fizice, luăm în considerare faptul, că comunicarea dintre mediu extern şi organism se realizează permanent și este condiționată de evoluție. Comunicarea "*Mediu-Organism*" se realizează prin intermediul canalelor comunicative care, în funcție de natura lor fizică, sunt: vizuală; auditivă; tactilă sau haptică; olfactivă; biomagnetică; biochimică, i.e. multimodale.

Este evident, că identificarea canalului depinde de modalitatea senzorială ce asigură percepția semnalelor din mediul înconjurător [164]. Există deja un domeniu a științei care studiază funcționarea comunicării și semnificația semnalelor comunicative, adică relațiile dintre cod și mesaj, dintre semn și discurs, și care se numește „*Semiotică*". În prezent, semiotica este o tehnică de cercetare care explică exact cum funcționează comunicarea și semnificația. Din punct de vedere antropogen, creşte pericolul pierderii legăturilor strânse dintre mediu şi organism, datorită creării mediului artificial. Fiecare modificare a setului de semnale comunicative

provenite din mediul ambiant se îndreaptă exact către anumiți centri neuronali de procesare a informației senzoriale. Întregul ansamblu de semnale senzoriale de comunicare este recepționat prin prisma securității, reproducerii și nutriției.

Pentru aplicarea în practică a Programului de neuroprotecţie şi neuroreabiltare noi propunem teste bazate pe imersiunea naturală sau virtuală a indivizilor în mediul modelat și înregistrarea poligramei sincronizate a reactivităților psihosomatice și psiho-vegetative care se exprimă prin modificările bioelectrice EEG şi EMG, precum și prin fluctuații ale activității sistemelor respiratorii, circulației sanguine şi activităţii cardiace. Astfel de experimente au fost realizate prin imitarea mediului adaptogen și stresogen însoțită de înregistrări ale reacțiilor ECoG şi EMG. Datele obținute în urma testelor experimentale şi analizei spectrale demonstrează, că stimularea sonoră şi trezirea ulterioară în timpul somnului profund cu unde lente (somnului *delta* sau nonREM) și somnului REM este simetrică și mai pronunțată, decât trezirea din somnul superficial, când reacţia este diferită la nivel regional, adică asimetrică (Fig. A.2.38 – A.2.43). Modificările caracteristice găsite în înregistrările EMG au comfirmat această observaţie prin demonstrarea răspunsului motor comportamental la stimulare auditivă, care perturbă fazele de somn (Fig. A.2.51).

Expresia trezirii din somn în EEG se caracterizează prin reducerea (desincronizarea) ritmului *delta* în direcția frontal-parietal-occipitală. Este important că pragul de trezire e mai ridicat în timpul somnului REM în comparație cu somnul superficial și chiar cu somnul non-REM profund în aceeași emisferă. Latența prezintă o prelungire, iar durata stării de alertă, dimpotrivă, este redusă în timpul somnului non-REM profund (Fig. A.2.44 – Fig. A.2.49). Presupunem, că în perioada somnului REM este exprimată inhibarea senzorială a influxului senzorial din mediul ambiant.

Aceste observaţii sugerează ideea inhibiției influxului senzorial cu un efect neuroprotector în decursul consolidării memoriei de lucru şi, în special a memoriei spaţiale, atât de determinante pentru navigarea în spațiul înconjurător. Semnalizarea bimodală sau multimodală în cursul interacţunii „*Mediu-Organism*” poate fi cel mai potrivit neuromodulator și declanșator al remodelării neuroplastice adaptative în centrii de reglare nervoasă, neuroendocrină şi endocrină. Supraviețuirea organismului viu depinde în mare măsură de capacitatea animalului sau a omului de a menține un nivel adecvat de vigilență, precum și de capacitatea sa de a ajusta în mod dinamic starea emoțională în funcție de cerințele fiziologice și de schimbarea condițiilor de mediu. Starea de veghe se caracterizează printr-o conștientizare adecvată a comportamentului, o activitate motorie voluntară și o sensibilitate adecvată la stimulii senzoriali din mediu. Influxul senzorial multimodal are un rol de neuromodulator puternic. În prezent, tehnologiile care asigură

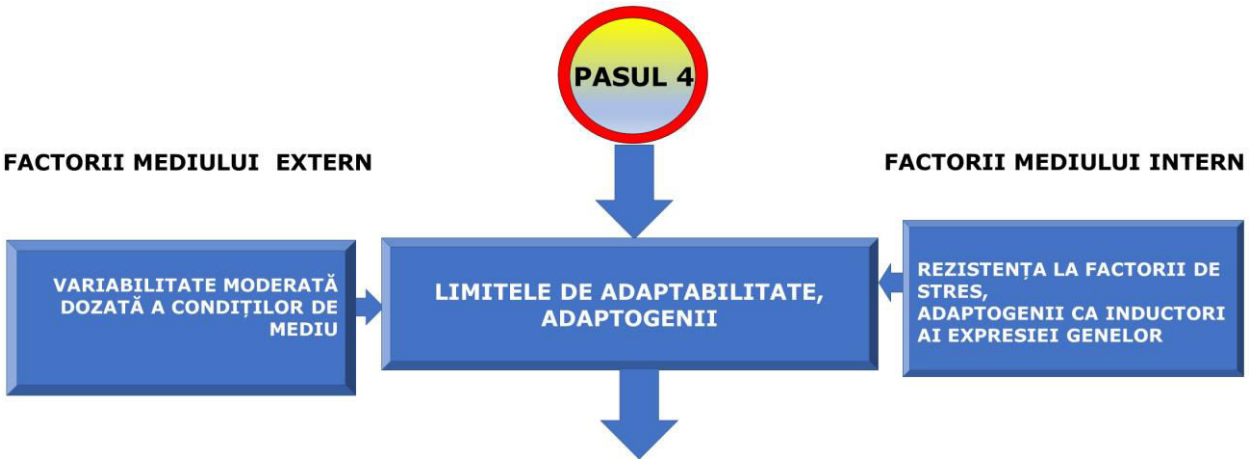
o acțiune neuromodulatoare direcționată din mediu către centrele nervoase sunt în plină dezvoltare. O importanță deosebită reprezintă abordările tehnologice în crearea efectelor neuromodulatoare asupra sistemului nervos parasimpatic (neuromodularea vagului), însoțită de acțiunea imunomodulatoare a sistemului nervos autonom parasimpatic, Neuromodularea vagală este o alternativă promițătoare de profilaxie imunomodulatoare pentru sindroamele respiratorii, datorită efectelor sale antiinflamatorii sistemice puternice. Factorii mediului ambiant care pot fi considerați extremi: hipoxia şî hipercapnia; căldura și frigul pot altera funcționalitatea mintală şi fizică a unui individ. Este demn de remarcat faptul, că aclimatizarea şi adaptarea la condițiile de mediu acceptabile se bazează pe un efect neuromodulator. Stările de activare a cortexului cerebral permit creșterea capacităţii de procesare a informațiilor din exterior. Pentru implementarea cu succes a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, este extrem de important să se asigure respectarea strictă a programului zilnic de muncă, servicii și activități educaționale.

Implementarea rezultatelor obţinute este inspirată de Strategia globală pentru dezvoltarea, crearea și consolidarea resurselor umane descrisă în protocoalele *Summit*-ului „*Forța de muncă 2030*" („*Workforce 2030*"). Unul din obiectivele noastre este consacrat problemei celei mai stringente a societății moderne, implicate activ în activitățile educaționale și profesionale cotidiene: optimizarea şi respectarea regimului zilnic ocupaţional, recrearea şi alimentaţia. Probabil, nu întâmplător mai multe dezastre, inclusiv accidentul de la centrala nucleară de la Cernobîl, s-au produs, tocmai, în ture de noapte. S-a dovedit deja, că gradul de oboseală, atât mintal cât și fizic-emoțional atinge apogeul în întuneric. Cele mai multe dovezi în acest sens le prezintă lucrătorii și angajații din industria transporturilor. Abilitățile mintale și fizice de-a lungul ciclului veghe-somn, indicatorii stării funcționale a activității respiratorii și circulatorii, sistemele neuroendocrin și imunitar, dinamicul variației temperaturii corpului, precum și natura răspunsului organismului la anumite preparate farmaceutice prezintă un bioritm zilnic strict. Existența unui astfel de ritm biologic este evolutivă, determinată genetic și condiționată fiziologic, prin urmare, o schimbare de fază brută (desincronoză) care duce adesea la consecințe grave. Este important şi determinant, că iluminarea artificială de interiorl şi exterior are un efect puternic asupra schimbării fazei asupra bioritmului circadian al corpului uman, deoarece percepția vizuală are cel mai puternic efect de activare sau suprimare asupra centrelor de procesare senzorială ale creierului uman. Manifestările mintale, cum ar fi deteriorarea dispoziției, apatia, iritabilitatea și anxietatea crescute, afectarea memoriei pe termen scurt și lung, dificultatea de concentrare și scăderea ratei de reacție sunt cele mai pronunțate în cazul desincronozei forțate. Studii fundamentale pe un model animal au făcut posibilă detectarea

transformărilor neurodegenerative ale structurilor celulare din centrele de control cerebrale, induse de o desincronoză forțată [67, 445, 446]. Efectele de reparare şi de recreere ale somnului asupra elementelor celulare ale formaţiunilor cerebrale este maximizat în absența desincronozei ori, mai exact, în întuneric şi linişte, i.e. în condiții de inhibiție senzorială. Pentru lucrătorii și angajații cu program de noapte această condiție strict necesară pentru un somn reparator eficient din punct de vedere fiziologic nu este respectată. Munca alternativă de noapte duce la privarea cronică de somn. În plus, durata redusă a sa în timpul zilei, în comparație cu somnul pe întuneric, este complicată de o deteriorare a calității somnului în general. Somnul în timpul zilei este mai fragmentat și se caracterizează printr-o frecvență crescută a episoadelor de trezire și a mișcărilor din timpul dormirii. Un grad ridicat de neurocitism la un individ este în general asociat cu perioade mai scurte de somn chiar și în afara orelor de lucru, când nu există desincronoză obligatorie. Calitatea și durata acestuia sunt slab interconectate cu variabilitatea trăsăturilor mintale individuale ale indivizilor care practică somnul anume în întuneric. Un nivel crescut de anxietate reprezintă un indicator destul de semnificativ al posibilei schimbări în calitatea somnului. Un nivel ridicat de anxietate, la rândul său, duce la o deteriorare și mai semnificativă a calității lui. Diferența dintre calitatea somnului în timpul vacanțelor și calitatea somnului în timpul muncii în ture este evidentă. Acest lucru poate sta la baza formării sindromului de oboseală cronică, nemulțumire și iritabilitate. Aceeași relație se observă la evaluarea duratei perioadelor de somn. Cele mai frecvente plângeri în rândul persoanelor care lucrează noaptea includ oboseală, tulburări de somn și dificultăți de a trece de la programul de ture de noapte la programul de ture de zi. Efectul general negativ al desincronozei cauzat de activitatea de muncă în întuneric asupra plasticității neurale a centrilor nervoși superiori de control se manifestă prin scăderea capacității de lucru, deteriorarea concentrației, scăderea nivelului de alertare (vigilență), capacitatea de muncă și starea de spirit [352].

### 3.4. Testările Pasului 4 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, caracterizat prin includerea adaptogenilor derivați din plante în alimentația zilnică

Programul de neuroprotecție, neuroreabilitare și prevenire a neurodegenerării în curs de dezvoltare se bazează și pe postulatul fundamental al vieții, care este „*Adaptabilitatea*” unui organism viu. „*Fiecare ființă vie trebuie să se adapteze în mod constant pentru a se armoniza cu mediul său...*”. Această înțelegere a nevoii vitale pentru capacitatea tuturor organismelor vii de a se adapta a fost formulată de Ron Teeguarden.




Adaptabilitatea, care stă la baza funcţionalităţii sistemelor organismului viu, este o capacitate unică ce poate servi drept criteriu principal pentru distingerea materiei vii de materia nevie, precum și a mecanismelor fiziologice care stau la baza activității vieții umane. Capacitatea de adaptare, de fapt, a oferit posibilitatea de a evolua în timp. Prin urmare, sistemul unui stil de viață sănătos ar trebui, în primul rând, să se bazeze pe implementarea capacităților adaptative existente ale corpului uman și pe reproducerea acestora. Mijloacele sau instrumentele evolutive și condiționate fiziologic pentru creșterea adaptabilității sunt diversele exerciții sau antrenamente fizice, intelectuale, emoționale și mintale.

Implementarea în activitate zilnică a astfel de sisteme trebuie să fie în conformitate cu următoarele postulate fundamentale.

1. Toate tipurile de antrenament sau seturi de exerciții sistemice pe care îl oferim sunt strict concentrate pe formarea, dezvoltarea, consolidarea și menținerea caracteristicilor funcționale ale sistemelor de susținere a stării corpului uman în condiții de viață în continuă schimbare;

2. În primul rând, este necesar să racordăm sistemul de alimentare cu gaz și schimb de gaze în organism la un nivel de adaptabilitate suficient de optimizat. Pentru aceasta, se folosesc complexe de exerciții aerobe. Exercițiul aerobic crește gradul de consum de oxigen, cererea de oxigen pentru structurile active și, prin urmare, declanșează un mecanism adaptativ pentru a asigura o aprovizionare suficientă cu $O_2$ la țesuturile de lucru și eliberarea de dioxid de carbon din acestea, adică obținerea unui nivel optim de ventilație;

3. Complexele de exerciții aerobe oferă, de asemenea, lansarea unui mecanism de adaptare pentru optimizarea activității sistemului de circulație sanguină și limfatică, alimentarea cu sânge a țesuturilor active și fluxul de sânge din acestea. Ca urmare a antrenamentului, activitatea cardiacă, sistemul vascular și vasele limfatice suferă transformări adaptative. Astfel, antrenamentul aerobic lansează un lanț de transformări de adaptare ale sistemului respirator-

circulator integral. Niciun medicament nu este capabil să producă un efect atât de generalizat și țintit asupra acestui sistem mobil;

4. În dinamica antrenamentului aerobic, redistribuirea schimbului de gaze și a circulației sângelui este asigurată în direcția zonelor creierului, inimii și mușchilor lucrativi, ceea ce ne permite să creștem umplerea cu sânge și fluxul din ele, precum și să economisim gaze și alimentarea cu sânge a altor formațiuni;

5. În timpul antrenamentului aerobic, pe fondul unui sistem respirator-circulator activat, nivelul producției de energie și al furnizării ei crește semnificativ, iar metabolismul energetic suferă modificări și ajustări adaptative. Sistemul de metabolism energetic intră într-un mod de funcționare optimizat, mai productiv și mai econom;

6. Transformările adaptative structurale și funcționale ale sistemului respirator-circulator și ale metabolismului energetic, inițiate de antrenamentul aerobic, determină o explozie a metabolismului plastic. Antrenamentul declanșează expresia genelor și lanțul de biosinteză a multor compuși chimici de natură proteică, care furnizează material de construcție pentru toate procesele de remodelare adaptativă și reparatorie-restauratoare a formațiunilor implicate în formarea unei urme structurale sistemice [489]. În primul rând, se realizează o creștere a metabolismului plastic în formațiunile de reglare nervoasă centrală și neuroendocrină în sistemele cardiovasculare și musculare scheletice;

7. Cel mai adecvat instrument pentru introducerea unui mod nou, mai productiv și în același timp economic de metabolism plastic este antrenamentul de forță (anaerob). În dinamica sarcinii de putere multe formațiuni structurale sunt implicate rapid în lucru, în raport cu care cererea funcțională crește brusc. Cel mai activat este aparatul neuromuscular, care într-o perioadă scurtă de timp trebuie să asigure implicarea multor elemente ale formațiunilor centrale reglatoare și ale unităților motorii în exercițiu. Numărul de unități motorii, care funcționează activ crește rapid. Un puternic flux de impulsuri proprioceptive senzoriale ascendente se îndreaptă către centrii regulatori superiori ai creierului, un declanșator al transformărilor neuroplastice la diferite niveluri de la niveluri macro- la micro- și nano-. În astfel de condiții se consolidează integrarea senzorio-motorie și se formează memoria musculară sau motorie. Transformările plastice de acest gen necesită o muncă activă a mașinii biosintetice, anabolice din interiorul corpului, deoarece cererea de furnizare a țesuturilor cu material plastic este foarte mare. Nevoia de recuperare și reabilitare adecvată după stres este ascendentă. Motivația alimentară crește pe fondul activității crescute a sistemelor de modulare și de activare ale creierului;

8. Corecția fină, reglarea și consolidarea în circuitul „senzor- centru de procesare neuronal-efector” permite coordonarea antrenamentului neuromuscular, care este conceput pentru a îmbunătăți abilitățile oricăror acte motorii. Nici un medicament sau plantă medicinală în sine nu poate avea un astfel de efect. O asemenea adaptare se formează numai ca urmare a unui antrenament sistematic riguros. Acest tip de antrenament include si încărcări senzoriale de diverse modalitati (vestibulare, proprioceptive, tactile, presopuncturalr, electropuncturale), care au efect reflexogen, cresc sensibilitatea centrilor de procesare nervoasă și integrarea senzorio-motorie la diferite niveluri [340, 469]. Antrenamentul de coordonare face ajustări semnificative la cele existente și contribuie la formarea de noi conexiuni nervoase și neuromusculare, precum și neurosenzoriale, și dobândirea experienței;

9. Mijloacele fiziologice și fundamentate evolutiv de restructurare adaptivă și corectare a metabolismului energetic și plastic este antrenamentul termoreglator, care include capacitatea de a lansa și menține mecanismele de producere a căldurii sau a pierderii ei. Ca urmare a instruirii, mecanismele de producere și pierdere de căldură la diferite niveluri de organizare sunt potențate, ele începând să funcționeze mai eficient și mai economic.

Un Program individual de adaptare (*PIA*), care vizează extinderea limitelor de protecție a țesuturilor împotriva degenerării, trebuie să respecte condiția obligatorie strictă a stării funcționale a individului. Tehnica de dezvoltare a unor astfel de *PIA*-uri și de testare (monitorizare) a stării funcționale a unui individ este inclusă în sistemul nostru de stil de viață sănătos de zi cu zi. Punctul principal al programului de adaptare individuală prevede respectarea strictă a stării funcționale individuale cu programul individual de adaptare conform principiului „cheia la blocare” și echilibrul „antrenament/recreere”. *PIA* trebuie să coincidă cu capacitatea de adaptare a individului și dacă această condiție este îndeplinită, recuperarea se realizează eficient și progresul rezultatului obținut este vizibil. Anume, acest postulat este chintesența sistemului de stil sănătos de viață pe care ni-l propunem. *PIA* este implementat în conformitate cu respectarea strictă a regimului de muncă și recreere în timpul ciclului circadian somn-veghe, care se bazează pe un bioritm individual (zilnic, lunar, sezonier). Un nivel crescut de activitate (fizică, senzorio-motorie, cognitiv-emoțională) ar trebui să treacă fără probleme într-un somn de o durată suficientă. Somnul reparator eficient este determinat de starea de veghe anterioară, prin urmare, prin schimbarea naturii activității şi ajustări la arhitectura somnului.

Programul individual de adaptare se bazează pe antrenamente multimodale care extind în mod intenționat proprietățile protectoare și energetic-plastice ale elementelor structurale și a sistemelor funcționale somatice. Antrenamentul aerobic este instrumentul cel mai adecvat pentru îmbunătățirea adaptabilității sistemului de producere a energiei și de alimentare cu energie la

toate formațiunile structurale existente ale corpului. Antrenamentul aerobic de intensitate moderată declanșează biosinteza și eliberarea diverșilor factori neurotrofi, în special factorul neurotrofic derivat din creier (*BDNF*). Ca rezultat al antrenamentului, producția de *BDNF* este indusă în celulele centrilor de reglare nervoase, în special, în complexul hipocampal al creierului. Pentru *BDNF* de această origine, țesutul țintă este creierul și măduva spinării. Ca urmare a acțiunii *BDNF*, neuroplasticitatea și capacitatea funcțională a formațiunilor nervoase cresc. În special, acest *BDNF*, indus de antrenamentul moderat aerobic sau de forță, crește plasticitatea motoneuronilor, capacitățile lor reparatorii și restaurative și, ca urmare, asigură regenerarea unităților motorii. Acest lucru este valabil mai ales pentru prevenirea și ameliorarea bolii neuronului motor, care are consecințe grave pentru activitatea fizică optimă din punct de vedere fiziologic. Antrenamentul aerobic intens și de durată (ciclism, alergare, înot, canotaj), care induce ischemia temporară a mușchilor cardiaci și care lucrează activ, provoacă apariția celulelor angiogenice circulante (*CAC*) în fluxul sanguin, precum și a celulelor progenitoare endoteliale (*EPC*). Aceste celule mononucleare asigură repararea vasculară și reendotezarea. Ele sunt produse în măduva osoasă și își exercită efectul în principal asupra vaselor deteriorate, asigurând repararea endoteliocitelor și angiogeneza. Astfel, pe parcursul dezvoltării adaptării, riscul apariției tulburărilor cardiovasculare scade. Mai mult chiar, antrenamentul aerobic intens induce proliferarea celulelor angiogenice circulante, care nu provin din măduva osoasă ci din vasele în sine, precum și din macrofagele pro-angiogenice și celulele-T. Aceste celule provoacă oprirea progresiei unei dereglări deja apărute a activității sistemului cardiovascular [296].

Antrenamentul aerobic intens implică mai multă masă musculară, dar nu dăunează miocitelor (alergarea intensă pentru persoanele antrenate, mersul rapid/foarte rapid pentru persoanele mai puțin antrenate) inițiază producerea de citokine (interleukina 6, *IL-6*) în țesutul muscular, în celulele imunocompetente și adipocite. *IL-6* are efect asupra celulelor musculare scheletice, țesutului adipos, celulelor imunitare pituitare și hepatice. Ca urmare a expunerii la *IL-6*, gradul de lipoliză în mușchi și creșterea musculară, lipoliza în țesutul adipos și eliberarea de glucoză din hepatocite în sânge cresc. La fel *IL-6* are, de asemenea, efecte imunomodulatoare și antiinflamatorii. Astfel, se previne dezvoltarea bolilor cardio-metabolice.

Antrenamentul aerobic epuizant (exerciții de anduranță sub formă de alergare de fond sau înot pe distanțe lungi în ape naturale împotriva curentului) declanșează producerea unei alte citokine în monocite și macrofage (interleukina 8, *IL-8*). *IL-8* de această origine acționează asupra mușchilor scheletici activi, asigurând angiogeneza în ea, adică creșterea rețelei capilare în grupele musculare implicate în munca fizică. În timpul antrenamentului producția de *IL-8* este crescută și în endoteliocite și în mușchiul scheletic însuși. Antrenamentul aerobic epuizant în

combinație cu antrenamentul hipotermic declanșează expresia genei *FNDC5* în celulele musculare, lucrează activ în mușchii scheletici și cardiaci și, ca rezultat, îmbunătățește biosinteza insulinei. Insulină acționează asupra celulelor albe ale țesutului adipos și determină transformarea acesteia în țesut adipos maro, crescând astfel gradul de termogeneză. Antrenamentul aerobic epuizant declanșează producerea factorului proteic mionectină în ficat, care crește absorbția acizilor grași liberi de către celulele hepatice și ale țesutului adipos, reglând astfel metabolismul general prin modificări ale relației în lanțul mușchi-ficat-țesut adipos.

Combinația de antrenament aerobic și antrenament de forță (anaerobic) induce producerea de factor de creștere fibroblast 21 *(FGF21*) de către celulele hepatice. *FGF21* acționează asupra celulelor țesutului adipos, reduce lipoliza și astfel reduce lipotoxicitatea acizilor grași liberi crescuti în mod cronic [415].

Antrenamentul de forță (anaerobic) declanșează sinteza de interleukină-7 (*IL-7*) în celulele țesutului limfoid (de exemplu, splina), care are un efect stimulator asupra mușchilor scheletici. Astfel, eliberarea *IL-7* indusă de antrenamentul de forta, actionând asupra muschilor scheletici, asigura dezvoltarea acestora. Antrenamentul de forță determină, de asemenea, sinteza de *IL-15* în fibrele musculare înseși, care are un efect asupra mușchilor scheletici, stimulând anabolismul proteic din acesta și inhibând catabolismul lor. Antrenamentul de forţă declanşează si producerea de *IL-15* și în alte ţesuturi: ţesutul limfoid, rinichi, mușchiul inimii, plămâni, creier, pancreas, testicule, ficat, placentă, celule epiteliale, macrofage. Acțiunea *IL-15* de această origine este direcționată către celulele țesutului adipos și determină prevenirea obezității și a degenerării. Antrenamentul intens de forță declanșează biosinteza și eliberarea altor citokine (interleukina 4 și interleukina 13, *IL-4* și *IL-13*) în limfocitele helper *TH2 CD4+*, mastocite și neutrofile. Aceste interleukine acționează asupra celulelor musculare pentru a promova creșterea și pentru a reduce atrofia musculară. Ca răspuns la antrenamentul intens de forță, *IL-4* și *IL-13* sunt, de asemenea, produse în celulele musculare, fibroblaste, celulele hepatice și în creier, oferind repararea celulelor musculare deteriorate. Antrenamentul intens de forță inițiază, de asemenea, sinteza de factor asemănător insulinei 6 (*ins\6*) în gonadele masculine și mușchii scheletici. Factorul *ins\6* de această origine crește gradul de regenerare musculară prin activarea celulelor satelit din fibrele musculare deteriorate. Metodele de stimulare a producerii de *ins\6* ar trebui incluse în strategia de ameliorare a miopatiilor musculare scheletice și a leziunilor cauzate de traumatisme.

Antrenamentul de forță declanșează sinteza și eliberarea factorului de inhibare a leucemiei (*LIF*) în celulele musculare scheletice. Acest factor are efect autocrin/paracrin, determinând creșterea musculară, proliferarea celulelor musculare satelite și al celor musculare deteriorate, determinând un efect protector împotriva atrofiei lor. Sarcinile motorii de putere

inițiază producția de *LIF* în centrii creierului (hipotalamus, hipocamp, amigdală, cerebel, ganglioni bazali și cortex cerebral).

Exercițiile excentrice, care provoacă deteriorarea structurii țesutului muscular sporesc proliferarea celulelor stem mezenchimale în măduva osoasă, ce asigură procese reparatorii și vasculogeneza în țesutul muscular, prevenind atrofia lui. Un astfel de efect reparator-restaurator și protector poate fi exercitat și asupra mușchiului cardiac.

Antrenamentul epuizant, atât din punct de vedere al duratei cât și al frecvenței antrenamentului, combinat cu alți factori de stres (psiho-emoțional, intelectual), determină o recuperare inadecvată și o scădere a nivelului rezultatelor personale obținute. Pe acest fond, se formează sindromul de supraantrenament. Foarte des, implementarea diferitelor seturi de exerciții pentru a obține un rezultat sportiv performant sau o pregătire profesională înaltă a personalului militar este asociată nu numai cu stresul fiziologic, ci și cu stresul emoțional, mintal și social. Combinația de stres crescut cu recuperarea inadecvată în timpul antrenamentului intens duce la dezvoltarea suprasolicitarii locale sau generale cu consecințe negative, inclusiv sindromul de supraantrenament.

În general, supraantrenamentul este un dezechilibru între sarcina de antrenament și recuperare. De îndată ce stresul de sarcină de o natură sau alta începe să depășească recuperarea, apar semne specifice de supraantrenament. Pentru a obține un rezultat sportiv performant sau formarea unei înalte pregătiri profesionale a personalului militar, implementarea diferitelor programe de exerciții este adesea asociată nu numai cu distresul fizic, ci și cu distresul psihoemoțional, social. Combinația dintre un grad crescut de stres cu o recuperare inadecvată în timpul antrenamentului intens duce la dezvoltarea suprasolicitarii locale sau generale cu consecințe negative, inclusiv sindromul de supraantrenament. Deci, în centrul supraantrenamentului se află dezechilibrul dintre sarcina de antrenament și recuperare. De îndată ce efectul stresant al unei sarcini de o natură sau alta începe să depășească recuperarea, apar semne specifice de supraantrenament. Prevenirea acestui sindrom necesită o abordare strict individualizată (personalizată) bazată pe monitorizare sau screening fiziologic, psihofiziologic și social. O astfel de monitorizare oferă o evaluare calitativă și cantitativă a gradului de încărcare la stres, a nivelului de răspuns și a rezistenței la el, a indicatorilor de recuperare și reabilitare, precum și a nivelului de realizare individuală. În timpul dezvoltării sindromului de supraantrenament, reglarea normală din punct de vedere fiziologic a profilului hormonal se pierde. Acest eșec în reglarea profilului hormonal se caracterizează printr-o scădere a nivelului de testosteron pe fondul creșterii concentrației hormonilor de stres (hidrocortizon, adrenalină),

având ca rezultat creșterea proceselor catabolice în mușchi, toleranța la acţiunea insulinei și acumularea de grăsime.

Prin urmare, detectarea și indicarea în timp util a manifestărilor de supraantrenament este unul dintre principiile de bază ale unui stil de viață sănătos. Pentru a preveni sindromul acesta şi personalizarea antrenamentului, este necesară o abordare individuală strictă bazată pe o monitorizare fiziologică, mintală și socială, care efectuează şi o evaluare calitativă și cantitativă a gradului de încărcare, a nivelului de răspuns și a rezistenței la stres, a indicatorilor de recuperare și reabilitare, precum și a nivelului de realizare individuală. În timpul dezvoltării sindromului de supraantrenament, se pierde reglarea fiziologic normală a profilului hormonal. Ca urmare, nivelul de testosteron începe să scadă, iar nivelul hormonilor de stres (hidrocortizon, adrenalină) crește, rezultând și o sporire a proceselor catabolice la nivelul mușchilor, toleranța la insulină și acumularea de grăsimi.

Pentru a preveni transformările degenerative în țesuturile active încărcate funcțional, este necesară detectarea (indicarea) manifestărilor precoce ale supraantrenamentului. Un semn precoce al dezvoltării acestui sindrom la oameni sunt schimbările psiho-emoționale (deteriorarea dispoziției și scăderea nivelului de concentrare a atenției, viteza de rezolvare a problemelor cognitive etc.), ceea ce demonstrează primatul oboselii nervoase centrale. Oboseala centrală se formează la nivelul centrilor reglatori nervoşi superiori în mecanismele de integrare senzorio-motorie. Deci, gradul de adaptabilitate la anumite influențe este determinat de transformări adaptative, în primul rând în sistemul de reglare nervos central.

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare este conceput pentru a asigura coordonarea adecvată și optimă a interacțiunilor dintre două sisteme: sistemul integral al organismului și ecosistemul mediului ambiant al acestuia, bazat în mod fundamental pe conceptul de "*Sindrom General de Adaptare*" [Hans Selye, 1936]. Această abordare sistemică integrează aproape toate sistemele funcționale ale corpului într-un întreg cu mediul ambiant. Integrarea, la rândul său, se realizează datorită interacțiunii coordonate a părților superioare ale creierului: cortexul cerebral, formațiunile sistemului limbic, nucleii talamusului, formațiunea reticulară, precum și centrii trunchiului cerebral: nucleii rafe dorsali (nucleus raphe dorsalis, *DRd*), locus coeruleus (*LC*), zona tegmentală ventrală (*VTA*). Atât centrii superiori de reglare nervoasă, cât și centrii trunchiulari mențin conexiuni funcționale bilaterale cu părți ale hipotalamusului. Centrii hipotalamusului, care includ celule neurosecretoare, formează principala formațiune strategică, ce implementează mecanismele de reglare neuroendocrină a funcțiilor homeostatice, inclusiv mecanismele de răspuns la condiţii stresogene ale mediului. În Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare un loc semnificativ îl ocupă o abordare bazată pe

lansarea și menținerea acțiunii neuromodulatoare a sistemelor centrale de neurotransmițători, cu o asigurare a adaptabilităţii ridicate a organismului în ansamblu. Pentru implementarea transformărilor adaptative în centrii nervoși superiori de control, așa-numita neuroadaptare, un rol important îl joacă influențele neuromodulatoare exercitate de proiecțiile neuronale ascendente monoaminergice (MA-ergice) din formațiunile trunchiului cerebral. Toate aceste influenţe de neuromodulare ascendentă au un caracter difuz (iradiant) în multe formaţiuni superioare ale creierului, dar această modulare ajunge din nou la periferia somatică şi vegetativă. Este importantă o formațiune din hipocamp care poate deveni epicentrul dezvoltării bolii Alzheimer – ea reprezintă şi un centru de formare a învăţării şi memoriei.

Rezultatele obţinute au manifestat, că în perioada de recreere după modelului experimental „*Munca în ture de noapte*", realizat în mod acut (timp de 36 de ore fără întrerupere) în hipocampul se reduce brusc activitatea enzimatică a MAO A cu 43% ($P<0,05$), care asigură descompunerea neurotransmiţătorului serotoninei (*5-hidroxitriptamină, 5-HT*) în terminalele *5-HT*-ergice. Deci, pe parcursul recreerii după avctivitatea zilnică prelungidă forţat se produce acţiunea de inhibarea a activităţii MAO A, care poate servi drept un indicator al efectului antidepresant al privării totale a somnului. În plus, eustresul psihoemotional moderat intermitent induce eliberarea de 5-HT. Acest efect inductiv asupra centrului *5-HT*-ergic este crucial pentru atenuarea impactului negativ al distresului asupra stării emoțiionale și a comportamentului adaptiv şi poate fi denumit ca neuroprotector pentru formaţiunile complexului hipocampal. S-a constatat, că densitatea apariției receptorilor de corticosteroizi și gradul de expresie *ARNm* a factorului neurotropic *BDNF* exprimă dependenţa de această eliberare a 5-HT din terminalele situate în hipocamp. Comportamental și emoțional, lipsa serotoninei din hipocamp în timpul distresului se manifestă ca un nivel crescut de anxietate, o slăbire a sensibilității (ridicarea pragului de sensibilitate) la recompensă, adică hipoactivitatea sistemelor de formare a întăririi și satisfacției față de rezultatul obținut, pe fondul scăderii învățării. Este evident, că lipsa efectului de neuromodulare sistemului *5-HT*-ergic asupra centrului de control nervos localizat în hipocamp complică adaptarea la distresul cronic. Acest mecanism se bazează pe relația dintre sistemul neuromodulator 5-HT-ergic și sistemul neurotrofic care acționează prin factorul *BDNF* și corticosteroizi [127, 416].

Ca parte a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare bazat pe neuromodulație, trebuie luate în considerare interacțiunile strânse dintre sistemul neurotransmițător *5-HT*-ergic și sistemele neurotrofice centrale în cursul genezei Sindromului general de adaptare (*GAS*). Mecanismul de interacțiune a *BDNF* cu receptorii serotoninei (de exemplu, receptorii $5\text{-HT}_{2C}$) rămâne neclarificat. Un astfel de salt în gradul de biosinteză a *BDNF* matur în hipocamp se

datorează în principal accelerării tranziției extracelulare a *pro-BDNF* (imatur) în *BDNF* matur. Pe fondul creșterii nivelului de *BDNF* matur, pregătirea fizică îmbunătățește indicatorii memoriei de lucru și de referință, atât la animalele de laborator *knockout*, cât și la animalele de tip sălbatic [158]. Aceste date unice demonstrează, că distresul psihoemoțional pe parcursul activităţii zilnice își realizează impactul negativ la nivelul expresiei genelor și al biosintezei neurotrofinelor. Se dovedește, că distresul excesiv suprimă mecanismul efectelor benefice ale neurotrofinei asupra proceselor de învățare și memorie, ceea ce este foarte important pentru tehnologiile educaţionale. Programele de antrenament fizic şi mintal poate inversa această suprimare și, dimpotrivă, poate induce efecte adaptogene neurotrofice. Factorii neurotrofici (neurotrofinele) sunt tocmai acele substanțe care, având efect inductiv, declanșează și mențin procese de biosinteză şi plasticitate în celulele nervoase, asigurându-le astfel statutul morfofuncțional ridicat, neuroprotecţia şi neuroreabilitarea. Această acțiune a neurotrofinelor poate fi considerată adaptogenă, neuroregenerativă determinantă a neuroplasticității şi neuroprotecţiei. Neutrofinele acționează în organism, provenind nu numai din țesutul nervos, ci și din țesutul muscular, dovedind unitatea aparatului neuromuscular. Acest postulat prezintă un interes vital pentru formarea de idei despre interacțiunile psihosomatice. Datele mai multor studii indică faptul, că neurotrofinele modulează nu numai supraviețuirea și viabilitatea neuronilor motori și a neuronilor senzoriali proprioceptivi, ci și dezvoltarea și diferențierea mioblastelor și fibrelor musculare. Din păcate, condițiile stresante de diferite etiologii suprimă producția de neurotrofine și slăbesc efectul regenerativ benefic al acestora. Acesta este pericolul și perniciozitatea supraantrenării, asociate cu o creștere a severității suferinței pe fondul distresului excesiv. Într-o astfel de situație, se pot forma condiții favorabile pentru inducerea patogenezei bolii Alzheimer cu epicentrul în hipocampus. Neurotrofinele și receptorii lor din aparatul neuromuscular joacă un rol extrem de important în mecanismele de inervație și trofism metabolic ale celulelor musculare, precum și în diferențierea joncțiunilor neuromusculare (sinapsele neuromusculare). Nu există nicio îndoială că producția adecvată de neurotrofine în aparatul neuromuscular asigură formarea și dezvoltarea acestuia în copilărie, pubertate și adolescență. Procesele de neuroregenerare, neurorestaurare și neuroreabilitare într-un organism matur sunt, de asemenea, determinate într-un anumit fel de activitatea neurotrofinelor. Acest lucru prezintă un interes deosebit, deoarece problema reîntineririi transformărilor neurodegenerative din aparatul neuromuscular rămâne acută. Condițiile caracterizate prin dezvoltarea distresului sau patologiei sunt adesea asociate cu procese neurodegenerative și inflamatorii în sistemul neuromuscular, iar mecanismele unor astfel de interacțiuni sunt încă neclare. Pentru o dezvăluire și o descriere fundamentală a mecanismelor de adaptare a unui organism la schimbările de mediu ar trebui să

obținem metode pentru măsurarea directă a gradului de *fitness*. Cu toate acestea, sarcina dată este destul de dificil de rezolvat, deoarece sunt necesare o serie de studii efectuate pe reprezentanți ai mai multor generații. Prin urmare, indicatori corelați, așa-numita productivitate a organismului, sunt utilizați ca indicatori indirecti ai *fitness*-ului. De exemplu, se poate lua în considerare modul în care curbele ilustrează grafic performanța corpului în diferite condiții de temperatură a mediului (în condiții de hipo- sau hipertermie, adică frig sau căldură). În prezent, în contextul schimbărilor climatice globale, devine extrem de relevantă o determinare obiectivă a limitelor de adaptare și productivitate a organismului, în funcție de condiții. Limitele și optimele stabilității termice pe care le estimăm sunt foarte importante pentru a prezice modul în care organismele din diferite populații vor răspunde la o creștere a temperaturii mediului asociată cu schimbările climatice globale. Schimbări similare au mai fost observate în ultimii cincizeci de ani.

Rezultatele obţinute manifestă, că în celulele Purkinje din cortexul cerebelos un efort vestibular (gravitaţional) cu durata de 36 de ore a provocat reducerea cantității de AN ($Q_{AN}$) din nucleul (carionul) cu 17,6% ($P<0,05$) și cu 21,4% ($P<0,01$) în citoplasmă (pericarion). Indicii morfometrici (volumul) citoplasmei celulelor Purkinje după efortul gravitaţional au fost reduşi în comparație cu valorile de preîncărcare (Fig. A.2.52). Mozaicul distribuției activității biosintetice a proteinelor în centrii de procesare ai creierului la nivel macro- demonstrează clar, că sarcina gravitațională induce o slăbire a capacităților de biosinteză în celulele Purkinje ale cortexului cerebelos. Întrucât, combinația de încărcare vestibulară cu înotul determină menținerea biosintezei în cerebel și consolidarea ei în centrul trunchiular cerebral al sistemului neurotransmițător *5-HT*-ergic – *nucleus raphe dorsalis* (*DRd)*. Se presupune, că efortul gravitaţional aplicat în modelul experimental are consecințe adverse la nivelul sistemului neuron-neuroglie. Totuşi, reducerea volumului citoplasmei (pericarionului) poate avea și o valoare compensatorie şi neuroprotectoare pentru menținerea concentrației intracelulare a macromoleculelor. Creștere semnificativă statistic a volumului celulelor Purkinje cu 18,7% ($P<0,05$) a fost depistată după un program de antrenament fizic prin înot efectuat permanent timp de 7 zile (durata sesiunii 1200 s, $t_{apei}$ = 20-22°C), asociată și cu majorarea cantităţii totale de *AN* neuroplasmatic cu 21,3% ($P<0,01$) pe fondul unei reduceri ușoare a cantității $Q_{AN}$ din nucleii celulelor neurogliale (Fig. A.2.52).

Un grup de autori a observat o contribuție semnificativă la schimbările în dimensiunea corpului și a nucleilor neuronilor corpusculii Cajal, precum și a factorilor nucleari, care joacă un rol cheie în biosinteza *ARN*-ului mesager. Numărul de corpusculii Cajal per celulă crește semnificativ, în special în neuronii mai mari, comparativ cu cei mai mici. Factori precum coilina, fibrilarina, particulele ribonucleoproteice (*RNP*) și așa-numita proteină de supraviețuire a

motoneuronilor (*survival motor neuron protein, SMN*) sunt concentrați, anume, în corpusculii Cajal. Eforturile motorii individuale modifică, de asemenea, reactivitatea neuronilor olivari inferiori la diferite semnale aferente ascendente, ducând la schimbări în activitatea de descărcare transmisă de-a lungul fibrelor ascendente, care transmit influențe aferente asupra celulelor Purkinje ale cortexului cerebelos şi au un efect excitator puternic asupra acestor celule. Anterior, alți autori au arătat, că în citoplasma neuronilor, modificările cantitative ale reticulului endoplasmatic granular sunt strâns legate de vârsta biologică. Odată cu vârsta, pentru a asigura schimbări compensatorii în timpul sarcinilor funcționale și adaptării, o creștere a suprafeței totale a reticulului endoplasmatic cu o scădere a volumului eucromatinei legată de vârstă joacă un rol semnificativ [96].

Este important ca în timpul supraîncărcării funcționale, insuficiența rearanjamentelor structurale și funcționale adaptative compensatorii crește probabilitatea apoptozei celulare. De exemplu, cu expunerea excesivă la lumină este indusă degenerarea neuronală a retinei și crește probabilitatea apoptozei în fotoreceptori. Când probabilitatea decesului celular crește, distribuția unui factor cum ar fi clusterina în compartimentele celulare se modifică. Expresia *ARNm* a clusterului este redusă în celulele epiteliale pigmentare retiniene cu schimbări degenerative. Factorul clusterin poate avea un efect neuroprotector și poate fi implicat în mecanismele de rearanjare adaptativă în timpul supraîncărcării funcționale.

Putem concluziona, că sarcina funcțională ajută la creșterea capacităților plastice ale formațiunilor de reglementare competente prin stimularea biosintezei și transformărilor structurale atât la nivel micro- cât și macro-. Neuroglia îndeplinește o misiune neuroprotectoare și suferă modificări plastice cu atât mai mari, cu cât mai mulți neuroni sunt modificați.

Conceptual programele de adaptare, bazate pe "*Antrenament fizic aerobic*" în combinație cu o alimentație optimizată şi implementată în activitatea zilnică se caracterizează prin creșterea variabilității ritmului cardiac (*Heart Rate Variability, HRV*) și a indicelui raportului *LF/HF* (*Low Frequency/High Frequency*), care poate fi evidențiată în rezultatul realizării analizei spectrale. Raportul *LF/HF* permite evaluarea obiectivă a echilibrului dintre sistemele simpatic și parasimpatic (echilibrului simpato-vagal) până la finalizarea antrenamentului aerobic combinat cu o dietă selectată optim. Este important, că această îmbunătățire a echilibrului se manifestă sub forma unor influențe parasimpatice crescute, permițând o recuperare mai eficientă. Influența componentei parasimpatice a sistemului nervos autonom este asociată cu o creștere a puterii spectrale a intervalului de înaltă frecvență (*HF*), iar raportul *LF/HF* tinde să scadă odată cu dezvoltarea adaptării fizice. În cazuri, când programul "*Antrenament fizic aerobic*" promovează creșterea nivelului de adaptare al indivizilor, indicatorii variabilității ritmului cardiac, în special

raportul *LF/HF* se manifestă grafic în așa-numita zonă "verde". Zona "verde" este o zonă de adaptare (zonă aerobă), care reflectă un nivel destul de ridicat de schimb de gaze și schimb de energie în corpul subiectului testat, în timp ce consumul maxim de oxigen $VO_2$max atinge limitele: 75-85% (Fig. A.2.53). Adaptogenitatea "*Antrenamentului fizic aerobic*" se caracterizează prin manifestarea unui echilibru în acțiunea de reglare a sistemelor simpatic și parasimpatic, exprimat prin raportul intervalelor de frecvență joasă și înaltă (LF/HF), în dinamica dezvoltării adaptării la antrenament aerobic și cel de forţă (anaerobic). Această creștere a HRV indică activarea influențelor sistemului nervos simpatic și a centrilor superiori de reglare ai sistemelor limbic și hipotalamo-hipofizar pentru menținerea homeostaziei în condiții de distres. În definițiile de fond ale HRV se manifestă un grad scăzut de dezechilibru între simpatic și parasimpatic față de predominanța simpaticului. La începutul unui program de antrenament, rezultatele HRV arată, că echilibrul se îndreaptă spre un tonus simpatic crescut. Variabilitatea rămâne ridicată, ceea ce demonstrează instabilitatea ritmului cardiac, adică putem concluziona, că nivelul de adaptabilitate este încă scăzut. Realizarea programelor bazate pe "*antrenament fizic aerobic*" și "*antrenament fizic anaerobic*" pe fondul unei diete optim selectate asigură nivelarea echilibrului și manifestarea predominanței tonusului componentei parasimpatice ca şi a reglării nervoase vegetative. Acest lucru poate servi drept un indicator al funcțiilor de restaurare a activităţii cardiace şi prin urmare, a nivelului înalt de adaptabilitate al organismului. În prevenirea distresului oxidativ indus de inflamație din cauza inactivității fizice și a supraalimentării, este important să se țină cont de faptul, că antrenamentul fizic aerobic induce o serie de transformări adaptative ale transcriptomului și proteomului mușchilor scheletici și cardiomiocitelor. Ca urmare a unor astfel de transformări, structura și funcțiile nu numai a celulelor musculare somatice implicate în răspunsul organismului la distres cresc , ci și mușchii cardiaci, precum și patul vascular.

În rezultatul elaborării unui supliment alimentar biologic activ (SABA) cu efect neuroprotector, antioxidant și adaptogen, s-a obținut o compoziție complexă de ingrediente, fiecare completând efectul bioactiv generalizat. Compoziţia include pulbere (în % mas.) din: semințe de Amarant (*Amaranthus L.*) – 12; frunze de Pelin (*Artemisia absinthium L.*) – 10; Dihidroquercetină (*Larix sibirica L.*) – 8; coaja de Nucă (*Juglans regia L.*) – 9; rădăcini de Păpădie (*Taraxacum officinale L.*) – 7; semințe de Griffonie (*Griffonia simplicifolia L.*) – 7; rădăcină de Răculeț (*Glycyrrhiza glabra L.*) – 11; rădăcină de Rodiolă (*Rhodiola rosea L.*) – 15; iarbă de Busuioc (*Ocinum basilicum L.*) – 10; frunze de Salvie (*Salviae L.*) – 6, Rosmarin (*Rosmarinius officinalis L.*) – 5; Excipienți: Amidon din cartof.

Testarea de laborator a efectelor neuroprotectoare și adaptogene ale suplimentului alimentar elaborat a fost efectuată utilizând modele experimentale la animale de laborator (șobolani). În resultatul primei serii de experimente s-a constatat, că durata somnului animalelor din lotul de intervenție a constituit 55,2±5,1 min, iar durata somnului animalelor (șobolanilor) din lotul martor a fost de 75,8±5,4 min pe parcursul perioadei timp de 180 min de la orele 9:00 până la 12:00. Analiza rezultatelor atestă, că utilizarea Suplimentului alimentar biologic activ (SABA) reduce în medie cu 27,2% ($P<0,05$) durata somnului survenit în urma administrării soluției hidroetanolice 10%. Aceste rezultate obţinute de noi pot caracterizează efectul tonifiant al SABA asupra sistemului nervos central.

În seria a doua experimentală s-a constatat, că durata somnului animalelor de laborator din lotul de intervenție a constituit 115,6±6,7 min. Spre comparaţie, la animale din lotul martor durata sumară a somnului a constituit 150,9±7,1 min. Analiza rezultatelor atestă, că administrarea SABA promovează o reducere în mediu cu 23,4% ($P<0,01$) a duratei somnului survenit în urma administrării soluției de Diphenhydramine 1%. Se presupune, că stresul chimic provoacă inhibarea indicatorului examinat, dovadă a unor tulburări în sistemul nervos al animalelor experimentale.

SABA înlătură modificările în activitatea nervoasă superioară a animalelor, provocată de stresul chimic, exercită efecte de neuroreabilitare și adaptogene. Un sfârșit letal la animalele studiate timp de 24 și peste 24 ore nu a fost fixat. Un spectru larg de oportunități de promovare a sănătății și posibile aplicații terapeutice necunoscute au fost demonstrate prin prezenţa de substanţe neuroprotectoare, neurotrofice, stabilizatoare ale membranei celulare, analgezice, antioxidante, procognitive, antidepresive, imunomodulatoare, antiinflamatorii, citotoxice, antiprotozoare, antibacteriene, antifungice, anti-ulceroase și cu efecte hepatoprotectoare.

Aşadar, dezvoltarea și implementarea programelor de neuroprotecție și neuroreabilitare trebuie să includă în mod necesar un set de măsuri care vizează creșterea capacității de adaptare a organismului, ceea ce duce în cele din urmă la o rezistență ridicată la stresare și la o probabilitate scăzută de patologie și dizabilitate a organismului. O astfel de cale adaptogenă evolutivă și fiziologic fundamentată științific poate fi realizată pe baza unor exerciții sistemice fizice, intelectuale, emoționale, cognitive, reflexogene. Cu toate acestea, pentru a spori efectul adaptogen al diferitelor exerciții, se propune combinarea acestora cu includerea în alimentație a unor produse vegetale miraculoase numite „adaptogeni”. Extractele de adaptogeni sau componentele lor active sunt eficiente în antrenamentul sportiv, recreerea și reabilitarea morfofuncţională după accidentări. În același timp, se exprimă capacitatea componentelor active de a stimula, menține și echilibra metabolismul energetic și plastic prin inducerea utilizării

acizilor grași și scăderea nivelului de lactat format [341]. Există, de asemenea, o scădere a nivelului de trigliceride, o încetinire a creșterii concentrației de azot uric în sânge, o creștere a activității enzimatice a lactat dehidrogenazei, care ajută la prevenirea acumulării de lactat în sânge. O scădere a nivelului de trigliceride demonstrează, că efectul adaptogen este asociat cu activarea metabolismului lipidic, adică trecerea la o altă sursă de energie, precum și protejarea țesutului muscular de deteriorare, prin prevenirea scăderii *pH*-ului datorită activării lactat-dehidrogenazei. Spectrul de acțiune al adaptogenilor se extinde la metabolismul plastic, protejând astfel țesuturile active de deteriorare și asigurând recuperarea lor timpurie. La nivelul centrilor nervoși superiori se manifestă efectul neuroprotector al componentelor active, care asigură efectele lor antidepresive și anxiolitice. În unele modele experimentale, activitatea fizică (testul de înot) a fost combinată cu privarea de somn în timp ce se utiliza adaptogenul *Eleutherococcus senticosus* în diferite doze. Rezultatele unor astfel de experimente indică o creștere a gradului de rezistență mintală și fizică la efectele fizice multifactoriale și desincronizarea ritmului circadian de veghe-somn sub influența adaptogenului. Referitor la substaţele active în compoziţia chimică a adaptogenelor putem constata, că cel mai standardizat extract din *Panax Ginseng* sub denumirea G115 conține 4% de ginsenozidă. Până în prezent, efectul adaptogen al extractului de *Panax Ginseng* nu a fost investigat în cercetările științifice de bază efectuate la om. La animalele de laborator (șoareci), s-a constatat că efectul adaptogen al *Panax Ginseng* (preparatul G115) este asociat cu o creștere a densității rețelei capilare și cu dezvoltarea aparatului mitocondrial în mușchii scheletici activi.

Mecanismul efectelor adaptogene asupra organismului include și activarea proceselor de reglare neuroendocrină. Activitatea funcțională a glandei tiroide și producția de triiodotironină şi tetraiodotironină sunt induse atunci când se utilizează un extract din corpul vegetal *Ashwagandha* (*Withania somnifera*). Extractul oferă modificări favorabile în activitatea contractilă a mușchilor inimii și normalizarea nivelului de colesterol, precum și menținerea fertilității și a activității reproductive, a hematopoiezei și a stării funcționale a sistemului imunitar, reducând pregătirea convulsivă și manifestarea convulsiilor. Acest spectru larg de acțiune este completat de faptul, că extractul din *Ashwagandha* stimulează vindecarea rănilor, ameliorând durerile de spate și paralizia unilaterală (hemiplegie). Inactivitatea fizică în condiții favorabile dezvoltării obezității devine cauza transformărilor dezadaptative în organism, a sindromului metabolic și a patogenezei incipiente. Activitatea fizică personalizată, dimpotrivă, se manifestă fundamental sub forma inducerii exprimării unui număr mare de gene și a biosintezei factorilor activi fiziologic, care optimizează schimbul de gaze, circulația sanguină, consumul de energie în condiții de lipsă de nutrienți pentru a satisface cererea crescută de energie. Cele mai

evidente modificări morfologice și funcționale după începerea introducerii programelor de exerciții fizice în activitatea zilnică se manifestă, anume prin schimbul de gaze și a sistemelor de circulație a sângelui pe fondul scăderii riscului de insuficiență cardiovasculară, hipertensiune arterială, boli coronariene, accident vascular cerebral, sindrom metabolic, diabet de tip 2, inclusiv cancerul de sân și de colon, depresie [270]. Efectul adaptogen al antrenamentului fizic vizează, printre altele, asigurarea unor procese reparator-restaurator în endoteliul vascular. Acest lucru este foarte important, deoarece disfuncția endotelială este un factor de risc serios pentru bolile cardiovasculare, în timp ce funcția endotelială optimizată, dimpotrivă, joacă un rol protector. La bărbații aparent sănătoși din grupe de vârstă mijlocie și mai în vârstă, implementarea programului de antrenament aerobic previne pierderea capacității de dilatare vasculară dependentă de vârstă ca răspuns la acțiunea acetilcolinei și revenirea acestui indicator la nivelul indivizilor tineri maturi.

Totuși, în literatura biomedicală modernă există puține date care să demonstreze o comparație obiectivă a efectului adaptogenelor și a efectului unei combinații de antrenament cu utilizarea unui adaptogen. Se ştie, că alimentaţia optimizată și un antrenament fără utilizarea adaptogenelor reduce semnificativ nivelul trigliceridelor din sânge şi au un efect care vizează scăderea tensiunii arteriale şi riscului accidentului vascular cerebral [430]. În general, o creștere a rezistenței sistemelor respirator și circulator ca urmare a programelor bazate pe antrenamente fizice reduce riscul de patogeneză și rezultate fatale din cauza tulburărilor cardiovasculare și a insuficienței funcţionale. Acest lucru este deosebit de important pentru persoanele de vârstă venerabilă, deoarece modificările legate de vârstă în structura și funcția schimbului de gaze și a sistemelor de circulație a sângelui, dimpotrivă, se manifestă ca o pierdere a capacității de a coordona și menține tensiunea arterială și ritmul cardiac în limite normale. Monitorizarea sistematică a gradului de adaptabilitate sau adaptogenitate a programului, efectuată pe baza determinării variabilității ritmului cardiac (HRV), este justificată metodologic. HRV, după cum se știe, reflectă în mod fiabil echilibrul influențelor simpatice și parasimpatice, precum și mecanismele de reglare neuroendocrine activate în sindromul de adaptare general. Indicii HRV arată în mod obiectiv nivelul de adaptabilitate al organismului cu un anumit tip de activitate în condițiile date de viață. Modificări caracteristice ale HRV, pe de altă parte, pot indica la o disfuncție a reglării nervoase autonome și la o probabilitate crescută a dezvoltării tulburărilor sau maladiilor cardiovasculare. Astfel, programe de exerciții fizice efectuate în mod regulat au un efect care prin natura sa este adaptogen, protector împotriva distresului și preventiv faţă de schimbările involutive legate de vârstă. Pericolul constă în combinarea acțiunii crescute din partea sistemului nervos simpatic cu disfuncția endoteliului vascular – efectul este sinergic.

Antrenamentul fizic aerobic induce o varietate de transformări adaptive în transcriptom și proteomul mușchilor scheletici și cardiaci. Ca urmare a unor astfel de transformări, se modifică structura și funcțiile celulelor musculare somatice și ale cardiomicitelor, implicate în răspunsul organismului la distres crescut. Adaptogenii afectează succesul implementării transformărilor adaptative în centrii regulatori nervoși superiori (neuroadaptare) prin sistemele de neurotransmițători MA-ergici, a căror acțiune de neuromodulare se desfășoară de-a lungul căilor ascendente din centrii trunchiului cerebral în strânsă interacțiune cu sistemele neurotrofice [295].

Astfel, devine evident că pentru elaborarea programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare conceptul adaptogen este pe deplin aplicabil. Conceptul acesta este fundamental pentru dezvoltarea și implementarea inovatoare a programelor unui stil de viață sănătos evolutiv și determinat fiziologic, care să asigure recuperarea, prevenirea, supraviețuirea, productivitatea muncii și capacitatea de apărare a populației țării și a planetei în ansamblu. Compușii chimici din extracte de organisme vegetale cu acțiune adaptogenă în corpul uman provoacă prevenirea sindromului de oboseală cronică (SFC), oboseala și epuizarea suprarenală, care crește rezistența nespecifică, adaptabilitatea în raport cu distresul fizic, mintal și emoțional. Acest lucru este extrem de important deoarece distresul are un efect imunosupresor pronunțat. Mecanismul acestei acțiuni adaptogene este de a crește saturaţia de oxigen a sângelui, de a îmbunătăți transportul oxigenului către cele mai active structuri, care prezintă o cerere mare pentru schimbul de gaze îmbunătățit. Rezultatul este o rezistență crescută și vitalitatea într-un mediu cu deficit de oxigen. Extractul de rădăcină de Eleuthero (*Eleutherococcus senticosus*) oferă rezistență crescută și forță musculară, oboseală redusă, memorie și învățare îmbunătățite, stare imunitară crescută și, în același timp, are un efect antidepresiv. Efectul se manifestă sub forma unei creșteri a consumului maxim de oxigen ($VO_2max$) în dinamica sarcinii, o creștere a duratei acestei sarcini fără semne de oboseală, o creștere a ritmului cardiac maxim și conservarea rezervelor de glicogen în timpul efortului. Este evident, că mecanismul unui astfel de efect adaptogen vizează în primul rând optimizarea aportului de oxigen și a schimbului de gaze în general, aportul de sânge și a activității contractile cardiace, precum și accelerarea rotației energetice și a metabolismului plastic. Este de remarcat faptul, că spectrul acțiunii adaptogene afectează și funcțiile mintale superioare, remodelând astfel în mod adaptiv sistemele de monitorizare senzorială a mediului, procesarea informațiilor primite, formarea memoriei și experienței, precum și controlul optimizat al funcțiilor. Proprietățile adaptogene ale extractului de rădăcină de eleutero- se datorează efectului său vizat, și anume, asupra legăturilor axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (*hypothalamic-pitiutary-adrenal axis, HPA*), care se manifestă ca modulare a neurosecreției în centrii hipotalamici și a secreției endocrine în cortexul suprarenal (glanda

suprarenală). Este de remarcat, că conținutul de fitosteroli (steroizi vegetali) din extractul de sarsaparila (produsă din viță de vie *Smilax ornata* sau din alte specii de *Smilax* precum *Smilax officinalis*), de exemplu, asigură o creștere a producției de testosteron. Producția de testosteron sporită, la rândul său, îmbunătățește capacitățile protectoare, reparatorii și restaurative ale ţesuturilor şi sistemelor organismului uman. Extractul de rădăcină de *Ashwagandha* optimizează, de asemenea, activitatea endocrină a glandei tiroide, accelerând conversia T4 în T3 inversă și previne tulburările care pot fi cauzate de producția excesivă de cortizol în timpul stresului. Extractul de *Rhodiola rosea* îmbunătățește concentrarea, învățarea și calitatea muncii efectuate, reduce oboseala mintală și probabilitatea de eroare la rezolvarea problemelor. Efectul adaptogen este cel mai pronunțat sub forma unei slăbiri a manifestărilor de oboseală mintală în timpul distresului. Extractul de *Rodiola* îmbunătățește nu numai învățarea și memoria, ci și reactivitatea proceselor cognitive, acuratețea și productivitatea muncii, gândirea abstractă și reducerea timpului de reacție și diminuarea erorilor. La nivelul sistemelor de neurotransmiţători centrali importante sunt mecanismele de producere și *turnover*-ul metabolic al lor: DA, NE şi 5-HT din centrii reglatori ai trunchiului, hipotalamusului și scoarţei cerebrale. Valabilitatea fiziologică a utilizării adaptogenelor de origine vegetală în combinație cu antrenamentul a fost dovedită prin faptul, că preparatele naturale cu acțiune adaptogenă pot fi utilizate cu succes în pregătirea sportivilor. Combinația lor cu proceduri de antrenament sau neuroreabilitare poate crește nivelul de performanță atletică și asigură succesul programului de neuroreabilitare. Utilizarea adaptogenilor și-a dovedit efectul lor de neuroprotecție împotriva distresului şi de neuroreabilitare, ceea ce este evident prin scăderea manifestărilor uneia sau alteia din daune induse de suprasolicitare în timpul eforturilor excesive de antrenament. Se constată și efectele adaptogenelor antiinflamatorii și antidepresive, care contribuie la întârzierea apariției oboselii și la o recreere și reabilitare mai eficiente. Performanța sportivă mai mare și performanța crescută în timpul activității de muncă în combinație cu utilizarea adaptogenilor se explică prin efectul lor stimulator și modulator asupra centrilor de reglare nervoși și neuroendocrini. Mecanismul de acțiune al adaptogenilor în combinație cu antrenamentul este fundamental diferit de mecanismul de acțiune al stimulentelor permise și al steroizilor anabolizanți, precum și de efectul cofeinei, care contribuie la epuizarea rezervelor energetice și plastice ale organismului și la formarea sindromului dependenței. Aplicarea adaptogenilor permite dezvoltarea abordărilor noi pentru creșterea capacității de muncă, productivității muncii și nivelului de obținere a rezultatelor sportive. Doar câțiva autori acordă mai multă atenție influenței adaptogenelor asupra proceselor reparator-restauratoare, care predomină în perioada post-exercițiu și în timpul reabilitării după supraantrenament sau accidentare, precum și a prevenirii oboselii fizice și psihic-emoționale.

Pentru programele de extindere a limitelor neuroprotecției şi neuroreabilitării contează faptul, că adaptogenii din plante modulează activitatea receptorilor nucleici specifici ligandului ROR (*retinoic-acid-receptor-related orphan receptors*), important pentru protecția împotriva tulburărilor neurologice şi neuroendocrine; retardului mintal; retinopatiei; hipertensiunii arteriale; dislipidemiei și cancerului asociat cu îmbătrânirea. Extractele din plante cu acţiune adaptogenă pot activa căile de semnalizare adaptive ale mecanismelor de răspuns la factorii mediului ambiant potenţial stresogeni, procesele de ameliorare a tulburărilor induse de distres și îmbătrânire, tulburări cognitive neurodegenerative, sindrom metabolic, inflamație cronică, boli cardiovasculare și cancer. Extractele de plante acționează asupra genelor care au un rol cheie în modularea homeostaziei adaptative a organismului. Mai mulți adaptogeni din plante induc mediatori ai răspunsului la stresare a factorilor de mediu ambiant și modulării căilor de longevitate [296].

Dezvoltarea ideilor privind utilizarea preparatelor din plante adaptogene are ca scop creșterea productivității muncii și a capacității de supraviețuire în condiții extreme de suferință și cele patogene. A fost posibil să se demonstreze, că adaptogenii în combinație cu exercițiul fac posibilă o mai bună adaptare la Programul de antrenament sever în timpul antrenării deprinderilor militare și în zborurile spațiale, precum și în activitățile zilnice de muncă. Există o gamă surprinzător de largă de ingrediente biologic active, de exemplu, pulberea din frunze de Pelin (*Artemisia absinthium L.*) care a fost utilizată la prepararea unui supliment alimentar cu efecte neuroprotectoare si adaptogene (Fig. A.1.54). Aşadar, componentele active identificate au un efect puternic de protecție și restaurare asupra sistemelor supuse impactului stresogen structural și funcțional crescut. În general, există dovezi, că extractele de adaptogeni sau componentele lor active sunt eficiente în antrenamentul sportiv, recuperarea și reabilitarea sportivilor după accidentări. În același timp, se exprimă capacitatea componentelor lor active de a stimula, menține și echilibra metabolismul energetic și plastic prin inducerea utilizării acizilor grași și scăderea nivelului de lactat format. Există, de asemenea, o scădere a nivelului de trigliceride, o încetinire a creșterii concentrației de azot ureic în sânge, o creștere a activității enzimatice a lactat-dehidrogenazei, care ajută la prevenirea acumulării de lactat în sânge. Spectrul de acțiune al adaptogenilor se extinde la metabolismul plastic, protejând astfel țesuturile active de deteriorare și asigurând recuperarea lor timpurie. La nivelul centrilor nervoși superiori se manifestă efectul neuroprotector al componentelor active, care asigură efectele lor antidepresive și anxiolitice. În unele modele experimentale, activitatea fizică este combinată cu privarea de somn în timp ce se utilizează adaptogenul *Eleutherococcus senticosus* în diferite doze. Rezultatele unor astfel de experimente indică o creștere a gradului de rezistență mintală și

fizică la efectele fizice multifactoriale și desincronizarea ritmului circadian de veghe-somn sub influența adaptogenului. Cătina de gard răspândită și în regiunea noastră (*Lycium hulimifolium* este sinonim de *Lycium barbarum L. 1973*), este cunoscută pe scară largă pentru proprietățile adaptogene ale fructelor Goji (din chinezul *Níngxià gǒuqǐ*). Efectul lor adaptogen, imunostimulator, anticancerigen se datorează conținutului bogat de antioxidanți, vitamine din grupele A, B, E, C, aminoacizi și minerale esențiale, care optimizează schimbul de gaze, circulația sanguină, consumul de energie în condiții de lipsă de nutrienți pentru a satisface cererea crescută de energie [34]. Efectul adaptogen al antrenamentului fizic vizează, printre altele, asigurarea unor procese reparator-restauratoare în endoteliul vascular. Acest lucru este foarte important deoarece disfuncția endotelială este un factor de risc serios pentru bolile cardiovasculare, în timp ce funcția endotelială optimizată, dimpotrivă, joacă un rol protector. Încluderea în programul antrenamentului mintal şi fizic ajută la reducerea manifestării bolilor cardiovasculare asociate cu tromboza [430]. Aşadar, complexele de antrenamente fizice personalizate  efectuate în mod regulat au un efect, care prin natura sa este adaptogen, protector împotriva stresului, profilactic și de prevenire a schimbărilor involutive legate de vârstă.

Monitorizarea nivelurilor de lactat în timpul realizării programului "*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*" ne-a permis să identificăm în mod obiectiv zona aerobică individuală (intervalul dintre pragurile aerobice și lactat) la fiecare individ. Atunci când se efectuează un set de exerciții de antrenament de forță (anaerobic) cu intensitate moderată (în limita a 70% din maxim), zona aerobică este optimă pentru un program de antrenament selectat individual. Pe măsură ce nivelul de adaptabilitate crește, pragul lactat sau anaerob se deplasează și permite menținerea indicilor corespunzători unei intensități moderate deja la o sarcină de forță mai pronunțată. Rezultatele determinării nivelului de lactat la începutul programului "*Antrenamentul anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*" în timpul primei sesiuni de exerciții au arătat, că pragul de lactat (al doilea prag anaerob) apare la o concentrație de lactat de 4,2±0,5 mmol/l, după care nivelul lui crește rapid până la sfârșitul sesiunii de antrenament fizic (până la 8,3±0,14 mmol/l). După ce a urmat un program de creștere a adaptabilității sistemului musculo-scheletic al organismului pe baza antrenamentului fizic de forță (anaerobic), este evident, că indivizii și-au mărit rezistența aerobică și de forță, datorită schimbărilor cunoscute în metabolismul plastic și energetic, precum și a caracteristicilor respirației interne a țesuturilor și organelor. Astfel, pragul de lactat în timpul ultimei sesiuni de la sfârșitul programului de antrenament de forţă (anaerobic) a fost mai puțin pronunțat, saltul post-prag al nivelului de lactat era de la 1,70±0,2 la 5,7±0,22 mmol/l ($P<0,05$), adică semnificativ mai mic decât la începutul programului de adaptare (Fig. A.2.55).

Un alt indicator important al stării sistemului de producere a energiei, al metabolismului glucidic și al eficienței mecanismelor neuroumorale de echilibrare a acestuia este nivelul glucozei din sângele circulant, a cărui monitorizare o includem și în programele individuale de neuroprotecţie şi neuroreabiltare. Rezultatele obținute au arătat, că în dinamica ședinței de antrenament aerobic (alergarea pe bandă timp de 30 min cu viteza selectată individual, care este echivalentă cu intensitatea de 70% din $VO_2$max), concentrația glucozei mai întâi a crescut ușor, apoi a scăzut de la (4,14±0,19 la 4,30±0,10 și 3,43±0,10 mmol/l). În timp ce la sfârșitul programului de adaptare în timpul sesiunii de antrenament aerobic (aceeași intensitate, 70% $VO_2$max), creșterea inițială a concentrației de glucoză este mai semnificativă, iar scăderea este mai puțin pronunțată decât înainte de programul de adaptare (de la 4,19±0,15 la 4,48±0,16 și 3,98±0,14 mmol/l) (Fig. A.2.56).

Datele obținute indică faptul că, în timpul aplicării programului de adaptare bazat pe antrenament aerobic, apar transformări adaptative în sistemul de producere a energiei și în metabolismul carbohidraților. Aceste transformări adaptative permit să se asigure un nivel suficient al principalului substrat energetic (glucoza) în timpul efortului și să se prevină o scădere semnificativă a acestui nivel la depășirea pragului lactat (al doilea prag anaerob) pentru a evita apariția hipoglicemiei. Procentul de scădere a concentrației de glucoză în timpul sesiunii de antrenament aerobic înainte de începerea programului de adaptare a fost semnificativ mai mare decât după adaptare (17,2% de scădere înainte de începerea programului și doar 5,01%, $P<0,05$, la sfârșitul programului). Graţie faptului că antrenamentul fizic, în primul rând, crește cererea de producere a energiei, iar metabolismul lipidic joacă un rol important în sistemul de producere a ei, am inclus monitorizarea profilului lipidic în programul individual de adaptare.

Determinarea profilului lipidic imediat după sesiunea de exerciții fizice în sângele circulant a arătat, că implementarea unui program individual de adaptare bazat pe antrenamentul fizic aerobic conduce la o creștere semnificativă a concentrației de lipoproteine cu densitate înaltă (de la 30,1±3,4 la 44,9±5,1 mg/dL, $P<0,01$). Determinarea concentrațiilor de lipoproteine cu densitate redusă a demonstrat că implementarea programului de adaptare la antrenamentul aerobic contribuie la o scădere a nivelului LDL al acestora comparativ cu determinările de control (de la 30,4±0,8 la 19,3±0,2 mg/dL, $P<0,01$) (Fig. A.2.57).

Astfel de observații sugerează, că programul de adaptare bazat pe antrenamentul fizic aerobic face ajustări semnificative în procesele de producere a energiei și în metabolismul lipidic, contribuind la o schimbare a raportului dintre lipoproteinele cu densitate mare și cele cu densitate mică, spre o predominare a lipoproteinelor cu densitate înaltă. Glucoza, lipoproteinele cu densitate joasă și înaltă (LDL și HDL), acizii grași de compoziție diferită, care circulă în patul

vascular acționează ca regulatori cheie ai căilor anabolice și catabolice și sunt influențate de factori ai mediului ambiant, hormonali, farmacologici și alimentari.

La implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, este foarte important ca nivelul de glucoză din sânge să servească drept indicator obiectiv al antrenamentului aerobic, principalul substrat utilizat în metabolismul energetic. Totodată, am ținut cont de nivelul aproximativ de consum al carbohidraților, grăsimilor și proteinelor în alimente, conform rezultatelor unui sondaj, iar subiecților li s-a recomandat să-și mărească aportul de carbohidrați.

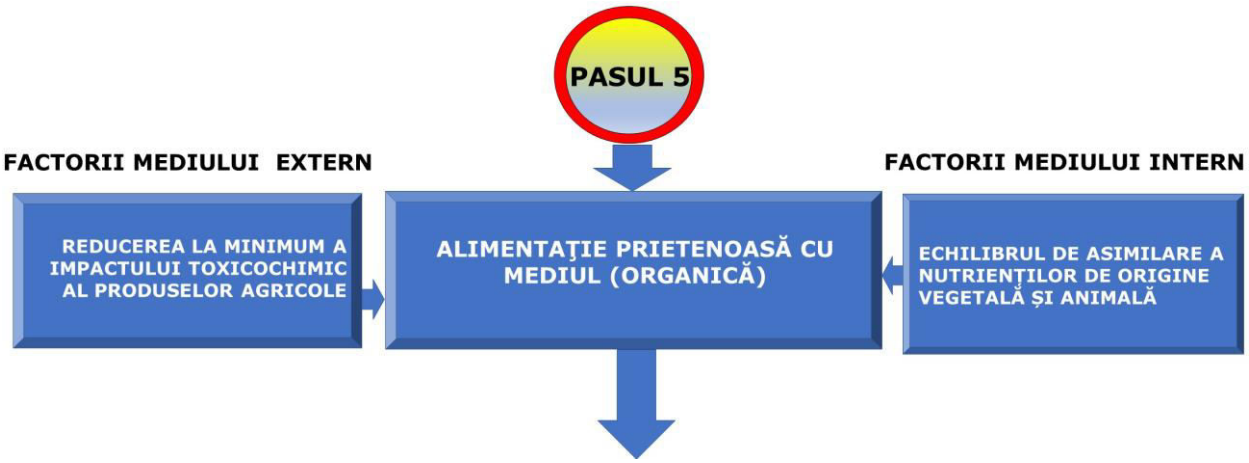
Cea de a doua componentă a programelor de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este reprezentată de antrenamente de forță (anaerobice), care țintit afectează metabolismul plastic în țesutul muscular scheletic şi muscular cardiac. Metabolismul plastic depinde în mod direct de starea metabolismului azotului (proteic), pe care l-am evaluat în timpul dezvoltării adaptării prin modificări ale nivelului de uree din sânge și urină.

Alţi autori au constatat o creștere a concentrației totale a acizilor grași liberi în plasmă și, în special, a acidului palmitic, care poate indica în mod fiabil prezența sindromului metabolic în organism datorită inducerii acțiunii lipotoxice în țesuturile periferice, inclusiv în mușchiul somatic scheletic, ficat și pancreas. Utilizarea unei diete bogate în acizi grași polinesaturați, cum ar fi grăsimea de pește, poate crește secreția de adiponectină și poate îmbunătăți răspunsul celulelor musculare scheletice la insulină. Aceasta este diferența esențială între consumul unei diete bogate în grăsimi saturate, care, dimpotrivă, duce la formarea rezistenței la insulină, adică a toleranței țesuturilor la acțiunea insulinei [1].

Combinarea antreanmentului de forță (anaerobic) cu diferite diete afectează în mod semnificativ schimbările nu numai în limitele de adaptare, ci și în raportul procentual al țesuturilor corporale – muscular, adipos şi osos. Densitatea țesutului osos și volumul fluidului intercelular se modifică esenţial. Acest lucru este foarte demonstrativ în studiul reprezentanților diferitelor sporturi. În sport se consideră, că este avantajos să se obțină un nivel scăzut al masei de grăsime din organism pe fondul păstrării sau creșterii masei musculare a corpului. Prin urmare, este extrem de importantă monitorizarea sistematică nu numai a greutății corporale, ci și a compoziției corporale în timpul adaptării fizice. Modificările adaptative ale compoziției corporale au efecte metabolice semnificative asupra diferitelor sisteme funcționale. Cu toate acestea, deficitul de aprovizionare a organismului și a sistemelor sale cu substraturi energetice pe fondul reducerii proporției depozitelor de grăsime reprezintă o problemă fiziologică gravă pentru organism, asociată cu limitele posibilei adaptări la sarcini suplimentare. Este cunoscut faptul, că pierderea greutății corporale și restricția aprovizionării cu energie conduc la o serie de

rearanjamente metabolice homeostatice, care au ca scop reducerea forțată a consumului de energie, crescând în același timp eficiența metabolică și activând mecanismele ce asigură stimularea consumului de substrat energetic. În mecanismele de adaptare la antrenamentul anaerobic combinat cu o alimentaţie specifică, leptina, prezentă în circulaţie sanguină, este un indicator fiabil al disponibilității energetice atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. În cazul unei diete restrictive, chiar și o reducere pe termen scurt a aportului energetic pe fondul unui nivel redus al masei de grăsime duce la o scădere a concentrației de leptină circulantă. După cum se știe, leptina este produsă și secretată în principal în adipocite, adică provine tocmai din țesutul adipos. Mesele în exces și senzația crescândă de sațietate pe fondul creșterii masei adipoase în mod natural fiziologic induce producția de leptină și o creștere a concentrației acesteia în sânge. E de remarcat, că acțiunea insulinei este asociată cu inhibarea catabolismului proteic în țesutul muscular. Atunci când se evaluează limitele adaptării în combinație cu diferite diete (restricție de carbohidrați, creșterea aportului de grăsimi sau proteine, precum şi postul intermitent), este oportună depistarea în laborator a fluctuațiilor nivelurilor de leptină și insulină, care semnalează disponibilitatea adecvată a substratului energetic și creșterea efectului anorexinogen. Un astfel de *screening* ar trebui să țină seama, de asemenea, de faptul că producția și secreția grelinei, dimpotrivă, indică o lipsă de substrat energetic, caracterizată printr-o creștere a foamei, a apetitului și a consumului de alimente. Este evident, că procesele de biosinteză proteică a țesutului muscular și adăugarea de masă musculară la compoziția corporală sunt reglementate de afluxul de concentrații crescute de testosteron. Cu toate acestea, testosteronul poate juca un rol în reglarea obezității, adică în acumularea excesivă de masă grasă. S-a constatat, că testosteronul poate crește adipogeneza și, în general, modificările greutății corporale sunt corelate negativ cu creșterea nivelului de testosteron. În dinamica antrenamentului de forță (anaerobic), aportul insuficient de substrat energetic, schimbările în echilibrul proceselor anabolice și catabolice din organism nu sunt întotdeauna însoțite de pierderea de masă musculară. Este probabil ca modificările adverse ale compoziției corporale mediate de hormoni să poată fi potențial atenuate de un regim de antrenament optimizat și de o dietă selectată în mod optim.

### 3.5. Elaborarea conceptuală Pasul 5 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe includerea în alimentația zilnică a produselor agricole ecologice




Există un interes deosebit pentru activitatea concentrației antioxidanţilor, deoarece există dovezi științifice elocvente despre beneficiile de sănătate asociate cu consumul crescut de culturi bogate în polifenoli.

Cel mai important, e că un număr substanțial de studii de intervenție alimentară umană au raportat un aport alimentar crescut de alimente bogate în antioxidanți / polifenolici pentru a ne proteja de bolile cronice, inclusiv a bolilor de cancer, cardiovasculare, cancerul de prostată) și a celor neurodegenerative. O descriere detaliată a dovezilor a fost prezentată în recenzii recente [153].

În consecință, există încă o controversă considerabilă privind faptul, că utilizarea standardelor de producție ecologică are ca rezultat modificări semnificative și concludente ale concentrațiilor nocive (de exemplu Cd și Pb) compuși din derivaţi și alimente de bază. Cu toate acestea, există tot mai multe dovezi, că consumul de alimente organice poate reduce expunerea la reziduurile de pesticide.

Calitatea aerului inhalat pentru funcționalitatea și adaptabilitatea schimbului de gaze în organism, calitatea apei potabile utilizate pentru asigurarea unor limite suficient de largi de neuroprotecție și prevenirea neurodegenerării este indiscutabilă. Cu toate acestea, nu este mai puțin importantă compoziția chimică a solurilor, a apelor subterane și a apelor freatice.

În timp ce împrumuturile pentru pesticide includ un potențial economic sporit de creștere a producției de alimente și fibre, precum și o reducere a bolilor transmise prin vectori, debitarea lor a avut consecințe grave pentru sănătatea umană și pentru mediu. Există acum dovezi copleșitoare, că unele dintre aceste substanțe chimice prezintă riscuri potențiale pentru oameni și alte forme de viață și efecte secundare nedorite pentru mediu. Niciun segment al populației nu este pe deplin protejat de expunerea la pesticide, iar consecințele au un potențial grav asupra

sănătății, deși disproporționate şi sunt suportate de populaţia din țările în curs de dezvoltare și grupurile cu risc ridicat din fiecare țară luată în parte.

Studiul de mediu ambiant a fost realizat utilizând rate medii de prevalență a proceselor neurodegenerative în cazurile de boli Alzheimer (*Alzheimer disease, AD*) şi Parkinson (*Parkinson disease, PD*), scleroză multiplă, degenerescență cerebrală, polineuropatii, psihoză afectivă și tentativă de sinucidere în instituţiile medicale selectate din Andaluzia, împărțite în zone cu expunere ridicată și scăzută la pesticide (cantitate la hectar) aplicat în agricultura intensivă și vânzărilor de pesticide pe cap de locuitor. În total 17,429 de cazuri au fost colectate din evidențele spitalicești computerizate (setul minim de date) între 1998 și 2005. Este important, că în zonele cu utilizare sporită a pesticidelor, comparativ cu cele cu utilizarea mai puțină a lor, ratele de prevalență și riscurile AD, PD a sclerozei multiple și sinuciderii au fost semnificativ mai mari. Analiza multivariată a demonstrat, că populațiile care locuiesc în zone cu niveluri ridicate de utilizare a pesticidelor au avut un risc crescut de boală Alzheimer și de tentativă de sinucidere, în timp ce bărbații, care locuiesc în aceste zone, au avut un risc crescut de polineuropatie, tulburări de dispoziție și tentativă de sinucid [238, 278].

Aşadar, consumul alimentelor agricole produse cu utilizarea pesticidelor crește semnificativ poluarea mediului şi riscul de a dezvolta transformări neurodegenerative în formațiunile nervoase, crescând incidența anumitor maladii şi scăderea performanței umane în populația generală.

Continuă să se acumuleze dovezi, că expunerea la pesticide este asociată cu sănătatea precară. Expunerea profesională în agricultură provoacă o incidență anuală de 18 cazuri de maladii legate de pesticide pentru fiecare 100.000 de lucrători din Statele Unite. Cele mai documentate efecte asupra sănătății sunt legate, în special de sistemul nervos şi centrele cerebrale. Efectele neurotoxice ale expunerii acute la doze mari de pesticide sunt deja binecunoscute, ele fiind, de asemenea, asociate cu un risc crescut de boli neurodegenerative, în special boala Parkinson, astfel expunerea la pesticide poate avea un impact semnificativ asupra dezvoltării sistemului nervos în întregime.

Geneza ambelor boli neurodegenerative: boli cronice invalidizante precum AD și PD nu a fost elucidată și tot mai mulți factori exogeni (de mediu) şi endogeni (genetici) contribuie la apariția și/sau dezvoltarea acestor boli, care subliniază necesitatea extinderii cercetării privind identificarea factorilor de risc de mediu, ce predispun la dezvoltarea acestor boli neurodegenerative.

În Programul de neuroprotecție, neuroreabilitare și prevenire a neurodegenerării, este necesar să se țină cont de faptul, că etiologia bolilor neurodegenerative este multifactorială și

potențialii factori externi, inclusiv stilul de viață și expunerile chimice, sunt legați de riscul de apariție a acestor boli. Majoritatea cazurilor de boli Alzheimer şi Parkinson sunt întâlnite la populațiile în vârstă, totuși expunerea la factorii de risc ai mediului ambiant avea loc cu ani sau decenii înainte de primă diagnosticare. Este evident, că actualmente creşte nevoie de mai multe cercetări pentru o mai bună detecţie a expunerii, precum și pentru identificarea precoce a biomarkerilor specifici pentru diagnosticarea acestor boli. Atenția se concentrează acum asupra factorilor de mediu care pot deteriora sistemul nervos în curs de dezvoltare prin mecanisme epigenetice, ducând la boli neurodegenerative mai tardive de-a lungul vieţii.

Factorii de mediu precum dieta (bogată în grăsimi), metalele grele, metalele biogene și pesticidele au fost implicați în dezvoltarea AD şi PD datorită capacității lor de a perturba căile metabolice implicate în homeostazie. În plus, factori precum activitatea zilnică, asimilarea antioxidanților și antrenamente fizice pot preveni dezvoltarea neurodegenerarii, în special a bolilor Alzheimer şi Parkinson. Mulți dintre acești factori de mediu ambiant sunt agenți oxidativi, care acționează prin mecanisme diferite. Luăm în considerare, că structurile creierului sunt deosebit de vulnerabile la stresul oxidativ datorită ratei metabolice ridicate pe bază de glucoză, nivelurilor scăzute de antioxidanți, nivelurilor ridicate de acizi grași polinesaturați și activităților enzimatice ridicate legate de metalele de tranziție, care catalizează formarea radicalilor liberi. În plus, concentrațiile micromolare de Ap induc formarea de $H_2O_2$ în celulele de cultură conducând la neurotoxicitate, iar prezența unor enzime antioxidante previne toxicitatea peptidei.

Penru a efectua *screening*-ul productiv, concentraţia de *miARN* poate fi aplicat şi ca biomarker al diagnosticului precoce al AD, cu toate acestea puține studii au raportat implicarea poluanților în homeostazia *miARN*. Mai mult, autorii au arîtat, că cel mai mare tertil al nivelurilor de *DDE* a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a bolii Alzheimer (odds ratio-OR = 4,18, 95% CI, 2,54–5,82), iar purtătorii unei alele ApoEε4 pot fi mai sensibili [112, 238]. Rolul pesticidelor în alterările observate în funcțiile cognitive și boala Alzheimer a fost observat pe baza unor studii epidemiologice, însă mecanismele au fost prost explorate, rămânând neelucidate.

Expunerea la preparatul *DDT* sporeşte ridicarea nivelurilor de amiloid β (*Aβ*) prin creșterea concentraţiei de *APP* și *BACE1* în celulele *H4-AβPPswe* de neurogliom uman, precum și prin reducerea *clearance*-ului și a degradării peptidei prin țintirea enzimei de degradare a *Ap*, *IDE* și transportorul casetei de legare *ATP A1* (*ABCA1*). Boala Alzheimer este caracterizată patologic prin plăci care conțin *Aβ*. Generarea de *Aβ* din proteina precursor de amiloid (*APP*) de către două enzime (β-secretaza și γ-secretaza) este un factor cheie în patogeneza bolii Alzheimer.

Clorpirifos (*CPF*), un insecticid *OP* asociat cu deficiențe cognitive, stres oxidativ și leziuni neuronale provoacă o mărire semnificativă a nivelurilor de Aβ în cortexul cerebral și hipocamp, precum și agravarea pierderii de memorie și reducerii activității motorii la animale de laborator (șoarecii *Tg2576*) la 6 luni după o administrare subcutanată acută a 50 mg/kg de CPF [461].

Expunerea la paraquat (*PQ*), un erbicid utilizat în mod obișnuit, promovează dezvoltarea bolii Alzheimer. *miARN*-urile circulante pot servi ca biomarkeri diferențiali pentru AD şi PD. A fost deja demonstrată asocierea *miARN*-urilor specifice pentru unele gene implicate în boala Parkinson, cum ar fi *SNCA* și *LRRK2* (codificarea pentru leucină – rich repeat kinase 2).

La implementarea unui Program de neuroprotecție și neuroreabilitare în cazuri de posibilă expunere la pesticide, este necesar să se utilizeze acești biomarkeri pentru a asigura un *screening* eficient și diagnosticarea precoce a primelor semnale de neurodegenerare. Mai multe mecanisme moleculare ale apoptozei neuronale în patogeneza PD sunt deja dezvăluite, inclusiv disfuncția mitocondrială, afectarea căilor calității proteinelor, stresul oxidativ/nitrativ, activarea microgliei și inflamația. Aceste mecanisme converg și sunt în concordanță cu un rol major al stresului oxidativ în patogeneza PD, care dăunează organelelor și proteinelor, ducând la sporirea agregatelor proteice (de exemplu, *alpha-synuclein, α-syn*), care, la rândul lor, intensicarea degradării sistemce a organelor [282].

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare se bazează nu doar pe acțiunea multimodală a factorilor de mediu și activitatea zilnică în acest mediu, ci și pe asigurarea unei alimentații ecologice, i.e. propice cu mediul. Cu toate acestea, tehnologiile moderne pentru producția de alimente agricole sunt forțate să recurgă la îngrășăminte artificiale, produse de protecție a plantelor și animalelor care, de asemenea, perturbă semnificativ ecosistemele.

Actualmente este necesară asigurarea dezvoltării conceptului și abordărilor tehnologice ale agriculturii care protejează şi refac ecosistemele, producând alimente ecologice, alături de sau în locul tehnologiilor moderne de agricultură industrială. Un procent semnificativ din distrugerea peisajelor și a ecosistemelor naturale este cauzată tocmai de defrișările și dezvoltarea suprafețelor destinate terenurilor agricole.

Unul dintre exemplele izbitoare de combinare a conservării ecosistemelor și a producției de îngrășăminte organice sunt turbăriile, care sunt ecosisteme terestre de zone umede în care mlaștina împiedică descompunerea completă a materialului vegetal. În consecință, producția naturală de materie organică depășește descompunerea acesteia, asigurând o acumulare netă de turbă. Pe teritoriul Moldovei între Prut și Nistru acest patrimoniu natural este situat în raionul Ștefan Vodă (Mlaştina „Togai” pe o suprafață de 50 ha) și se află în administrarea Întreprinderii de Stat pentru silvicultură “Tighina”. În zona climatică vegetația de turbă este formată în

principal din mușchi de sphagnum, rogoz și arbuști, care este materie primă de formare a turbei. În climatele mai calde, cerealele și vegetația lemnoasă furnizează cea mai mare parte a materiei organice (Fig. A.2.58). Turbăriile se găsesc în toate zonele climatice și pe toate continentele și acoperă o suprafață de 4,23 milioane $km^2$, ceea ce corespunde la 2,84% din suprafața terestră a Pământului [442].

Peisajele naturale care acum acumulează în mod activ turbă (zonele umede) nu mai acumulează și nu mai susțin elementele de bază ale ei (de exemplu, *Sphagnum sp.*). În prezent, utilizarea, de exemplu, a turbăriilor permite dezvoltarea economică și rentabilitatea diverselor sectoare ale agriculturii, horticulturii, silviculturii și extracția resurselor pentru producerea de energie electrică și termică.

Se crede că aproximativ 84% din turbăriile lumii se află într-o stare naturală sau aproape naturală a ecosistemului, iar cele drenate reprezintă aproximativ 16% din turbările lumii sau 0,5% din suprafața pământului. Datorită procesului de acumulare, turbăriile sunt ecosisteme bogate în carbon care stochează și captează mai mult carbon decât orice alt tip de ecosistem terestru, depășind astfel chiar și stocurile globale de carbon terestre ale ecosistemelor împădurite.

Drenarea turbăriilor este nefavorabilă deoarece carbonul, ca element integrant al compoziției bogate de compuși organici conținuti în turbă, se usucă treptat, se oxidează până la $CO_2$ și se pierde iremediabil din sistem. De-a lungul timpului, acest proces duce, de asemenea, la compactarea și tasarea solului, ceea ce face dificilă restabilirea hidrologiei adecvate fără a gestiona nivelul apei subterane. Majoritatea turbăriilor din lume se găsesc în zonele cu climă boreală din emisfera nordică, în special în Uniunea Europeană, America de Nord și Federația Rusă, unde s-au dezvoltat în prezenţa regimurilor climatice cu precipitații mari și temperatură scăzută.

Cu toate acestea, și în zonele tropicale umede, condițiile de mediu și topografice regionale permit formarea turbei în condiții de precipitații mari și temperaturi ridicate în Asia de Sud-Est, Asia de Est continentală, Caraibe, America Centrală, America de Sud, Africa, părți din Australasia și unele insule în Oceanul Pacific. Un avantaj al turbăriilor tropicale este că majoritatea lor sunt situate la altitudini joase, unde vegetația pădurii tropicale crește pe un strat gros de materie organică. Turbăriile tropicale sunt, de asemenea, favorizate de amplasarea lor la altitudini mai mari sau în zonele muntoase, unde grosimea turbei poate depăși 30 m și sub pădurile de mangrove. Cea mai mare zonă de turbă tropicală este situată în Asia de Sud-Est.

Desigur, zonele umede sunt favorabile pentru formarea lor, i.e. peisaje pe suprafata carora se afla o cantitate mare de apă în mod constant sau în anumite anotimpuri. Cu toate acestea, blocarea apei poate avea loc fie cu apă potabilă, fie cu apă sărată, iar în cazuri extreme

suprafața poate fi inundată. Ecosistemele reprezentate de zonele umede sunt sisteme dinamice care fac parte din continuumul hidrosulfuros de la apă deschisă la uscat. Formarea acestor ecosisteme este de lungă durată – de mii de ani.

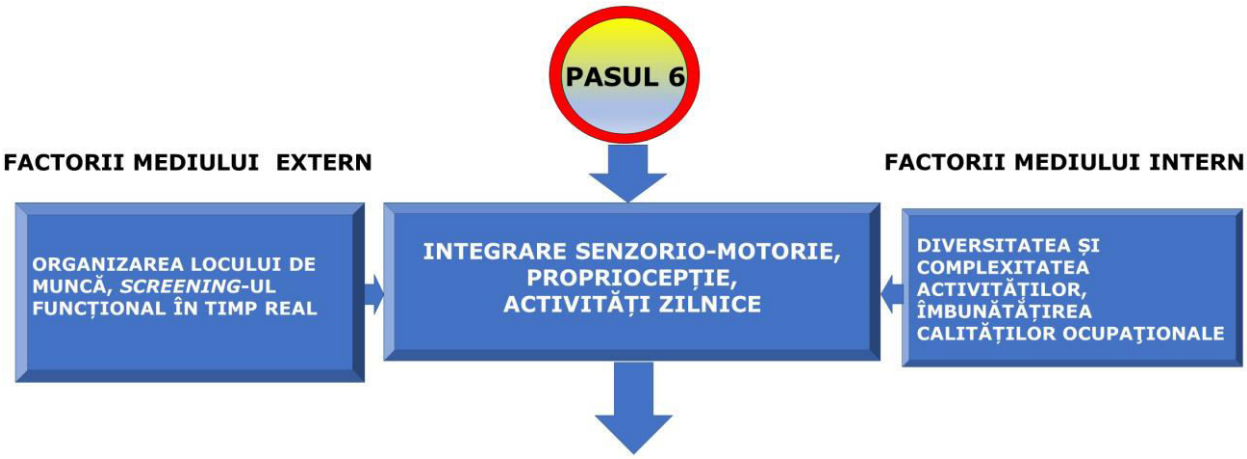
Deci, acesta este doar unul dintre exemplele concludente, care demonstrează mecanismele naturale de formare a unui conținut bogat de compuși organici menținând și dezvoltând ecosistemul natural. Mlaștinile și turbăriile sunt tipuri speciale de zone umede interconectate, cu un potențial unic pentru acumularea de materie organică moartă sub formă de turbă, adesea la o grosime semnificativă.

Implementarea Planului Strategic Ramsar și a obiectivelor și țintelor acestuia va contribui, de asemenea, la realizarea Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă (ODD). „Convenția Ramsar privind zonele umede" în articolul 1.1 declară utilizarea unei abordări sistematice a conservării și dezvoltării zonelor umede, considerându-le zone de lacuri, mlaștini, turbării sau rezervoare naturale sau artificiale, permanente sau temporare, inclusiv zone de mare, ape, a căror adâncime la reflux nu depășește 6 metri. Apa din aceste zone este nemișcată sau curgătoare, proaspătă, salmatră sau salină. Zonele umede includ, de asemenea, peisaje naturale care au fost afectate sau create ca urmare a activității umane și au fost restaurate, pe cât posibil, la starea lor naturală. Astfel de peisaje naturale se găsesc în toate zonele climatice, de la tropice la tundră și pe toate continentele, cu excepția Antarcticii. Astfel, extinderea globală a zonelor umede și carbonul pe care acestea îl conțin fac obiectul unelor dezbateri controversate. Suprafața globală a zonelor umede variază între 280 și 398 de milioane de hectare (din 1993), în timp ce estimarea Convenției Ramsar sugerează, că este de aproximativ 5.700.000 $km^2$, echivalentul a 6% din suprafața terestră a Pământului. Zonele umede sunt printre cele mai diverse și mai productive ecosisteme şi este o sursă importantă de apa potabilă. Zonele umede sunt indispensabile pentru nenumăratele beneficii sau serviciile ecosistemice pe care le oferă umanității, de la aprovizionarea cu apă dulce, alimente și materiale de construcție și biodiversitate, până la controlul inundațiilor, reîncărcarea apelor subterane și atenuarea schimbărilor climatice [77, 210, 335].

Întregul teritoriu al Moldovei Istorice, Carpații, partea centrală a Codrilor a Podişului Moldovei Centrale, partea de nord a Podişului Podoliei, regiunile de sud ale lacurilor Basarabiei istorice, zonele umede ale Deltei Dunării și Nistrului de Jos sunt reprezentate de peisaje naturale unice, care cu orice preţ trebuie nu doar păstrate, ci și protejate şi restaurate.

Conceptual şi strategic, modernizarea dezvoltării agriculturii ar trebui realizată pe baza refacerii ecosistemelor și a producerii de produse ecologice.

### 3.6. Testările Pasului 6 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, inclusiv echilibrarea și integrarea senzorio-motorie




Studiile noastre au demonstrate, că stimularea propioceptivă pe parcursul activităţii cotidiene este generată de forțele de sine intrinseci care decurg din poziționarea sau mișcarea părților corpului. Forțele statice în articulații, mușchi și tendoane apar atunci când se menține o poziție stabilă a corpului în ciuda forței gravitaționale. Mișcările coordonate și bine ordonate ale părților corpului generează forțe dinamice în mușchi, articulații și tendoane. De exemplu, pentru a asigura cea mai bună sensibilitate tactilă, este necesar să se implice un număr suficient de mare de neuroni în procesul de percepție şi procesare senzorială, astfel încât aparatul receptor al fiecărui neuron să acopere o zonă cât mai mică a pielii.

Testările primare a coordonării sensibilității senzoriale proprioceptive și a abilităților motorii se realizează prin determinarea capacității individului de a menține poziția corectă cu ochii închiși, adică cu monitorizare vizuală dezactivată. Implementarea eficientă a propriocepției este o funcție cheie a sistemului somatosenzorial în menținerea poziției corecte a corpului și a echilibrului. Este evident, că studiile de sensibilitate somatosenzorială au fost efectuate în strictă concordanță cu hărțile dermatomului. Pe baza faptului ,că fluxul senzorial ascendent din fiecare dermatom intră într-un segment specific al măduvei spinării s-a efectuat un examen neurologic în strictă conformitate cu hartă topografică a suprafeței pielii a corpului uman. O astfel de hartă arată zonele de localizare a dermatomilor, care sunt marcate cu desemnarea unui segment al măduvei spinării din diferitele sale părți: cervical (C1, C2 etc.), toracic (T1, T2, T3 etc.), lombar (L1, L2, L3 etc.) și sacral (S1, S2, S3 etc.) (Fig. A.2.59). Slăbirea sau pierderea unei sensibilități suficiente într-un anumit dermatom, găsită în timpul testării a indicat o tulburare posibilă de conducere într-un anumit segment al măduvei spinării. Studiile abilităților somatosenzoriale în zona diferiţilor dermatomi au arătat, că intersecțiile sau suprapunerile apar între zonele dermatomilor adiacenţi. Eficienţa procedurelor de neuroreabilitare se bazează pe înțelegerea mai

bună a specializării fine a aparatului receptor somatosenzorial pentru perceperea semnalizării senzoriale prin anumite modalități. Programul de neuroprotecţie și, mai ales, de neuroreabilitare, bazat pe testările activităţii cotidiene include, în primul rând, funcţionalitatea proprioceptivă senzorială, generată de forțele interne ale corpului uman în timpul poziționării sau locomoţiei în mediu. În cursul de realizare a programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare aplicarea stimulării proprioceptive are un potențial imens în inducerea transformărilor plastice ale diferitelor țesuturi și alimentarea lor metabolică cu resurse plastice și energetice. Forțele statice ale articulațiilor, mușchilor și tendoanelor sunt dezvoltate în timpul menținerii posturii corecte în ciuda forței și a centrului de greutate care își schimbă poziția. Mișcările ordonate și bine coordonate ale părților corpului generează forțe dinamice în mușchi, articulații și tendoane. Starea morfologică și funcțională a fibrelor extrafuzale și intrafuzale este determinată, în primul rând, de neuroplasticitatea centrelor motorii, aprovizionare trofică a motoneuronilor, care îi inervează ca parte a unităților motorii [129].

Prin implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare încercăm să realizăm neuromodulații ale activității reflexogene senzoriale proprioceptive prin modificarea în mod intenționat a influxului senzorial ascendent cumulativ de impulsuri de la mecanoreceptorii specializați orientaţi spre centrele de procesare senzorială. Întregul aparat receptor format din acești mecanoreceptori este distribuit în mușchi, piele, tendoane și ligamente, precum și în capsule articulare. Antrenamentele care vizează aparatul proprioceptiv al tendoanelor mușchilor scheletici își produc efectul prin proprioceptori mai puțin excitabili – corpusculii Golgi. Realizarea Programului de neuroreabilitare promovează modificarea codării în principal sub forma unei creșteri sau scăderi a frecvenței potențialelor de acțiune generate în aparatul proprioceptor al corpusculilor Golgi și propagate de-a lungul fibrelor senzoriale secundare.

Examinările activității reflexe somatosenzoriale au arătat, că toți indicatorii examinați se află în limite normale, dar variază semnificativ. Determinările ulterioare arată, că cursul exercițiilor proprioceptive a determinat modificări semnificative statistic ale activității reflexe somatosenzoriale (Fig. A.2.60) și motorie, inclusiv. Datele sugerează, că efectuarea exercițiilor bazate pe schimbări bruște ale poziției corpului și a capului în spațiu, echilibrarea pe o bară de echilibru, precum și alte elemente de gimnastică și acrobație inițiază un flux puternic de semnale de-a lungul căilor senzoriale ascendente ale sistemelor propriceptive și vestibulare (gravitaţionale). După cum se știe, un flux atât de puternic de semnale senzoriale este integrat în centrii motorii în care se realizează planificarea motorie.

În modelul experimental „*Munca în ture de noapte*” la animale de laborator estimarea gradului de simetrie interemisferică prin analiza cross-corelaţională şi calculul coeficientului de

asimetrie în înregistrările ECoG a manifestat un efect de formare asimetrică. Se presupune, că creşterea gradului de asimetrie este cauzată de dezintegrarea interemisferică bilaterală. Creșterea semnificativă a amplitudinii și frecvenței oscilațiilor individuale în derivațiile frontale și central-parietale, pe care le-am descoperit, poate indica manifestarea modulării sistemelor activatoare ale creierului. În special, sistemul de activare orexinergic (*OX*-ergic) de origine hipotalamică și reticular a trunchiului cerebral. Sistemul *OX*-ergic, la rândul său, modulează sistemele *MA*-ergice majore ale trunchiului cerebral și sistemul acetilcolinergic (*ACh*-ergic) al creierului anterior bazal [479]. Se ştie că etiologia şi patogeneza bolii Alzheimer este dependentă, în special de activitatea sistemului *ACh*-ergic.

Testarea conceptului este realizată prin modelul experimental „*Echilibrarea stimulării/privării senzoriale*” în ce privește efectul său de formare a sănătății indivizilor. Rezultatele obținute sugerează, că după un curs de 15 zile de „*Echilibrarea stimulăriie/privării senzoriale*”, indivizii examinați își mențin o stare emoțională pozitivă în timpul imersiunii virtuale într-un mediu sigur dimineața după o noapte de somn (la ora 8:00-9:00). Analiza comparativă longitudinală a reacțiilor psihomotorii faciale ale indivizilor a demonstrat predominanța mișcărilor faciale în zona de localizare a mușchilor: *m. zigomatic major* și *m. buccinator* (până la 130 şi 120%, corespunzător) spre deosebire de măsurătorile iniţiale înainte de programul de „*Echilibrarea stimulăriie/privării senzoriale*” la aceiasi indivizi.

În timp ce, în măsurările de fond înainte de a începe modelul „*Echilibrarea stimulării/privării senzoriale*” reacțiile psihomotorii predominante s-au manifestat în zona de localizare a mușchilor: *m. corrugator supercilii* și *m. orbicularis oculi*.

În Programul de neuroprotecție şi neuroreabilitare din punct de vedere strategic este important să optimizam regimul muncii, serviciului, activităților educaționale pentru prevenirea eficientă a suprasolicitării și oboselii, ca și asigurarea formării unui echilibru între stimulare și deprivare senzorială circadiană în combinație cu activități ce îmbunătățesc arhitectura și calitatea somnului.

Aşadar, remodelarea plastică corespunzătoare a căilor senzoriale, neuronilor senzitivi şi motorii, precum şi a țesutului muscular este modulată intenționat de Programul bazat pe antrenamentul fizic de forţă (anaerobic). Este important, că impulsurile senzoriale ascendente de la proprioceptori sunt transmise permanent la nivelul segmentar şi suprasegmentar, chiar și din mușchii neexcitați. Acest lucru se datorează tonusului elementelor contractile din regiunile polare ale fibrelor musculare intrafusale, care este susținut de semnalele motorii de la neuronii *gamma*. Mai mult, chiar pentru acest Program este important, că diversele mișcări în articulații și tensiunea ligamentelor articulare sunt percepute de receptorii integrați ai ligamentelor și

capsulelor articulare. Implementarea cu succes a Programului necesită o monitorizare sistematică, care, ca și aparatul proprioceptiv fiziologic natural, urmărește diferențial cele mai mici modificări ale stării mușchilor, tendoanelor, articulațiilor (indicatorilor statici), precum şi a vitezei de mișcare, i.e. modificărilor dinamice. Realizarea Programului, în primul rând asigură consolidarea coordonării fine a mișcărilor care este imposibilă fără dezvoltarea fibrelor senzoriale secundare. Este de o importanță vitală ca integrarea senzorio-motorie kinestezică să permită orientarea și locomoția spațială în strictă concordanță cu informațiile senzoriale vizuale, care sunt rezultatul măsurării distanței față de obiectele din mediu ambiant. Datorită legăturilor căilor nervoase vestibulare (gravitaţionale) cu sistemul nervos autonom, iritația aparatului vestibular este însoțită și de reflexe vegetative: creșterea și încetinirea respirației, creșterea și încetinirea ritmului cardiac, vasoconstricţia și vasodilataţia, creșterea și scăderea tensiunii arteriale, peristaltismul crescut, vome și transpirații. Aceste reflexe somato-vegetative apar chiar şi la persoanele sănătoase cu stimulare mult mai puternică a aparatului neuronal al sistemului senzorial vestibular, i.e. sistemului de menținere a echilibrului gravitațional. Este de remarcat faptul, că impulsurile senzoriale de la proprioceptori modifică în mod reflex nu numai funcționalitatea somatică, dar şi sistemele de menținere a homeostaziei mediului intern al corpului (vegetative): schimbului de gaze; circulației sangvine; digestiei și absorbției nutrienţilor; excreției şi etc.

Aşadar, în Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare prin inducerea fluxurilor de impulsuri din aparatul proprioceptor se asigură remodelarea adaptivă nu numai a funcțiilor somatice, dar și echilibrarea stării mediului intern al organismului, graţie reflexelor motor-viscerale sau somato-vegetative. Realizarea obiectivelor propuse în Program la persoanele cu excitabilitate crescută a sistemului gravitaţional cu ajutorul antrenamentului adecvat poate asigura echilibrul acestuia. Sub influența antrenamentului, reflexele somatice (motorii) și vegetative anormale cauzate de iritația excesivă a elementelor senzoriale ale sistemului de menținere a echilibrului gravitațional scad și apoi dispar complet. Manifestările funcţionalităţii somatice şi vegetative la aplicarea Programului se bazează fundamental pe o monitorizare senzorială fină constantă, datorită funcţionării unor mecanisme complexe cu implicarea multor formațiuni de control nervos la diferite niveluri. Aceasta este o abordare pur fiziologică reflexogenă declanșată de efectele de natură fizico-chimică asupra aparatului receptor al pielii, mușchilor, articulațiilor, tendoanelor, canalelor semicirculare. Folosind metode de evaluare cantitativă și calitativă a activității proprioceptive senzoriale și reflexe motorii, precum și analiza spectrală și de corelație încrucișată a electroencefalogramelor, eficacitatea unui set de exerciții

proprioceptive pentru îmbunătățirea integrării senzorio-motorie la nivelul zonelor cortexului cerebral s-a demonstrat eficacitatea acestui Program [464, 477, 479, 481].

El ține cont, în primul rând, de faptul că graţie sensibilității senzoriale multimodale foarte specializate, sistemele vii se remodelează flexibil și plastic, schimbând structura și funcționarea într-o manieră strict fiziologică. Activitatea vitală cotidiană în comunitățile moderne avansate din punct de vedere tehnologic se caracterizează printr-o predominanță tot mai mare a suprasolicitărilor senzoriale și informaționale. Este creat un mediu artificial, care determină în mod semnificativ calitatea vieții, comportamentul și experiența individuală și socială, precum și morbiditatea și mortalitatea. Un progres atât de semnificativ al omenirii cum este urbanizarea, împreună cu avantajele sale, dă naștere la mulți factori nocivi ai mediului care afectează organismele vii: o amenințare la adresa implementării normale a instinctului teritorial și a instinctului de autoconservare, stimularea senzorială excesivă a diverse modalităţi ca și desincronizarea ritmurilor circadiene. De exemplu, fluxul senzorial auditiv (sunet) și vizual (luminozitate) perceput de sistemele senzoriale bombardează literalmente centrii analizori (procesori), aducând nu numai semnale informative de comunicare, ci și stimuli fizici care creează zgomot, și sunt produse secundare ale tehnologiei, cu dezvoltare lipsită de conţinut informaţional. Aşadar, oamenii și vietățile sunt supuse hiperstimulării sau suprasolicitării senzoriale. Mai mult chiar, prin experimentele ingenioase ale lui Dr. Donald O. Hebb și colaboratorilor săi s-a demonstrat, că reducerea și/sau monotonia stimulării senzoriale din mediul înconjurător determină formarea unui mare număr de simptome, inclusiv iluzii și halucinații, mai ales vizuale; slăbirea atenției, a reacției și a gândirii condiţionate; tulburări emoționale (anxietate; sentiment de irealitate; manie de persecuție; sugestibilitate crescută etc.).

Se presupune, că modificările comportamentale și experiențiale care apar în stările de privare senzorială au un mecanism neurofiziologic comun cu rearanjamentele provocate de distorsiuni și supraîncărcări senzoriale. În această stare se stabilește un dezechilibru între sistemele de activare, recompensă și motivație ale creierului, însoțit de afectarea activității emoționale și cognitive, precum și de tulburări somatice și autonome. Pentru a se proteja împotriva suprasolicitarii senzoriale și a oboselii centrale, funcționarea mintală ar trebui să fie optimă la niveluri moderate de stimulare externă și activare echilibrată a sistemului nervos central, a activității funcționale emoționale, somatice și vegetative. Confirmarea acestui lucru a fost obținută prin aplicarea în experimente cu privare senzorială. Mai mult decât atât, pentru Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este important, că mecanismele exacte ale plasticității neuronale transmodale sunt încă în mare parte necunoscute. În mod evident, funcțiile neuroreglatoare superioare ale structurilor neocortexului depind de tiparele de inervație ale

nucleilor talamici, deoarece cea mai mare parte a informațiilor senzoriale trec prin thalamus [58, 305]

Odată cu oboseala centrală cauzată de muncă, serviciu, instruire și activități educaționale, este necesar să se elimine monotonia și constrângerea influxului senzorial și/sau să se efectueze privarea senzorială intermitentă. Stimularea senzorială care induce efectul de noutate are potențialul de a activa sistemul de recompensă și de a crește motivația prin modificarea plasticității circuitelor interneuronale mezolimbice și mezocorticale. Natura fizică a unei astfel de stimulări recompensatoare și motivante poate varia de la cele mai abstracte imaginații cognitive până la modele specifice de semnalizare senzorială [148].

Pentru a atinge un nivel ridicat de profesionalism, performanță profesională, academică sau performanță atletică, individul este obligat să depună cât mai mult efort și să petreacă mai mult timp în perioada de veghe activă, contribuind la un dezechilibru de stimulare/privare senzorială. Prin urmare, există o nevoie tot mai mare de recreere (refacere) adecvată, de exemplu, recreerea sportivă (atletică), care a devenit o parte obligatorie a oricărui Program de *fitness*. Printre metode, tehnici de recreere, neuroreabilitare, alături de reflexoterapie (masaj), există terapia cu gheață (crioterapia), compresia și, de asemenea, terapia flotantă. Luată ca un exemplu, Terapia flotantă (*Restricted Environmental Stimulation Therapy, REST*) reprezintă o terapie bazată pe restrângerea stimulării din mediu ambiant şi care este o inovaţie tehnologică ce utilizează privaţiunea senzorială. Este elocvent, că privarea senzorială restructurează radical plasticitatea sinaptică și reorganizează centrii corticali și subcorticali de procesare senzorială [257]. Neuroplasticitatea dependentă de activitate sau dependentă de experiență este deosebit de pronunțată în sistemele senzoriale somatică, vizuală și auditivă. Competiția existentă între influxurile senzoriale centripete joacă un rol important, în special în cortexul vizual. O astfel de competiție între intrările senzoriale este necesară pentru a induce schimbări la scară largă în dinamica sinaptică după privarea senzorială. Pentru dezvoltarea oportunităţilor de a favoriza neuroprotecţia şi neuroreabilitarea este important că neuroplasticitatea multor hărți topografice din cortexul cerebral, dezvoltate din copilărie, persistă într-un organism matur, iar competiția între intrările senzoriale, însoțită de potențare pe termen lung (LTP) și/sau depresie pe termen lung (LTD), continuă să asigure reorganizarea hărților corticale și în perioada de îmbătrânire. Tehnica terapiei flotante reprezintă un model experimental unic pentru deconectarea influxurilor senzoriale, în primul rând de la analizorul de gravitație și tactilitate, prin creșterea salinității apei, saturarea acesteia cu magneziu și astfel creând flotabilitate zero a corpului. Privarea gravitațională este benefică în special la nivel de sistem musculo-scheletic. Pentru completitudinea deprivării senzoriale, este important să se minimizeze sau să se anuleze fluxurile

de semnalizare vizuală și auditivă, olfactiva și termică. Terapia prin flotație poate atenua depresia și poate reduce sau atenua distresul cronic. „*Metoda de stimulare limitată a mediului*" poate induce o varietate de simptome perceptuale, cognitive și emoționale, inclusiv halucinații. Privarea senzorială completă poate face o persoană mai susceptibilă la sugestie și prezintă o tulburare psihică gravă. Excesul de muncă sau activitate educațională zilnică pe fondul insuficienței cronice calitative și cantitative de somn se bazează în primul rând pe un dezechilibru între stimularea și deprivarea senzorială. În programul care promovează neuroprotecţie şi neuroreabilitare, este important să se țină cont de faptul, că pentru a asigura un grad ridicat de concentrare a atenției, de focalizare, motivație, percepție senzorială și procesare a semnalelor din mediu, memorie pe termen scurt și lung și, în general, de sănătate mintală, somn de înaltă calitate cu durată suficientă, continuitate, intensitate, caracterizate prin completitudinea ciclurilor somnului. Menținerea funcționalității adaptogene somatice și vegetative (homeostatice) adecvate în timpul perioadei de activitate zilnică depinde și de calitatea somnului anterior. Durata redusă a perioadei de somn, discontinuitatea și incompletitudinea ciclurilor sale, desincronizarea bioritmului circadian provoacă eșecuri în coordonarea de înaltă precizie a mecanismelor de reglare nervoase și neuroendocrine.

Implementarea Programului elaborat de noi include şi aplicarea tehnologiilor de realitate virtuală (*Virtual Reality, VR*) sau de jocuri computerizate, în special în procesul de formare profesională prin crearea de simulatoare și vizualizarea perfectă a teoriilor și mecanismelor fundamentale complexe şi dificil de înțeles. Activitățile profesionale și educaționale moderne, datorită unor astfel de tehnologii, pot deveni creative, eficiente și productive, și pot deschide noi oportunități de proiectare și testare virtuală a celor mai noi dispozitive. Tehnologiile pentru crearea și aplicarea VR permit analiza psihoneurologică, diagnosticarea și ameliorarea tulburărilor mintale care nu sunt susceptibile la o corecție medicală. Aplicarea programelor de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este foarte solicitată în Instituţiile Educaţionale şi trebuie bazate pe postulatul Sistemului de coordonare a stării emoționale și a comportamentului adolescenților extrem de complex și ușor deteriorabil, care este foarte dificil de corectat și cuperat. Pe parcursul dezvoltării stării mintale a adolescenților sunt implicate cel puțin 3 (trei) componente importante: comportamentul, factorul autonom și cel hormonal. Pentru noi, este de o importanță metodologică de excepţie să putem realiza o evaluare calitativă și cantitativă a exprimării emoțiilor în timpul formării și dezvoltării stării psihice a adolescenților, statutului lor social și contribuția lor în sanogeneză [27, 28, 164]. Realizarea Programului asigură formarea, dezvoltarea și consolidarea integrării senzoriale-motorii în procesul unei anumite iniţieri a unui individ, ceea ce ne demonstrează capacitătile de adaptare ale creierului, care se bazează pe

rearanjamente structurale și funcționale flexibile ale aparatului neural și neuroglial. Pentru implementarea cu succes a programelor de neuroprotecţie şi neuroreabilitare în procesul de pregătire trebuie aplicate tehnologiile de iniţiere a influxul senzorial ascendent de natură multimodală. Acest influx senzorial ascendent determină structurizarea conștiinței, gândirii, mișcărilor și pe baza lor a procesului de învățare în sine. De exemplu, la copiii cu integrare senzorio-motorie imatură, poate fi observată tulburarea de procesare senzorială (*Sensory Processing Disorder, SPD*), care se manifestă ca dificultăţi în procesarea fluxului senzorial de informații provenind din cele cinci simțuri principale: vizual, auditiv, tactil, olfactiv și gustativ, precum și din aparatul senzorial somatic: vestibular și proprioceptiv [97].

Datele obținute demonstrează, că un astfel de indicator precum frecvența clipirii ochilor este un indicator obiectiv al creșterii gradului de oboseală, caracterizat prin prezența unei senzații de uscăciune și arsură a ochilor. În timpul vizionării unui conținut video de caracter plăcut ("*vederi ale peisajului natural*") rata de clipire a fost de 12,1 ± 2,2 clipi pe minut, iar în timpul vizionării unui clip video cu conţinut amenţător ("*operațiuni militare*") a crescut la 21 ± 2 clipi pe minut. Rata de clipire măsurată se corelează cu creștere a gradului de oboseală şi de emoţii anxioase cu prelungire a timpului rezervat pentru a răspunde la o întrebare neaşteptată și probabilitatea apariţiei unei erori. Analiza mișcărilor ochilor în diferite perioade (300 s) indică faptul, că pe măsură ce timpul de vizionare a conținutului video crește, frecvența mișcărilor ochilor scade, dar în același timp focalizarea vederii pentru o percepție detaliată a imaginii percepute slăbește. De asemenea, un alt indicator al oboselii crescute, pierderii interesului și motivației poate fi o creștere a amplitudinii deplasării ochiului, i.e. dovezi indirecte de distragere a atenției și slăbire a concentrării. Diferite game de radiații luminoase afectează în mod semnificativ și diferit funcționarea structurilor profunde ale creierului, provocând modificări în starea emoțională, capacitățile cognitive și cele fizice. Expunerea la lumină naturală sau la lumină artificială cu spectru complet, care imită în esență lumina naturală, are ca rezultat o acuitate vizuală mai bună, o productivitate crescută și o precizie sporită la locul de muncă. Studenții și angajații de birou în astfel de condiții se confruntă cu mult mai puțină oboseală și sunt mai puțin tentaţi să facă greșeli [440].

Conceptual propunem pe baza reviului şi sintezei că pe parcursul îndeplinirii atribuţiilor de serviciu, când indivizii sunt implicaţi în interacțiunea constantă cu un computer personal (PC), caracteristicile monitorului trebuie selectate adecvat, durata de lucru trebuie strict dozată și poziția ochilor și unghiul de concentrare al privirii trebuie ajustate. Pe lângă suprasolicitarea senzorială a analizorului vizual, pe măsură lucrării într-o poziție incomodă și nemișcată, efortul senzorial şi cel proprioceptiv crește. De exemplu, poziția trunchiului, a capului și a gâtului,

caracterizată prin ridicarea bărbiei în sus, înclinarea capului, împingerea părții superioare a corpului înainte sau în lateral, apare adesea atunci când locul de muncă nu este organizat corect. La îndeplinirea atribuţiilor de serviciu într-o poziție incomodă cu senzație de disconfort, semnalele de la sistemul senzorial proprioceptiv crește, precum crește şi riscul de apariție a tulburărilor profesionale ale sistemului musculo-scheletic. Din cauza supraîncărcării sistemului senzorial vizual, încep să apară semne de: iritație, uscăciune și arsură în ochi, imagine încețoșată percepută, dureri de cap cauzate în mod colectiv de supraîncărcarea analizorului vizual. Starea locului de muncă al operatorului în faţa monitorului necesită o luare în considerare strictă a unghiului și a distanței de vizualizare a unui sau a mai multe monitoare. Unghiul de vizualizare se caracterizează prin gradul de înclinare în sus sau în jos de la o linie orizontală imaginară, care trece la nivelul ochilor operatorului și centrul întregii zone a monitorului sau monitoarelor, care are și un factor determinant: segmentul între ochii operatorului și monitor. Unghiul incorect duce la disconfort postural (la gât și umeri), iar distanța incorectă poate contribui la oboseala ochilor. Starea de repaus a ochilor și a mușchilor extraoculari se caracterizează prin poziția naturală a ochilor cu privirea îndreptată drept și în jos. Se spune că unghiul de vizualizare variază de la 15° la aproape 30°. Sarcina crescândă asupra analizorului vizual în timpul îndeplinirii atribuțiilor de serviciu determină o limitare semnificativă a mișcărilor ochilor în comparație cu intervalul disponibil inițial de aproximativ 60°. Pentru o vizualizare confortabilă a întregii zone a monitorului, acesta ar trebui să fie poziționat la aproximativ 15° sau puțin sub linia orizontală. Această poziționare a monitorului în raport cu capul și ochii operatorului creează o zonă de vizualizare preferabilă de 30° (+15° până la –15° față de linia vizuală normală) (Fig. A.2.61). Pentru operatorii care efectuează lucrări intense din punct de vedere vizual, privirea dincolo de linia orizontală este semnificativ obositoare. În timp ce privitul sub linia orizontală nu este la fel de obositor, permițând să se extindă zona vizuală percepută.

Identificarea semnelor timpurii de oboseală mintală, senzorială și fizică în timpul activităților educaționale, de muncă și de serviciu se poate face folosind metode de înregistrare a mișcărilor oculare („*eye tracking*”), ce oferă informații obiective despre gradul de focalizare a atenției, prezența motivației și interesului, precum și demonstrarea intereselor zonelor pe baza rezultatelor traiectoriei activității oculomotorii. Ca principală măsură de prevenire a oboselii mintale, în special a oboselii analizorului vizual, se propune echilibrarea stimulării/deprivării senzoriale, realizată pe baza unui program de recreere sau neuroreabilitare, care include oprirea utilizării luminii artificiale, televizorului, calculatoarelor și *gadget*-urilor în întuneric [446].

Implementarea cu succes a Programului este asigurată, de asemenea, şi de o serie de măsuri pentru prevenirea dezvoltării disfuncțiilor de conducere a măduvei spinării și a

sindroamelor dureroase, pentru a iniția și menține restructurarea compensatorie și pentru a identifica reacțiile la diverse influențe perturbatoare care vizează și formațiunile structurale ale coloanei vertebrale și ale măduvei spinării. De exemplu, s-a constatat o corelație între expunerea corpului la vibrații generale și apariția durerilor lombare. Incidența durerilor de această etiologie depinde de postura cea mai frecventă, de durata ședерii și de gradul de curbură a coloanei vertebrale în poziția șezândă. Examenul electromiografic (EMG) permite evidențierea semnelor de oboseală musculară, care se dezvoltă ca urmare a acțiunii vibrațiilor generale asupra corpului uman. După o anumită perioadă de expunere a corpului uman la ele, răspunsul mușchilor la sarcina fizică încetinește, slăbește și își pierde coordonarea coerentă. Programul de neuroprotecție ține cont de faptul, că sarcina acumulată în diferitele regiuni ale coloanei vertebrale crește odată cu vârsta. Acest lucru este deosebit de evident la nivelul segmentului lombar. De asemenea, pe parcursul activităţii zilnice crește dezechilibrul dintre intensitatea sarcinii, nivelul de adaptare și gradul de compensare și probabilitatea transformărilor degenerative distructive ale țesuturilor. Printre principalii factori, care provoacă modificări degenerative la nivelul articulațiilor coloanei vertebrale se numără: stilul de viață inactiv (sedentarism) și menținerea îndelungată a aceleiași posturi, conducerea îndelungată a unui vehicul, desfășurarea activității în poziție șezândă, lucrul cu dispozitive ce creează vibrații generale și locale, fumatul, ocupații plictisitoare, nemotivante și nesatisfăcătoare. Anumite măsuri sunt bazate pe exerciții proprioceptive şi au ca scop creșterea gradului de aprovizionare a discurilor intervertebrale datorită difuziei induse de creșterea cuplului motor (rotațional) în articulație. În alte observații experimentale s-a demonstrat că, atunci când se efectuează exerciții speciale pentru stratul profund al mușchilor spatelui, agentul de contrast injectat anterior în grosimea discului dispare mult mai repede decât în poziția sedentară a trunchiului, de exemplu, în poziția așezat. Astfel, o creștere a cuplului de rotație în articulație contribuie la o creștere a schimbului (intrare și ieșire) de material nutritiv în discurile intervertebrale şi are ca consecință, îmbunătățirea proceselor de reparare și recuperare a acestora. Este important faptul, că procesele de compensare și reparare în articulațiile intervertebrale sunt lente, țesutul discurilor intervertebrale nu este vascularizat, adică nu are vase proprii. Cu toate acestea, rezultatele obținute în urma aplicării unui program de exerciții proprioceptive în combinație cu o dietă adecvată sugerează ideea, că creșterea fluxului de impuls nervos ascendent indusă de exercițiile proprioceptive permite fortificarea capacităților de refacere și reparare a centrelor și a tracturilor nervoase de reglare descendente, precum și în aparatul articular-ligamentar-muscular. În regiunea lombosacrală au fost utilizați doi parametri morfometrici cantitativi importanți: unghiul lombosacral și linia de gravitație lombară. Rezultatele morfometric-radiografice au arătat o

deplasare a unghiului liniei de gravitație lombară la 63% dintre subiecţii care se adresează la medic. După cum se știe, acești doi indici pot fi utilizați cu succes și pentru a caracteriza factorii biomecanici asociați cu tulburări morfofuncționale în zona lombară. Acest lucru este foarte relevant şi poate dovedi, că un program de exerciții proprioceptive selectat individual poate fi utilizat pentru a schimba spre bine starea morfofuncțională a joncțiunii articulare atlanto-craniene. Aici se dezvoltă adesea sindromul durerii. Mai mult decât atât, rezultatele arată că 73 % (în grupul de vârstă mijlocie) au un grad crescut de lordoză cervicală. Unghiul care reflectă lordoza cervicală crește semnificativ în grupul de vârstă mijlocie în comparație cu adolescenții. Cu toate acestea, un program individual de exerciții proprioceptive face posibilă corectarea acestei stări nefavorabile a aparatului articular-ligamentos al coloanei cervicale. Rezultatele determinărilor morfometrice efectuate demonstrează, că modificările favorabile ale aparatului articular-ligamentar al coloanei vertebrale toracice sunt promovate de un curs de exerciţii proprioceptive. Acest lucru reiese din indicatorii unghiului, ce reflectă gradul de cifoză în regiunea toracică.

Factorii multimodali din mediu înconjurător au un puternic efect neuromodulator, potențial capabil să intensifice procesele compensatorii și reparatorii din țesuturi. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare ține cont, bineînțeles, de faptul că procesele de compensare și reparare în articulațiile intervertebrale sunt lente. Totuşi, un set de exerciții proprioceptive personalizate în cadrul programului de antrenament fizic combinat cu o dietă selectată, face posibilă modificarea semnificativă a stării morfofuncționale a aparatului articular și ligamentar al coloanei vertebrale în timpul formării și dezvoltării sale, precum și în timpul reabilitării sale în cazurile de tulburări existente, care sunt cel mai adesea o consecință a sarcinilor crescute pe fondul unui antrenament redus sau un rezultat al inițierii și genezei transformărilor atrofice în cartilaj, os sau țesut conjunctiv. Programul de neuroprotecție ține cont cu strictețe şi de faptul că atunci, când indivizii lucrează în industrie și îndeplinesc obligaţiuni de serviciu în laborator și birou, calitatea iluminării spațiului ambiant asigură un grad suficient de ridicat de vigilență și calm al angajaților. Calitatea iluminatului și natura acestuia (naturală sau artificială) sunt de o importanță capitală pentru prevenirea accidentelor și asigurarea productivității muncii. Expunerea la lumină determină o stare de veghe suficientă și reduce gradul de somnolență, mai ales când se lucrează în ture de noapte şi când există o probabilitate mai mare de a greși și de a reduce productivitatea. Creșterea gradului de iluminare artificială pe timp de noapte ajută la menținerea unei productivități suficiente. Radiația electromagnetică în intervalul de lungimi de undă de la 400 la aproximativ 750 nm este percepută de om ca lumină. Nivelul de iluminare afectează în general sistemul nervos central și, în special, modifică caracteristicile

electroencefalogramei (EEG). Din rezultatele studiilor electroencefalografice este clar că iluminatul intensiv prin aparatul senzorial visual afectează nivelul de vigilenţă al lucrătorilor și angajaților. Dimpotrivă, invers, pentru a asigura un somn reparator de înaltă calitate, este nevoie de întuneric și liniște completă, i.e. de privare senzorială profundă. Furnizarea de iluminare naturală suficientă, inclusiv în spațiile închise, ajută la eliminarea multor cauze ale oboselii și distresului mintal. Este normal să vorbim despre lipsa radiațiilor ultraviolete, dar și excesul acesteia este nociv. Iluminarea artificială cu niveluri mult crescute iarna și în timpul schimburilor de noapte poate compensa lipsa luminii naturale. Iluminatul artificial a încăperii este de obicei în intervalul de la 100 până la 500 lux și este determinată de cerințele standardelor de igienă. Astfel de recomandări sunt revizuite în mod constant și s-a ajuns la ideea de a crește nivelul de iluminare, de exemplu, în birou, la 700–800 lux. Datele din bibliografie confirmă, că sunt de preferat niveluri ridicate de iluminare electrică suplimentară (800 lux). Uneori, pâlpâirea luminii determină o creștere rapidă a oboselii mintale. Prin urmare, programul de neuroprotecție elimină apariția pâlpâirii fluxului de lumină pentru a preveni oboseala crescută a analizorului vizual. Pentru a reduce riscul de erori și afectări la locul de muncă, este necesară și o iluminare suficient de intensă. Există o tendință de reducere a numărului de accidente pe măsură ce calitatea luminii și nivelurile de iluminare se îmbunătățesc. Cu toate acestea, este de preferat să se asigure iluminarea necesară prin pătrunderea luminii naturale. Din punct de vedere tehnologic, este important să se asigure iluminarea uniformă a mediului și să se prevină pulsația (vibrația) fluxului luminos, mai ales dacă este obligatoriu să se recunoască cu precizie obiectele fizice în mișcare și, în special, părțile mașinilor de operare și aşa numitul efect stroboscopic.

Influxul senzorial asociat cu activitatea cotidiană poate provoca un grad de asimetrie interemisferică în electroencefalograma înregistrată în timpul somnului. Un anumit grad de asimetrie în timpul somnului la oameni poate fi rezultatul asimetriilor structurale și funcționale în chiar zonele creierului implicate în formarea activității bioelectrice, care se reflectă în electroencefalogramă. Talamusul, care modulează diverse funcții ale creierului, cum ar fi recepţionarea semnalelor senzoriale și motorii, provoacă manifestarea asimetriei în cortexul cerebral. Talamusul prezintă o puternică asimetrie neurochimică. S-a dovedit, că terminațiile axonale ale neuronilor *NE*-ergici sunt situate în talamus într-o manieră clar lateralizată, i.e. cu predominanţă uniemisferică.

Rezultatele spectrometriei puterii spectrale a ritmurilor alfa, beta, delta şi theta în înregistrările ECoG la animale sălbatice în cazul de fotostimulare presomn a depistat formarea asimetriei, manifestată în fusurile înregistrate în timpul somnului superficial şi somnului în stadiu de fusuri. Se presupune că această asimetrie este determinată într-o anumită măsură de

lateralizare a terminalelor nervoase *NE*-ergice în nucleii talamici. Este cunoscut faptul, că epicentrul generării fusurilor de somn este localizat în sistemul talamocortical, care include nucleii talamusului și centrii de procesare senzorială ai cortexului cerebral. Fluctuațiile într-un alt interval de frecvență în ECoG înregistrată în timpul somnului prezintă, de asemenea, asimetrie persistentă în emisfera dreaptă în timpul somnului non-REM și în emisfera stângă în timpul somnului REM. Aceste oscilații corespund benzii *delta/theta* înalte (0,5-4/4-8 Hz). În sprijinul acestui fapt, a fost identificată o predominanță orară a undelor *delta* în emisfera dreaptă în timpul somnului non-REM. Pe lângă descoperirea acestor asimetrii care apar în mod natural în ECoG în timpul somnului, au fost făcute încercări de a induce asimetrii interemisferice prin manipulare experimentală cu aplicarea stimulării senzoriale vizuale. Un model experimental care induce asimetria ECoG se poate baza pe stimularea senzorială unilaterală. O astfel de stimulare senzorială afost stimularea visuală şi stimularea sonoră cu puțin timp înainte de începerea somnului, precum şi în timpul somnului non-REM şi REM. Excitarea unilaterală a cortexului somatosenzorial stâng în timpul a 6 ore de veghe duce la o creștere mică, dar semnificativă, a gradului de asimetrie interemisferică în regiunea centrală pentru intervalele de frecvență de 0,75-4,5 Hz, care are loc în timpul primei ore de somn non-REM. În plus față de undele din gama *delta*, gama *alfa* și fusurile de somn reflectă, de asemenea, asimetrizmul, i.e. răspunsul regional al regiunilor superioare ale creierului la activarea intensă a anumitor căi senzoriale ascendente în timpul stării de veghe. Stimularea senzorială vizuală este, de asemenea, capabilă să inducă asimetrie interemisferică, și anume în timpul somnului. În investigaţiile altor autori la indivizi a fost demonstrat că expunerea la lumină strălucitoare multicoloră (> 1000 lux) seara duce la suprimarea activității *delta* (undelor lente) în EEG în episodul de somn ulterior și, uneori, provoacă o creștere a perioadei de latență pentru a adormi. Astfel de efecte ale luminii depind de lungimea de undă și citoarhitectonica scoarţei cerebrale. După unii autori, lumina cu lungime de undă scurtă de 460 nm (lumină albastră) este deosebit de eficientă în suprimarea activității *delta* în electroencefalograma din zonele occipitale ale cortexului cerebral [272].

Programul se mai bazează pe asigurarea unui somn reparator în timp util și productiv după o activitate zilnică la serviciu și acasă. O problemă comună în funcționarea mecanismelor de declanşare și menținere a ciclurilor de somn este adormirea și trezirea bruscă, care întrerupe ciclul, împiedică trecerea de la somnul non-REM la somnul REM și finalizarea ciclului întreg. Structura somnului se caracterizează prin fragmentarea acestuia. Excitarea crescută și starea de veghe în timpul somnului de recreere se poate datora activității crescute a sistemului de neurotransmițători *NE*-ergici. Eliberarea de NE în terminalele nervoase *NE*-ergice induce un efect de excitare care împiedică somnul normal. Cu toate acestea, o scădere a eliberării NE în

anumite zone ale creierului determină o scădere a gradului de excitare și concentrare în perioada de veghe activă pentru atingerea anumitor obiective de muncă în diferite condiții de stare mintală, inclusiv depresie și tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD*). Afecțiunea este agravată de pierderea vigilenței după somn, deteriorarea memoriei de lucru și formarea depresiei. De aceea, pentru ameliorarea acestor afecţiuni, se recomanda consolidarea activităţii sistemelor neurotransmiţătoare *NE*-ergice şi *DA*-ergice pentru a restabili nivelul normal de activitate al acestor sisteme cerebrale neuromodulante. Programul de neuroprotecție presupune prevenirea unei creșteri semnificative a activității sistemului neurotransmițător *NE*-ergic, precum şi sistemului *ACh*-ergic, care au efect potenţial de trezire și devine inconfortabil, în asociere cu o modificare caracteristică a reacțiilor mintale și fizice, senzații de neliniște, anxietate, reflex crescut de tresărire, nervozitate, frica de locuri aglomerate şi spaţii limitate, deteriorare a concentrării, manifestări ale somnului agitat, anxietate crescută. Schimbările în starea mintală şi fizică pot include următoarele semne: oboseală, tensiune și spasme musculare, iritabilitate și un sentiment de dezamăgire.

Rezultatele obținute demonstrează, că frecvența relativă a episoadelor de ritmuri *alfa* crește pe măsură ce subiectul se calmează și se relaxează, așa cum şi era de aşteptat. S-a constatat, că episoadele ritmului *alfa* la începutul înregistrării polisomnogramei, i.e. când animalul nu a trecut încă la o stare de veghe suficient de liniștită, acestea se găsesc dispersate în toate derivațiile cu predominanță în lobii frontali (Fig. A.2.62 A). Mai apoi, pe măsura calmării cu ochii închiși ei se răspândesc în lobii parietali și occipital, cu predominarea clară în regiunea occipitală (Fig. A.2.62 B). A fost evaluată severitatea și puterea spectrală a ritmului *alfa* în zonele occipitale din fondul inițial și înregistrările ulterioare ECoG. După cum a arătat analiză spectrală și anumite calcule, predominanța ritmului *alfa* în zona occipitală a variat semnificativ atât în ceea ce privește frecvența relativă a episoadelor, cât și în amplitudine, în funcție de durata înregistrării şi de activitatea zilnică precedentă – obişnuită sau asociată cu stimulări sensoriale vizuale şi sonore, ce provoacă suprasolicitare şi obeseală generală. În medie, indicii de ritm *alfa* au diminuat în înregistrările polisomnografice cu 18% ($P<0,05$). După o activitate zilnică asociată cu fotostimulări şi stimulări sonore prezența ritmului *alfa* în regiunea occipitală a fost semnificativ redusă în perioada de repaus (stare de veghe liniștită) cu ochii închiși (Fig. A.2.62C). Este importantă detecţia unui dezechilibru semnificativ sau o predominanță a asimetriei în lobii frontali în ceea ce privește puterea spectrală a ritmului *alfa*. Deplasarea acestei predominanțe a asimetriei are loc, în special în zona cortexului prefrontal (PFC). Aici coeficientul de corelație ($r$) a oscilațiilor este mai des scăzut (în medie $r$ de la 0,068 până la 0,003, $P<0,05$).

Pentru o comparație demonstrativă a gradului de trezire și a calității somnului în general, hipnograma este destul de eficientă. Factorii mediului înconjurător vizuali (fotostimulare) şi sonori (zgomot amenințător) au influențat semnificativ în funcţie de volumul sau intensitatea severității emoțiilor negative suportate. Această stare emoţională este asociată cu reducerea reprezentării episoadelor de ritm *alfa* cu 45,3% ($P<0,05$) în comparație cu perioada precedentă fără stimuli vizuali și sonori. Mai mult decât atât, gradul de desincronizare a ritmului *delta*, i.e. reducerea amplitudinii medii a oscilațiilor din ECoG, în momentul treziri din somnul non-REM bilateral a fost cu 21,2% ($P<0,05$) mai exprimată la animalele stimulate, decât în perioda precedentă fără stimulare senzorială bimodală. Datele obținute indică faptul, că condițiile de mediu asociate cu stimulare senzorială în industria textilă au un efect caracteristic asupra stării de sănătate și calității somnului, în special asupra nivelului de trezire din somn și a gradului de fragmentare a acestuia. Datele polisomnogramei indică o posibilă creștere a gradului de anxietate în conformitate cu sporirea asimetriei ritmului *alfa* în aria lobului prefrontal, cu dificultăţi în procesul de a adormi (latență crescută) şi menţinerea ciclicităţii somnului. Este evident, că condițiile de mediu asociate cu expunere crescută la stimulare visuală şi sonoră modifică semnificativ calitatea somnului, nivelul de trezire și gradul de fragmentare a somnului. Se presupune, că activitatea zilnică are un impact semnificativ asupra arhitecturii somnului ulterior şi a gradului de fragmentare a lui. Aceste consecințe cu impact al condițiilor de activitate cotidiană au fost prezentate şi în alte lucrări științifice [410, 414].

Aşadar, decursul fiziologic normal al ciclului somn-veghe este perturbat în mod semnificativ în caz de stimulare senzorială multimodală excesivă şi este acociat de un anumit grad de anxietate, trezire din somn și fragmentare a lui. De remarcat, că reducerea puterii spectrale a ritmului *alfa* este evidentă în cortexul prefrontal din emisfera dreaptă. Puterea spectrală a ritmului *beta* pare să fie crescută în prima și a doua derivație din regiunea occipitală comparativ cu alte zone, atingând valori de 4,4 $\mu V^2$ ($P<0,05$).

Rezultatele unui studiu efectuat la persoane expuse stimulării senzoriale (auditive și vizuale) în decursul operațiunilor de lucru în spații industriale cu poluare sonoră au manifestat modificări caracteristice ale electroencefalogramelor [411, 475, 485].

Mai mult decât atât, în stare de veghe după o perioadă de somn perturbat de stimuli senzoriali este detectată o activare clară a oscilațiilor benzii *beta* la începutul periodei de activitate zilnică (7:00). Spre sfârșitul perioadei diurne (21:00) se observă o reprezentare difuză a puterii spectrale inferioare a benzii *beta* (zona "*albastră*") în zonele frontale și centrale ale cortexului.

Activitatea diurnă asociată cu stimularea senzorială multimodală în timpul perioadei de veghe este, de asemenea, însoțită de un recul ("*rebound*") al ritmului *theta* în somnul ulterior observat în zonele laterale ale ariei centrale a cortexului din emisfera stângă comparativ cu emisfera dreaptă (Fig. A.2.63 şi Fig. A.2.63). Datele arată, că stimularea vizuală, în special prin aplicarea iluminatului artificial determină formarea asimetriei, atât interemisferice, cât și regionale (Fig. A.2.63 şi Fig. A.2.66).

În general, în determinarea limitelor eforturilor senzoriale și motorii se disting modificări adaptative și dezadaptative ca răspuns la factorii activității zilnice. Într-adevăr, limitele de adaptare pot fi detectate şi măsurate obiectiv, folosind intervalometriea sau tehnici de variabilitate a ritmului cardiac (*HRV*) conform lui R.M. Baevski [463]. Monitorizarea polisomnografică este și mai informativă, permiţând o evaluare obiectivă a nivelului de funcţionalitate şi adaptabilitate al unui individ. Adăugarea de înregistrare a fluctuațiilor activității bioelectrice a mușchilor oculomotori (*electrooculografie, EOG*), electromiografie (*EMG*) a mușchilor cervicali, a mușchilor pectorali și a cavității abdominale, precum și un detector de flux de aer nazal, cu măsurarea saturației de oxigen din sânge ($SpO_2$) și sunet de sforăit la examenul complex poligrafic, permit efectuarea polisomnografiei. În Programul de neuroprotecţie şî neuroreabilitare polisomnografia realizează o determinare și o analiză obiectivă a mai multor indicatori fiziologici și neurofiziologici în dinamica ciclului veghe-somn. O astfel de monitorizare permite înregistrarea debutul manifestărilor precoce ale dezadaptării și tulburărilor de somn. Apariția primelor semne de restructurări dezadaptative poate fi un semnal alarmant, el necesitând ajustări ale echilibrului dintre muncă și recreere, regimul antrenamentului sportiv, antrenamentului militar, precum și luarea de măsuri pentru îmbunătățirea eficienței recuperării și reabilitării sistemelor supuse la suprasolicitare adaptativă sau supraantrenament. Aşadar, indivizii expuși la efectele extreme ale condițiilor de muncă, sportului sau pregătirii militare ar trebui să fie examinați sistematic folosind tehnologii specializate pentru a evalua în mod obiectiv nivelul de adaptare, rezistența la stresare și manifestările de dezadaptare posibilă.

Pe baza unor studii epidemiologice și experimentale, noi am prezentat recomandări pentru a preveni impactul muncii de noapte și al turelor de 24 ore asupra riscului de cancer mamar [32]. Sincronizarea ritmului ceasului circadian periferic intern (celular și tisular) şi cel nictemerial (adică, ciclul de 24 ore) se realizează prin stimulare cu semnale fotonice. Perturbarea cronică a ritmurilor are un efect cumulativ, astfel că încercările de a determina perioada critică a muncii în ture de noapte, care detectează o creștere clară a riscului de degenerare a țesutului neoplazic, au arătat că această perioadă este de 20 ani. Rămâne neclar dacă există un grad moderat de risc, care de fapt a crescut în perioadele mai scurte de activitate totală în ture de

noapte și serviciu non-stop. În consecință, una dintre viitoarele recomandări preventive pentru muncitorii de noapte și angajații aflați în serviciu non-stop poate fi limitarea duratei totale a muncii în timpul orelor nocturne și trecerea la ture de zi. Perturbarea modelului circadian al secreției de melatonină poate fi redusă prin limitarea numărului de ture de noapte consecutive. Femeile cu cancer mamar în anamneză sau prezent trebuie să treacă la un regim de lucru de zi ca urmare a dovezilor creșterii accelerate a tumorii prin suprimarea secreției de melatonină. Lumina pală cu o intensitate scăzută pe timp de noapte reduce efectul asupra secreției de melatonină, dar este necesară o înțelegere şi o cercetare suplimentară a acestui mecanism înainte de a se putea face recomandări finale. Întunericul natural oferă un semnal circadian anticancer puternic al melatoninei celulelor canceroase prezente și, de asemenea, ajută la protejarea celulelor normale contra procesului carcinogenos. Pe de altă parte, *screening*-ul mamografic precoce pentru anagajate este discutabil din cauza unor neclarităţi în aceste mecanisme biologice complexe şi încă neelucidate până la capăt. Efectele preventive ale suplimentelor cu melatonină asupra riscului de cancer de sân nu sunt documentate clar, dar pot fi promițătoare. Cu toate acestea, pentru ca utilizarea melatoninei să fie utilă, este necesar să se dovedească absența efectelor secundare chiar și după un tratament pe termen lung.

Pentru a oferi recomandări valide, bazate pe dovezi, în prevenirea bolilor asociate cu munca nocturnă, sunt necesare studii la scară largă asupra tipurilor de iluminare şi efectul lor asupra ritmurilor circadiene în condițiile din viața cotidiană şi activitatea ocupaţională. În primul rând, pentru o reglare foarte precisă a acestui ceas biologic intern, este necesară sincronizarea modului de somn-veghe, post-alimentaţie cu *zeitgeber*-uri externi, semnalând alternanţa zilei și a nopții. Efectele benefice ale unui program de reabilitare pot fi monitorizate obiectiv prin determinarea gradului de migrare a celulelor canceroase din ţesutul mamar spre ganglionii limfatici, semn al progresiei cancerului. Luăm în considerare, că gradul progresării carcinogenezei și metastazelor este influențat de desincronizarea internă a ritmurilor și de răspunsul la stresare continuă, indus de perturbații ale fluxurilor de fotoni [321]. Asociată cu aceste mecanisme, activarea sistemului nervos autonom simpatic și eliberarea de NE în terminale a dovedit că se recrutează limfociţi din ganglionii limfatici pentru a spori funcțiile de protecție imunitare. Acțiunea NE stimulează invazia celulelor canceroase și deschide căi pentru matastazierea organelor [397]. Expunerea la lumină artificială în faza nocturnă declanșează mecanisme de răspuns la stres indus de axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală și de sistemul simpatoadrenal pe fondalul secreției crescute de hormoni stresogeni: hidrocortizon, epinefrină și norepinefrină. Asigurarea unui spaţiu ambiental cu acces la lumină naturală în timpul zilei și prezenţa unui peisaj confortabil permite compensarea stresului cronic cumulativ. Dezvoltarea de

noi strategii adjuvante și tratamente mai eficiente pentru cancerul țesuturilor glandulare dependente de hormoni ar trebui să includă reducerea la minimum a izolării corpului uman într-un mediu cu iluminare artificială de 24 ore, crearea unui anturaj de design artificial, precum și de sunet, aer și confort [297].

Spectrul albastru suprimă melatonina în dependenţă de intensitatea luminii, în acelaşi timp, el provoacă şi alte răspunsuri fiziologice. Expunerea temporară la lumina policromatică sau albastră a fost folosită atât pentru a accelera, cât și pentru a reţine faza circadiană la om. Expunerea cronică la lumină pe timp de noapte schimbă faza circadiană cu întârziere, reducând intensitatea de sinteză a melatoninei [59]. Aceasta demostrează clar, că munca în ture sau expunerea prelungită la lumină artificială nocturnă duce la perturbarea ritmurilor circadiene.

Dacă presupunem, că munca nocturnă contribuie cu adevărat la apariția cancerului mamar și ținând cont de prevalența ridicată a ei și a serviciului non-stop, atunci elaborarea și fundamentarea recomandărilor pentru programele de prevenire și reabilitare devin o prioritate importantă a cercetării și inovării moderne.

În timp ce s-au efectuat măsurări cu dovezi ale unui risc crescut de cancer de sân din cauza muncii în ture de noapte și de 24 ore, a devenit clar, că eforturile de prevenire ar trebui să țină cont și de alte riscuri de sănătate cunoscute și suspectate. Aceste riscuri includ tulburările de somn, accidentele la locul de muncă, sindromul metabolic și bolile cardiovasculare. Se presupune, că perioada critică în timpul turelor de noapte este de la miezul nopții până la ora 05:00, când efectele nocive ale tulburărilor de ritm circadian cresc odată cu riscul de carcinogeneză în țesutul mamar. Cu toate acestea, efectul poate varia semnificativ în funcție de *Cronotipul individual*: timpuriu sau tardiv. De exemplu, conform observațiilor, categoria subiecților cu cronotip tardiv preferă să se culce la numai 2 ore după terminarea turei de noapte [161].

Într-un program de recuperare poate fi aplicată fotostimularea bazată pe iluminarea artificială în gama albastru pal al spectrului de lumină, care sunt eficiente pentru ameliorarea stărilor depresive cu caracter sezonier. În plus, o astfel de iluminare poate fi utilizată și pentru a calibra în mod specific stimulatorul cardiac circadian central, ceea ce ajută la resetarea ceasului circadian endogen pentru a funcționa în conformitate cu noul ritm defazat. De exemplu, pentru a atinge acest obiectiv într-un "Mediu izolat", fără un ciclu evident de 24 ore zi-noapte la bordul Stației Spațiale Internaționale, astronauții sunt expuși la un sistem special de iluminare [73]. Sesiunile de fotostimulare, care utilizează gama albastră strălucitoare a spectrului de lumină vizibilă sunt eficiente în corecția neuropsihică după zborurile aeriene de durată către zone ale Pământului cu diferite fuse orare [379]. Procedurile de fotostimulare, datorită efectelor vizate

asupra expresiei genelor de ceas și modificărilor post-translaționale cu diferite localizări, modifică activitatea căilor antitumorale strâns dependente de proteinele ceasului biologic [450].

Conceptul de „*Mediu promovator de funcţionalitate*” în condițiile actuale pare a fi extrem de atractiv și conține un potențial enorm nu doar pentru Sănătatea Publică, Programe de Prevenţie și Recuperare, ci și pentru îmbunătățirea ecosistemelor, a mediului rural și urban, a biodiversității și a dezvoltării durabile. Utilizarea radioterapiei în combatera cancerului și dovezile fundamentale ale relației strânse dintre mecanismele complexe de reglare a ritmurilor circadiene endogene au pus baza dezvoltării domeniului Cronoradiobiologiei. Această nouă ştiinţă studiază mecanismele de interacțiune a sistemului circadian intrinsec cu celulele și țesuturile expuse la iradieri, cu scopul de a îmbunătăți efectele curative ale radioterapiei [313]. Într-adevăr, o înțelegere aprofundată a mecanismelor de coordonare a ritmurilor circadiene, a tulburărilor acestora și a efectelor ulterioare asupra răspunsului celulelor și țesuturilor ar trebui să amelioreze efectele nocive a radioterapiei și, implicit, să restabilească starea de sănătate a pacienților. Nu mai puţin importantă este aplicarea metodelor de restabilire a ritmului circadian la nivelul de reglare a expresiei genelor de ceas biologic, ceea ce va permite implementarea algoritmului “*4P*”: “*Predicţie*”, “*Prevenţie*”, “*Personalizare*” şi “*Participare*”. Acest algoritm include mai multe subcomponente care au un impact direct asupra funcţionării organelor vitale. Este semnificativ faptul, că activitatea bioelectrică înregistrată a centrilor nervoși superiori de control poate fi corelată cu intensitatea activității fizice. Mai mult, chiar oscilațiile activității bioelectrice a creierului, cauzate de activitatea fizică, sunt asociate cu modificări ale stării emoționale, a capacității de a percepe și de a înțelege informațiile primite. Indicii EEG reflectă în mod obiectiv schimbările stării emoționale și abilitățile de activitate reflexă senzorială și motorie ca răspuns la eforturi. Schimbările în activitatea creierului pot fi, de asemenea, secundare, cauzate de modificări metabolice datorate așa-numitei „oboseli centrale” în timpul antrenamentului fizic de durată crescută. S-a demonstrat, că activitatea bioelectrică în lobii frontali ai cortexului cerebral este asociată cu stările emoționale și cu capacitatea de percepţie în timpul expunerii acute (pe termen scurt) la antrenament fizic.

Rezultatele obţinute au manifestat, că modificările activităţii cotidiene prin stimulare senzorială multimodală atât pe parcursul stării de veghe, cât şi stării de somn, afectează în mod voluntar arhitectura somnului ulterior și activitatea bioelectrică *delta*, *theta* și *beta,* ceea ce explică mai bine modul în care diferitele influențe experimentale (divertisment, oboseală sau suplimente nutritive etc.) afectează activitatea creierului în timpul efortului. Activitatea EEG crește pentru întregul spectru de frecvențe analizate (*beta1*; *beta2*; *alfa1*; *alfa2* și *theta*) la sarcini

care sunt aproape de intensitate maximă. EEG se modifică în următoarele derivații: F3, F4, C3, C4, O3 și O4. Interesant este că puterea ritmului *alfa* în ECoG scade după stimulări senzoriale.

În lucrările altor autori în experimente, la efectuarea antrenamentului fizic aerob fără manifestări de acumulare de lactat în sânge, se constată o creștere a puterii *theta*; ritmurilor *delta* și *alfa1*. O intensitate mare de antrenament pe fondul creșterii nivelului de lactat din sânge, arată o scădere semnificativă a puterii *beta1*; *beta2*; ritmul *alfa1*. Reacțiile EEG contradictorii detectate la antrenamentul fizic pot fi cauzate de momentul înregistrării EEG (în timpul, imediat după antrenament sau în perioada post-exercițiu), precum și de intensitatea antrenamentului fizic (maxim, submaximal, mediu, sub mediu). Este necesară o diferențiere clară a modificărilor EEG în antrenamentul acut (pe termen scurt) de schimbările EEG în antrenamentul cronic (pe termen lung). Este necesar să se stabilească dependența oscilaţiilor EEG de durata exercițiilor. Puterea spectrală a frecvenţelor *alfa1*; *alfa2*; *beta1* și *beta2* cresc predominant în timpul exercițiilor fizice. Puterea ritmului *theta* este mai pronunțată la sarcini de lucru reduse. O creștere a activității EEG în timpul efortului are loc în toate derivațiile, ceea ce poate indica faptul, că schimbările EEG detectate se datorează modificărilor fiziologice periferice. Puterea spectrală a ritmurilor *theta* și *alfa* crește, iar activitatea beta scade la indivizi în dinamica creșterii activității fizice. Activitatea centrilor superiori de control ai creierului crește în timpul antrenamentului fizic, aceasta manifestându-se ca o scădere a puterii ritmului *alfa* și o creștere a puterii ritmului *beta*. Cartografierea proiecțiilor activității bioelectrice în centrele emisferelor cerebrale de pe suprafața craniului a făcut posibilă dezvăluirea efectului antidepresiv al antrenamentului aerobic. Efortul aerob menținut o perioadă relativ lungă de timp cu o intensitate corespunzătoare 65-75% $VO_2$max determină un efect de trezire în cortexul frontal – o zonă care asigură reglarea comportamentului. O creștere a activității *alfa1* (7,5-10,0 Hz) este observată imediat după încheierea sesiunii de antrenament fizic. Această putere crescută a benzii *alfa1* este limitată în circumvoluția unifrontală din emisfera stângă (câmpul Brodmann 8) [140, 202, 239, 283]. Acest fapt indică schimbări în procesele de formare a emoțiilor. Activitatea bioelectrică în zona cortexului prefrontal este cunoscută a fi asociată cu activitatea cognitivă și emoțională și este, de asemenea, capabilă să crească activitatea centrilor motori de control ai creierului. Antrenamentul intens aerobic şi anaerobic din punct de vedere comportamental și emoțional se manifestă ca o înseminare a conștiinței, o scădere a sentimentului de frică, anxietate, nesiguranță și depresie, care este de obicei evidentă din rezultatele chestionarului [57]. Este dificil să se efectueze studii hemodinamice și neuroimagistice (tomografice) în timpul și imediat după o sesiune de antrenament. Electroencefalografia în astfel de situații este cea mai preferată metodă de cercetare. Pentru o evaluare obiectivă calitativă și cantitativă a reacțiilor adaptative și

dezadaptative ale corpului, EEG trebuie combinată cu testarea variabilității ritmului cardiac. Gama de frecvență înaltă (HF) este recunoscută pe tot parcursul exercițiului, reflectând variabilitatea ritmului cardiac la efort maxim. Intervalul de frecvență joasă (LF) nu se modifică cu antrenament de intensitate scăzută și crește la o putere spectrală semnificativă în timpul antrenamentului de intensitate medie-înaltă pe fondul activității simpatice crescute. Există dovezi că intervalul LF este influențat de poziția corpului în timpul efortului, deoarece puterea spectrală LF crește la intensitate medie-înaltă în poziția dorsală. Această diferență în puterea benzii LF în pozițiile culcat și șezând se poate datora includerii diferitelor grupuri de mușchi scheletici [388]. Modularea intervalului HF a variabilității ritmului cardiac este cauzată de o creștere a intensității respirației în timpul antrenamentului fizic aerob prin acțiune mecanică directă. Reducerea puterii LF la sarcină medie-mare este asigurată și de modificările mecanismului de reglare a tensiunii arteriale în dinamica antrenamentului fizic. Analiza variabilității ritmului cardiac (HRV) a relevat, că starea de repaus după finalizarea unei sesiuni de antrenament fizic crește semnificativ severitatea componentei de înaltă frecvență (HF), care servește ca indicator al activării parasimpaticului, adică a influenței vagale. Datele de monitorizare HRV indică faptul, că raportul benzilor LF/HF, de exemplu, echilibrul influenţelor simpatico-parasimpatice este deplasat spre predominanta parasimpatică.

Monitorizarea în timp util bazată pe metode electrofiziologice face posibilă urmărirea relației dintre severitatea anxietății și posibila depresie cu oscilații caracteristice ale indicatorilor electroencefalografici, electrocardiografici și electrogastroenterografici. În 73% din cazuri ele indică o creștere a frecvenței stărilor de anxietate şi gradul de asimetrie în ritmul *alfa* care crește în lobii frontali ai cortexului cerebral (o scădere a corelației interemisferice încrucișate la r = 0,0350-0,0278). De asemenea, la subiecții care acuză stări de anxietate frecvente, se constată o reducere a puterii spectrale a ritmului theta în zonele parietale și parietale centrale ale cortexului la valori de 0,217-0,198 $\mu V^2$ (-17,3%) în comparaţie cu subiecți care au manifestat mai rar anxietate [353, 375, 413].

Analiza spectrală a HRV arată, că la persoanele cu o frecvență crescută a stărilor de anxietate, puterea componentei LF crește (63,4 ± 5,8) în comparație cu cazurile rare de stări de anxietate [140].

Rezultatele testelor electrofiziologice combinate indică necesitatea urgentă a unei monitorizări obiective cuprinzătoare a stării funcționale a centrelor de control ale sistemului nervos central și autonom în dinamica antrenamentului de forță aerobă și anaerobă. Monitorizarea integrată oferă o abordare sistemică a studiului mecanismelor fine de control,

coordonare și echilibrare a transformărilor adaptative și dezadaptative induse de antrenamentul fizic aero- și anaerobic.

Rezultatele analizei spectrale a înregistrărilor polisomnografice după privarea somnului nonREM prin aplicarea semnalelor sonore duce la sporirea gradului de asimetrie intra- şi interemisferică în intervalele ritmului *beta* (15-30 Hz) și ritmului theta (4-8 Hz). Aceasta înseamnă, că modificările puterii spectrale a ritmului *beta* și ritmului *theta* în timp în diferite derivații de la suprafața capului nu sunt coerente. Asimetria interemisferică se manifestă şi în stăre de veghe liniștită și somnolență sau de somn superficial (stadiul I). Cel mai pronunțat grad de asimetrie de ordinul 7,23-8,1% apare în mod specific în lobii frontali și parietali. Mai mult decât atât, în lobii frontali, asimetria este evidentă în intervalul de ritm *alfa* (8-14 Hz) (Fig. A.2.63 stânga), în timp ce, în lobii parietali, oscilațiile în intervalul de ritm *theta* sunt asimetrice. Predominanța puterii spectrale are loc în emisfera stângă (Fig. A.2.63 dreapta). În ECoG într-o stare de somnolență sau într-o stare de somn superficial există o scădere a numărului relativ de fusuri comparativ cu înregistrările de fond anterioare. Mai mult, chiar pe măsură ce animalul devine mai calm, dar tot în stare de somnolență, se așteaptă o reprezentare ridicată a episoadelor de ritm *theta* în cortexul medial, adică în regiunea lobilor parietali. Cu toate acestea, în perioada somnului după privarea somnului nonREM în zona lobilor parietali apariţia şi durata relativă, precum și puterea spectrală a episoadelor de ritmul *theta* creşte de la 9% până la 22% ($P<0,05$) (Fig. A.2.66 şi Fig. A.2.67).

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare prevede, în general, *screening*-ul stării funcționale în timpul ciclului somn-veghe, care vizează în mod specific o analiză cuprinzătoare a somnului reparator după o perioadă de veghe și diagnosticarea precoce a tulburărilor de somn. A fost posibil de îndeplinit acest studiu la animalele experimentale, la oameni, însă în condițiile noastre, este încă dificil de implementat din punct de vedere tehnic, ceea ce impune o urgentare a unor astfel de cercetări în diagnosticarea precoce a eventualelor tulburări în faza lor inițială.

Aplicarea Programului de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare depinde de manifestările asimetriei interemisferice sau intraemisferice, care reflectă relațiile cauză-efect în formarea asimetriei la nivelul părților superioare ale sistemului nervos central. Se propune ideea că evaluarea gradului de asimetrie în diferite game de frecvență, în special în domeniul ritmului *theta*, este foarte indicativă, deoarece o scădere a frecvenței de apariție și a puterii spectrale a ritmului *theta* în regiuni ale cortexului cerebral indică iniţierea oboselii mintale şi fizice. Aceste semne nu sunt doar precoce, dar important e că ele reflectă în mod obiectiv procesele profunde în principalii centri regulatori localizați în zonele cortexului cerebral. Aceste modificări nu sunt vizibile cu ochiul liber, ci sunt detectate doar printr-o analiză adecvată.

Modelul animal, care prezintă evolutiv un grad ridicat de adaptare la condițiile de mediu în care sunt impuși să folosească apneea și capacitatea de a-și monitoriza senzorial mediul în timpul somnului, are un potențial mare. În timp ce sindromul „*Apneei obstructive de somn*" este extrem de frecvent la om, reducând productivitatea muncii și ducând la creșterea morbidităţii și a mortalităţii. Cel mai frecvent acest sindrom asociat de trezire are loc tocmai în faza somnului paradoxal (somnului REM). Somnul REM este adesea însoțit de visuri și de experiența unor emoții violente. Este semnificativ faptul, că în timpul somnului REM are loc o „*Furtună vegetativă*", care se caracterizează prin creșterea respirației (hiperventilaţie) și a ritmului cardiac. În acest caz, respirația și bătăile inimii sunt dezordonate, neregulate și intermitente. Motivele formării sau exacerbarii apneei obstructive în somn nu constă numai în efectul vibrațiilor, ci și în influența întregului complex de factori de risc: poluare sonoră, mediul poluant, munca în ture de noapte, iluminatul intens în timpul transportului pe timp de noapte etc. Raportul EEG *theta/beta* reflectă incapacitatea relativă de a se adapta la astfel de inversări, mai degrabă decât sensibilitatea la recompensă. Creșterea activității *theta* spontane ar reflecta o stare de recompensă, chiar și în absența unor indicii discrete cu magnitudinea recompensei primite. Ca atare, ea poate reflecta o dorință persistentă relativ sporită de a obține recompensă, chiar și în absența stimulilor din mediu ambiant care semnalează posibilitatea unei eventuale recompense. Baza conceptuală este că ritmul *theta* este condus parțial de semnale subcorticale, în timp ce ritmul *beta* reprezintă activitatea corticală endogenă. Raportul EEG *theta/beta* reflectă inversarea semnalelor de reglare corticale în raport cu activitatea reglată subcorticală. Având în vedere, că activitatea *theta* spontană reflectă anticiparea recompensei, ritmul *beta* spontan poate reprezenta un semnal de suprimare a structurilor subcorticale, care conduc activitatea *theta*. Distribuția topografică a puterii spectrale *theta* (în centru) și a puterii *beta* (dreapta). În schimb, benzile de putere spectrale *theta* și *beta* (precum și raportul EEG *theta/beta*) au arătat un maxim frontal atunci când activitatea sistemului de recompensă este stimulată. De exemplu, recompensa muzicală poate fi definită ca un răspuns plăcut (hedonic) și motivațional la muzică asociat cu activitatea circuitelor de recompense DA-ergice din creier [154]. Activitatea EEG ritmul *theta*, generat în regiunea medială-anterioră, este asociat cu activitatea în cortexul cingulat anterior [368]. Activitatea *theta* a fost evaluată în primul rând ca răspuns la stimuli care induc conflicte sau incertitudine. Activitatea endogenă *theta* este spontană și se crede că este generată în straturi mai superficiale care recepţionează, de asemenea, recompensă și pedeapsă de la structurile subcorticale.

Ipoteza noastră afirmă, că o interacțiune socială mai mică în perioadele critice de dezvoltare duce la o specializare neuronală anormală, care poate afecta dezvoltarea cognitivă și

poate duce la mai puține interacțiuni sociale în timp [391]. Anticiparea *feedback*-ului este asociată cu suprimarea activității în intervalul *alfa* (8-12 Hz). Decenii de cercetare s-au concentrat asupra asimetriilor în activitatea EEG între emisfera dreaptă și stângă (în special activitatea crescută în emisfera stângă față de emisfera dreaptă) pentru a indica sensibilitatea la recompensă și motivația de abordare. Cu mai bine de două decenii în urmă, cercetătorii au găsit dovezi, că suprimarea ritmului *alfa* cu dominanta stângă are loc mai puternic în așteptarea recompensei. În schimb, suprimarea ritmului *alfa* a dominanței mușchilor drepti a fost observată în timpul anticipării pedepsei în comparație cu testele de recompensă. Autorii au sugerat, că suprimarea alfa dominantă stângă este un marker precis al motivației de abordare [39]. Au fost efectuate mai puține studii asupra oscilațiilor neuronale asociate cu procesarea recompensei, dar cercetările existente indică o activitate crescută a benzii *theta* (4–8 Hz) ca indicator probabil pentru a reflecta procesarea recompensei. Puterea spectrală *beta* frontală crescută este, de asemenea, indusă de stimuli neașteptați de *feedback* ai recompensei [122]. Activitatea *beta* legată de recompensă în EEG servește la integrarea sistemelor atenționale și emoționale implicate în procesarea noutății și a recompensei, iar oscilațiile *beta* joacă un rol în sincronizarea activității neuronale. Creșterea puterii benzii de frecvență *beta* în urma recompensei reflectă activarea crescută a ansamblurilor neuronale legate de sarcini. Scăderea puterii *alfa* în timp reprezintă o creștere a atenției spațiale, ceea ce este în concordanță cu studiile electrofiziologice care a arată, că o activitate mai mare a benzii *alfa* este asociată cu suprimarea procesării senzoriale [202, 239, 283, 413]. Fluctuațiile puterii spectrale *alfa* pot reprezenta eșantionarea periodică a atenției față de mediu [392].

Multe dovezi au documentat relația dintre activitatea EEG *alfa* (oscilații în intervalul 8-12 Hz) și atenție: puterea *alfa* variază, de obicei, invers cu focalizarea atenției, scăzând într-o manieră concentrată topografic la concentrarea atanţiei. O scădere a puterii spectrale a ritmului *alfa* este detectată atunci când atenția este concentrată asupra imaginilor vizuale și departe de alte modalități senzoriale. O scădere a activității *alfa* în perioada anterioară apariției unui stimul din mediu ambiant este asociată cu recunoașterea îmbunătățită a stimulilor luminii intermitent scurt. Influența motivațională a recompensei se reflectă în scăderea puterii *alfa* în perioada înainte de debutul stimulului. Markerii neuronali EEG ai stării de atenție și motivație pot fi suficient de clari și credibili pentru a servi drept markeri utili ai stării utilizatorului într-o interfață operațională creier-calculator.

Neuromodularea prin recompensă se manifestă, de exemplu, prin reducerea timpului de reacție și creșterea preciziei mișcărilor oculomotorii și de atingere [93, 166, 394], precum și în dobândirea și manifestarea deprinderilor motorii complexe [103]. Efectul recompensei asupra

performanței motorii este susținut în continuare de studiile care arată modularea recompensei în semnalele neuronale responsabile de controlul motor [7] și excitabilitatea corticospinală [166]. Natura dinamică a mediului real impune mai mulți factori care pot influența selecția și execuția acțiunilor. Mediul este caracterizat de incertitudine, ceea ce indică faptul că avem cunoștințe imperfecte despre rezultatele acțiunilor noastre. Sistemul motor al creierului se adaptează la schimbările dinamice din mediu în căutarea recompensei. Folosim electroencefalografia (EEG) pentru a studia modul în care magnitudinea recompensei și anticiparea influențează potențialul de pregătire laterală. Deoarece oamenii îndeplinesc sarcini zilnice care necesită mișcarea corpului sau a membrelor împreună cu procesarea cognitivă, viitoarele cercetări în neuroergonomie ar trebui să aplice integrarea atât a considerațiilor fizice, cât și a celor cognitive pentru a înțelege mai bine performanța umană și limitările la locul de muncă [291]. EEG are o rezoluție temporală excelentă în milisecunde, reflectând activitatea spontană a creierului care nu poate fi obținută cu fMRI, CT și PET [216]. Citirile EEG sunt indicatori de încredere ai activității spontane a creierului. În acest sens, este relevant să se studieze indicatorii EEG în timpul activității fizice [216].

Conceptul de oboseală fizică este mult mai complex decât oboseala musculară. În timpul activității fizice, nu numai mușchii unei persoane devin obosiți, ci și sistemul nervos central este afectat [216]. Creierul uman evită oboseala prin deplasarea activității creierului către emisferele frontale drepte și inferioare, ceea ce înseamnă că atunci când este obosit, creierul necesită mai multe resurse pentru a îndeplini o sarcină [270]. În consecință, înțelegerea oboselii neuromusculare prin analiza coerenței dintre semnalele EEG și semnalele electromiografice (EMG) [236, 406] a devenit un domeniu captivant al cercetării neuroergonomiei.

După îndeplinirea unei sarcini fizice solicitante și obositoare, activitatea *theta* în regiunea posterioară a creierului crește, ceea ce este un fenomen interesant, deoarece oboseala mintală este asociată și cu o creștere a activității *theta* în regiunea frontală a creierului. Complexitatea crescută, intensitatea muncii și nivelul ridicat de incertitudine a condițiilor de muncă pe un șantier de construcție rămân în continuare, ceea ce face ca această industrie să fie cea mai periculoasă după minerit și agricultură [432]. Institutul Național pentru Securitate și Sănătate în Muncă a publicat date în 2010 conform cărora rata mortalității în rândul muncitorilor din construcții a fost de 15,2 la 100.000 de cazuri. Construcția clădirilor implică în mod specific atât lucrări în aer liber, cât și în interior, lucrări de ridicare la înălțime, manipulare fizică, ridicare, coborâre și deplasare a sarcinilor voluminoase care prezintă pericole pentru sisteme neuromusculare și musculo-scheletice ale corpului. Principalele pericole potențiale includ:

hipoxia, traumatismul prin căderea de la înălțime, impactul asupra suprafețelor dure, leziuni de ridicare, accidente prin prăbușirea structurilor, diverse leziuni mecanice [63].

De exemplu, Ministerul Locuinței, Dezvoltării Urbane și Rurale din China a citat statistici conform cărora numărul de accidente în locuințe și construcții municipale în 2018 în toată țara a fost de 734 de cazuri în timpul construcției diferitelor proiecte. Statisticile arată că efectuarea muncii la înălțime necesită ca lucrătorii să aibă o concentrare maximă, o coordonare ridicată a mișcărilor, motivație și absența fricii și a anxietății. Pe măsură ce volumul și durata schimbului de muncă crește, efectul agravant al unei posturi inconfortabile, temperatură scăzută sau ridicată, vântul și umiditatea, abilitățile funcționale și psiho-emoționale ale lucrătorului scad [312]. Mai mult decât atât, nivelurile de fond crescute ale oboselii mintale și fizice din cauza lipsei de somn, a alcoolismului sau a schimbărilor de dispoziție agravează și mai mult situația pe șantier. De obicei, 20-40% dintre lucrătorii din construcții depășesc pragurile fiziologice recunoscute pentru munca fizică în timpul lucrărilor [401]. Reacțiile adverse, cum ar fi oboseala mintală crescută și scăderea funcției cognitive la aceşti muncitori duc adesea la accidente pe șantier. Scăderea capacității de concentrare pentru perioade lungi de timp și niveluri crescute de oboseală mintală și fizică contribuie la un răspuns slab la potențialele amenințări de siguranță. Atunci când se construiesc instalații de mai multe milioane sau miliarde de dolari, consecințele socio-economice pot fi destul de semnificative [185].

Datorită dezvoltării pe scară largă a tehnologiilor utilizate în neuroștiința cognitivă, a devenit posibilă monitorizarea rațională a reacțiilor neurofiziologice, psihofiziologice și motorii, precum și a comportamentului de evitare la lucrătorii din spații închise și sub influența factorilor naturali de mediu [218, 362, 400]. Tehnicile de termografie oferă un studiu fundamental al stărilor de confort termic și disconfort în aer liber la temperaturi ambientale optime sau extreme [275]. Este evident că lucrătorii care efectuează operațiuni de lucru în aer liber pentru o perioadă lungă de timp sunt expuși la distres și consumă mai multă energie decât angajații dintr-un loc de muncă în interior. Impactul stresant al factorilor de mediu asupra unui șantier crește susceptibilitatea și predispoziția lucrătorilor la dezvoltarea rapidă a oboselii mintale și fizice [312].

Institutul Național de Securitate și Sănătate Ocupațională (NIOSH), raportând decesele și accidentele angajaților pe șantierele de construcții, sugerează creșterea utilizării judicioase a dispozitivelor portabile inteligente pentru monitorizarea stării funcționale a lucrătorilor și a gradului de oboseală mintală și fizică a lor. Monitorizarea, bazată pe identificarea reacțiilor centrelor de procesare ale creierului, este un mijloc puternic de asigurare a muncii și a activităților profesionale în siguranță, prevenirea scăderii productivității muncii, a accidentelor și

a pagubelor, precum și identificarea relațiilor cauză-efect în mecanismele de control neurofiziologic al recunoașterii pericolelor potențiale. Pentru a dirija fluxul de informații direcționale și care variază în timp din spațiul înconjurător, se modulează activitatea centrilor de reglare ai creierului. În special, în timpul deplasării în spațiul potențialului pericol, are loc o modulare descendentă a reacțiilor comportamentale ale angajatului, care provine din așa-numita rețea de atenție dorsală. Mecanismul care asigură reorientarea atenției la procesarea stimulilor amenințători este declanșat în centrii de procesare senzorială ai cortexului cerebral în timpul interacțiunii lor strânse cu zonele cortexului frontal și occipital (vizual). Construcția de instalații industriale și civile, infrastructura orașelor și satelor este un proces dinamic asociat cu condiții complexe și în continuă schimbare de interacțiune cu mediul. Proiectarea și construcția necesită un efort cognitiv intens, ingeniozitate, inovație, concentrare și, pentru lucrătorii din construcții din prima linie, efort fizic semnificativ și abilități profesionale [432].

Lucrătorii în timpul construcției de unități urbane și rurale sunt expuși la cel mai mare risc de accidentare, invaliditate și mortalitate, de două-trei ori mai mare decât cei din alte industrii. Creșterea numărului de pericole de siguranță identificate în timpul lucrărilor şi realizărilor proiectelor este asociată cu controlul minim posibil al gradului de riscuri de morbiditate și mortalitate la care sunt expuși angajaţii [453]. În prezent, există patru aspecte critice ale managementului siguranței, care includ climatul de siguranță, cultura şi atitudinea față de siguranță și comportamentul sigur. Există o nevoie urgentă de metode modernizate pentru studierea potențialului comportament periculos al lucrătorilor pe șantier, a particularităților erorilor datorate factorului uman, precum și a unei analize amănunțite a riscurilor la locul de muncă și a posibilității de a elimina orice factor nociv, atingând astfel scăderea eficienței și productivității muncii cu producerea accidentelor şi pagubelor [190, 209]. Cercetătorii se confruntă cu un model de cercetare unic, deoarece munca la un șantier necesită o interacțiune strânsă între organismul lucrătorilor și factorii de mediu, o intensitate crescută a muncii și creează condiții pentru dezvoltarea oboselii mintale și fizice a lucrătorilor [209]. În realizarea Programului de neuroprotecţie este necesar să detectăm oboseală mintală și fizică, care determină o scădere a calității și productivității muncii, creșterea probabilităţilor de a face erori fatale și modificări semnificative a stării psihologice a lucrătorilor, crescând vulnerabilitatea acestora la pericole pe șantier. Oboseala mintală este adesea cauza depresiei, scăderii motivației și concentrării, frustrării și emoțiilor negative. Consecințele creșterii volumului de muncă sunt uneori fatale, deoarece atenția lucrătorilor față de elementele importante potențial periculoase din spațiul înconjurător și, în general, asupra nuanțelor de siguranță este redusă semnificativ [99].

Complexitatea comportamentului și mediul de lucru dinamic exacerbează problemele de siguranță [453].

Eficacitatea cercetării în domeniul fiziologiei ocupaționale şi de mediu, precum și managementul siguranței, poate fi sporită prin automatizarea tehnologiilor de monitorizare în timp real a comportamentului și reacțiilor lucrătorilor. În prezent, principala formă de evaluare a siguranței șantierului se bazează pe un chestionar de auto-raportare și pe o listă de verificare a siguranței, fiind greu de implementat din cauza factorilor umani [13, 422], prin urmare, o metodă de monitorizare care oferă o evaluare obiectivă în timp real cu interferențe minime în comportamentul și activitățile de muncă ale individului e absolut necesară [13]. Diagnosticul obiectiv precoce al oboselii mintale și fizice trebuie realizat prin înregistrarea cuprinzătoare a indicatorilor fiziologici ai stării funcționale a sistemului neuromuscular și a sistemelor de menținere a homeostaziei – circulația sângelui și echilibrul sistemelor simpatic și parasimpatic prin determinarea variației ritmului cardiac (HRV), consumul de oxigen și gradul de saturație cu oxigen din sânge ($VO_2max$ și $SpO_2$), consumul de energie prin calcularea raportului dintre $CO_2$ eliberat și $O_2$ consumat, precum și termostaza (echilibrul temperaturii în organism) folosind termografia în dinamica unei sarcini de producţie [13]. Printre măsurile preventive, sistemele de urmărire a locației subiectului sunt deosebit de eficiente în prevenirea lucrătorilor să intre în zone potențial periculoase, pe baza tehnicilor de bandă ultra-largă (UWB) și de poziționare globală (GPS). Mai mult, pe măsură ce nivelul de risc crește, sistemul declanșează un semnal de avertizare care atrage brusc atenția asupra potențialelor pericole din mediu. Monitorizarea comportamentului și a parametrilor fiziologici ai indivizilor în timp real în timpul activităților demonstrează avantajul semnificativ în sistemul de management al siguranței de pe șantier, în comparație cu abordările tradiționale bazate pe evaluarea indicatorilor retroactivi sau întârziați. *Screening*-ul indicatorilor fiziologici, neurofiziologici şi psihofiziologici ne permite să obiectivăm identificarea primelor semne de oboseală mintală și fizică pe măsură ce volumul de muncă crește în timpul lucrărilor de construcție. Monitorizarea stării mintale este deosebit de dificilă. Îmbunătățirea tehnicii de înregistrare a activității bioelectrice în diferite zone ale cortexului cerebral prin EEG are ca scop creșterea compactității, mobilității, autonomiei, toleranței la mișcare și neinvazivității dispozitivului de înregistrare (recorder), care permite înregistrări directe, difuzare sau stocarea rezultatelor lor în memorie. Rezultatele prelucrării, analizei spectrale și cartografierii topografice a imprimărilor EEG cu ajutorul *software*-ului permit evaluarea modificărilor ascunse ale stării lor comportamentale și cognitive în timpul lucrărilor. Diagnosticul precoce al simptomelor ascunse de oboseală mintală și fizică, o scădere a gradului de trezire și concentrare folosind tehnologia EEG permite implementarea în timp util a

măsurilor de siguranță și preventive necesare pentru a evita consecințele fatale și bolile profesionale [209, 221]. Evoluțiile și inovațiile din domeniul mediului și fiziologiei ocupaţionale pot oferi inovații revoluționare în managementul siguranței la locul de muncă, în special pe șantier [99].

Luăm ca un exemplu – specificul muncii pe un șantier se caracterizează printr-un grad ridicat de încărcare mintală și fizică, șederea prelungită într-o poziție de disconfort, temperatură și umiditate ambientală scăzută sau ridicată, expunere la vânt și praf, compuși chimici toxici, poluare sonoră și vibrații. Acești factori în combinație acționează mult timp și, evident, contribuie, în primul rând, la formarea oboselii mintale și fizice. Un fapt important care a fost deja stabilit este că, datorită efectului factorilor agravanți asupra organismului: lipsa sau tulburările de somn, intoxicația cu alcool și tutun sau experiențele emoționale negative, constructorii suferă adesea de tulburări mentale. si oboseala fizica chiar inainte de a-şi incepe ziua de muncă. Aproximativ 20-40% dintre angajaţi depășesc de obicei pragul fiziologic acceptat pentru volumul de muncă mintal și fizic și sunt într-o stare de oboseală. Problema de siguranță se bazează pe faptul, că lucrătorii cu oboseală mintală și fizică își pierd capacitatea de a răspunde corect și eficient la potențialele amenințări din mediu din cauza concentrării insuficiente sau a oboselii cognitive, ceea ce duce la accidente. Chestionarele subiective utilizate în mod tradițional în încercarea de a recunoaște oboseala nu permit identificarea manifestării acesteia în timp real. Cu toate acestea, obținerea oportunității de a identifica primele simptome ale dezvoltării oboselii mintale și fizice la locul de muncă este dificilă din cauza lipsei mijloacelor tehnice și a algoritmilor necesari pentru identificarea lor exactă, precum și a datelor fundamentale privind mecanismele și indicatorii de oboseală specifică muncitorilor din construcţii [429]. De exemplu, o soluție de inginerie care ne permite să depășim cumva această dificultate se bazează pe utilizarea unui dispozitiv mobil compact care asigură înregistrarea oscilațiilor bioelectrice pe suprafața scalpului craniului, proiectate din diferite zone ale cortexului cerebral. Dispozitivul de înregistrare (recorder și digitizer) este compact încorporat în cască. Oboseala lucrătorilor a fost clasificată utilizând rețelele neuronale convoluționale (CNN) care au furnizat evaluări ale performanței și relația dintre oboseala mintală și comportamentul nesigur al lucrătorilor [429]. Și anume, măsurătorile fiziologice folosind diverse dispozitive și senzori se dovedesc a fi cele mai potrivite și precise în determinarea stării fiziologice și psihofiziologice a lucrătorilor și angajaților.

O relație potențială între diferitele modele EEG și oboseala mintală a fost deja stabilită. Pentru a recunoaște oboseala lucrătorilor cu o precizie destul de mare, putem utiliza cu succes înregistrări electrofiziologice bazate pe o combinație de EEG, ECG și HRV și algoritmi de

învățare automată, cum ar fi regresia logistică, pădurile aleatorii și mașinile de suport vector. Printre lucrătorii din industria construcțiilor, a fost posibil să se identifice starea de distres pe baza înregistrărilor EEG. Experimentele de depistare a oboselii au fost efectuate mai des la elevi sau studenți ca subiecți. Cu toate acestea, măsurătorile în timp real ale lucrătorilor din șantier rămân limitate. Există dovezi, că lucrătorii din construcții sunt adesea mai puțin capabili să reziste oboselii cognitive și au șanse mai mari să facă greșeli decât studenții. Dezvoltarile care vizeaza imbunatăţirea tehnologiei de recunoaştere a oboselii mintale şi fizice şi creşterea riscului de a face greşeli fatale pe un şantier, sunt în deplină desfăşurare. Instalațiile experimentale sunt echipate cu capacități tehnice de a înregistra comportamentul nesigur al lucrătorilor aflați în stare de oboseală mintală [429]. Prevenirea creșterii riscului de erori fatale, accidente și incidente are o semnificație socio-economică reală, dar cu o scădere a eficienței, calității și productivității care necesită lucrători cu înaltă calificare.

Avantajele dispozitivelor inovatoare determinate de înregistrările obținute în timp real ale activității profesionale şi fac posibilă demonstrarea obiectivă a faptului, că oscilațiile bioelectrice ale ritmului *theta* în diferite zone ale cortexului cerebral reflectă formarea unei stări de oboseală mintală. Puterea spectrală a oscilațiilor benzii *theta* tinde de obicei să crească pe măsura creșterii numărului de încercări repetate. Fluctuațiile bioelectrice din banda *beta* reflectă în mod eficient nivelul de vigilență și concentrare. Este evident că creșterea oboselii se corelează negativ cu gradul de concentrare, contribuind la ignorarea amenințărilor din mediu și la slăbirea reactivității la pericolele ascunse. Pe lângă oboseala la locul de muncă, prevenirea în timp util a opoziţiei riscurilor și a morbidității profesionale este, de asemenea, de importanță socio-economică. Activitatea muncii la șantierele civile industriale reprezintă un model unic de condiții de mediu, care se caracterizează printr-un grad crescut de stres și pericol. S-a raportat că 68% dintre lucrătorii din domeniul construcțiilor sunt expuşi la distres pronunţat ca urmare a specificului ocupaţional. Pentru a identifica și monitoriza riscurile profesionale, este productivă combinarea înregistrărilor electrofiziologice ale EEG, ECG și HRV, funcțiile respiratorii externe și saturația de oxigen din sânge ($SpO_2$), care reflectă răspunsul la factorii de stres ai centrilor regulatori superiori ai creierului, sistemelor nervoase autonome simpatic și parasimpatic și sistemelor pentru menținerea homeostaziei. Monitorizarea non-invazivă a gradului crescând de distres a angajaţilor direct la locul de muncă poate fi efectuată folosind un dispozitiv portabil fără fir pentru înregistrarea oscilațiilor bioelectrice în diferite zone ale cortexului cerebral. Un dispozitiv mobil, portabil, pentru recunoașterea continuă a riscurilor depășește limitările altor metode complicate de laborator sau de teren, care îngreunează activitățile [98]. Dispozitivele portabile de înregistrare sunt perfectate în mod constant fiind echipate cu sisteme de filtrare a zgomotului și a

artefactelor, care creează una dintre principalele limitări ale utilizării dispozitivelor EEG mobile la lucrătorii, care continuă să efectueze operațiuni de lucru [101, 220]. Cu toate acestea, pentru a crește conținutul informațional și obiectivitatea monitorizării severității distresului profesional, este nevoie de o gamă mai largă de indicatori psihofiziologici, neurofiziologici, fiziologici, somatici și autonomi, în combinația lor complexă [220]. Uneori, în monitorizare, este posibil să se determine frecvența gravitațională și entropia spectrală a puterii semnalelor EEG. În timpul testului Stroop, semnalele EEG ale tuturor participanților sunt înregistrate folosind un electroencefalograf cu 14 canale Emotiv Epoc+ (Fig. A.2.69). Și totuși, examinarea și identificarea inițială a nivelului de fond al oboselii mintale și fizice, precum și pregătirea și performanța înainte de începerea lucrărilor pe șantier rămân relevante. Un fond crescut de oboseală cu un grad redus de performanță sunt cel mai adesea rezultatul caracteristicilor unui stil de viață individual, capacitatea de a-şi organiza activități recreative, de a echilibra rutina zilnică, de a asigura un somn și o alimentație suficientă și de înaltă calitate [210]. Factorii agravanți sunt adesea abuzul de alcool [407] și retrăirile psiho-emoționale [401]. Pentru a reduce gradul de potențiale riscuri, mulți antreprenori inspectează obligatoriu şantierul pentru a identifica pregătirea insuficientă a forței de muncă înainte de începerea lucrărilor de construcție. Fără îndoială, cu ajutorul screening-ului de fundal, este posibil să se prevină sau să se reducă probabilitatea unui comportament nesigur al angajaților din cauza stărilor psihofiziologice negative [98, 421], precum și creșterea eficienței și productivității forței de muncă [263]. Cu toate acestea, starea psihofiziologică a lucrătorilor în timpul unui tur de muncă se poate modifica și poate să evite oboseala mintală, prin urmare, fondul și *screening*-ul ulterioar au o importanță socio-economică semnificativă [282].

Este dificil metodic să evaluezi fundamental, obiectiv, calitativ și cantitativ starea emoțională și să tragi o concluzie despre gradul de plăcere, neplăcere sau dezgust, entuziasm și anxietate sau relaxare. Motivația și o stare emoțională pozitivă sunt un factor critic care influențează productivitatea și calitatea muncii, siguranța și prevenirea morbidității profesionale. Pentru a preveni consecințele negative asupra sănătății lucrătorilor în timpul construcției unei unități, reducând calitatea și productivitatea muncii, o determinare corectă din punct de vedere tehnic a stării lor emoționale ar trebui să fie o prioritate [209]. S-a găsit o soluție de inginerie în care se propune utilizarea unui senzor portabil pentru a preleva o electroencefalogramă și, pe baza acestuia, pentru a măsura calitativ și cantitativ literalmente starea emoțională a lucrătorilor în timp real, în special nivelul de valență al acestora. Îmbunătățirea tehnologiei de măsurare în timp real are ca scop asigurarea fundamentalității şi a continuității acesteia (Fig. A.2.68, Fig. A.2.70, Fig. A.2.71, Fig. A.2.72) cu înregistrarea de monitorizare a EEG pentru creșterea

conținutului de informații și căutarea indicatorilor [209, 435]. Este semnificativ faptul că percepția senzorială a perechilor de semne și cuvinte de siguranță inadecvate din punct de vedere semantic pe un șantier a fost însoțită de generarea unui potențial legat de eveniment N400 (*N400 Event related potential, ERP N400*) cu o amplitudine mai mare și o creștere a puterii spectrale a ritmului *theta* (3–8 Hz) în EEG pe o perioadă de 300–420 ms [435]. În special, procesele de percepție și înțelegere a semnelor și cuvintelor de siguranță pot fi identificate cu succes folosind markeri neurofiziologici deja existenți identificați în înregistrările EEG. Datele din astfel de studii oferă o bază fundamentală pentru ingineri și creatorii de programe de siguranță pentru a determina în mod obiectiv conformitatea semantică a limbajului în producţie [435]. Înregistrările EEG în timp real demonstrează că cauza subiacentă a creșterii erorilor, incidentelor, căderilor și accidentelor este distragerea atenției și neglijența [194, 211, 455]. Prin urmare, metodele de identificare strictă a oboselii mintale și fizice, inclusiv distresul, anxietatea și depresia, ar trebui să fie constant îmbunătățite [324].

Natura combinată a monitorizării fiziologice, inclusiv, împreună cu înregistrarea EEG, determinarea variabilității ritmului cardiac (HRV), identificarea traiectoriei mișcării oculare sau oculografia, electromiografia (EMG), înregistrarea răspunsului galvanic al pielii (GSR) sunt necesare urgent pentru a crește conținutul de informații și a asigura multifactorialitatea atunci când se evaluează abilitățile mintale și fizice. Cu toate acestea, din punct de vedere pur tehnic, utilizarea unei astfel de monitorizări combinate în timp real are limitări serioase. Subiecții de testare trebuie să rămână relativ stabili, deoarece semnalele electrofiziologice pot fi ușor blocate și confundate cu artefactele [232, 324]. Pentru a preveni problemele cu aceste lucruri, poate fi necesar un echipament invaziv și mai complex [324]. Înregistrările ECG și GSR se dovedesc adesea a fi mai potrivite pentru colectarea de informații decât cele neurofiziologice folosind EEG, și anume în construcţii. Prin urmare, înregistrările ECG și GSR sunt utilizate ca potențiali biomarkeri (Fig. A.2.74 şi Fig. A.2.75) [251]. Inovațiile de inginerie fac posibilă miniaturizarea senzorilor și integrarea acestora în brățări confortabile, brațete și centuri, crescându-se capacitățile în condiții reale [248]. Există deja algoritmi de învățare supravegheați de semnale ECG și GSR ca factor de creare a modelelor predictive pentru monitorizarea neatenției lucrătorilor din cauza oboselii mintale și fizice [324]. S-a demonstrat că există o corelație pozitivă ridicată între semnalele ECG și atenția subiecților [280] cum ar fi concentrarea susținută pe termen lung a atenției sau o stare de relaxare imediată la modificările variației ritmului cardiac [331]. Semnalele de entropie ECG sunt foarte sensibile la distragerea atenției în timpul conducerii auto. Starea de concentrare și distragere a atenției este reflectată în caracteristicile HRV pe durata timpului în termeni de mRR, SDRR, RMSSD și PNN50. Aceste scoruri cresc

semnificativ în timpul distragerii atenției, în concordanță cu reducerea HRV a subiecților în timpul atenției susținute [131]. mRR este o caracteristică importantă pentru identificarea acestor factori. Diferențele semnificative între stările de atenție-neatenție sunt reflectate în măsurile din domeniul frecvenței, VLF și HF diferând doar puțin, iar TP, LF și raportul LF/HF diferă mai semnificativ [324]. Starea de oboseală se reflectă într-o creștere semnificativă a LF pe fondul activării sistemului nervos simpatic [324]. Puterea spectrală de joasă frecvență (LF) este un indicator psihofiziologic al distribuției efortului [167]. Nu este o coincidență faptul că puterea intervalului LF creşte semnificativ în timpul distragerii și a fost de o mare importanță practică pentru obținerea precizie de predicție [324, 457].

Activitatea electrodermală înregistrată folosind tehnica GSR fluctuează în funcție de activarea glandelor sudoripare de pe suprafața pielii palmelor, cauzată de o creștere a influenței sistemului nervos simpatic ca răspuns la excitarea fiziologică sau retrăire emoțională [338]. Într-o stare de atenție slăbită la indivizi, conductanța pielii scade [181] și scade numărul de reacții nespecifice ale ei. Comparația stărilor de atenție concentrată și distragere arată că diferențele dintre indicatorii electrodermici sunt mai puțin pronunțaţi decât în timp faţă de indicatorii de frecvență ai variației ritmului cardiac. Cu toate acestea, fluctuațiile GSR reflectă, de asemenea, în mod obiectiv activarea sistemului nervos simpatic, care este strâns legată de excitarea emoțională [338]. O creștere a influențelor simpatice apare și odată cu creșterea oboselii mintale și fizice și a excitării emoționale, ceea ce face dificilă concentrarea [434].

Este relevant că, vizualizarea imaginilor importante din punct de vedere social, cum ar fi expresiile faciale, a produs mai puține modificări în GSR decât vizualizarea imaginilor nesemnificative din punct de vedere social, cum ar fi fractaliile sau peisajele. Evident, tehnica de monitorizare a răspunsului conductabilităţii electrice a pielii poate fi combinată și cu alte metode pentru un studiu cuprinzător al mecanismelor fundamentale ale răspunsului psihofiziologic al angajaţilor la diferite semnale despre siguranță sau amenințare la locul de muncă.

În Programul de Neuroprotecţie s-a luat în considerare faptul, că nivelurile moderate de excitare fiziologică promovează performanța, în timp ce nivelurile scăzute sau prea ridicate de excitare fiziologică s-a dovedit că reduc calitatea și productivitatea. Activitatea mintală și fizică moderată poate îmbunătăți funcția cognitivă, în timp ce activitatea mintală și fizică exagerată (aberante) poate slăbi atenția și înrăutăți funcționalitate cognitivă. Această ipoteză de lucru este confirmată în alte activități profesionale. Astfel, profesioniștii care desfășoară activități cu un grad ridicat de concentrare (piloți și șoferi) dezvoltă dificultăți semnificative atunci când vine vorba de necesitatea de a se concentra și de a menține atenția pentru îndeplinirea la înalt nivel și fără erori a muncii și a atribuțiilor oficiale pe fondul crescând al semnelor de oboseală [434]. În

plus, subiecții aflați într-o stare de oboseală mintală și fizică sunt mai vulnerabili la interferența diverșilor factori care distrag atenția, de exemplu, atunci când efectuează căutări vizuale [327] și, de asemenea, evită concentrarea, conștienți de monitorizarea și procesarea constantă a informatiilor [223]. Lucrătorii concentrați pe satisfacerea cerințelor de productivitate ridicată au mai multe șanse să treacă cu vederea amenințările de siguranță [90, 245, 311, 314].

Aşadar, dezvoltarea abordărilor neuroștiințifice și de bioinginerie în domeniul securității muncii la șantierele civile și industriale oferă nu doar un studiu fundamental al mecanismelor de adaptare la diverse condiții de mediu, optimizarea activităților de muncă și servicii în vederea îmbunătățirii calificărilor profesionale și productivităţii muncii, dar și dezvoltarea programelor de siguranță și prevenire a accidentelor, incidentelor și dezastrelor. Utilizarea abordărilor neurofiziologice a făcut posibilă descoperirea și demonstrarea faptului, că proiectarea și planificarea arhitecturală a mediilor urbane și rurale trebuie să se bazeze pe principiile armonizării cu peisajul natural prin reducerea impactului mediului artificial (toxic), asigurarea securităţii muncii şi a sanatăţii ocupaţionale [426]. Anume aceste domenii sunt acum principalele în munca de cercetare și proiectare, în special, în cautarea metodelor inovatoare pentru asigurarea calității corespunzătoare a aerului inhalat, menținerea confortului termic în mediul extern și termostaza în mediul intern al organismului, recunoașterea potențialelor amenințări din mediu și îmbunătățirea siguranței la locul de muncă, design estetic biofil de mediu. Abordările neurofiziologice și de bioinginerie pentru dezvoltarea măsurilor și îmbunătățirea procedurilor de siguranță sunt un instrument util care va economisi resursele umane, le va creşte abilitățile și va preveni în mare măsură decesele și dezastrele. Pentru a crește fundamentalitatea și eficacitatea cercetării și dezvoltării, se utilizează o gamă largă de metode pentru monitorizarea combinată a stărilor funcționale. Spectroscopia în infraroșu apropiat (fNIRS) este o soluție de inginerie excelentă pentru dezvăluirea mecanismelor de răspuns ale centrilor creierului la diferite caracteristici ale arhitecturii, designului interior-exterior la locul de muncă și la domiciliu și la condițiile de mediu. Tehnologia fNIRS continuă să se îmbunătățească pentru a crește mobilitatea și rezoluția dispozitivului de înregistrare [207, 426]. Domeniile de Neuroștiință au fost împărțite în două categorii: fiziologice și neurofiziologice [71, 390]. Instrumentele fiziologice fac posibilă măsurarea indicatorilor actelor reflexe voluntare și involuntare care asigură fixarea și urmărirea stimulilor vizuali senzoriali din mediul înconjurător în timpul activităților profesionale. Instrumentele neurofiziologice sunt unice prin faptul, că permit înregistrarea și analiza activității centrelor de reglare ai creierului [357, 426, 452].

Utilizarea metodelor de urmărire a traiectoriei mișcării ochilor sau înregistrarea activității mușchilor oculomotori (electrooculografie, EOG) deschide perspective largi pentru un studiu

mai aprofundat al răspunsului sistemului vizual senzorial la condițiile specifice de muncă, serviciu și activități educaționale [108]. În prezent, abordările neurofiziologice s-au răspândit şi în domeniul arhitecturii. În domeniul construcțiilor civile și industriale, se acordă o atenție din ce în ce mai mare sănătății și pregătirii resurselor umane datorită creșterii standardelor de construcție și a cerințelor de utilizare a instalațiilor proiectate și construite [423]. Nu mai puţin importante sunt interacțiunea omului cu mediul, percepția senzorială și prelucrarea condițiilor specifice de mediu, în instituțiile de învățământ și medicale de către personalul de muncă și de serviciu din interiorul și exteriorul clădirilor [102, 244].

Problema îmbunătățirii calității, productivității și siguranței ocupaționale nu poate fi rezolvată doar cu ajutorul inovărilor – este nevoie de integrarea interdisciplinară a arhitecturii, designului, mediului și fiziologiei ocupaționale, neuroștiinței, psihofiziologiei și ingineriei biomedicale. În instituțiile de învățământ superior din întreaga lume, în secolul XXI, se acordă multă atenție dezvoltării gândirii interdisciplinare, asigurând astfel un nivel înalt al mișcării educaționale globale. O abordare interdisciplinară a cercetării și proiectării este considerată ca poziţie-cheie pentru rezolvarea problemelor sociale și economice complexe. Procesele de integrare a cunoștințelor din diverse domenii joacă uneori un rol determinant în găsirea de soluții eficiente la problemele actuale din diferite industrii. De exemplu, în perfecţionarea tehnologiilor care asigură securitatea în construcție și păstrarea sănătății profesioniștilor cu înaltă calificare, sunt utilizate metode de testare fiziologică și neurofiziologică. Atunci când se efectuează lucrări de construcții de înaltă calitate, este extrem de important să se asigure concentrarea pe un fundal de excitare emoțională și motivație. În timpul operațiunilor de muncă de lungă durată în condiții de mediu stresante condiționat, este necesar să se identifice limitele individuale, depășirea cărora provoacă dezvoltarea stresului, oboselii mintale și fizice. Pentru a rezolva astfel de probleme, o metodă adecvată este înregistrarea activității electrodermice sau a răspunsului de conductanță a pielii, care reflectă în mod adecvat activarea sistemului nervos simpatic cauzată de efectele stresante ale condițiilor de muncă. S-a dovedit, că activitatea glandelor sudoripare și scăderea corespunzătoare a rezistenței pielii îi crește conductivitatea. Această reacție este un bun indicator al excitării emoționale.

Modelele coordonate de excitare a concentrărilor de neuroni localizaţi în anumite structuri cerebrale determină predominanța oscilațiilor în activitatea bioelectrică a gamei *theta* în electroencefalogramă (EEG). Important este că aceste oscilații theta reflectă procesarea senzorială și formarea memoriei. Fluctuațiile în domeniul theta în EEG indică activitatea sincronizată a ansamblurilor de neuroni care transmit, integrează și procesează informațiile stocate în zone separate ale creierului [115]. Și anume, în timpul efectuării acțiunilor care asigură

consolidarea memoriei de lucru și codificarea amintirilor episodice, în EEG predomină oscilațiile în gama *theta*.

De exemplu, atunci când animalele explorează obiecte noi sau navighează în mediul acvatic, se generează ritmul *theta* [115]. Este semnificativ faptul, că sesiunile de stimulare magnetică localizată pe termen scurt a formațiunilor cerebrale la subiecții maturi sănătoși determină o creștere a puterii spectrale a oscilațiilor *theta* pe fondul unei creșteri a volumului memoriei vizuale de lucru [353]. Dovezile contrare demonstrează, că suprimarea ontogenetică a ritmului theta în timpul dezvoltării individuale postnatale timpurii la animalele de laborator (șobolani) este însoțită de manifestarea deficitelor de memorie spațială, care persistă în organismul matur [240]. Nu este o coincidență faptul, că diversele tulburări ale bioritmurilor circadiene cauzate de o singură expunere la lumină sunt asociate cu o deteriorare a formării memoriei de lucru spațiale la recunoașterea obiectelor din mediul înconjurător. Testele experimentale de alternanță spontană în recunoașterea obiectelor din jur indică faptul că succesul acesteia depinde de activitatea neuronilor septohipocampali generatori de oscilații theta [192, 409].

În general, intervalul ritmului *theta* în electroencefalogramă (EEG) la animalele de laborator (rozătoare) este în intervalul 5-12 Hz și depinde de asemenea factori precum tipul de animal, momentul zilei în care se realizează înregistrarea, arhitectura somnului [329], precum și temperatura structurilor cerebrale. Desincronizarea activității cu bioritmurile naturale în activitatea zilnică sau orice tulburare a ritmurilor circadiene este adesea asociată cu un deficit de memorie de lucru pe fondul generării slăbite de oscilații *theta* în EEG care merită o atenție deosebită. Evaluarea activității locomotorii zilnice la un model animal pentru a induce aritmia circadiană sugerează, că ciclicitatea activității dispare treptat și devine fragmentată pe o perioadă de 24 de ore [271]. Atunci când activitatea locomotorie zilnică este fragmentată, este detectată și o reducere a puterii spectrale a oscilațiilor din banda delta în EEG (0,5–4,0 Hz), asociată cu o creștere a puterii ritmului theta (5–8 Hz) [271]. În general, activitățile zilnice ale unei persoane la locul de muncă și la domiciliu sunt coordonate de grupuri neuronale extinse, larg reprezentate în diferite structuri ale creierului. O astfel de activitate neuronală coordonatoare asigură și eficiența și productivitatea funcțiilor cognitive de nivel înalt, dezvoltând vorbirea și construind relații sociale în familie și în echipa de lucru. Performanța acestor funcții este afectată în tulburările din spectrul autist. Este semnificativ, că persoanele cu tulburări ale spectrului autist prezintă o deficiență în conexiunile neuronale pe distanță lungă care stau la baza generării de ritmuri EEG de joasă frecvență, cum ar fi ritmul *theta*.

Mai mult, tendința înnăscută de a explora un alt mediu, decât cel familiar și deja experimentat, este determinată genetic la diferiți reprezentanți. Importanța motivației și a întăririi emoționale pentru productivitatea învățării, consolidarea abilităților de muncă și de memorie este confirmată de faptul că predominanța ritmului theta în EEG este detectată și în prezența unei conotații emoționale pozitive a activităților cotidiene. În schimb, la persoanele cu tulburări de spectru autist, puterea spectrală a ritmului theta este redusă. Cu toate acestea, apariția unui nou stimul social duce la o creștere a intensității ritmurilor *theta* în EEG. Stimulii amenințători condiționat se reflectă într-o creștere a reprezentării ritmurilor *theta* de joasă frecvență în EEG, în timp ce stimulii sociali pozitivi conduc la o creștere a ritmurilor *theta* de înaltă frecvență. Severitatea ritmului *theta* revine la nivelurile de fundal pe măsură ce apare obișnuinţă la noutatea stimulilor din mediu înconjurător. Astfel, stimulii de mediu amenințători și stimulii sociali pozitivi produc două forme diferite de vigilență sau excitare în timpul activităților zilnice, care apar ca două tipuri diferite de ritmuri *theta* în electroencefalogramă. Este evident, că un anumit statut emoțional determină eficiența și productivitatea proceselor cognitive, a învățării și a memoriei.

Fluxul senzorial multimodal direcționat din spațiul înconjurător către centrii de procesare ai creierului este un modulator puternic al activității neuronale ritmice. În special, sistemul senzorial olfactiv afectează semnificativ mecanismele memoriei pe termen scurt și puterea ritmurilor EEG, datorită semnalelor chimice percepute de sistemele olfactive principale și auxiliare. O anumită paradigmă comportamentală în societate și în familie se reflectă în caracteristicile potențialului local de câmp (LFP). LFP de înaltă frecvență poate fi înregistrat în multe regiuni ale creierului în timpul diferitelor contacte sociale. Recepția unui stimul senzorial din spațiul înconjurător și din societate este însoțită de un salt în creșterea densității spectrale de putere (PSD) a potențialului local de câmp la o frecvență în domeniul *theta* comună în multe centre de procesare a creierului. Dimpotrivă, în absența stimulilor din spațiul înconjurător, puterea spectrală a acestui vârf de ritm *theta* este semnificativ mai mică. În timp ce semnalizarea senzorială despre diverse obiecte și mirosuri din spațiul înconjurător are un efect de neuromodulare mult mai puțin pronunțat. Neuromodularea puterii spectrale *theta* se datorează probabil proceselor de control direct al fluxului senzorial ascendent. De asemenea, o astfel de neuromodulație poate fi indusă de starea internă a centrilor de procesare senzorială ai creierului, în timp ce semnificația socială a stimulilor percepuți are un efect de modulare descendentă. Prelucrarea informațiilor senzoriale despre caracteristicile mediului ambiant în timpul activităților de serviciu asociate cu locomoția și navigația, precum și învățarea, consolidarea abilităților și consolidarea memoriei sunt efectuate în hipocamp. Din acest punct de vedere,

hipocampul este cea mai importantă formațiune a creierului și, nu întâmplător el este epicentrul dezvoltării bolii Alzheimer.

Această afirmaţie a fost deja testată într-un model de studiu, bazat pe înregistrările EEG cu aplicarea instalaţiei de electrozi și un microprocesor într-o cască de șantier pentru a colecta informații din opt părți ale creierului vizat [113, 429]. A fost depistată oboseala mintală la subiecții, care efectuează operații continui neîntrerupt timp de șapte runde [429].

Realizările Programului de Neuroprotecţie a lucrătorilor de pe șantiere necesită o depistare automată a distresului mintal şi fizic cu aplicarea unui dispozitiv EEG portabil. Această recunoaștere automată a distresului este deosebit de importantă pentru a detecta și gestiona distresul excesiv şi de lungă durată la lucrătorii de pe șantierele de construcții unde nivelul de distres poate varia semnificativ în funcție de numeroși factori de mediu ambiant. După eliminarea artefactelor semnalelor EEG au fost calculate trăsăturile relevante ale factorilor timp și frecvență în semnalele EEG. Printre multe metode disponibile pentru măsurarea stărilor emoționale, electroencefalograma (EEG) are un mare potențial de cuantificare. Deși măsurarea emoțiilor bazată pe EEG a fost testată și aplicată doar într-un mediu de laborator, progresele recente în elaborarea de senzori EEG portabil, fără fir și la prețuri accesibile, deschid noi perspective pentru măsurarea neinvazivă a emoțiilor în mediul extern (Fig. A.2.71) [220]. Pentru a face acest lucru, s-a aplicat un model de emoție dimensională bipolară, care constă în dimensiuni de valență (de la neplăcere la plăcere) și excitare (de la relaxare la excitare), pentru a cuantifica stările emoționale ale lucrătorilor. De obicei, oamenii evaluează confortul interior completând diverse chestionare de evaluare, cum ar fi confortul termic, vizual, acustic și percepția asupra calității aerului din interior [77, 330]. Același lucru este valabil și pentru mediile exterioare de construcție a clădirilor [94], în care obținem condițiile fiziologice actuale ale angajaţilor din construcții în primul rând prin chestionare subiective și identificarea riscurilor. Ca urmare, este nevoie urgentă de sonde eficiente care să poată monitoriza starea în timp real a personalului în medii complexe de construcție a clădirilor. Este evident, că, anume creierul planifică și execută mișcări autonome și multe acțiuni și comportamente voluntare, iar semnalele EEG pot răspunde direct la activitatea sistemului nervos [212, 436]. Monitorizarea fiziologică, cum ar fi EEG, este utilizată pe scară largă în cercetarea mediului de interior [247, 272]. Prin monitorizarea semnalelor EEG ale subiecților efectele diferitelor condiții de iluminare interioară asupra eficienței muncii pot fi identificate. În stare de somn de recreere polisomnografia este folosită pentru a determina stadializarea și prezența tulburărilor legate de somn: apnee obstructivă (OSA), apnee centrală, tulburare comportamentală în somn cu mișcarea rapidă a ochilor [70, 398, 451].

Aplicarea tehnologiei EEG este binevenită la identificarea comportamentelor riscante și monitorizarea reacțiilor adverse ale lucrătorilor pe șantiere, iar aplicarea EEG în domeniul muncii în construcții este favorabilă înțelegerii aprofundate a stării mintale şi fizice a lucrătorilor în timpul executării sarcinilor [432]. Dispozitivele portabile de monitorizare, cum ar fi ceasurile inteligente, au crescut în popularitate în ultimii ani și pot fi conectate direct la telefonul mobil persoanal, simplificând utilizatorului să vizualizeze diverse date și să înțeleagă starea sa fiziologică actuală. Echipamentele portabile de monitorizare utilizate în mod obișnuit includ, în special electroencefalograful, contorul de mișcare al ochilor, accelerometrul, senzorii de temperatură a pielii, monitorul de ritm cardiac etc. Semnalele fiziologice la om pot fi monitorizate de diverse dispozitive portabile. Electroencefalogramele (EEG) pot fi folosite pentru a monitoriza semnalele EEG, care sunt esențiale pentru evaluarea comportamentelor nesigure în construcție și a reacțiilor adverse de muncă, muncitorii din construcții pot purta și dispozitive portabile de urmărire a ochilor pentru a determina riscurile în timpul procesului de lucru, iar senzorii de temperatură a pielii pot monitoriza temperatura pielii la moment pentru a obține starea senzației termice. A fost elaborată o cască EEG portabilă bazată pe modulul Neurosky ThinkGear (*NeuroSky, San Jose, CA, SUA*) pentru a colecta patru canale de detectare în diferite locații ale senzorilor, Fp1, Fp2, Tp9 și Tp10. Locația Fp1 a fost asociată cu atenția logică, iar locația Fp2 cu atenția emoțională. Cele două canale EEG frontale sunt comparate cu Tp9 și Tp10, care pot fi folosite ca referințe încrucișate. În plus, microcontrolere sunt dotate cu accelerometre pentru a capta mișcarea pe trei axe ale căștii (Fig. A.2.75) [13, 100, 432]. Aryal și colab. a creat un sistem de detectare bazat pe aplicarea senzorilor infraroșii atașați la o cască pentru a monitoriza temperatura pielii în patru locații diferite de pe față, precum și ritmul cardiac și semnalele EEG. Combinația dintre temperatura pielii, ritmul cardiac și semnalele EEG prezice oboseala cu o precizie de până la 82%. Există o metodă cantitativă pentru evaluarea nivelului de oboseală mintală la subiecți pe baza măsurătorilor EEG tradiționale de pe scalp prin examinarea și analiza spectrelor EEG, cum ar fi frecvența gravitațională. Muncitorii produc multă transpirație atunci când lucrează continuu în aer liber la temperaturi ridicate, ceea ce afectează impedanța electrozilor și duce la o monitorizare inexactă, făcând-o incomodă. Ca rezultat, a fost inventat un alt dispozitiv de monitorizare EEG emergent și mai atractiv, EEG otic. Looney și colab. a dezvoltat primul EEG-ul urechii din lume în 2012, care a atras atenția generală la acea vreme (Fig. A.2.72). În general, beneficiile utilizării EEG-ului otic pentru monitorizare includ faptul că nu obstrucționează câmpul vizual și că EEG-ul otic este de obicei fixat în canalul extern pentru măsurare, făcându-l poziționat în siguranță. Urechea transpiră mai puţin, evitând efectele impedanței electrozilor cauzate de transpirația excesivă. EEG-ul otic poate fi folosit pentru a

monitoriza expresiile faciale și mișcările corpului, iar această cercetare detectă emoțiile și determină stările mintale şi fizice la subiecţi. Există şi o cască intra-auriculară bazată pe senzori EEG Neurosky care pot controla diferite funcții ale telefonului mobil folosind mișcări de clipire a ochilor și de mișcare a urechii. Electrozii multipli pot fi utilizaţi pentru a detecta 25 de expresii și gesturi faciale folosind patru tehnici diferite. Rezultatele au arătat că cinci gesturi au avut o precizie de peste 90%, iar 14 gesturi de peste 50%. La lucrătorii din construcții aplicarea tehnologiilor EEG permite monitorizarea stării de spirit, monitorizează oboseala, distragerea atenției și a vigilenței. Aspectele identificării comportamentelor riscante în construcții prin EEG includ monitorizarea și simularea mediului de șantier în laborator prin tehnologia de realitate virtuală (Virtual Reality, VR).

Este necesară o metodă de monitorizare a stării în timp real pentru a surprinde cu precizie starea reală a subiectului la moment. Comitetul de cercetare etică de la Universitatea City din Hong Kong a aprobat studiul în care un electrod al holterului a fost plasat în al patrulea spațiu intercostal în dreapta sternului [324]. Semnalele GSR au fost receptate folosind senzori de la Shimmer (Shimmer Research, Dublin 11, Irlanda) cu senzori portabili, iar datele sunt transmise computerului prin Bluetooth, utilizând ConsensysPRO (v 1.6.0). Costumul GSR include un senzor, doi electrozi purtați pe degetul arătător și mijlociu al mâinii stângi ale subiecților și o centură pentru fixarea dispozitivului pe mâini cu frecvența de 10 Hz [324]. Oboseala fizică a fost depistată în multe studii de cercetare anterioare [10, 13, 408, 438], ea perturbând concentrarea atenţiei. Sarcina cognitivă este o sarcină de identificare a pericolelor după paradigma testului de performanță continuă. În condiția de vigoare, subiecții investigaţi îndeplinesc sarcinele cognitive într-o stare relaxată. În ce privește starea de oboseală, aceștia realizează la început efortul fizic și mai apoi cel cognitiv [324]. În baza datelor articolelor originale [280, 310, 443], au fost detectate 14 caracteristici HRV care ar putea fi potențialul de a diferenția concentrarea și distracția atenției. Intervalul RR se referă la intervalul de timp dintre două vârfuri R normale consecutive ale semnalului ECG. Aceste caracteristici temporal ar putea indica modificări ale sistemului nervos simpatic (SNS) și parasimpatic (PNS); de exemplu, RMSSD estimează modificările mediate vagal reflectate în HRV [370]. Activitatea electrodermală (EDA) este o tehnică fiziologică pentru determinarea conductivității pielii umane prin aplicarea unei tensiuni mici, dar constante pe piele și măsurarea modificărilor curenților electrici cauzate de transpirație [279, 424]. Deoarece glandele sudoripare sunt inervate de sistemul nervos simpatic, EDA este o măsură ideală a activării simpatice, care este influențată de hipotalamus și sistemul limbic (regiuni ale creierului asociate cu emoția), făcând EDA un bun indicator al stării de spirit, a excitării şi a distresului unui individ [279]. EDA este în prezent cel mai eficient și mai sensibil

parametru fiziologic pentru detectarea modificărilor în excitarea simpatică individuală datorită stabilității sale ridicate, simplităţii și sensibilității ridicate[ 279].

Un program de neuroprotecție și neuroreabilitare bazat pe metode de consolidare a integrării senzorio-motorii asigură înlăturarea și prevenirea slăbirii și afectarea funcționalității neurologice, mintale și fizice, precum și accelerarea și creșterea eficienței proceselor de învățare. În prezent, pentru a dezvolta integrarea senzorio-motrică, formarea și dezvoltarea funcțiilor de coordonare a centrilor creierului, sunt utilizate cu succes tehnici bazate pe modelarea 3D și antrenamentul actelor motorii în timpul locomoției într-un spațiu tridimensional. Abordările din Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazate pe modularea integrării senzorio-motorii, vizează direct atingerea obiectivului de creștere sau menținere a plasticității țesuturilor, în special a țesutului nervos la un nivel care este caracteristic ontogenezei precise. Sarcina de a menține și restabili proprietățile plastice adecvate ale țesuturilor joacă atât un rol de conservare a funcţionalităţii şi adaptabilitaăţii, cât și unul terapeutic, de recuperare. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare include în mod obligatoriu factorul de vârstă, care determină activarea și menținerea mecanismelor de remodelare adaptivă la o vârsta înaintată şi prevenirea deteriorării lor din cauza aprovizionării insuficiente cu nutrienți și a măsurilor de dezvoltare a integrării senzorio-motorii, a învățării și a memoriei. Elucidarea mecanismelor de bază de modulare și susținere metabolică a plasticității tisulare, în special a țesutului nervos, în cele critice sau sensibile oferă ample oportunități pentru găsirea de soluții inovatoare în tehnologiile de educație pentru sănătate, prevenire a bolilor, ameliorare și reabilitare. Utilizarea Programului bazat pe antrenament proprioceptiv asigură consolidarea interacțiunilor senzorio-motorii la nivelul cortexul senzorial primar (S1) și cel motor primar (M1) pentru dezvoltarea capacităţilor remodelărilor plastice adaptive induse de către schimbările din mediu ambiant, detectate la periferia corpului, i.e. la limita interacțiunii organismului cu mediul. Căile intracorticale de integrare senzorio-motorie sunt cheie în neuromodularea semnalelor de comandă motorii direcţionate din cortexul motor. Dezvoltarea și consolidarea acestor conexiuni senzorio-motorii depinde în întregime de succesul implementării mecanismelor de neuroplasticitate și de suportul metabolic al acestora. În cadrul sistemului integrativ senzorial-motor, neuronii din S1 care se proiectează în M1 au câmpuri receptive somatice și, prin urmare, pot fi diferențiați în comparație cu alți neuroni. Antrenamentul proprioceptiv modulează şi integrarea senzorio-motorie, reorganizarea plastică și la nivelul segmentelor medulare. Ca răspuns, remodelarea plastică este declanșată la periferie la nivelul aparatului neuromuscular. Acest lucru este extrem de important pentru prevenirea sarcopeniei, a dizabilităților, a recuperării după leziuni și accidente vasculare cerebrale. Aşadar, factorii de mediu, activitatea individuală și alimentaţiea zilnică modifică

markerii plasticit ății tisulare, în special țesutul cerebral, provocând modificări ale sinaptogenezei, în formarea ramurilor dendritice, a axonilor în centru și a contactelor neuromusculare la periferie.

Includerea în Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare a testărilor activității senzoriale și motorii în conformitate cu hărțile topografice ale dermatoamelor și miotomilor fac posibilă evaluarea obiectivă a nivelului segmentar al reglării nervoase și a severității tulburărilor în activitatea de control a centrilor nervoși. Pentru a asigura efectul neuroprotector al programului de antrenament proprioceptiv, este necesar să se desfășoare în mod sistematic activități pe detecţie a supraantrenării sau stimulării senzoriale excesive a aparatului proprioceptiv în întregime, cea ce duce la o slabire atât a funcţiilor executive la nivel efector, cât şi celor coordonatoare centrale. Conceptual și strategic, Programul este, de fapt, un ghid în practicarea diferitelor activități zilnice de dezvoltare și educație. El prevede de asemenea utilizarea tehnologiilor pentru dezvoltarea individuală direcționată a abilităților de adaptare la mediul specific și, pe baza acestuia, formarea și performanţa abilităților profesionale. Pe lângă individualizarea activităților de formare, recuperare sau tratament condiția cea mai importantă ar fi o bază științifică fundamentală, care să confirme în mod convingător și concludent validitatea fiziologică, psihofiziologică sau fiziopatologică a extinderii limitelor de adaptare și prevenire a impactului factorilor nocivi. Totodată, principală semnificație socio-economică a programelor de formare, dezvoltare și menținere a capacităților fizice și mintale ale resurselor umane este de a asigura creșterea competenţelor profesionale şi a productivității muncii. Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare presupune ca factor primar-declanșator integrarea senzorio-motorie la diferite niveluri şi ameliorarea condiţiilor de muncă sau instruire, care se bazează cu influxul multisenzorial, ascendent spre centrii nervoși de procesare (*processing*-ul), ce le asigură activitatea integrativă și îi aduce în strictă conformitate cu activitatea cognitivă, emoțională și neuromotorie. În special, din cauza problemelor legate de diminuarea modulării senzoriale sau integrării senzațiilor apar dificultăți în sistemul nervos în accesarea și utilizarea fluxurilor senzoriale de informații din propriul corp și din mediul ambiant. Integrarea senzorio-motorie la diferite niveluri este determinantă pentru implementarea autoreglării, planificării motorii și a perfecţonării abilităților profesionale. Programul prevede prevenirea dificultăților de învățare (mintală și fizică), deficitul de atenție şi manifestările autismului care adesea asociate cu aceste afecțiuni. Atunci când capacităţile de concentrare a atenției, efectuarea procesării senzoriale, luarea deciziilor corecte și coordonarea comportamentul sunt diminuate, procesele de instruire a unor noi aptitudini pe bază fundamentală de menținere a conexiunilor interneuronale existente pot fi perturbate. Astfel de afecțiuni sunt observate atât la copii, adolescenți, cât și la persoanele

mature din cauza regimului necorespunzător de muncă și recreaţie, leziuni, boli sau îmbătrânire naturală. Aplicarea în Program a stimulărilor multisenzoriale ne permite să ameliorăm combinația diferitelor acte de procesare, să consolidăm interconexiunea acestora şi integrarea senzorio-motorie. Realizarea lui promovează eficiența căilor de comunicare în centrele de procesare senzorială, iar ca rezultat coordonarea, precizia și viteza de efectuare a actelor motorii cresc [237]. O atenție deosebită se acordă Patologiei vertebrogene, în special sindroamelor algice cauzate de efortul fizic excesiv care a devenit o problemă medico-socială importantă pentru contingentul în cauză [189]. Astfel de tehnologii moderne sunt oportune, ele fiind necesare pentru monitorizarea stărilor fiziologice, neuro- și psihofiziologice a tineretului studios și a angajaţilor de muncă fizică și intelectuală în condiții extremale [487] cu includerea în *screening*-ul reacțiilor somatice, locomotorii în timpul activităților zilnice la locul de muncă. De o importanță primordială pentru implementarea cu succes a programului este testarea obiectivă de laborator a dependenței reacțiilor somatice de ritmul circadian de muncă și recreere. Conlucrarea cu personalul medical ne-a permis să efectuăm o analiză neurologică a activității reflexe somatosenzoriale și somatomotorii în timpul dezvoltării și diminuării acesteia, precum și un studiu electroencefalografic (EEG) şi electroneuromiografic (ENMG) la angajaţii specializați în diverse operațiuni ocupaţionale. Desincronizarea forțată a ritmului circadian a fost experimentată de lucrători și angajați care își îndeplinesc atribuţiile de serviciu *non-stop* cu un program de ture în industrie și prestări servicii.

Programul de neuroprotecție şi neuroreabilitare prevede *screening*-ul complet al funcţionalităţii aparatului neuromuscular, al sistemului de reglare a stării psiho-emoționale, a echilibrului metabolismului energetic și plastic, asigurarea capacității aerobe, echilibrul compoziției corporale (raportul țesuturilor muscular, adipos, osos, lichidului intra- și extracelular), asigurarea eficientei biomecanice a activitatii locomotorii, coordonării ciclului circadian “somn-veghe” și a prezenței tulburărilor de somn.

Programul se bazează pe postulatul, că viabilitatea individuală, limitele de neuroplasticitate şi predispoziţie la neurodegenerare determină capacitatea de muncă și de serviciu a membrilor societății moderne și este de o mare importanță Socială la nivel Național. Cercetările științifice și clinice de bază au furnizat dovezi concludente în sprijinul ciclului teoretic al handicapului-sărăcie: un număr mare de studii analizate confirmă existența unei corelații pozitive între dizabilitate, statutul socio-economic al indivizilor și societatea în ansamblu. Problema reabilitării și angajării persoanelor cu funcționalitate limitată este foarte actuală. În particular, Programul de prevenire a neurodegenerării se realizează prin reducerea insuficienței morfologice și funcționale, și anume, a sistemului neuro-muscular şi aparatului

musculo-scheletic. Prioritatea în implementarea Programului este eliminarea sau slăbirea cauzelor patogenezei sarcopeniei, osteoporozei și osteoartritei, care sunt unele dintre principalele cauze de invaliditate în rândul populației, chiar și în țările supradezvoltate. Tehnologii ale Biomecanicii moderne care sunt dotate cu metode progresive de Inginerie biomedicală, joacă un rol decisiv atât în diagnosticarea precoce a tulburărilor, cât și în ameliorarea lor și a afecțiunilor sistemului musculo-scheletic, precum și în reabilitarea și restabilirea funcționalității sale diminuate sau pierdute. Implementarea Programelor personalizate de dezvoltare, diagnostic, reabilitare și terapie biomecanică ne permite să influențăm activitatea metabolică a celulelor nervoase și musculare, remodelarea osoasă și distingerea consecințelor favorabile [312].

Potrivit experților de la Organizația Mondială a Sănătății, creșterea relativă a ponderii bolilor neurologice poate fi cauzată în primul rând de criza socială și economică. Comisia Europeană în finanțarea cercetării din domeniul Mediului și Sănătății sprijină politica de Sănătate și Siguranță Ocupațională, care conduce la dezvoltarea de instrumente și metodologii pentru o mai bună evaluare a riscurilor, proiectarea prevenirii bolilor și promovarea sănătății. Dizabilitatea este considerată cea mai mare problemă de sănătate publică a Națiunii, afectând nu numai persoanele cu dizabilități și familiile lor, ci și societatea în ansamblu. Morbiditatea populației din cauza impactului negativ al activităților de muncă nu este doar o problemă medicală, ci și una socială și economică globală, demonstrând necesitatea dezvoltării unui program național eficient de prevenire a dizabilităților.

Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare necesită introducerea pregătirii fizice în activitățile zilnice pentru a nivela dezechilibrul inactivitate fizică/activitate. Cu toate acestea, pregătirea fizică ar trebui să fie strict individualizată. Individualizarea (personalizarea) diferitelor programe de formare, cursuri de recuperare sau tratament ar trebui să fie o condiție a concordanţei cu bazele științifice ale fiziologiei, psihofiziologiei şi fiziopatologiei, garantând extinderea limitelor acțiunii adaptogene, preventive, recuperative sau terapeutice ale acesteia. Mai mult decât atât, obiectivul principal semnificativ din punct de vedere socio-economic al instruirii este de a oferi o remodelare morfo-funcțională adaptogenă graduală la diferite niveluri, astfel încât adaptarea sau reabilitarea fiziologică implementată cu succes să contribuie ulterior la creșterea productivității muncii și la îmbunătățirea calificărilor profesionale. În realizarea Programului nu există nicio îndoială, că frecvența crescută a sesiunilor de antrenament, volumul acestora (produsul frecvenței și duratei sesiunilor), precum și intensitatea excesivă a procedurilor de antrenament (reabilitare) (sau combinarea acestora) este adesea însoțită de o recuperare insuficient de productivă în pofida aportului deficitar de alimente.

Într-o astfel de situație, limitele acțiunii adaptative (neuroprotectoare) de antrenament (neuroreabilitare) sunt semnificativ restrânse și, ca urmare, crește riscul de neurodegenerare, afectare și deteriorare [228]. Mai mult, această reducere a limitelor de adaptabilitate, risc crescut de neurodegenerare și tulburări morfologice și funcționale este cumulativă și se caracterizează printr-o creștere a „distresului de antrenament". Aceasta determină adesea o scădere pe termen lung a performanței cu semne și simptome fiziologice, psihofiziologice asociate de dezadaptare. Programul ia în considerare monitorizarea gradului de supraantrenament – de exemplu, la indivizi antrenaţi sistematic refacerea performanței fizice și mintale poate dura o perioadă de câteva săptămâni sau luni. Programele aplicate de adaptare (reabilitare), lipsite de individualizare, pot, dimpotrivă, să asigure o îngustare a limitelor și o creștere semnificativă a riscului de neurodegenerare și deteriorare structurală. Ca urmare a supraantrenării și suprasolicitarii, performanța oricărei activități zilnice (casnică ca forță de muncă și birou) va scădea semnificativ, în ciuda „supercompensarii" performanței.

Cu toate acestea, o supratensiune de scurtă durată urmată de o perioadă corespunzătoare de reducere a intensității sarcinii poate duce la o creștere benefică a adaptabilității și capacității protector-regenerative a formațiunilor structurale [306].

Constatăm, că creșterea intensității Programului de antrenament cu efect cumulativ asupra structurilor supuse distresului nu este însoțită de o recuperare adecvată și o perioadă de regenerare tisulară necesară, organismul individului putând intra într-o stare de suprasolicitare extremă sau non- suprasolicitare funcțională. Această suprasolicitare extremă sau suprasolicitare nefuncțională duce la stagnare și scăderea performanței în activitatea reflexă senzorială și motorie care va continua săptămâni sau luni. În situația în care Programul de neuroreabilitare şi neuroreabilitare induce un dezechilibru între antrenament și recuperare, apar primele semne și simptome de distres excesiv de antrenament pe termen lung, caracterizat prin scăderea performanței, oboseală crescută, reducerea producției de energie și plasticitate, aprovizionare, precum și o schimbare a profilului hormonal. În astfel de cazuri devine dificil să se facă distincția între „supraefortul extrem sau suprasolicitarea nefuncțională" și așa-numitul „*Sindrom de supraantrenament*". Implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare se bazează pe detectarea semnelor precoce ale „*Sindromului de supraantrenament*" la un individ ca o „*dezadaptare pe termen lung*". „*Sindromul supraantrenării*" este denumit prin câțiva termeni alternativi – burnout, suprasolicitare cronică, oboseală, sindrom de subperformanță inexplicabilă sau surmenaj. Sindromul de supraantrenament poate dura până la șase luni sau şi mai mult. În cazurile de forme mai severe de "*Sindromul de supraantrenament*" cariera profesională a unui individ poate fi anulată. Sindromul de supraantrenament a fost clasificat în simpatic și

parasimpatic pe fondul unui dezechilibru stabilit simpatico-parasimpatic. Este evident că o astfel de clasificare a sindromului de supraantrenament se bazează numai pe semnificația sa pentru coordonarea menținerii homeostaziei, adică îndeplinirea funcțiilor vegetative, dar nu somatice. În timpul realizării Programului în decursul formării adaptării la eforturile locomotorii, în primul rând, o alimentare adecvată cu oxigen a țesuturilor și eliminarea dioxidului de carbon progresează în menținerea efectuării lucrului fizic la un nivel corespunzător cu un consum de energie optimizat. Realizarea Programului prevede ajustarea atent planificată a regimului zilnic de muncă, serviciu, antrenament în perioada de recreere, ceea ce asigură construirea arhitecturii somnului ulterior, calitatea acestuia, profunzimea și utilitatea proceselor neuroprotectoare și de recuperare-reparație [226, 268, 317]. Prin urmare, pentru a asigura o productivitate a muncii suficient de mare şi a menține o capacitate de lucru adecvată în limite largi de adaptabilitate, precum și pentru a preveni morbiditatea profesională, este necesar să echilibrăm starea de veghe și somnul în ciclul circadian și să rupem acest cerc vicios. Rezolvarea problemei poate fi facilitată prin îmbunătățirea mijloacelor de diagnosticare precoce a manifestărilor naturii violente a muncii sau a procesului educațional ce provoacă oboseala. Evident, oboseala și scăderea performanței pot fi o consecință directă a privării cronice de somn sau a deteriorării caracteristicilor sale calitative și/sau cantitative [226, 268]. De aceea, Programul prevede prevenirea naturii violente a muncii (violenţei ocupaționale) și comportamentului de autoconservare care sunt dependente semnificativă de oboseală generală. Au fost identificate două aspecte legate de oboseală: oboseala fiziologică și oboseala subiectivă. Oboseala fiziologică depinde de calitatea și durata somnului, în timp ce oboseala subiectivă este afectată nu numai de oboseala fiziologică, ci și de factorii de mediu la locul de muncă, locul de serviciu sau de studii. Compararea naturii violente și a hărțuirii la locul de muncă cu alte influențe psihosociale, volumul mare de muncă şi educațional, nivelul redus de siguranță demonstrează că *bullying*-ul este unul dintre cei mai dăunători predictori ai deteriorării sănătății mintale și a scăderii performanței [68, 226, 449]. Programul prevede evitarea exceselor la locul de muncă / educațional care cresc riscul de tulburări de somn în combinație cu oboseala. Deci, manifestările de natură violentă, agresiunea și comportamentul agresiv ocupațional sunt predictori ai tulburărilor de somn [168, 226], creșterii gradului de oboseală şi scăderii productivității și a capacității de muncă [106, 355]. Diagnosticul precoce și controlul severității tulburărilor de somn și gradul de oboseală în creștere pot afecta direct și indirect manifestările comportamentului agresiv ocupațional-educațional. Pentru a evalua susceptibilitatea la comportamentul agresiv se foloseşte un chestionar scurt modificat privind impactul negativ ocupațional SNAQ-R [355]. SNAQ-R conține nouă elemente care reflectă gradul diferitelor

impacte negative pe o scală de răspuns în frecvență de 5 puncte. Definiția dependenței de sex și vârstă este destul de evidentă, deoarece există indicii că genul și vârsta pot fi asociate cu expunerea la influența mediului social cu prezența unor acte de comportament agresiv [355]. Programul prevede o selecție atentă a cadrelor administrativ-manageriale, întrucât o astfel de poziție poate avea impact asupra *bullying*-ului pe baza scării ierarhice din instituţii şi organizaţii, iar *bullying*-ul, prin definiție, conține elemente a diferenței de influență administrativă [355, 449]. Se prevede evaluărea obiectivă a stării mintale. În prezent, sunt folosite diverse tehnici de examinare a stării sau a distresului psiho-emoțional.

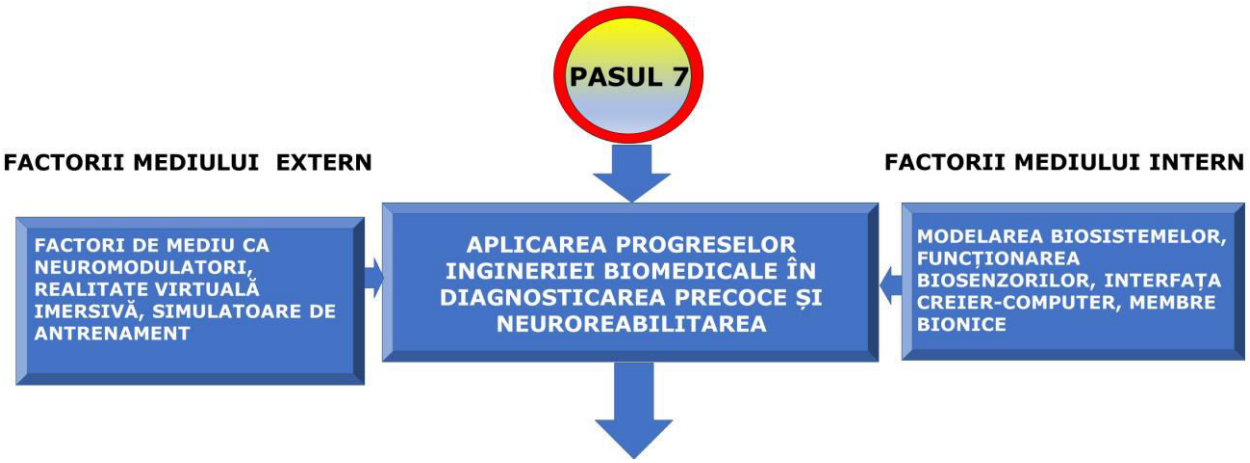
Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare ține cont cu strictețe de faptul, că schimbările în activitatea bioelectrică EEG reflectă, de asemenea, starea circulaţiei sanguine cerebrale. De exemplu, o creștere anormală a amplitudinii ritmului *theta* din anumite zone poate indica prezența unei demențe cerebrovasculare. O astfel de deviere în EEG este asociată cu o scădere a plasticității neuronale a formațiunilor centrale de reglare din cauza deteriorării fluxului sanguin cerebral regional și a metabolismului. Tehnologiile de neuromodulație a centrilor nervoși de reglare se bazează pe reglarea de înaltă precizie a activității de descărcare a impulsurilor neuronilor, de exemplu, prin stimularea sau suprimarea țintită a acestuia prin aplicarea unui câmp electric, magnetic sau a perfuziei unui medicament. Încluderea în Program a tehnicilor de neuromodulație este solicitată în special în combinație cu acțiunele imunomodulatoare. O tehnică promițătoare este şi stimularea auriculară a nervului vag (Auricular Vagus Nerve Stimulation, aVNS) conform schemei (Fig. A.2.32) [287, 372, 431]. Posibilitatea reală de a combina stimularea auriculară a nervului vag cu detectarea complexă a răspunsurilor fiziologice la acest efect neuromodulator asupra formațiunilor reglatoare ale trunchiului cerebral, cortexului cerebral și sistemului nervos vegetativ dă și mai mari speranțe pentru implementarea cu succes a acestor tehnici. Modelarea 3D la calculator a neuromodulării face ca tehnica de stimulare electrică transcraniană directă să fie strict vizată de ținta dorită [346]. Aplicarea modelării 3D computerizate cu un grad ridicat de rezoluție face posibilă urmărirea în detaliu a procesului de trecere a curentului electric prin formațiunile creierului și măduvei spinării în timpul neuromodulării și neurorecuperării, bazate pe stimularea spinală transcutanată în cazul de leziuni ale măduvei spinării. Încluderea în programele de neuroprotecţie şî neuroreabilitare a tehnologiilor de neuromodulare bazate pe o combinație de stimulare a diferitelor modalități cu exerciții fizice deschide noi perspective promiţătoare.

În plus, un complex de efecte fizice neuromodulatoare este de dorit să fie combinat cu o infuzie bine direcționată de produse farmaceutice eficiente, cunoscute pentru efectele lor adaptogene, neurorecuperabile și neuroprotective [107]. Unele produse biologice pot fi utilizate

cu succes pentru a trata o serie de boli, inclusiv acelora care afectează sistemul musculo-scheletic [162].

Aşadar, tendinţele de dezvoltare a tehnologiilor pentru producerea de dispozitive perfecţionate pentru neuromodularea structurilor centrale şi periferice de reglare nervoasă se caracterizează printr-o îmbunătăţire a *screening*-ului răspunsurilor fiziologice şi o scădere a gradului de invazivitate a metodelor. Evident, o dezvoltare mai reuşită a tehnologiilor de neuromodulaţie necesită o conlucrare mai strânsă dintre neurofiziologi, kinetologi, kinetoterapeuţi, bio-ingineri şi microelectronişti, neuroingineri, programatori etc.

### 3.7. Elaborarea conceptuală a Pasului 7 al programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare bazat pe aplicarea realizărilor ingineriei biomedicale




Din punct de vedere al ştiinţelor naturii, abordarea unei evaluări obiective a stării mintale ar trebui să se bazeze pe caracteristicile morfologice şi funcţionale ale centrilor superiori de procesare ai creierului. Prin urmare, testele de laborator utilizate în Program ar trebui să abordeze funcţiile globale ale creierului şi să permită evaluarea calitativă şi cantitativă a gradului de trezire, vigilenţă, concentrare şi capacitatea de a lua decizii corecte şi adecvate condiţiilor mediului ambiant.

Monitorizarea, diagnosticarea prealabilă şi personalizarea programelor de neuroprotecţie pe baza ultimelor realizări din Ingineria Biomedicală reprezintă o condiţie prealabilă pentru prevenirea tulburărilor funcţiilor aparatului neuro-muscular, locomotor şi a bolilor neurodegenerative. Odată cu vârsta, conform datelor investigaţiilor imagistice şi volumetriei formaţiunilor cerebrale, se constată creşterea şi progresia zonei de distribuţie a modificărilor atrofice în lobul temporal medial al cortexului cerebral, reducerea semnificativă a hipocampului şi a cortexului entorinal, care indică iniţierea şi evoluţia transformărilor neurodegenerative de severitate moderată, asociată cu dificultăţi de orientare în mediul înconjurător. Raportul dintre

adâncimea coarnelor frontale și distanța intercaudală (CC/IT), reflectă prezența modificărilor neurodegenerative, care implică nucleii caudali. O scădere a raportului dintre diametrul mezencefalului și zona punții la reprezentanții grupei de vârstă mai înaintată, în comparație cu cei mai tineri, dovedește progresia neurodegenerării în zona mezencefalului. Pe acest fond, în 3 cazuri (20%) apar semne de paralizie supranucleară progresivă. Pe fondul semnelor de modificări cerebrale atrofice de severitate variabilă, noi am evidențiat o creștere a diametrelor şi ariei volumelor ventriculilor laterali, ventriculului III și ventriculului IV.

Testarea de laborator a stării mintale într-un anumit mediu și în timpul diferitelor tipuri de activități zilnice ar trebui să se bazeze pe identificarea răspunsului sistemului limbic al creierului și implementarea funcțiilor acestuia în formarea memoriei; funcții de vorbire (dominarea emisferei stângi); diagnosticul de disfuncție a regiunii parietale stângi (sindromului Gerstmann); precum și de disfuncția parietală dreaptă (neglijenţa accentuată) și disfuncția frontală. O condiție prealabilă este şi diagnosticul de disfuncție cerebrală (apraxie; gândire logică și abstractă, halucinații și deteriorarea dispoziției).

Programului prevede şi un *screening* al limitelor de adaptare, a capacității de muncă și a gradului de oboseală pe baza determinării rezistenței cardiorespiratorii (*fitness cardiorespirator, CRF*), care caracterizează interrelaţiile psiho-vegetative. Detectarea semnelor precoce de oboseală și suprasolicitare se realizează pentru a detecta insuficiența funcțională a activității cardiorespiratorii. Cu toate acestea, metodele nu sunt încă utilizate pe scară largă în modelul de ocupație, adică la locul de muncă în efectuarea operațiunilor și a activităților pentru evaluarea calitativă și cantitativă a funcționalității respiratorii și circulatorii în timp real.

Aşadar, tehnologiile şi echipamente de măsurare care sunt armonios compatibile biologic cu corpul unui individ activ necesită dezvoltarea și aplicarea lor nu numai pentru diagnosticare, ci și pentru *screening*-ul funcțional regulat în timpul activităților de muncă și celor educaționale zilnice. Algoritmul pentru această metodă de evaluare a *fitness*-ului cardiorespirator utilizează variabile clinice și demografice și o combinație de valori ale frecvenței cardiace (HR) pe durata totală a timpului de testare funcțională (5 minute), care arată o corelație destul de mare cu valorile $VO_2$max evaluate. Se propune ca procedurile de testare pe teren pentru *fitness* cardiorespirator să satisfacă mai multe criterii, inclusiv validitate, validitate longitudinală, fiabilitate, siguranță și o relație puternică cu măsurile de funcționalitate și adaptabilitate.

Pe baza tehnologiilor de perfecționare a abilităţilor umane în programele de neuroprotecție și neuroreabilitare ar trebui implementate unele metode fiziologice bazate pe adaptarea armonioasă a unei persoane la activitățile sale zilnice educaționale şi cele de serviciu, în general, la modul său de viață în anumite condiții de mediu ambiant care pot fi productive și

eficiente. Programul mai vizează dezvoltarea şi implementare unei strategii de prevenire a tulburărilor neurodegenerative ale aparatului senzorial și neuromotor, bazate pe elucidarea mecanismelor fundamentale de coordonare a activităților acestuia în funcție de condițiile de trai; natura muncii cotidiene și a activității de serviciu; productivitatea energiei; metabolismul plastic și alimentația. Implementarea practică include o combinație de metode complexe de evaluare și măsurare a indicatorilor moleculari, celulari, tisulari ai plasticității morfologice şi funcționale, manifestărilor timpurii ale neudegenerării cu modelarea experimentală și ocupaţională a anumitor tipuri de activitate individuală. O mare importanța socială și economică o are evaluarea abilităților unei persoane de a efectua zilnic acte motrice vitale și de a realiza atribuţiile sale profesionale şi reprezintă, de fapt, etapa inițială a programului. Această evaluare este combinată cu determinarea particularităţilor alimentaţiei, ciclului circadian somn-veghe şi recreerei personale.

*Screening*-ul cuprinzător de laborator implementat în Program permite obținerea imaginii detaliate a procesării senzoriale și a sistemelor neuromotorii la modificări ale parametrilor fizici şi chimici ale activității individuale în anumite condiții de mediu. Datorită acestei abordări în timp util, este posibilă obiectivizarea fiabilă a încercărilor de personalizare, dozare și limitare a efortului funcțional exercitat de activitățile experimentale sau ocupaţionale. Programul mai propune introducerea unor metode avansate din punct de vedere tehnic de examinare de laborator, care continuă în timp real folosind dispozitive mobile compacte pentru a detecta gradul de adaptogenitate, stresogenitate sau patogenitate a efortului fizic şi/sau mintal. De o mare importanță în acest caz sunt conceptele de oboseală sau supraoboseală fizică, cognitivă, mintală, ocupaţională, care nu au o distincţie clară, ceea ce face dificilă studierea lor cuprinzătoare folosind metodele Fiziologiei și ale Psihofiziologiei.

Starea de oboseală nu numai că a căpătat o mare importanță în știință, ci a stat şi la baza unui concept care ia în considerare consecințele asupra organismului și sistemului senzorio-motor, în special, ale activităților zilnice în industrie, în sport, în performanța atribuţiilor de serviciu, care implică riscuri pentru sănătate și performanţă [195].

Programul prevede, că în situațiile în care abilitățile individuale de a efectua munca nu coincid complet cu cerințele unui anumit tip de activitate și cu timpul finalizării acesteia, oboseala se dezvoltă mai rapid și mai intens. Ea este însoțită de apariția fatigabilităţii generale, epuizării funcționale a sistemelor corpului cel mai expuse la suprasolicitare, ceea ce duce la scăderea performanței funcționale a unei persoane, a calității rezultatului final și a productivității muncii pe fondul pierderilor de energie crescute. Pentru evaluarea obiectivă a *marker*-ilor de mers și a diferitelor acte motorii efectuate de indivizi, senzorii de mișcare și vibrații portabili

sunt foarte oportuni. Astfel de senzori de mișcare, plasați în diferite părți ale corpului, sunt adesea folosiți în Sport, Medicină și Reabilitare, dar pot fi folosiți și în Fiziologia și Medicina ocupațională. În special, numărul de pași, frecvența lor într-o unitate de timp și durata trebuie determinate prin cuantificarea eficienței mersului, precum și analizarea variabilității vitezei de mers. Este foarte important să fie analizate acțiunile motorii la mers, alergare sau efectuarea operațiunilor de lucru pe baza detectării anumitor markeri, ce reflectă caracteristicile biomecanice ale părților în mișcare ale corpului. O astfel de analiză detaliată a mișcărilor este necesară pentru a identifica tulburările de mers la pacienții după un accident vascular cerebral, pentru diagnosticarea precoce a tulburărilor senzoriomotorii, care afectează abilitățile unui individ, precum și pentru a monitoriza restabilirea mersului automat.

Pentru implementarea cu succes a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare se folosesc dispozitive cu avantajele evidente ale specificației LoRaWAN® care reprezintă un protocol de rețea cu o zonă largă de putere redusă (*Low-power Wide-area Network, LPWAN*) a alimentării de la baterie și conectivitate la internet fără fir prin rețele regionale, naționale sau cu zone mai largi de interacţiune, inclusiv comunicarea bidirecțională. Îmbunătățirea dispozitivelor de monitorizare a fluctuațiilor oricăror parametri fizici sau indicatori fiziologici, în special în timp real și transmiterea ulterioară a datelor la distanță poate fi realizată prin simularea mecanismelor de reglare care funcționează în organismele vii. Pe parcursul implementării bazate pe optimizarea activității zilnice în timp real se folosesc tehnici de actigrafie sau accelerometrie. Baza tehnică a actigrafiei și accelerometriei este în permanență îmbunătățită pentru asigurarea libertăţii de acțiune a subiectului, obținând date obiective fiabile, reproductibile despre starea sa mintală și fizică. Abordarea tehnică bazată pe utilizarea accelerometrelor de la articulaţia mâinii oferă oportunități excelente pentru monitorizarea gradului de amplitudine totală a mișcării, a activității fizice, a navigației în spațiu în timpul activităților cotidiene la locul de muncă și domiciliu. Mai mult, utilizarea dispozitivelor compacte, mobile, fără fir (“*wireless”*), bazate pe elemente piezoelectrice, face posibilă monitorizarea calității și duratei somnului reparator în timpul ciclului zilnic de somn-veghe. De exemplu, aplicarea unui monitor compact la mâini Actiwatch-2 (*Philips, Regatul Unit*) permite clasificarea gamei totale de mișcări și gradului de activitate fizică la serviciu, acasă, și în timpul somnului de restabilire. Accelerometrele ActiGraph (GT1M; GT3X și GT3X+) cu *software*-ul actualizabil permite *screening*-ul în mod obiectiv a activităţii fizice în timpul mersului, alergării și plimbării cu bicicleta. Abordare tehnică bazată pe accelerometrie permite dozarea și personalizarea strictă a sarcinii funcționale pentru a evita suprasolicitarea (Fig. A.2.70 şi Fig. A.2.74). Utilizarea diferitelor dispozitive tehnice pentru accelerometrie demonstrează oportunităţile lor potențiale în măsurările activității diurne

sincronizate în timp, de exemplu, utilizând dispozitivele Actiwatch-2 (articulaţie dominantă sau nedominantă) și ActiGraph GT1M (șold) pe o perioadă de șapte zile. În măsurările sistemice la indivizi practic sănătoși, datele de accelerometrie sunt sincronizate cu înregistrările din agendă și cu rezultatele anchetei folosind un chestionar special. Dispozitivele permit monitorizarea în perioadele de veghe sau în perioadele de activitate crescută când ambele dispozitive sunt ataşate.

În acelaşi timp Programul prevede o evaluare obiectivă și fără erori a activității zilnice, strict necesară şi o analiză a modelului pe mai multe niveluri, bazată pe o comparație a activității individuale sincronizate în timp. Pentru a permite *screening*-ul sistematic al răspunsului aparatului musculo-scheletic la activitatea fizică zilnică sau lipsa acesteia, industria modernă de bioinginerie oferă diferiți senzori de vibrații și accelerometrie. Marele avantaj este că senzorii și accelerometrele moderne folosesc comunicația wireless și includ un microcontroler pentru procesarea și compensarea semnalului personalizat. Pentru a crește flexibilitatea în rezolvarea oricăror probleme legate de monitorizarea caracteristicilor biomecanice ale activității zilnice sunt deja utilizate dispozitive unice și triaxiale cu senzor încorporat de temperatură (Fig. A.2.74).

Activitățile de muncă și servicii în condiții extreme de mediu prezintă un interes deosebit, pentru care senzorii proiectați și fabricați sunt adaptați la condiții dure, zone periculoase, inclusiv medii explozive. În special, utilizarea senzorilor de vibrații avansați fabricați ne permite să atingem un nivel complet nou de monitorizare nu numai asupra obiectelor vii, ci și asupra dispozitivelor tehnice. Ei funcționează cu baterie și pot funcționa în regim liber (fără fir). În plus, sunt produse diverse accesorii de montare. Perfecţionarea dispozitivelor de monitorizare a fluctuațiilor oricăror parametri fizici sau indicatori fiziologici în timp real și transmiterea ulterioară a datelor la distanță poate fi realizată prin simularea mecanismelor de reglare, care funcționează în organismele vii. Senzorii de vibrații au, de asemenea, un microcontroler încorporat care efectuează o transformare rapidă Fourier (FFT) pe semnalul de ieșire. Utilizarea aparatelor de înregistrare în condiții de mediu extreme, severe și nefavorabile este asigurată de introducerea unui dispozitiv cu Clasa de protecție IP66/IP67. Clasa de protecție IP66 protejează total echipamentul de pătrunderea impurităţilor și a altir particule solide (cu diametru de cel puțin 1,0 mm), precum și de efectele dinamice ale fluxurilor de apă. Echipamentele cu clasificare IP66 pot fi utilizate în medii normale uscate sau unde ele sunt expuse la praf și umiditate. Echipamentele cu gradul de protecție IP67 pot fi folosite și în condiții obișnuite de uscat, precum și atunci când sunt expuse la medii acvatice la o anumită adâncime și în condiții de iarnă cu zăpadă.

Individualizarea Programului poate fi asigurată prin implementarea progreselor moderne în domeniul tehnologiei biosenzorilor, care oferă oportunităţi de a evalua calitativ și cantitativ

fluctuațiile indicilor fiziologici ai sistemului neuromuscular şi aparatului musculo-scheletic. Este semnificativ faptul, că clasificarea biosenzorilor reflectă prezența a două componente principale la ei: o *Biocomponentă* (compuși chimici, celule, țesuturi, organe) și un *Transductor*, care asigură transformarea și acționarea în conformitate cu legile fizice și chimice (optice; piezoelectrice; electrochimice). Principiile de bază ale aplicării sistemelor Biosenzor în Programul de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare determină algoritmul pentru crearea lor: „material biologic-element; biologic sensibil-convertor-microcircuit, bazat pe circuite electronice, similare centrelor de procesare şi reglare ale sistemului nervos" [276].

Aşadar, realizarea Programului este determinată de tehnologiile de vârf pentru crearea sistemelor de biosenzori, ce utilizează instalații de înaltă precizie. Anume, instalațiile de producție progresivă fac posibilă crearea nanotehnologică a unor sisteme biosenzoare modernizate cu precizie microscopică bazate pe tendinţa de a imita aparatul senzorial receptor al obiectelor biologice, inclusiv al corpului uman. Sistemele de senzori biologici prezintă o sensibilitate și selectivitate ridicate la modificările parametrilor fizici şi chimici ai diferitelor modalități cu dispozitive biosenzoare de inginerie modernă. În această direcție evoluează constant sistemele de biosenzori, care asigură compactitatea, mobilitatea, portabilitatea și biocompatibilitatea acestora [276]. Astfel, datorită dezvoltării sistemelor de biosenzori avansate, a fost deja creată posibilitatea de a continua *screening*-ul parametrilor fiziologici în timp real, atât în repaus, cât și în dinamica unei anumite sarcini funcționale chiar la nivel de unităţi motorii discrete. Monitorizarea biomecanicii actelor motorii, fluctuațiile de timp a vitezei de reacție, coordonarea mișcărilor, reglarea nervoasă superioară este deja realizată într-un mod complex în combinație cu simularea mediului ambiant pe simulatoare speciale cu realitate virtuală.

Monitorizare neurofiziologică intraoperatorie a devenit posibilă graţia implementării sistemelor "Neuro-IOM" multicomponente (Fig. A.2.76). Realizarea Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare poate fi asigurată şi de implementarea *software*-ului pentru înregistrarea multicomponentă și analiza extrem de precisă și fiabilă a parametrilor fiziologici ai aparatului muscular și reglarea sa nervoasă. Producția de sisteme biosenzoare cu un mare potential științific oferă echipamente care fac posibilă efectuarea microelectromiografiei și înregistrarea activității bioelectrice a fibrelor musculare individuale. Programul necesită oportunităţile sistemelor de biosenzori care permit monitorizarea de înaltă precizie și fiabilă a fluctuațiilor parametrilor fiziologici ai aparatului neuromuscular în timp real, în stare de repaus fiziologic și în timpul de activitate fizică. El se bazează pe diagnosticarea manifestărilor precoce ale proceselor neurodegenerative și monitorizarea eficienței procedurelor implementate. Dezvoltarea constantă a tehnologiilor pentru producerea sistemelor de biosenzori asigură, de

fapt, în parte realizarea acestui program oportun. În decursul îndeplinirii atribuţiilor de serviciu și a activităților educaționale ale unei persoane pentru a preveni eșecul și degenerarea structurilor aparatului neuromuscular, precum şi în implementarea programelor propuse de noi indroduce utilaj de telemetrie și monitorizarea continuă a parametrilor fizici și chimici fundamentali.

Implementarea lor este determinată de introducerea inovațiilor tehnice moderne în monitorizarea arhitecturii somnului reparator după o perioadă de veghe activă. Îmbunătățirea unei astfel de monitorizări se realizează în direcția sistematizării și integrării acesteia. Astfel, pe lângă înregistrarea tradițională a electroencefalogramei, electrooculogramei, electromiogramei, înregistrarea video, saturația de oxigen din sânge și mișcările respiratorii, se adaugă înregistrarea fluctuațiilor răspunsului galvanic al pielii (GSR) și variabilitatea ritmului cardiac (HRV). Detecţia modificărilor conductivității electrice a pielii sau a impedanței electrice a pielii la subiecți indiscutabil oferă informații utile. Anume un astfel de *screening* și analiză multifactorială a somnului reparator face posibilă identificarea dependenței strânse a caracteristicilor somnului de așa-numitul confort multisenzorial, în mediul în care are loc ciclul individual somn-veghe. Producătorii de mobilier, de sisteme de izolare fonică și ventilație, produse textile, inclusiv lenjerie de pat, încearcă să satisfacă necesităţile de recreere adecvată și refacerea centrelor de control pentru activitățile diferitelor sisteme senzoriale (vizual, auditiv, olfactiv și tactil) și integrarea acestora cu activitatea reflexă motorie. În timpul somnului, condițiile corespunzătoare ale mediului sunt caracterizate de nivelul de confort sonor, care este evaluat prin intensitatea stimulării senzoriale şi auditive din spațiul înconjurător. Gradul de răspuns al centrilor senzoriali superiori de control ai creierului uman este evaluat folosind în principal metode psihofiziologice.

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare ar trebui să asigure optimizarea senzațiilor cauzate de diverși stimuli multisenzoriali din mediul ambiant pe durata somnului. Datele polisomnografice arată, că reprezentarea și puterea spectrală a ritmului *alfa* în EEG serveşte ca un indicator al răspunsului la stimulenţi senzoriali sonori din mediul ambiant şi reflectă o stare stabilă şi echilibrată asociată cu emoții pozitive. O creștere a severității și a puterii spectrale a undelor *beta* rapide, dimpotrivă, reflectă agitație, vigilență și alergie. Combinarea analizei spectrale a variabilității ritmului cardiac cu fotopletismografia permite efectuarea *screening*-ului modificărilor fluxului sanguin şi fluctuațiilor de volum în timpul pulsației vasului sangvin. Aşadar, creșterea amplitudinii oscilației peretelui vasului în timpul pulsației formează încă un indicator al funcționalităţii sistemului circulator periferic, care poate fi influenţat de suprimarea activităţii simpatice. Dimpotrivă, scăderea amplitudinii în timpul pulsației, la rândul ei, este cauzată de o activitate crescută a componentei simpatice a sistemului nervos vegetativ [302].

Cursul normal din punct de vedere fiziologic al etapelor și finalizarea ciclurilor de somn sunt strâns dependente de activitatea sistemului respirator și de schimbul de gaze în țesutul cerebral, care, la rândul lor, sunt interconectate la sistemul circulator. Când se înregistrează periodicitatea sau ciclicitatea respirației în condiții stresante și emoţiogene, este posibil să se depisteze un grad ridicat de periodicitate respiratorie la aproape toți cei chestionați, i.e. frecvența crescută a ciclurilor respiratorii. Acest grad crescut de periodicitate respiratorie în timpul diferitelor faze ale somnului este însoțit de episoade de trezire din somn, ceea ce este evident din înregistrările polisomnografice. Mai mult decât atât, conductivitatea electrică a pielii (EPA) este un indicator al gradului de alertare (vigilenţă) și menținere a atenției concentrate, precum și un semn de trezire adecvată în perioada de veghe pe durata ciclului somn-veghe. Este evident, că activitatea electrodermală este o funcție a activării emoționale și cognitive, unul dintre indicatorii sensibili ai revitalizării activității senzoriale și motorii [302].

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare include în mod evident un examen neurologic, efectuat noninvaziv și fără echipament costisitor. De exemplu, testul reflexului Babinski are o mare importanță diagnostică. Evidenţierea manifestărilor de formare a deficiențelor de coordonare, slăbirii musculare și dificultăților în controlul său poate fi efectuată pe baza acestui test la indivizii maturi (Fig. A.2.77). Mediul ambiant trebuie amenajat pentru a minimiza probabilitatea traumatismelor. Persoanele cu această deficiență, de obicei, nu știu că suferă de un reflex Babinski pronunțat. Acest lucru este adesea diagnosticat numai atunci când se efectuează un examen special neurologic, care include un test complet al activității reflexe senzoriale și motorii. Severitatea reflexului Babinski la indivizii maturi este unul dintre principalele semne patologice de deteriorare a căilor piramidale descendente. Cu aplicarea examenului neurologic odată cu simptomul lui Babinski, iritația striată a tălpii determină extinderea tonică lentă a degetului mare, uneori izolat – cu imobilitatea restului degetelor de la picioare. În alte cazuri, extinderea degetului mare de la picior este însoțită de relaxarea şi extinderea simultană a restului de degete în evantai. Flexia membrului în articulația genunchiului contribuie la dispariția simptomului.

Programul se bazează şi pe detecţia obiectivă a limitelor de adaptabilitate, neuroprotecție și performanţe în activitatea zilnică a unui individ, asigurată de dezvoltarea tehnologiilor şi dispozitivelor tehnice și *software*-ului, compatibile biologic. Actualmente, Proiectele de inovare și dezvoltare sunt bazate pe modelarea matematică și simularea inginerească a mecanismelor fiziologice, care sunt de o importanță majoră.

Conceptual şi strategic, Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare este bazat din ce în ce mai mult pe realizările care implică Neuroingineria și tehnologiile creării Inteligenței

Artificiale (AI). Supercomputerul modern poate crea pe arhitectura rețelelor neuronale ale creierului sau măduvei spinării. Diferite modele de activitate de procesare neuronală reprezintă, de fapt, un creier artificial care realizează o comunicare interneuronală foarte strânsă, i.e. manifestă plasticitate avansată. Realizările nanotehnologiilor oferă noi posibilităţi în tehnologiile de neuromodulare, care vizează extinderea semnificativă a limitelor de neuroprotecție, labilitate și plasticitate a centrilor de reglare ai sistemului nervos uman, prevenind inițierea și geneza neurodegenerării. Tendințele de progresare a sistemelor tehnologice de neuromodulație și aplicarea lor în practica de zi cu zi a diagnosticului de laborator, terapiei și reabilitării formațiunilor reglatoare ale sistemului nervos central, periferic și autonom se caracterizează printr-o concentrare strictă asupra unor ținte specifice. Dispozitivele moderne de neuromodulație fac posibilă, de exemplu, efectuarea stimulării electrice a aferentelor (fibrelor senzoriale) prin reflexologia auriculară a nervilor vag, trigemen, sciatic, asigurând eficacitatea utilizării unor astfel de dispozitive pentru neuromodulație în timpul reabilitării neuromusculare. Succesul implementării Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare depinde de dezvoltarea tehnologiei pentru producerea de noi biosenzori în telemedicină şi deschide noi orizonturi în procedurile de evaluare calitativă și cantitativă a fluctuațiilor parametrilor fizici ai unui aparat neuromuscular funcțional, precum și în metodele de proiectare a sistemelor de biosenzori. Tehnologia de producere a sistemelor de biosenzori se dezvoltă rapid, după cum se poate observa din exemplul sistemului "Neurp-IOM" (Sistem universal multifuncțional de monitorizare neurofiziologică intraoperatorie). Sistemul "Neuro-IOM" permite rezolvarea unui număr mare de probleme de actualitate în conservarea și promovarea funcţionalităţii şi adaptabilităţii (Fig. A.2.76). Programul propune implementarea *screening*-ului fiabil cu precizie înaltă al celor mai mici fluctuații ale parametrilor fiziologici din aparatul neuromuscular şi musculoscheletic în timp real în stare de repaus fiziologic și în timpul efectuării activității fizice. Tendințele de perfecționare a tehnologiilor de producere a sistemelor de biosenzori deschide noi perspective pentru realizarea Programelor de protecţie şî reabilitare care se bazează pe tehnici de telemetrie și monitorizare permanentă a parametrilor fizici de bază în dinamicul muncii și a activităților zilnice pentru prevenirea insuficienței și tulburărilor sistemului neuromuscular şi aparatului musculo-scheletic. Progresele în tehnologiile neuroprotectoare sunt strâns dependente de posibilităţile tehnice de înregistrare și digitalizare a electroencefalografiei (EEG), în special a poligrafiei [431]. Dispozitivele de inregistrare utilizate în monitorizarea activității zilnice la locul de muncă necesită intervenţii sporite în digitalizarea fluxului de semnale bioelectrice care, de fapt, poate fi utilizată ca mijloc de coordonare a lansării și controlului manipulărilor motorii efectuate de protezele moderne ale membrelor bionice. Metodologia de neuroprotecție și

prevenire a neurodegenerării este din ce în ce mai echipată cu robotică, care poate oferi confort, biocompatibilitate și siguranță la locul de muncă, datorită introducerii bioinspirației și bionicii. Pentru a obține rezultatele scontate în îmbunătățirea dispozitivelor, în primul rând, se studiază fundamental mecanismul fiziologic de coordonare și performanță înaltă şi complexă a unui anumit act motor.

Conceptual Programul de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare se bazează pe inducerea fluxului ascendent al impulsurilor proprioceptive senzoriale în centrii de procesare subcorticali de către activitatea musculară, care în mod reflex promovează excitabilitatea neuronilor din cortexul cerebral, facilitează o activitate nervoasă mai mare, crește performanța și reduce oboseală mintală. Pentru realizarea programelor de neuroreabilitare integrarea senzorio-motorie este de o importanță fundamentală la nivelurile centrilor integrativi şi determinantă pentru fluxul descendent al semnalelor motorii generate în cortexul cerebral și ganglionii bazali, precum și la nivelul segmentelor măduvei spinării. Este de remarcat faptul, că reprezentarea somatică atât în zonele somatosenzoriale, cât și în cele motorii ale cortexului este practic aceeași, adică, construită în paralel. **Strategic** Programul se construieşte pe căutarea și utilizarea stimulentelor adecvate, care promovează integrarea senzorio-motorie şi modifică în mod caracteristic răspunsurile reflexe motorii. Acesta ar fi un model reflexogen al intensificării excitației transmise de synapse şi potenţării pe termen lung (LTP). **Unicitatea** Programului este aceea că prin utilizarea diverselor complexe de stimulare senzorială proprioceptivă se asigură remodelarea adaptativă a hărții de reprezentare a părților corpului în neocortexul somatosenzorial şi consolidarea integrării senzorio-motorii. **Conceptul** Programului se bazează pe fenomenele neuroplasticităţii neocortexului somatosenzorial, care posedă o capacitate unică de a se reorganiza ca răspuns la semnalele din mediul ambiant. Există, de asemenea, relații inverse: activitatea funcțională a anumitor părți ale corpului se modifică ca răspuns la schimbări ale proprietăților neuroplastice ale centrilor reglatori. Conceptual Programului de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare se bazează şî pe datele histomorfologice care au confirmat, că există conexiuni reciproce organizate somatotopic între cortexul senzorial primar (S1) și cel motor primar (M1). În timp ce pentru prevenirea neurodegenerării și a disfuncției motorii este extrem de important că inactivarea acestui input aferent din neocortexul senzorial poate afecta executarea actelor motorii – coordonarea motrică fină, stabilitatea contracției musculare, forța necesară de captare și capacitatea de a ține și de a transmuta obiecte grele. Pe parcursul realizării Programului inducerea influxului senzorial permite echilibrarea de semnal somatosenzorial cu răspunsul proprioceptiv motor din mușchii scheletici. Datorită acestui mod de interrelaţii funcționează un sistem unificat de planificare integrativă. Programul are impact central asupra acestui sistem

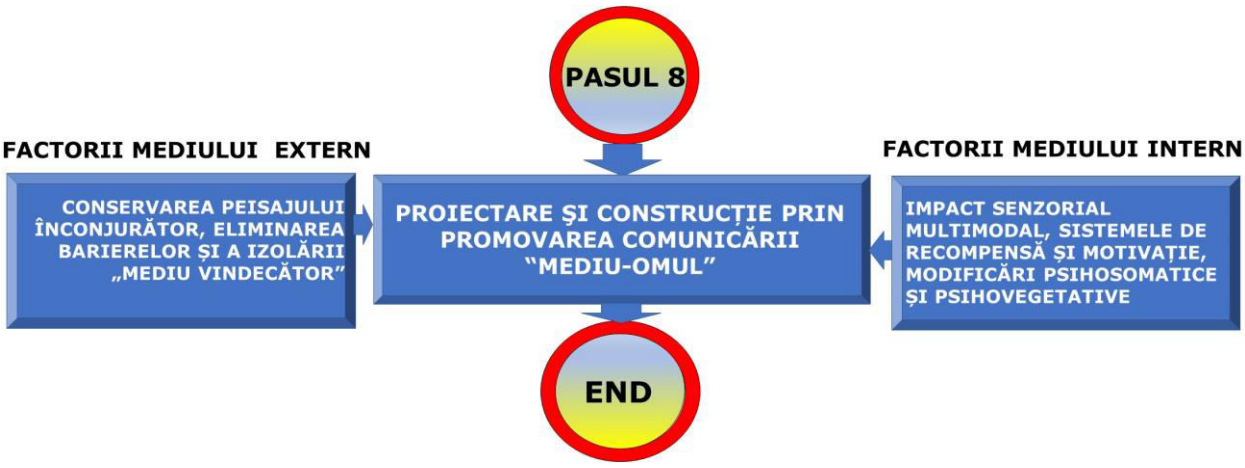
integral la nivelul neocortexului senzorial primar şi motor, fiind bazat pe inducerea influxului senzorial multimodal şi promovează activitatea neuronilor neocortexului somatosenzorial şi motor. El extinde limitele de adaptabilitate, neuroprotecție și prevenire a neurodegenerării prin abordări inovatoare, progresive, care sporesc capacitatea oamenilor de proiectare și producție competitive. Succesul implementării Programului în condiții moderne este asigurat prin renovarea tehnologiilor de înregistrare a activității bioelectrice în diferite părți ale aparatului neuromuscular, în special prin creșterea rezoluției electroencefalografiei (EEG) și electromiografiei (EMG) (Fig. A.2.78 şi Fig. A.2.79). O descifrare mai detaliată a fluxului de semnale bioelectrice din creier furnizate computerului pentru procesare permite îmbunătățirea "Interfeței Creier-Calculator" sau "Interfeţei de control Neural" (*Brain-Computer Interface, BCI*). Pentru aceasta, a fost inventată o soluție de inginerie bazată pe un dispozitiv cu un număr semnificativ crescut de electrozi, când se folosește un fascicul dens în loc de un singur fir. Dispozitivele sunt îmbunătățite, se folosește un material biocompatibil pentru fabricarea lor și, în sfârșit, înregistrarea biopotențialelor devine din ce în ce mai detaliată și informativă, dar încă departe de complexitatea biologică reală a rețelelor neuronale [228].

Programul prevede că în paralel cu dezvoltarea dispozitivelor de inginerie, se creează un *software* modernizat, care se bazează pe cunoștințe fundamentale despre funcționarea rețelelor neuronale ale creierului. Aceste mecanisme stau la baza oportunităţilor sistemelor vii de percepție a mediului ambiant, procesare și stocare a informațiilor în memoria pe termen scurt și lung. Un exemplu uimitor de asemenea analog electronic artificial al centrului de reglare motor nervos *CYBERLEGs* este dotat cu capacitatea de a coordona actele mecanice ale dispozitivelor tehnice (proteze). Cât de important este acest lucru pentru neuroreabilitare și întoarcerea pacientului la locul de muncă și capacitatea de integrare în societate se vede din realizările obținute. Fibrele musculare artificiale sunt principalii executanți ai semnalelor-comenzi bioelectrice centrifuge care permit transformarea fluxului de impuls într-un set complex de acte locomotorii biomecanice. Crearea de fascicule de fibre musculare artificiale coordonate mozaic face posibilă complicarea actelor motorii și extinderea limitelor de adaptabilitate la sarcinile fizice. Necesitatea crescută de reabilitare a pacienților care și-au pierdut unele abilități motorii a dat naștere unei noi ere a exoscheletelor. Astfel de dispozitive ataşate cu motor efector asigură perfecţionarea propriilor mișcări, creşterea productivităţii și precisiei, datorită armonizării dispozitivului tehnic cibernetic cu organismul viu. Exoscheletele sunt înzestrate cu capacitatea de a dezvolta eforturi incredibile și extinde semnificativ limitele activității motorii efectuate și coordonarea de înaltă precizie. Modelele moderne folosesc adesea fibre musculare pneumatice

artificiale. Domeniul de aplicare al unor astfel de dispozitive este extrem de larg și depășește tehnologia de reabilitare a pacienților cu tulburări de locomoție [478].

Aşadar, descoperirea și modelarea mecanismelor fiziologice fundamentale care stau la baza formării și coordonării de înaltă precizie a actelor motorii umane și animale oferă posibilitatea de a revoluționa gândirea științifică și tehnologică în industria protetică și robotică. Cercetarea și dezvoltarea demonstrează o dată în plus, că mecanismele perfecte, de precizie și înalt coordonate funcționează în sistemele vii pentru adaptarea la condiţiile mediului ambiant, implementate la nivel nano- și micro-, a căror biosimulatoare tehnice deschid mari oportunități în neuroprotecţie şi neuroreabilitare.

### 3.8. Elaborare conceptuală şi testările Pasului 8 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care necesită introducerea bioinspirației și biofilizării tehnologiilor de proiectare a mediului




Una dintre componentele de bază ale Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este condiţionată evolutiv și fiziologic și constă în organizarea intenționată a mediului ambiant la locul de muncă și domiciliu, generând un efect neuromodulator și neuroprotector. Tehnologiile care asigură acestte mecanisme se bazează pe crearea unui "*Mediu îmbogățit*" ("*Environmental Enrichment", EE*) (Fig. A.2.80). Efectele "*Mediului îmbogățit*", testate pe modele experimentale la animale de laborator, indică faptul, că îmbogățirea senzorio-motorie promovează corectarea tulburările neurologice determinate genetic, cum ar fi sindromul Down, boala Alzheimer, boala Huntington, boala Parkinson, schizofrenia și autismul. Medicii ocupaționali au folosit deja cu succes programe de terapie pentru pacienții cu autism și tulburări de procesare a inputului senzorial din mediu ambiant. S-a demonstrat că terapia ocupaţională cu aplicarea modelului "*Mediul îmbogățit*" oferă îmbunătățiri în percepția, procesarea și producția limbajului și că dezvoltă abilități cognitive, de exemplu, la copiii cu TSA de toate vârstele (Fig. A.2.81).

Programele de terapie ocupaţională bazate pe "*Mediul îmbogăţit*" sunt în curs de dezvoltare, relativ ieftine și pot fi administrate de părinți acasă sau de educatori din instituțiile de învățământ, sau prin combinație de ședințe la școală și la domiciliu.

De exemplu, programul "*Mediu îmbogăţit*" al Dr. Teresa Garland include un protocol de 6 luni care se rotește la fiecare două săptămâni. Programul include activități multisenzoriale care sunt finalizate pe o perioadă de două săptămâni. Două sesiuni cu durata de 15-20 de minute au loc zilnic. Este important ca implementarea unui program bazat pe "*Mediul îmbogăţit*" să asigure o îmbunătățire a procesării influxurilor senzoriale din mediul ambiant, conştientizarea și evaluarea realității, ceea ce indică consolidarea integrării multisenzoriale la nivelul centrilor superiori de procesare a creierului. Acest Program promovează dezvoltarea abilităților de acțiune colectivă comună și de concentrare în timpul comunicării sociale, care reduc severitatea autismului. Expresia excesivă a receptorilor adenozinei ($A_{2A}R$) în regiunele scoarţei cerebrale, hippocampusului, striatumului care sunt implicate în coordonarea comportamentului dependent de activitatea sistemelor de recompensă DA-ergice a fost depistată şi în asociere cu manifestarile asemenătoare cu depresie pe fondul schimbării activităţii locomotorii în mediul ambiant. Mai mult decât atât, expresia excesivă a receptorilor $A_{2A}R$ în telencefal este asociată şi cu depresie pe parcursul perioadei de vârstă mai înaintată, distersul cronic şi boala Alzheimer.

În decursul realizării Programului de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare se proiectează modelul "*Mediul îmbogăţit*" cu aplicarea dispozitivelor și locaţiilor care creează oportunitatea de a desfășura o activitate motrică; a consolida integrarea activității reflexe senzorio-motorii; a dezvolta abilitățile motorii în mod spontan și voluntar fără un efort excesiv. Un experiment folosind acest model indică faptul, că o creștere a activității zilnice graţie intensificării comportamentului motivat de explorare și navigare în spațiu determină implementarea mecanismelor de neuroplasticitate în centrii de procesare senzorială și de coordonare motrică. Datorită acestei lansări a mecanismelor de neuroplasticitate, „*Mediul îmbogăţit*" are un efect neuroprotector și neuroreabilitativ, care ar trebui să stea la baza unui program şi de prevenire țintită a proceselor neurodegenerative și repararea elementelor deteriorate ale centrilor nervoși. Modelul prevede și stimulente sociale, promovând dezvoltarea socializării și comunicării în comunitate. Este evident că dezvoltarea unor astfel de abilități la oameni asigură rezultatele muncii colective în atingerea scopurilor comune și rezolvarea problemelor.

Principiul cheie în proiectarea și crearea modelului "*Mediul îmbogăţit*" este combinația complexă de stimulare socială bazată pe interacțiunea factorilor multimodali, atunci când orice element individual este integrat armonios în complexul general. Intensificarea căutării, activitatea zilnică motivată de cercetare fortifică stare mintală şi fizică, interacțiunea socială,

funcțiile cognitive, focalizarea atenției, bazată pe remodelarea adaptativă profundă a aparatului neuronal, inducerea biosintezei factorilor de creștere neurotrofici, creșterea arborizării dendritelor și axonilor, sporind plasticitatea sinaptică și neurogeneza. Cu toate acestea, stimularea senzorială multimodală trebuie să fie optimizată și să evite suprasolicitarea, așa cum, de exemplu, se întâmplă într-un mediu urban pe fondul aglomerării extrem de mari a populației, o scădere a gradului de siguranță socială și de mediu. Chiar și tehnologiile de creștere a animalelor trebuie să aplice îmbogățirea mediului ambiant pentru a îmbunătăți calitatea îngrijirii animalelor domestice prin identificarea și furnizarea stimulilor de mediu necesari pentru a îmbunătăți starea fiziologică și mintală. O astfel de întreținere și îmbunătățire a statutului fizic și mintal a animalului se realizează prin stimularea unei varietăți de activități prin creșterea gamei și numărului de locații și obiecte din spațiul înconjurător, care sunt importante pentru comportamentul specific speciei.

Efectul neuromodulator modelului "*Mediul îbogățit*" este confirmat la diferite specii de animale de laborator și la oameni (inclusiv copii). Condiția principală pentru implementarea unei astfel de acțiuni de promovare este prezența în mediul înconjurător a anumitor locații, obiecte, dispozitive care provoacă orientare, activități de cercetare asociate cu descoperirea de noi locații, navigarea în spațiu, depășirea obstacolelor în mod voluntar și cu plăcere. "*Mediul îmbogățit*" proiectat schimbă de fapt comportamentul, oferă noutate și varietate de informații senzoriale multimodale percepute care nu conțin amenințări și stresuri. Cu toate acestea, uneori, pentru a explora noi zone din spațiul înconjurător, activitatea unui animal de experiment sau a unei persoane crește riscul de deteriorare sau vătămare.

Proiectarea mediului ambiant a fost realizată cu utilizarea parcurilor pentru animale de laborator (șobolani) în acest model experimental, care este foarte util şi pentru studierea proceselor de îmbătrânire asociate cu diminuarea neuroprotecţiei şi creşterea riscului de neurodegenerare. Important e că "*Mediul îmbogăţit*" oferă şi o schimbare socială și de mediu, comunicare în societate. Animalelor de laborator li se oferă acces regulat și frecvent la locurile preferate, unde se activează sistemul de recompensă dopaminergic (DA-ergic).

Testarea fundamentală și confirmarea efectului neuroprotector neuroreabilitativ al mediului a fost realizată folosind acest model, care prezintă unul dintre cele mai utilizate experimental de eustres. Aplicarea lui a manifestat efectele benefice asupra proceselor ce stau la baza neuroplasticităţii şi neurorecuperării. Pe baza acestui fapt, conceptul dat poate fi aplicat cu încredere deplină la locul de muncă, în spațiul de locuit, spitale și centre de reabilitare pentru a induce şi facilita procesele de neurogeneză, precum şi creşterea gradului de ramificare a dendritelor și axonilor, consolidarea noilor conexiuni interneuronice, biosinteza receptorilor

membranari și a canalelor ionice, formarea veziculelor sinaptice, deplasarea echilibrului dintre anabolism și catabolism cu înclinare spre anabolism etc. Ca urmare a acțiunii generalizate se îmbunătățește formarea memoriei și învățare, precum și mecanismele de neuroprotecţie, prevenire a neurodegenerării, corectare a tulburărilor neurologice și mintale. Îmbunătățirea spaţiului înconjurător a fost propusă ca un instrument experimental în anii 1940 de către Donald O. Hebb [54]. Au fost efectuate studii fundamentale pentru a descoperi legăturile dintre renovarea spaţiului înconjurător și promovarea proceselor cognitive și a comportamentului adaptiv. Deși în aceste studii inițiale efectele benefice ale îmbunătăţirii spaţiului înconjurător au fost examinate din perspectiva sistemului nervos, studiile ulterioare au arătat, că efectele sunt mai sistemice și mai complexe decât au fost concepute inițial. Impactul benefic al metodologiei date acţionează benefic şi asupra sistemului nervos, endocrin și imun [381, 456].

Dovezi acumulate demonstrează, că schimbarea mediului exterior asigură realizarea mecanismelor de imunomodulare, i.e. promovează un efect puternic imunomodulator. În special, aplicarea tehnicii experimentale bazate pe modelul îmbunătățirii mediului permite evidenţierea influenţelor benefice asupra funcţionalitaţii celulelor ucigașe naturale (NK) şi, anume, asupra capacităţilor protectoare ale celulelor NK contra canrcinogenezei [437].

Programul se bazează, de asemenea, pe planificarea și proiectarea mediului ambiant, având în vedere importanța determinantă a aderării la regimul circadian și rolul *zeigeber*-ilor exogenici, pentru o recuperare eficientă şi productivă, care oferă acces deschis la lumină naturală sau iluminare artificială optimă. Iluminatul circadian face o mare diferență în unitățile de terapie intensivă și în măsurile ulterioare de recreere și reabilitare. Pacienții care sunt internați în unități de terapie intensivă sunt adesea confuzi, dezorientați, nu știu unde se află și dacă este zi sau noapte. Programul propune aplicarea iluminatului biodinamic care asigură simularea ritmului natural al zilei și al nopții foarte important în perioadele de vulnerabilitate crescută. Iluminatul biodinamic are un efect pozitiv, în special asupra modelului de somn, permițând pacienților să doarmă mai bine noaptea, iar cei care dorm mai bine sunt mai relaxaţi, mai puțin confuzi și se refac mai rapid. Factorii naturali ai mediului ambiant şi, anume lumina circadiană contribuie, de asemenea, la reabilitare mai rapidă a pacientului. Programul de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare propune şi diminuarea impactului iluminatului netradițional, artificial, care are efecte nefavorabile pentru lucrătorii din turele de noapte, prin iluminarea circadiană. Există deja soluții, care oferă lumina ideală pentru lucrătorii nocturni şi iluminatul natural (Fig. A.2.82; Fig. A.2.83 şi Fig. A.2.84).

Conceptual şi strategic Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare, bazat pe utilizarea factorilor naturali de mediu și a activității individuale de zi cu zi, include abordări

practice ale Horticulturii sociale și vindecătoare. Horticultura socială și terapeutică reprezintă o metodologie de utilizare a plantelor și grădinilor pentru a schimba statutul fizic şi mintal, precum și abilitățile de comunicare și gândire. Este remarcabil, că cultura agricolă şi cultivărea plantelor, precum și creșterea animalelor, printre altele, are o istorie de mii de ani și are tradiții bogate şi în Republica Moldova; ea reprezintă în același timp o inovație semnificativă în Terapia și Reabilitarea ocupațională modernă. Abordările practice din Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare, bazate pe utilizarea Horticulturii sociale și vindecătoare, deschid perspective largi în crearea unui mediu care să ofere recreere eficientă într-un mediu urbanizat, caracterizat de dezvoltarea unor metropole arhicentralizate şi supraaglomerate, artificiale şi agresive, nocive pentru viața zilnică şi bazate pe izolare. Grădinăritul permite crearea unui mediu ambiant minunat şi flexibil care conceptual trebuie să promoveze procesele de restaurare a ecosistemelor. Mai mult decât atât, Horticultura socială și terapică folosește grădina ca un loc sigur și productiv pentru a dezvolta capacitatea cuiva de a se integra socialmente, Prin urmare, astfel de abordări practice sunt favorabile atunci când sunt utilizate ca agent de tratament pentru autism. Realizarea Programului se bazează pe proiectarea seturilor de activități individualizate în funcţie de nevoile specifice de sănătate și pentru atingerea anumitor obiective. Beneficiile unui interes susținut și activ pentru grădinărit includ: o stare fizică mai bună prin exerciții fizice; îmbunătățirea mobilităţii; îmbunătățirea stării mintale printr-un sentiment comun de scop și realizare; oportunitatea de a se conecta cu ceilalți pentru a reduce sentimentele de izolare sau excludere din viaţă activă; dobândirea de noi competențe pentru a îmbunătăți șansele de a găsi un loc de muncă; o senzație mai bună de a fi în contact cu factorii naturali de mediu ambiant. Implementarea Programului de Neuroreabilitare bazat pe Horticultura socială şi terapică aduce beneficii organismului uman în mai multe moduri: poate face parte din procesul de reabilitare a unei persoane, pentru a o ajuta să se refacă și să se simtă sigur după o boală sau un moment dificil din viața sa; să se recupereze dintr-o gamă largă de afecțiuni; să învețe noi abilități; să încetinească procesele neurodegenerative. Programul acesta, de asemenea, presupune şi recuperarea indivizilor după accidente vasculare cerebrale și în cazul de însuficienţe cardiovasculare; celor aflați în stadiile incipiente ale demenței și persoanelor cu dizabilități fizice și de învățare etc. El poate fi organizat și condus de voluntari, sau de organizații caritabile mai mari, cu un personal specializat. Programul poate avea propriul site şi poate crea facilități într-un centru de grădinărit sau o pepinieră. Proiectele de realizare pot fi implementate și în instituțiile penitenciare sau în spitalele de tip închis. Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare, bazat pe utilizarea horticulturii sociale și terapice, oferă și soluții pentru alte probleme socio-

economice în domeniul pomiculturii; sănătăţii publice și îngrijirii sociale; pedagogiei; terapiei ocupaționale sau asistenței medicale.

Sectorul Cercetare & Dezvoltare trebuie să se implice activ în promovarea beneficiilor activităților de grădinărit și horticultură. Este important să sporim înțelegerea oamenilor a influenţei pe care o exercită agricultura, astfel fiind posibil de a prelue și împărtăși idei cu alte persoane pentru a îmbunătăți continuu modurile în care lucrăm cu aceşti pacienţi. Dintr-o perspectivă mai largă Programul prevede crearea unui mediu ambiant la locul de serviciu şi la domiciliu, promovând sănătatea integrală (individuală şi publică). Planificarea, proiectarea, construcția întregii infrastructuri, arhitectura rurală şi urbană, bazate pe colaborare interdisciplinară, trebuie să îndeplinească o varietate de cerințe care reprezintă un factor crucial al acestei abordări. Pentru atingerea acestui scop proiectele mici și mari pot fi implementate în spitale, centre de sănătate, aziluri pentru seniori unde mediul trebuie să fie în stare decentă, igienizată și lipsită de focare de infecţie. De asemenea, trebuie să respecte şi reglementările privind accesibilitatea și protecția împotriva situaţiilor excepţionale naturale şi antropice (inundaţii, incendii, cutremure de pământ etc.). Aceasta ar înseamnă, că mediul organizat conform Programului devine favorabil, funcțional și confortabil. În același timp, astfel de instituţii trebuie să creeze în mod constant o atmosferă, care să promoveze bunăstarea personalului și recuperarea pacienților mai rapidă şi eficientă. Combinarea acestor factori diferiţi implică o planificare şi o arhitectură corespunzătoare.

Implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe proiectarea mediului în instituțiile medicale, se realizează pe principalele postulate: asigurarea securităţii, siguranței și relaxării; confortabilităţii; deschiderii spre noi orizonturi. Soluțiile arhitecturale pentru realizarea de interior și exterior trebuie îmbunătățite în scopul promovării sănătății individuale și publice. Incontestabil, un mediu pozitiv habitual trebuie, în primul rând, să contribuie esenţial la menținerea sănătății mintale şi fizice prin prevenirea impactului factorilor stresori de mediu; zgomotului; predominanța luminii artificiale, diminuarea luminii naturale circadiane. Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare prevede asigurarea accesului liber de lumină în interiorul clădirilor; ventilarea şi curăţarea aerului; temperatura mediului ambiant de confort fiziologic, ca şi umiditatea şi calitatea sterilităţii aerului sunt factori cruciali în obținerea unui rezultat pozitiv. Programul de organizare a mediului în spitale, casele de îngrijire sociale și aziluri pentru seniori ia în considerare şi necesitatea amenajerii locurilor de muncă pentru mulți angajaţi, deoarece bunăstarea personalului influenţează mult calitatea tratamentului şi recuperării pacienților și rezidenților.

Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare, bazat pe proiectarea mediului, se realizează şi în conformitate cu postulatul „*Arhitecturii sanogene*”. Acest termenul a fost lansat în premieră în anii ‘80 ai secolului trecut și este un domeniu specific, care investighează şi implementează în practică metodele bazate pe influența mediului ambiant asupra proceselor de tratament și recuperare. Termenul provine dintr-un studiu publicat în 1984 de Roger Ulrich, profesor de Arhitectură la Centrul pentru *Design*-ul Sănătății din Suedia, care a demonstrat, că pacienții ar putea fi externați într-un timp mai scurt, dacă s-ar respecta aceste condiţii. Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare prevede că accesibilitatea la zonele de repliere şi izolare, ca și peisajele ambietale au un rol major în proiectarea arhitecturii interioare şi exterioare a spitalelor. Cu toate acestea, lumina naturală pe parcursul zilei și aportul de aer deschis şi curat au, de asemenea, o influență semnificativă asupra planificării clădirilor. Arhitectura modernă se concentrează astfel pe utilizarea activă a acestor elemente paramedicale. Prezenţa sălilor bine iluminate şi cu aer ventilat sunt factori indispensabili vindecatori. În acest sens, progresul tehnologic a creat elemente de siguranţă şi confort, care permit crearea unor micromedii din spitale şi casele sociale. De exemplu, ușile cu deschidere automată, ferestrele mari (termopane), în combinaţie cu sisteme de automatizare (ventilaţie automată, încălzire autonomă etc.) asigură, de asemenea, un microclimat ambiental confortabil. La fel, se respectă cerințele privind protecția antiincendiară și menţinerea temperaturilor stabile în încăperi cu ajutorul climatizoarelor şi a încălzirii autonome. Implementarea cu succes Programului în conformitate cu conceptul de “*Arhitectura sanogenă*” include diverse componente și funcții orientate spre igiena, accesibilitatea și funcționarea fără atingere a ferestrelor și ușilor, evitând contactul cu posibile focare de boli transmisibile. “*Arhitectura sanogenă*” include următoarele elemente: prevenirea distresului ambiental, zgomotului provocat de trântitul uşilor, barierelor de trecere etc. şi se bazează pe abordarea integrată și pe utilizarea intersectorială, ceea ce reprezintă un avantaj major în domeniul sensibil al asistenței medicale, fie că este vorba despre accesibilitate pentru pacienți sau de comoditate și securitate pentru personalul de îngrijire sau de acces protejat. Realizarea Programului cu implementarea mediului cu impact vindecator începe cu experiențele utilizatorilor și cu oportunități colective de îmbunătățire. Toți utilizatorii unei clădiri trebuie astfel să-și ofere contribuția și *feedback*-ul pentru a tranforma mediul ambiant în unul favorabil, de exemplu, în instituțiile de asistență medicală. Un aspect important al acestuia este planificarea integrată a clădirilor, a exteriorului şi interiorului. Această abordare nu numai că sporeşte eficiența serviciului medical, ci deseori reduce și durata spitalizării. Eficienţa arhitecturii și *design*-ului concentrate pe rezultatele tratamnentului şi recuperării pacienţilor, inclusiv spitalizarea mai scurtă. În general, aceste măsuri pot redresa şi performanța financiară a spitalelor și a caselor de

îngrijire. Este vorba de reducerea zgomotului, abilitarea utilizatorilor vulnerabili, menținerea igienei, măsuri de siguranță discrete sau ventilație naturală, care include caracteristicile fundamentale ale unei instalații eficiente, cu o atmosferă benefică. Utilizarea combinată, între grupuri de produse, se manifestă în pachete personalizate pentru unitățile de asistență medicală – de la zone de intrare, coridoare, săli de recreere și de așteptare până la săli chirurgicale, laboratoare și zone administrative. Proiectarea mediului este axată pe anumite beneficii: calitate îmbunătățită a aerului și costuri reduse cu energie prin *design*-ul ușilor și ferestrelor pentru ventilație naturală; reducerea zgomotului prin tehnologie silențioasă de acționare și amortizare a ușii și izolație acustică automată pentru reducerea zgomotului; igienă îmbunătățită graţie intrării și ieșirii fără contact în încăperi; accesibilitatea pentru persoane cu mobilitate redusă prin intermediul sistemelor de uși automatizate; costuri reduse la energie prin proiectare inteligentă a climatizării cu gestionarea controlată a ferestrelor și ușilor, în funcție de temperatură și frecvența de acces; siguranță maximă datorată extracției fumului și căldurii cu ajutorul *design*-urilor și sistemelor adecvate. Există o mulţime de soluții pentru uși și ferestre în zonele de intrare-ieşire a blocului. *Design*-ul zonei de recepție are un impact direct asupra bunăstării pacienților, rezidenților și vizitatorilor. Accesul prin uși rotative sau uși batante simplifică și intrarea, în special pentru persoanele cu mobilitate redusă. Sistemele de uși automate permit, de exemplu, intrarea simultană în încăperi și coridoare, fără contact și fără bariere.

Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare bazat pe conceptul "*Mediului sanogen*", asigură un stres redus; securitate sporită, caracterizată prin intrare şi trecere liberă fără obstacole pe culuare şi *living*-uri; transport protejat și lent fără opriri bruște, în special la deplasarea pacienţilor. Încăperile, proiectate în conformitate cu Programul, trebuie să fie utilizabile și controlabile într-un mod sigur și convenabil și să consume cât mai puțină energie. Aceste cerințe pot fi realizate prin automatizarea și conectarea inteligentă în rețea a echipamentelor tehnice. Accesibilitatea permite tuturor să se simtă egali în mod autodeterminat și fără ajutor dintr-o parte, asigurând o calitate mai bună a vieții, un confort și o siguranță sporită pentru tineri și persoane de vârstă înaintată. Există tot mai multe dovezi, că spațiile din mediul ambiant concepute în conformitate cu conceptul de „*Mediul sanogen*" asigură o reabilitare mai eficientă și mai rapidă folosind exemplul centrelor oncologice moderne (*Maggie's Centers*), unde sunt organizate săli speciale care îndeplinesc cerințele Programului de Neuroprotecție pentru îmbunătățirea stării mintale și somatovegetative. Un element important al proiectului comunitar este *screening*-ul sănătății psihice (mintale), somatice, psiho-somatice și vegetative a rezidenților. De exemplu, rezultatele obținute de noi indică faptul, că la indivizii care au urmat antrenamentul în tabere de vară pe mal de râu sau în pădure, indicatorii abilităților aerobe ale organismului se schimbă

semnificativ şi se manifestă prin modificări ale saturației cu oxigen din sânge în dinamica eforturilor fizice aerobe.

Pe fondul modificărilor favorabile adaptative la mediu ale sistemului de schimb de gaze, natura reacțiilor faciale psihomotorii ale indivizilor demonstrează predominanța mișcărilor faciale în zona de localizare a mușchilor *m. zigomaticus major* și *m. buccinator*, dovedind menținerea unei stări emoționale pozitive. Dezvoltarea metodelor educaționale pentru adaptarea optimă a lucrătorilor și angajaților la viitoarea lor profesie se bazează pe flexibilitate. Instituțiile de învățământ, industriile și departamentele moderne trebuie să urmeze cu adevărat o politică incluzivă de socializare a persoanelor cu probleme de sănătate. Rezultatele obţinute indică faptul că, într-adevăr, prezentarea unui semnal sensorial pozitiv din mediul ambiant este asociată cu o scădere semnificativă a deplasării punctelor în regiunea *m. corrugator supercilii* (cu 13,8%, P<0,05). Această scădere se manifestă pe fondul unei creșteri a gradului de deplasare în zona *mușchilor zigomaticus major* și *zigomaticus minor* (cu 27, 6 și respectiv 24,5%, P<0,05) (Fig. A.2.85).

Prezenţa unui semnal senzorial, care informează despre o amenințare, zona de localizare a *mușchilor supracililor ondulatori* provoacă o deplasare a sprâncenelor și a crestelor sprâncenelor şi se deplasează semnificativ statistic cu 17,6% (P<0,05), precum și zona de localizare a mușchilor orbiculari oculari cu 19,7% (P<0,05), manifestată ca expansiune și contracție a orbitelor oculare. S-au făcut comparații cu rezultatele estimărilor în cazul de aplicare unui stimul senzorial din mediul ambiant neutru în sens de securitate/amenințare. În plus, a fost depistată o deplasare a punctelor în sistemul de coordonate semnificativă cu 23,5% (P<0,05) în zona localizării *mușchilor nazali* și *levator labii superioris*, manifestată ca o încrețire a nasului, indicând dezgust.

Presupunem, că metodologia de identificare și captare a mișcărilor faciale și corporale („*Motion capture*”) poate fi utilizată cu succes pentru analiza calitativă și cantitativă a integrării senzorio-motorii în timpul comunicării verbale și nonverbale. Datele din analiza reacțiilor psihomotorii ca răspuns la modelarea fluxului senzorial reflectă în mod obiectiv gradul de integrare senzorio-motorie și natura reactivității individului la un complex de semnale comunicative. Mai mult, tehnologiile de captare a mișcării și de urmărire optică pot fi utilizate cu succes pentru a recunoaște în mod obiectiv manifestările de agresivitate, care afectează semnificativ caracteristicile comunicării verbale și nonverbale.

Ca răspuns la imitarea unui mediu amenințător, manifestarea mișcărilor faciale în zona musculară: *corrugator supercilii* și *orbicularis oculi*, este semnificativ majorată (Fig. A.2.86). Măsurătorile biomecanice ale activității motorii a mușchilor mimici sunt bazate pe identificarea

formei feței și a mișcărilor acesteia. Prin această metodă de identificare și măsurare, se construiește o imagine bidimensională (2D sau 3D) a feței unei persoane. Cu ajutorul unei camere și a unui software specializat, în imagine sunt evidențiate contururile ochilor, sprâncenelor, nasului, buzelor etc. și calculată distanța dintre ele. Pe baza acestor date, este construită o imagine, convertită într-o formă digitală pentru comparație. Această metodă de cercetare poate fi completată prin înregistrarea unei termograme a feței. Ea se bazează pe distribuția unică a arterelor faciale, care furnizează sânge către piele și generează căldură. Pentru a obține imagini se folosesc camere speciale cu infraroșu (termoscanare). În Program a fost utilizată monitorizarea video, ceea ce a făcut posibilă aplicarea unui sistem de codificare a mișcărilor faciale. Am obținut un rezultat cantitativ prin măsurarea anumitor mișcări în zone ale feței (reacții psihomotorii), plasarea imaginii într-un sistem de coordonate și punând puncte pe zonele cheie cele mai mobile.

Pentru a asigura implementarea cu succes a Programului de neuroprotecție, pe baza acțiunii factorilor de mediu, a activității zilnice și a alimentației, este necesar de proiectare și readaptare a tehnologiilor educaționale, care necesită inovații pentru formarea unui mediu favorabil, promovator şi motivaţional în procesele de educaţie, formare de noi abilități educaționale și de muncă, adaptarea la societatea modernă și, în special, la colectivul și echipa de muncă. În fruntea inovaţiilor se află implicarea obligatorie a studenților de diferite niveluri de pregătire în implementarea proiectelor, care vizează extinderea limitelor de adaptare și neuroprotecție a unei persoane moderne în procesul muncii, activităţii de serviciu și recreației zilnice. În acest scop, studenții activi sunt selectați pe baza caracteristicilor specialității lor și a domeniilor de interes personal. Este necesară o revizuire și o sinteză sistemică a conceptelor moderne și a abordărilor practice în rezolvarea celor mai stringente probleme și crearea unui produs intensiv în știință bazat pe activitățile comune ale fiziologilor și inginerilor. Studenții, care participă la implementarea unor astfel de proiecte sunt obligați să obțină cunoștințe din ce în ce mai profunde în domeniul Fiziologiei și Ingineriei, Industriei de dispozitive biocompatibile și bioinspirate de înaltă tehnologie și trebuie să fie conștienți de importanța lor pentru individ și societatea umană în ansamblu. Aşadar, pe prim plan se pune interacțiunea interdisciplinară în echipă a diverșilor specialiști.

Succesul implementării Programului de neuroprotecţie poate fi asigurat prin avansarea tehnologiilor în modernizarea procesului didactic, inspirarea motivaţiei şi prevenirea *burnout*-ului. Este remarcabil faptul, că îmbunătățirea Sistemului de învățământ este consacrată în actele legislative ale Statului. În aceste acte se prevede că "…*trebuie create condiţii pentru realizarea nevoilor de sănătate mintală şi fizică*…". Cel mai important postulat în implementarea

Programelor de Stat pentru a crea condiții pentru dezvoltare spirituală, i.e. mintală, și fizică a generației tânăre sănătoase ar trebui să ”*asigure securitatea mediului de activitate zilnică*”, ceea ce este în concordanță cu Conceptul ”*Securitate Internaţională*”, elaborat de către profesorul doctor Barry Buzan. Pentru a asigura o abordare științifică, Dr Barry Buzan a identificat 5 (cinci) Sectoare de securitate: (1) – securitate socială; (2) – securitate politică; (3) – securitate economică; (4) – securitate militară; (5) – securitate ecologică (securitatea mediului). De exemplu, degradarea socială și ecologică (securităţii mediului): poluarea atmosferei; a corpurilor de apă; a ploilor acide; distrugerea spațiilor verzi și a animalelor constituie o amenințare pentru populaţia umană şi mediu, nu mai puțin importantă decât una militară. Un mare obstacol și o amenințare pentru implementarea Programului de neuroprotecție reprezintă mediul din instituțiile de învățământ care este potenţial amenințător și nesigur pentru sănătatea mintală (psihică) și fizică a copiilor, adolescenților, juniorilor. Dovezi fundamentale ale riscului de tulburări mintale se bazează pe vulnerabilitatea crescută a centrilor superiori de reglare ai creierului, precum și pe declanșarea mecanismelor de formare a distresului psiho-emoțional, anxietății, epuizării și sindromului de oboseală cronică care implică zone ale cortexului prefrontal, a circumvoluțiunii cingulate, a hipocampului, a hipotalamusului și a amigdalei. Reacții neuropsihologice cheie: „*invazie*”; „*evitare*”; „*schimbarea gândirii și stării de spirit*”; „*trezirea și reactivitatea alterate*” asociate cu tehnologiile educaționale imperfecte sunt profund încorporate în aparatul neuronal al celor mai importante centre ale creierului. Diferite procese de învățare mintale și fizice, implementările oricărui program educațional se bazează fundamental pe restructurarea adaptativă flexibilă a rețelelor neuronale din centrele de control ale creierului. Mediul și activitățile zilnice ale unui individ au un efect formativ asupra rețelelor neuronale care stau la baza experienței, aptitudinilor și abilităților individuale unice acumulate pe parcursul vieţii. Rezulatele implementării tehnologiilor educaționale optimizate, eficiente și productive se caracterizează prin procese miraculoase de formare a noilor conexiuni neuronale, complicarea rețelelor neuronale și a engramelor de memorie, datorită arborizării (ramificării) crescute a dendritelor și axonilor și formării de noi sinapse. Cu toate acestea, distresul cronic, depresia, anxietatea și epuizarea sunt însoțite de procese complet opuse. Mai mult, dezvoltarea traumei mintale declanșează o cascadă de reacții neuronale, neuroendocrine și imune care determină un răspuns generalizat al organismului și al sistemelor sale. Acest răspuns modifică radical comportamentul individual, motivația, calitatea somnului reparator, funcțiile somatice și autonome și provoacă, de asemenea, abuzul de alimente cu gust îmbunătățit artificial, băuturi alcoolice și băuturi energizante. Consecințele pot fi catastrofale pentru dezvoltarea individuală normală (activități educaționale și de muncă), precum și pentru socializare. Niveluri crescute de

anxietate impiedică procesul educațional productiv și promovează traume mintale, atitudini negative și pierderea motivației față de procesul de învățare în sine. O descoperire importantă a fost apariția pe scară largă în comunitatea umană a fenomenului "*Experienţe Adverse Copilării*" (*"Adverse Childhood Experiences", ACEs*), care are o importanță determinantă semnificativă pentru formarea nu numai a sănătății mintale și fizice individuale, ci și a sănătății publice, i.e. sănătății întregii societăți, precum și succesului și eficacității proceselor educaționale. Fenomenul "*Burnout*" a devenit și o problemă socială presantă, dar nu numai la locul de muncă, ci și la pupitrul școlii. Acest fenomen este adesea asociat cu patologii mintale și fizice, pierderea capacității de muncă, dizabilități și chiar sinucidere. Ceea ce este important pentru implementarea Programului de neuroprotecție şi neuroreabilitare este dezvoltarea programelor educaționale progresive şi orientate social care țin cont în mod obligatoriu de realizările neurofiziologilor, neuropsihologilor, ergoterapeuţilor și specialiștilor reabilitologi, precum și ale logopediștilor și introduc un set de măsuri care vizează dezvoltarea motivației, prevenirea distresului, depresiei, anxietății, frustrării și epuizării. Este evident, că procesul educațional desfășurat în instituțiile de învățământ este un mijloc puternic și eficient de educare a membrilor viitoarei societăți în atitudinea lor față de Plaiul natal. Prima soluție simplă este crearea unui mediu pozitiv, armonios emoțional, de încredere, amiabil, creativ într-o instituție de învățământ, deoarece emoțiile sunt foarte strâns legate de procesul de învățare şi de memorie. Există o nevoie urgentă de a dezvolta, disemina și consolida o cultură a securității în societatea modernă. O condiție prealabilă pentru un proces educațional productiv este, în special socializarea sănătoasă şi relațiile interpersonale și de muncă în echipă. Soluții de arhitectură și *design* al spaţiului înconjurător complet noi sunt dezvoltate și au fost deja implementate în proiectarea sălilor de clasă, laboratoarelor, bibliotecilor și *campus*-urilor pentru a crea un mediu cât mai atractiv într-o instituție de învățământ, asigurând armonizarea cu peisajul înconjurător, mediul biofil și prevenind izolarea în încăperi restrânse. Dezvoltarea tehnologiei informației face deja posibilă extinderea semnificativă a limitelor și accelerarea cunoașterii interactive a proceselor și modelelor complexe.

De exemplu, dezvoltarea tehnologiilor de Realitate Virtuală imersivă (*Immersive Virtual Reality, IVR*) deschide noi oportunități în crearea unui mediu atractiv și a unor simulatoare de antrenament eficiente care facilitează și accelerează semnificativ procesul educațional. Aşadar, Mediul educațional devine extrem de atractiv și inspirator, oferă oportunități nu numai de a învăța, ci și de a participa la implementarea unor proiecte reale semnificative din punct de vedere socio-economic, care face activitățile unei persoane moderne creative, intensive în cunoștințe și înalte tehnologii, precum și motivează autodezvoltarea constantă. Implementarea Programului de

Neuroprotecție și Neuroreabilitare se realizează în strânsă legătură cu proiectarea și restaurarea peisajului natural din jur (Ecosistemului). În general, problema conservării şi reproducerii zonelor forestiere existente și a plantațiilor, ecosistemelor acvatice ale râurilor și lacurilor este de importanță globală, iar pentru Republica Moldova, în special. Pe lângă obiectivele extrem de importante de biodiversitate și conservare a ecosistemelor, programele moderne rezolvă și problemele de conservare a Sănătății publice a populației umane care le locuiește. Implementarea unui astfel de Program sistematizat şi complex începe cu proiectarea țintită a locurilor de reședință, a instituțiilor de educaţie şi învățământ, a locurilor de muncă și a activităților oficiale, a locurilor de activități recreative și, în final, a instituțiilor de tratament și reabilitare. Este remarcabil faptul, că la desfășurarea activităților educaționale se găsește o corelație negativă între mediul favorabil al unei instituții de învățământ preşcolare, şcolare, universitare și nivelul de stresare şi agresivitate la elevi (studenţi). Dimpotrivă, se poate argumenta că într-un mediu mai sigur nivelul de stresare şi agresivitate al persoanelor este redus.

Activitatea locomotorie ar trebui să fie diversificată și, pentru a forma o stare emoțională pozitivă, actele locomotorii practicate ar trebui să producă efectul noutății. Aplicarea modelului „*Comunitatea Râu-Lac*" ca parte integrantă a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare a fost realizată pe malul râului Nistru într-o tabără de vară sportivă și recreativă. Acest lucru nu a necesitat o organizare specială, deoarece studenții Facultății de Cultură Fizică și Sport participă anual la tabere de vară după finalizarea semestrului de primăvară. De remarcat faptul, că regimul închis de antrenament într-o tabără de sport și recreere într-o zonă forestieră de pe malul râului Nistru presupune un regim zilnic standardizat de activitate și recreere (somn), alimentație standardizată și aceleași condiții de ședere. Prin urmare, Programul de pregătire pe lângă mersul pe jos în zonă forestieră, include şi alergare, înot, canotaj, dansuri sportive, lupte şi arte marțiale. Teste fiziologice și psihofiziologice au fost efectuate, iar semnificația statistică a diferenței a fost determinată prin compararea rezultatelor măsurătorilor obținute de la aceiași indivizi cu 3 zile înainte de începerea Programului de pregătire în timpul taberelor de vară (definiții de fundal) și la 3 zile după încheierea Programului (definiții experimentale).

Astfel de comparație longitudinală utilizând un model idealizat pentru o evidenţiere a reactivităţilor fiziologice şi psihofiziologice la schimbarea bruscă a mediului şi activităţii zilnice, care conform ipotezei de lucru promovează și menține mecanisme de neuroprotecție. Un element important al proiectului comunitar este *screening*-ul stării mintale, somatice și vegetative. Aplicarea practică a unor astfel de modele pentru proiectarea activității zilnice într-un mediu motivant pare posibilă pe coasta bazinelor de apă închise într-un mod de așa-numitele "*Comunități Râul-Lac*", precum și "*Eco-Satul*" ("*Eco-Village"*). Există deja Rețeua Globală de

localităţi ecologice (*Global Ecovillage Network, GEN*) şi o locaţie din Republica Moldova este menţionată în Reţeaua aceasta: *Schastlivoe* (Condreanca, Raionul Străşeni). Strategic pe termen lung, locuitorii unor astfel de comune (comunităţi) și "Eco-Satului" pot deveni păstrători ai ecosistemelor acvatice şi forestiere, iar conceptul de coexistență în armonie cu mediul ambiant ar trebui să devină dominant și protejat de legislație. Proiectul din cadrul Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare ar fi bine să includă 4 sectoare: "Mediu"; "Social"; "Economic"; "Ideologic". Implementarea cu succes a sectorului "Mediu" trebuie asigurată, de exemplu, prin organizarea utilizării surselor alternative de energie (solară, eoliană); purificarea și reciclarea apei; toalete cu compost; autosuficiență în aprovizionarea cu alimente și băuturi; materiale de construcție și moduri de transport ecologice, utilizarea resurselor în bucle închise etc. Atunci când proiectăm o comunitate armonizată cu mediul ambiant, ne bazăm pe postulatul, că implementarea proiectului ar trebui să ofere siguranță bidirecțională: protecția membrilor "*Comunității Râu-Lac*" și, pe de altă parte, armonizarea coexistenței oamenilor cu ecosistemul acvatic (Fig. A.2.87 şi Fig. A.2.89). Pentru a realiza astfel de proiecte este important să se studieze în profunzime relația trilaterală dintre infrastructura creată de om; arhitectura; elementele unui anumit habitat uman. Secvența acțiunilor este următoarea: efectuarea analizei contextuale a "*Terenului*" ("*Site*-ului); determinarea modelului condiţiilor climatice; includerea elementelor de "*Biomimicry*" în proiectare; stabilirea mecanismelor de relații între membrii comuniţăţii și mediul ambiant; evaluarea biocompatibilităţii materialelor de construcție utilizate; identificarea granițelor dintre locuitori și natură, precum și mijloacelor senzoriale ale comunicării lor transfrontaliere de diferite modalități; introducerea oligoelementelor naturale în proiectarea mediului intern și extern; asigurarea imersiunii factorilor naturali în spaţiul înconjurător prin ștergerea diferențelor vizibile dintre cele create de om și cele naturale; proiectarea prezenței factorilor naturali în exterior şi interior şi utilizarea acesteia ca bază experimentală; în cele din urmă, asigurarea răspunsul arhitecturii la schimbările naturale temporare (scăderi de temperatură, umiditate, mișcarea maselor de aer, răsărit și apus). Conceptul de proiectare multisenzorială ar trebui înclusă în bază fundamentală a Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare şi se concentrează pe oferirea unei personalizări a mediului de activitate zilnică a fiecărui membru al comunității și se axează pe actualizarea experienței lor semnificative. O astfel de proiectare, bazată pe biofilizarea spaţiului înconjurător, necesită o abordare sistemică și o convergență interdisciplinară. În proiectarea "*Comunităţii Râu-Lac*" trebuie luate în considerare locația; dimensiunea; topografia; zonarea; condițiile climatice; posibilitățile de trafic de transport. Siguranța unei comunități armonizate cu ecosistemul unui

bazin de apă interioară (râuri, lacuri, rezervoare), în primul rând, trebuie să fie asigurată printr-un management adecvat al inundațiilor care să minimizeze riscul apariției acestora.

Implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare este semnificativ complicată într-o zonă urbanizată și este în contradicție conceptuală cu creșterea rapidă a densității clădirilor și transformarea localităţilor în megaorașe. Proiectarea incorectă a mediului rural și urban devine o problemă ecologică, socială și economică extrem de dificilă de rezolvat și corectat. Proiectarea și dezvoltarea ar trebui să fie realizate în strânsă colaborare cu specialişti în Sănătate publică, Epidemiologie, Ecologie și Toxicologie, Amenajare peisagistică, Silvicultură şi, în final, Neuroştiinţe şi Kinesiologie. Avantajul de bază și valoarea principală a unei case, străzi, sat, bloc sau sector și orașul în ansamblu este capacitatea acestuia de a păstra și de a se integra armonios în ecosistemul în care se află și de a asigura promovarea adaptabilitaţii mintale și fizice. Chiar și în planificarea urbană rapidă de astăzi există exemple de proiectare a clădirilor ecologice. Primul postulat al unei astfel de dezvoltări, care este în concordanță cu Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare trebuie să asigure conservarea şi, daca este cazul, refacerea ecosistemului: florei, faunei şi omului, ca componente ale acestui ecosistem. Acest postulat este în concordanță cu principiul creării unui mediu „*Fără bariere*”, care are ca scop asigurarea unei mișcări confortabile în spațiul rural sau urban, în special pentru persoanele cu mobilitate redusă. Constatăm, că este nevoia de organizare a mediului, care promovează o varietate de activităţi fizice și explorarea noului spațiu înconjurător. Cu toate acestea, activitatea motrice și orice altă activitate din mediul proiectat trebuie să fie sigure. În societatea modernă, siguranța mediului a căpătat o importanță vitală de proporţii.

Următorul postulat stabilește nevoia urgentă de împădurire suficientă a mediului, biodiversitatea spațiilor verzi în exterior și interior și disponibilitatea apei potabile și a rezervoarelor. Pentru a armoniza proiectarea și construcția conform acestui postulat, tehnologiile moderne de construcție fac posibilă realizarea de proiecte de construcție cu daune minime aduse mediului și să asigure contactul maxim între oameni și peisajul înconjurător. Anumite tehnologii de construcție asigură conservarea maximă posibilă a spațiilor verzi și plantarea organizată de noi specii pentru a menține biodiversitatea și amenajarea peisajului. Se poate spune cu certitudine, că Sănătatea individuală şi publică și maladiile populației umane sunt un derivat al Mediului fizic și social ambiant.

Pe parcursul implementării Programului se ține cont de faptul, că distribuția populației umane la scară globală și regională este din ce în ce mai determinată de geografia orașelor, adică urbanizarea devine dominantă. Afluxul de noi rezidenți se observă mai ales în capitalele (megaorașe) și marile centre regionale, nu numai din așezările rurale, ci și din alte orașe. Acest

aflux rapid, negestionat, dar provocat de oameni în orașe pune o presiune tot mai mare asupra infrastructurii urbane, creând astfel probleme socio-economice, de mediu și de sănătate socială semnificative. Astfel, managementul atent și proiectat al procesului de urbanizare și migrație a populației din mediul rural spre centrele urbane devine o prioritate cheie pentru dezvoltarea națională. La momentul actual Urbanizarea este unul dintre cele mai importante procese socio-economice.

Menținerea unui mod de activitate zilnică amiabil cu mediul ambiant prin realizarea Programului devine mult mai dificilă din cauza traficului urban supraaglomerat. Întregul complex imens de factori de mediu creat antropic în zonele urbanizate și rurale, inclusiv, și în special, densitatea crescută a clădiriilor, supraaglomerările, intoxicația, poluarea cu fum și praf a atmosferei provoacă inducerea de sindroame respiratorii, procese neurodegenerative în asociere cu reducerea semnificativă a iluminatului natural în timpul zilei și a iluminatului artificial pe timp de noapte. Contrazice și împiedică implementarea cu succes a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare expunerea crescută la poluarea sonoră, provocând o supraîncărcare senzorială, deteriorarea aparatului auditiv și tulburări nervoase. Zgomotul excesiv al unei zone urbanizate interferează cu implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare. Programul prevede eliminarea impactul zgomotului și al iluminatului artificial pe timp de noapte, care schimbă forțat fazele bioritmului circadian, provocând tulburări de somn și scăderea capacității de muncă, a productivității și a calității muncii cetățenilor.

Aşadar, implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare se bazează pe sistematizarea strictă și complexitatea activităților, inclusiv şi rezolvarea satisfăcătoare a problemelor de mediu rural şi urban, cadrul natural trebuie să fie format ca o structură integrală și continuă, care să pătrundă în întreg spațiul satului, comunei sau a orașului și să se extindă în mediul suburban. Pentru atingerea obiectivelor socio-economice este foarte atractivă dezvoltarea industriei turismului, anume în ecosistemele acvatice ale Regiunii "*Nistru-Prut-Dunăre*". Asemenea proiecte ar trebui să fie sursa profice de restaurare a ecosistemelor care va readuce la viață societatea umană şi va schimba radical situația socio-economică.

Având în vedere cele expuse, Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare include şi revizuirea, sintetizarea, proiectarea și dezvoltarea opțiunilor acceptabile de organizare a centrelor; taberelor și stațiunilor de recreere nu numai anual şi nu numai pentru pacienţi, ci și zilnic pe parcursul ciclului circadian somn-veghe şi pentru subiecţii sănătoşi. Acest lucru necesită proiectarea și amenajarea estetică a spațiului înconjurător, care semnalează indirect și direct absența potențialelor amenințări la adresa siguranței [253].

Aplicarea practică a elaborărilor este oferită sub forma implementării Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare prin intermediul proiectării şi restaurării mediului ambiant. Programul acesta poate fi realizat printr-o abordare sistematizată în tehnologiile de îmbunătățire a stării generale fizice și mintale a indivizilor și a societății în ansamblu. În special, Programul să se concentreze pe promovarea integrării senzorio-motorii, funcţionalitatea şi productivitatea muncii şi activităţilor educaţionale; să ofere planificarea și proiectarea unui mediu de viață (habitat) promovator şi modulator pentru dezvoltarea individului și societăţii, i.e. Potenţialului Uman. Asistența medicală, orientată spre elucidarea maladiilor, este principală povară pentru bugetul public în orice stat din lume, având ca scop încercarea de a reveni la normal a unui idivid deja bolnav, care se confruntă cu dificultăți funcţionale fiziologice, neuro- și psihofiziologice. Programul de neuroprotecţie şî neuroreabilitare în ansamblu este focalizat pe îmbunătățirea, întărirea și menținerea activităţii cotidiene fizice și cognitive. Astfel, mediul urban este cel care modelează şi dirijează modul de viață al societății umane moderne. Urbaniştii trebuie să-şi construiască activităţile creative nu numai pe baza proiectelor arhitecţilor şi *designer*-ilor, ci şi ţinând cont de realizările moderne ale neuroştiinţelor [484].

Aşadar, în ciuda abundenței rezultatelor cercetării asupra mediului urban construit și a consecințelor asupra sănătății factorilor acestuia, crearea și implementarea Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare rămâne a fi o sarcină dificilă şi nerealizabilă pentru moment. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe dezvoltarea cadrelor pregătite multilateral pentru materializarea determinanților sănătății în mediile rurale şi urbane, create de tehnologiile moderne în Construcţii şi Urbanistica Viitorului.

### 3.9. Concluzii la capitolul 3

Modelele experimentale aplicate cu imersiune în "*Mediu hiperbaric umed*", "*Accident cu aparatul de respiraţie*" au permis demonstrarea unui efect de adaptare favorabil al hipoxiei intermitente, dovedind aplicabilitatea sa pentru programele de neuroprotecție și neuroreabilitare datorită activării direcționate a factorilor neurotrofici ai celulelor și țesuturilor cerebrale.

Suplimentul alimentar dezvoltat, bazat pe stimularea neuroplasticității și a acțiunii antioxidante, a demonstrat un efect adaptogen și de protecție împotriva stresului, care asigură neuroprotecția și reabilitarea după tulburări și leziuni suferite.

Scăderea reprezentării și expresiei în funcție de puterea spectrală a ritmului theta, a ritmului *alfa* și, pe acest fond, a expresiei somnului REM atestă interrelaționarea strânsă a formării memoriei operative (de lucru), a memoriei spațiale, a consolidării emoțiilor, și anume,

cu generarea ritmului *theta* provenit din hipocampus, care este adesea epicentrul patogenezei transformărilor neurodegenerative care stau la baza bolii Alzheimer.

Aplicarea modelului ocupațional indică faptul, că privarea selectivă de episoade de somnul REM în orele dimineții, la începutul activităților zilnice active, înrăutățește subiectiv – starea de spirit, iar obiectiv – formarea memoriei spațiale, depresia sinaptică pe termen lung și deteriorarea stării emoționale.

Combinarea antrenamentelor aerobice și anaerobice cu administrarea de preparate de origine vegetală cu acțiune adaptogenă permite creșterea condiției fizice aerobice, asigurarea unei acțiuni imunomodulatoare, a echilibrului simpatico-vagal în reglarea variabilității ritmului cardiac (HRV) și prevenirea oboselii premature.

Muncitorii din producția textilă și muncitorii din construcții de pe șantier, atunci când practică ture de noapte și suprasolicitarea aparatului senzorial și neuromuscular și musculo-scheletic, prezintă slăbirea generării ritmului *alfa* și a ritmului *teta*, treziri frecvente din somn și somn fragmentat.

Modelul "*Mediul îmbogăţit*" face posibilă creșterea semnificativă a capacităților neuroprotectoare și de neuroreabilitare ale organismului și prevenirea neurodegenerării.

## CONCLUZII GENERALE ŞI RECOMANDĂRI

1. Măsurile prevăzute de etapa 1 a programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care vizează stimularea funcționalității și adaptabilității sistemului de schimb gazos în interacțiune cu sistemul circulator, în special a fluxului sanguin cerebral, asigură creșterea aptitudinii aerobe, toleranța la hipoxie, productivitatea biosintetică a factorilor neurotrofici şi efectul neuromodulator al sistemelor monoaminergice.
2. Combinarea antrenamentelor aerobice și anaerobice cu diete cu indice glicemic redus și îmbogățite cu proteine în combinație cu preparate de origine vegetală cu acțiune adaptogenă asigură echilibrarea metabolismului energetic și plastic, schimbarea raportului dintre țesuturile adipos și muscular spre valoarea țesutului muscular scheletic.
3. Caracteristicile specifice ale activității zilnice la locul de muncă, așa cum arată modelul experimental „*Munca în ture de noapte*” și modelele ocupaţionale cu expunerea la eforturi multisenzoriale și motorii în perioadele de somn (recreere) și de veghe (activitate), modifică arhitectura somnului, perturbând ciclicitatea somnului ulterior restaurativ, crescând incompletitudinea somnului nonREM și a somnului REM și reducerea ritmurilor *delta*, *alfa* și *theta* în asociere cu asimetria lor.
4. Modelul evolutiv de remodelare adaptativă a mecanismelor somnului uniemisferic cu unde lente (somnul Delta sau somnul non-REM) își dovedește caracterul neuroprotector, care asigură integrarea senzorio-motorie în timpul monitorizării mediului, controlul respirației concomitent cu inhibarea senzorială.
5. Efectele neuroprotectoare, reparatoare și curative ale adaptogenilor derivați din plante sunt produse în combinație cu antrenamentul aerobic, anaerobic și cu alimentaţia optimizată, crescând fitness-ul aerobic, adaptabilitatea și echilibrând variabilitatea ritmului cardiac și compoziția corporală către o proporție predominantă de mușchi scheletici.
6. Complexul de antrenament proprioceptiv selectat individual în cadrul programelor kinetoterapeutice asigură dezvoltarea și consolidarea transformărilor plastice ale țesuturilor nervoase, musculare, ale aparatului articular și ligamentar, dezvoltarea competențelor profesionale și implementarea programului de neuroreabilitare.
7. Tipurile de activități profesionale asociate cu formarea unei suprasarcini asupra sistemelor senzoriale de diferite modalități (vizual, sonor), acțiunea vibrațiilor locale și generale, creșterea fondului electromagnetic, determină o scădere a proprietăților neuroprotectoare ale centrelor nervoase, crescând riscul de patogeneză a țesuturilor neurodegenerative,

insuficiența sistemelor monoaminergice, neurotrofine și dezvoltarea bolilor Alzheimer și Parkinson.

8. Modelul de mediu îmbogățit dovedește importanța pentru centrele cerebrale a noutății mediului, a siguranței și a naturii sale hedonice, a promovării unei varietăți de activități zilnice adecvate dezvoltării și a stimulării sistemelor centrale de recompensă.

**Recomandări:**

1. Pentru a căuta noi oportunități de prevenire a dezvoltării suferinței și a bolilor profesionale, este necesar, în primul rând, să aplicăm determinarea în mod obiectiv limitelor de adaptare și să identificarea semnelor precoce ale manifestării transformărilor morfofuncționale dezadaptative în centrele de control senzorio-motor în dinamica activităţii muncii dintr-un mediu stresogen. Pentru a atinge în mod eficient și eficient astfel de obiective, este necesar să se implice cele mai recente progrese în inginerie biomedicală. Principalele cerințe pentru dispozitivele moderne de înregistrare sunt mobilitatea, compactitatea, biocompatibilitatea, prevenirea artefactelor și disponibilitatea tehnologiilor wireless.
2. Proiectarea și construcția modernă a mediilor rurale și urbanizate, precum și organizarea locurilor de muncă ar trebui să fie justificate din punct de vedere evolutiv, ecologic și fiziologic pentru a conserva, restabili ecosistemele, a asigura dezvoltarea durabilă și biodiversitatea, securitatea alimentară și socială. Pentru a asigura o astfel de cerință, este nevoie urgentă de interacțiune interdisciplinară între designeri, ingineri constructori și specialiști în științe naturale: ecofiziologi, neurofiziologi și psihofiziologi, toxicochimiști, hidrochimiști, agrochimiști etc.
3. Sistemul de educație profesională, de dezvoltare a competențelor forței de muncă ar trebui să fie construit în conformitate cu realizările neuroștiințelor moderne, care dovedesc necesitatea urgentă a unui mediu motivant, satisfăcător, care promovează o varietate de activități și asigură punerea în aplicare a mecanismelor de neuroplasticitate și neuroprotecție. Principiile fundamentale ale inițierii și menținerii proceselor de neuroplasticitate dovedesc necesitatea introducerii principiilor terapiei ocupaționale și diversificării actelor care favorizează integrarea senzorio-motorie și formarea memoriei de lucru. Pentru a moderniza simulatoarele care dezvoltă anumite operațiuni de lucru, este necesară o utilizare mai largă a tehnologiilor de realitate virtuală de imersiune (IVR). Tehnologiile IVR ajută în plus la prevenirea formării oboselii mintale și fizice
4. Transformarea mediului urban și rural ar trebui să asigure crearea unui mediu fără bariere, armonizarea cu peisajul înconjurător, expunerea la factorii naturali de mediu și prevenirea izolării într-un mediu artificial. În condițiile centralizării și urbanizării moderne a mediului

de viață și a *boom*-ului construcțiilor, este extrem de important să se implementeze proiecte bazate nu pe distrugerea ecosistemelor, ci mai degrabă pe regenerarea și formarea ecosistemelor cu păstrarea biodiversității și interacțiunea armonioasă. În paralel cu dezvoltarea orașelor, este necesară proiectarea spațiului de locuit în zonele rurale sub forma unor comunități autosuficiente. Prima condiție și principiu pentru construirea unor astfel de comunități este siguranța sau armonizarea cu peisajul înconjurător, prevenind procesele distructive antropice. Al doilea principiu este de a se asigura că comunitatea este atractivă pentru activități de stil de viață și sănătate sau eco-turism. Această atractivitate este asigurată de unicitatea locației, condițiile de mediu și locurile de muncă care oferă oportunitatea de autorealizare profesională. „Stingerea" satelor din mediul rural se datorează tocmai lipsei locurilor de muncă, lipsei infrastructurii și activităților recreative eficiente. Progresele moderne în neuroștiință demonstrează nevoia urgentă de modernizare a tehnologiilor educaționale bazate pe siguranță, motivație și apeluri la activitate creativă. Pentru productivitatea activităților educaționale, este important să se evite condițiile care declanșează un nivel crescut de anxietate, depresie și incapacitate de auto-realizare, în special la adolescenți. Aceste principii nu trebuie să fie declarative, ci permanent implementate în practică în conformitate cu tehnologiile educaționale stricte.

## BIBLIOGRAFIE


1. ABBINK, M.R., SCHIPPER, L., NANINCK, E.F.G, et al. The effects of early life stress, postnatal diet modulation, and long-term western-style diet on later-life metabolic and cognitive outcomes. In: *Nutrients.* 2020, 12, p. 570. doi: 10.3390/nu12020570
2. ABDALLAH, C.G., et al. Ketamine treatment and global brain connectivity in major depression. In: *Neuropsychopharmacology.* 2017, 42(6), pp. 1210-1219. doi: 10.1038/npp.2016.186.
3. ABDALLAH, C.G., SANACORA, G., DUMAN, R.S., et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. In: *Annual Review of Medicine.* 2015, 66, 509-23. doi: 10.1146/annurev-med-053013-062946.
4. AGHAJAN, Z. M. et al. Theta oscillations in the human medial temporal lobe during real-world ambulatory movement. In: *Current Biology*. 2017, 27, pp. 3743–3751. doi: 10.1016/j.cub.2017.10.062
5. AJAIKUMAR, A.B., BORDOLOI, D., PADMAVATHI, G., et al. Curcumin, the golden nutraceutical, multitargeting for multiple chronic diseases. In: *British Journal of Pharmacology.* 2017, 174, pp. 1325–1348. doi: 10.1111/bph.13621
6. ALAM, M.J., KITAMURA, T., SAITOH, Y., et al. Adult neurogenesis conserves hippocampal memory capacity. In: *Journal of Neuroscience.* 2018, 38, pp. 6854–6863. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2976-17.2018
7. ALAMIA, A., ZÉNON, A., VANRULLEN, R., et al. Implicit visual cues tune oscillatory motor activity during decision-making. In: *Neuroimage.* 2019, 186, pp. 424–436. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.11.027
8. ALVAREZ, Y., GLOTFELTY, L.G., BLANK N., et al. The Microbiome as a circadian coordinator of metabolism. In: *Endocrinology*. 2020, 161, p. bqaa059. doi: 10.1210/endocr/bqaa059
9. ANDERSON, B.A. Going for It: The economics of automaticity in perception and action. In: *Current Directions in Psychological Science.* 2017, 26(2), pp. 140–145. doi: 10.1177/0963721416686181
10. ANWER, S., LI, H., ANTWI-AFARI, M.F., et al. Cardiorespiratory and thermoregulatory parameters are good surrogates for measuring physical fatigue during a simulated construction task. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020, 17, p. 5418. doi: 10.3390/ijerph17155418.
11. APPELBAUM, L.G., SHENASA, M.A., STOLZ L., DASKALAKIS Z. Synaptic plasticity and mental health: methods, challenges and opportunities. In: *Neuropsychopharmacology*. 2023, 48, pp. 113–120. doi: 10.1038/s41386-022-01370-w.
12. APPELBAUM, L.G., WADE, A. R., VILDAVSKI, V.Y. Cue-invariant networks for figure and background processing in human visual cortex. In: *Journal of Neuroscience*. 2006, 26(45), pp. 11695–11708. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2741-06.2006
13. ARYAL, A., GHAHRAMANI, A., BECERIK-GERBER, B. Monitoring fatigue in construction workers using physiological measurements. In: *Automation in Construction*. 2017, 82, pp. 154–165. doi: 10.1016/j.autcon.2017.03.003.
14. BABATUNDE, O.O., JORDAN, J.L., VAN DER WINDT, D.A., et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. In: *PLoS One*. 2017, 12(6), p. e0178621. doi: 10.1371/journal.pone.0178621.
15. **BACIU, A.** Activitatea enzimatică a monoaminoxidazei în diferite regiuni ale creierului după deprivarea totală a somnului şi în perioada de restabilire. În: Materialele Congresului V al Fiziologilor din RM. Chişinau, 1999, pp. 21-22.
16. **BACIU, A.** Activitatea monoaminoxidazelor în cortexul cerebral şi formaţiunile subcorticale în perioada de restabilire după deprivarea somnului totală. În: Materialele Conferinţei tinerilor savanţi ai Academiei de Ştiinte a Moldovei. Chişinău, 2001, p. 7.
17. **BACIU, A.** Atenuarea dezechilibrului metabolic şi îmbunătăţirea stării psihoemoţionale prin aplicarea programului de exerciţii fizice. În: Abstract book The National conference with International Participation "*Life Sciences in the dialogue of generations: connections between Universities, Academia and Business Community*". Chisinau, 2019, pp. 81-82.

18. **BACIU, A.** Balancing sensory stimulation/deprivation from the environment in health-forming technologies. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2024, 1(78), pp. 263-267. ISSN 1857-0011.
19. **BACIU, A.** Modificările electrofiziologice şi citochimice în sistemul nervos central şi corecţia lor după deprivarea somnului. In: *The Bulletin of European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoeopathy*, Jubilee Edition. Kishinev, 2001, p. 120-121.
20. **BACIU, A.** Potenţierea capacitaţilor plastice ale neuronilor centrului noradrenergic bulbar prin stimularea zonelor somato-vegetative fiziologic active auriculare. In: *The Bulletin of European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoeopathy, 7th Edition*. Kishinev, 2003, pp. 95-96.
21. **BACIU, A.** Riscuri majore ale efectelor carcinogene nocive de mediu ambiant în întreprinderile din industria uşoară. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2024, 1(78), pp. 256-263. ISSN 1857-0011.
22. **BACIU, A.**, FEDAŞ, V., CARNICIU, S. Promoting of hypoxia tolerance of the motor respiratory centre and sensorimotor cortex during repetitive underwater diving by the adaptation to hypobaric hypoxia. În: *Revista Medicală Română*. 2019, L XVI, p. 11. ISSN pp. 1220-5478.
23. **BACIU, A.**, FEDAS, V., MEREUTA, I., IONESCU-TIRGOVISTE, C., CARNICIU, S. Prevention of disability by early and timely diagnosis of neurodegeneration using biomedical engineering method. In: *Balneo and PRM Research Journal.* 2021, 12(3), p. L22 doi: http://dx.doi.org/10.12680/balneo.
24. **BACIU, A.**, FEDAS, V., MEREUTA, I., IONESCU-TÎRGOVIŞTE, C., CARNICIU, S. LISTOPADOVA, L. Environmental and lifestyle factors in neuromodulation of central monoaminergic neurotransmitter systems. In: *Balneo and PRM Research Journal*. 2022, 13(3), p. L02. e ISSN 2734-8458. p ISSN 2734-844X.
25. **BACIU, A.**, FEDAŞ, V., MEREUŢĂ, I., IONESCU-TÎRGOVIŞTE, C., CARNICIU, S. The revival of the traditions of health creative tourism in the Dniester-Prut-Danibe region. In: *Balneo Research Journal*. 2020, 11(3), pp. 10. ISSN: 2069-7597, eISSN: 2069-7619
26. **BACIU, A.,** FEDAŞ, V., MEREUŢĂ, I., LISTOPADOVA L. Aplicarea metodelor avansate de cercetare într-un program de prevenire a disabilităţilor prin colaborarea dintre cercetători şi diagnosticieni. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, pp. 312-316. ISBN 978-9975-56-935-4
27. **BACIU, A.**, FURDUI, V., LEORDA, A., CIOBANU, N. Unii indicatori ai manifestării sanogenităţii/dissanogenităţii blocului comunicativ al sănătăţii psihice În: Rezumate rapoartelor Conferinţa ştiinţifică naţională cu participare internaţională «*Integrare prin cercetare şi inovare*». Chişinau, USM, 2017, pp. 53-56.
28. **BACIU, A.**, FURDUI, V., LEORDA, A., LISTOPADOVA L. The evaluation of the sano-dissanogenity of the person-environment communication by means of the immersion in multi-sensory surrounding medium. În: Culegere Conferinţei ştiinţifice naţionale cu participare internaţională «*Integrare prin cercetare şi inovare*», USM, Chisinau, 2018. pp. 53-57.
29. **BACIU, A.**, FURDUI, V., LEORDA, A., LISTOPADOVA, L. Vulnerabilitatea interrelaţiilor psihosomatice, psihovegetative în dependenţă de statutul funcţional al sistemelor respirator şi locomotor în perioada de vârstă 22-45 ani. În: Culegere Conferintei stiintifice nationale cu participare internationala «*Integrare prin cercetare si inovare*», Chisinau, USM, 2019, pp. 58-62.
30. **BACIU, A.**, LISTOPADOVA, L. Achieving a maximum program for creating and maintaining the human workforce by optimizing the circadian sleep-wake and fasting-eating cycles. În: Materialele Conferinţei Ştiinţifice Internationale “*Health, Medicine and Bioethics in Contemporary Society: Inter- and Pluridisciplinary Studies*”. 6th Edition. Chişinău. 2023, pp. 303-309. ISBN: 978-9975-82-334-0
31. **BACIU, A.**, LISTOPADOVA, L. Interdisciplinary interaction in the research and development of a human living environment that heals rather than kills. În: Materialele Conferintei Nationale cu participare Internationala “*Integrare prin Cercetare si Inovare*”. Dedicata Zilei Internationale a Stiintei pentru Pace si Dezvoltare. USM. Chisinau. 2023. ISBN: 978-9975-62-687-3
32. **BACIU, A.**, LISTOPADOVA, L. The formation and maintenance of gastroduodenal dysrhythmia on the background of exaggerated cellular proteic biosynthetic activity of paraventricular,

noradrenergic, and vagal centers. În: Revista ştiinţifică "Studia Universitatis", Universitatea de Stat din Moldova, ser. "*Ştiinţe ale Naturii*", Nr. 7. Chişinău, 2007, pp. 19-21.

33. **BACIU, A.**, LISTOPADOVA, L., FEDAŞ, V. Combination of somatosensory stimulation and diet with a reduced glycemic index in preventing and correcting of obesity. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2021, 1(343), pp. 31-37. doi: org/10.52388/1857-064X.2021.1.04. ISSN 1857-064X.
34. **BACIU, A.**, LISTOPADOVA, L., FEDAS, V. The necessity for modernization of the adaptogenic concept on the basis of combining the application of adaptogens with the optimization of lifestyle. In: Collection of Papers of The National Scientific Conference with International Participation "*Integration through Research and Innovation, Natural and Exact Sciences*", dedicated to the 75th Anniversary of the State University of Moldova, Kishinev, 2021, pp. 18-20. ISBN 978-9975-152-48-8 ISBN 978-9975-158-60-2
35. **BACIU, A.**, MEREUTA, I., CARAUS, V., FEDAS, V. Supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidanta si adaptogena. In: *Biologically active food supplement with antioxidant and adaptogenic activity. INFOINVENT 2023*. Editia a XVIII-a. Catalog Oficial. Expozitia Internationala specializata 22-24 Noiembrie. Official Catalogue. International Specialized Exhibition November 22-24. Section C: Medicine, Pharmacy, Cosmetics, Paramedical. Organizer: State Agency on Intellectual Property of the Republic of Moldova (AGEPI). 2023, p. 116.
36. **BACIU, A.**, MEREUTA, I., FEDAS, V. Preventing the detrimental effects of intermittent asphyxia during REM sleep by improving adaptability. In: Abstract Book The National Conference with International participation "*Natural Sciences in the Dialogue of Generations*". CEP USM. Chisinau, 2023, p. 110. ISBN 978-9975-3430-9-1.
37. **BACIU, A.**, MEREUȚĂ, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., POLEACOVA, L., FEDAȘ, V. Strategia de dezvoltare a populației a sănătății individuale în medicina viitorului apropiat. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*", 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, pp. 361-363. ISBN 978-9975-56-935-4
38. **BACIU, A.**, MEREUTA, I., LISTOPADOVA, L., A. FEDAS, IONESCU-TÎRGOVIŞTE, C., CARNICIU, S. Hippocampal theta rhythm in recovery REM sleep after experimental modeling of extreme working. In: *Balneo and PRM Research Journal* (Congress Abstracts, National Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology with International participation. Timişoara, 1-5 September). 2023, 14(3), p. L78. e ISSN 2734-8458. p ISSN 2734-844X.
39. **BACIU, A.**, MEREUTA,, I., FEDAS V. Psychosomatic and psychovegetative vulnerability in dependence on gas exchange function in aged sport veterans and non-trained individuals. În: "*Materiale ale I-lui Congres Naţional de Geriatrie şi Gerontologie cu participare Internaţională, din Republica Moldova, dedicat aniversării a 75 de ani de la fondarea Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"*". 2021, 3(90), pp. 39-40
40. **BACIU, A.**, NADVODNIUK, A.I., TUKANOV, V.V. Activitatea biosintetică a structurilor neuronale celulare din formaţiunile serotoninergice şi noradrenergice medulare după insuficienţa somnului şi alcoolizare. In: Anal. Ştiinţifice ale Universităţii de Stat din Moldova, ser. «*Ştiinţe Biologie şi Chimie*», Ediţia a 8-a. Chişinău, 2003, pp. 468-470.
41. **BACIU, A.**, NADVODNIUK, A.I., TUKANOV, V.V. Plasticitatea neuronilor din centrul noradrenergic după o combinare a stimulării vestibulare cu intervenţie forţată în ciclul somn-veghe la animalele de diferită vârstă. In: Anal. Ştiinţifice ale Universităţii de Stat din Moldova, ser. "*Ştiinţe Biologie şi Chimie*", Ediţia a 9-a. Chişinău, 2004, pp. 216-218.
42. **BACIU, A.**, PASECINIC, G.S., NADVODNIUC, A.I., TUCANOV, V.V. Asociaţia modificărilor arhitecturii somnului de restabilire cu activitatea biosintetică în structurile celulare ale ariei optice a neocortexului. In: Anal. Ştiinţifice ale Universităţii de Stat din Moldova, ser. « *Ştiinţe Biologie şi Chimie*», Ediţia a 7-a. Chişinău, 2002, pp. 50-52.
43. **BACIU, A.**, VARMARI, G. The consolidation of sensorimotor integration by application of tactile somatosensory stimulation. In: Abstract book of The International Conference dedicated to the 70th anniversary of the foundation of the first institutes of the Academy of Sciences of Moldova "*Life Sciences in the dialogue of generations: Connections between Universities, Academia and Business community*". Chisinau, 2016, p. 60.

**44.** **BACIU, A.J.** Indices of plasticity in the neuron-neuroglia system of the motor respiratory center and sensorimotor cortex after repetitive underwater diving on the background of adaptation to hypoxia. In: *Abstracts of V Congress of the Ukrainian Society for Neuroscience.* Kiev, 2011, p. 41.
45. **BACIU, A.J.**, FEDAS, V.V., MEREUTA, I.E., CECAN, M., LISTOPADOVA, L.A. Biomedical engineering and occupational therapy approach in technologies for enhancement human labor and defense abilities. In: *The IFMBE Proceedings Series (Springer). IFMBE Proceedings are indexed by ISI Proceedings*. 2021.
46. **BACIU, A.J.**, FEDAS, V.V., MEREUTA, I.E., CECAN, M., LISTOPADOVA, L.A. Biomedical engineering and occupational therapy approach in technologies for enhancement human labor and defense abilities. Proceedings of ICNBME-2021 (November 3-5, 2021, Chisinau, Moldova). Cham, Switzerland: Springer, 2021, 87, p. 715-720, doi: 10.1007/978-3-030-92328-0_90. ISBN: 978-3-030-92328-0.
47. **BACIU, A.J.**, FURDUI, V.F., LISTOPADOVA, L.A. The recognition of body language facial signs in the attempt of mental health evaluations In: Abstracts of the VIII International scientific conference "*Psychophysiological and visceral functions in a norm and pathology*" dedicate to 175-years anniversary of Department Human and Animal Physiology and Anatomy of The Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2017, p. 9 ISBN 978-966-171-838-7
48. **BACIU, A.J.**, LISTOPADOVA, L.A. Electrocorticogram and electrohippocampogram characteristics in rats after intermittent asphyxiation during sleep on the background of adaptation to hypobaric hypoxia. In: *Abstracts of VII International scientific conference dedicated to 180-years anniversary of the Taras Shevchenko National University of Kiev and 120-years anniversary of prominent Ukrainian scientist Andriy Yemchenko*. Kiev, 2014, p. 17.
**49.** **BACIU, A.J.,** LISTOPADOVA, L.A. The balancing of energy and plastic metabolism, activating and reward central systems by aerobic and resistance training In: Фізіологічний журнал. (додаток). Матеріали XX-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка. 2019, 65(3), pp. 153-154. ISSN 2522-9028
50. **BACIU, A.J.**, MEREUTA, I., FEDAS, V., LISTOPADOVA, L. Prophylaxis of respiratory syndromes by neuroimmunomodulatory action of natural environmental factors. In: *Life sciences in the dialogue of generations*: *Connections between universities, academia and business community:* Abstract book of The National Conference with International Participation. 29-30 September, 2022, Chisinau, Republic of Moldova, p. 123.
51. **BACIU, A.J.**, MEREUTA, I., FEDASH, V., LISTOPADOVA, L. Approach in health-forming technologies based on the balancing sensory stimulation/deprivation from the environment. In: *Journal of Natural & Ayurvedic Medicine*. MEDWIN PUBLISHERS. 2023, 7(1) 000373, pp. 1-4. DOI: 10.23880/jonam-16000373 ISSN: 2578-4986.
52. **BACIU, A.J.**, MEREUTA, I., FEDASH, V., LISTOPADOVA, L. Arousal from sleep, alertness induced by bimodal signals during "environment-person" communication. In: Proceeding of The 12th International Conference on Electronics, Communications and Computing „*IC ECCO-2022*". Chisinau, Republic of Moldova, 2022, pp. 50-54.
53. **BACIU, A.Ja.**, MEREUTA, I., LISTOPADOVA, L., FEDASH, V. Environmental, activity-dependent modulation of theta rhythm during rem sleep by its selective deprivation and subsequent rebound. In: Proceeding of The 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering „*ICNBME-2023*". 20-23 September, Chisinau, Republic of Moldova, 2023 p. 114. ISSN 1433-9277
54. BALL, N., MERCADO, E., ORDUÑA I. Enriched environments as a potential treatment for developmental disorders: a critical assessment. In: *Frontiers in Psychology.* 2019, 10, p. 466. 10.3389/fpsyg.2019.00466
55. BANSAL, D., MAHAJAN, R. EEG Based BCI—Control Applications. In: *EEG-Based Brain-Computer Interfaces Cognitive Analysis and Control Applications*. 2019, pp. 167-193. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814687-3.00006-5
56. BAPTISTA, A.F., BALTAR, A., OKANO, A.H., et al. Applications of Non-invasive neuromodulation for the management of disorders related to COVID-19. *Frontiers in Neurology.* 2020, 25, 11, p. 573718. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573718

57. BASSO, J.C., SUZUKI W.A. The effects of acute exercise on mood, cognition, neurophysiology, and neurochemical pathways: a review. In: *Brain Plasticity*. 2017, 2(2), pp. 127–152. doi: 10.3233/BPL-160040
58. BEAS, B.S., WRIGHT, B.J., SKIRZEWSKI, M., et al. The locus coeruleus drives disinhibition in the midline thalamus via a dopaminergic mechanism. In: *Nature Neuroscience*.2018, 21, pp. 963–973. doi: 10.1038/s41593-018-0167-4.
59. BEDROSIAN, T.A., NELSON, R.J. Timing of light exposure affects mood and brain circuits. In: *Translational Psychiatry*. 2017, 7, e1017. doi: 10.1038/tp.2016.262.
60. BEDUK, T., BEDUK, D., HASAN, R.M. Smartphone-Based Multiplexed Biosensing Tools for Health Monitoring. In: *Bioengineering (Basel).* 2022, 12(8), p. 583. doi: 10.3390/bios12080583
61. BENEDETTI, F. et al. A Homer 1 gene variant influences brain structure and function, lithium effects on white matter, and antidepressant response in bipolar disorder: a multimodal genetic imaging study. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2018, 81, pp. 88-95. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.011.
62. BENEDETTI, F., POLLO, A., LOPIANO, L. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. In: *Journal of Neuroscience.* 2003, 23(10), pp. 4315-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-04315.2003.
63. BIRHANE, G.E., YANG, L., GENG, J., ZHU, J. Causes of construction injuries: A review. In: *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*. 2022, 28, 343–353. doi: 10.1080/10803548.2020.1761678.
64. BLAKEMAN, V., WILLIAMS, J.L., MENG, Q.-J., STREULI, C.H. Circadian clocks and breast cancer. In: *Breast Cancer Research*. 2016, 18(1), p. 89. doi: 10.1186/s13058-016-0743-z
65. BOHBOT, V. D., COPARA, M. S., GOTMAN, J., EKSTROM, A. D. Low-frequency theta oscillations in the human hippocampus during real-world and virtual navigation. In: *Nature Communications*. 2017, 8, p. 14415. doi: 10.1038/ncomms14415
66. BÖHM, E., BRUNERT, D., ROTHERMEL M. Input dependent modulation of olfactory bulb activity by GABAergic basal forebrain projections. In: *Scientific Reports*. 2020, 10(1), p. 10696. doi: 10.1038/s41598-020-67276-z.
67. BOIVIN, D.B., BOUDREAU, P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. In: *Pathologie-biologie*. 2014, 62(5), pp. 292–301. doi: 10.1016/j.patbio.2014.08.001.
68. BONDE J.P., GULLANDER M., HANSEN Å.M., et al. Health correlates of workplace bullying: a 3-wave prospective follow-up study. In: *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2016, 42(1), pp. 17–25. doi:10.5271/sjweh.3539
69. BONDY, S.C., CAMPBELL, A. Mechanisms underlying tumor suppressive properties of melatonin. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2018, 19, p. 2205. doi: 10.3390/ijms19082205
70. BOOSTANI, R., KARIMZADEH, F., NAMI, M. A comparative review on sleep stage classification methods in patients and healthy individuals. In: *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2017, 140, pp. 77–91. doi: 10.1016/j.cmpb.2016.12.004.
71. BOZ, H., ARSLAN, A., KOC, E. Neuromarketing aspect of tourism pricing psychology. In: *Tourism Management Perspectives*. 2017, 23, pp. 119–128. doi: 10.1016/j.tmp.2017.06.002
72. BRACCI, M., CIARAPICA, V., ZABALETA, M.E., et al. BRCA1 and BRCA2 gene expression: diurnal variability and influence of shift work. In: *Cancers*. 2019, 11, p. 1146. doi: 10.3390/cancers11081146.
73. BRAINARD, G.C., BARGER, L.K., SOLER, R.R., HANIFIN, J.P. The development of lighting countermeasures for sleep disruption and circadian misalignment during spaceflight. In: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016, 22, pp. 535–544. doi: 10.1097/MCP.0000000000000329.
74. BRAY, F., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. In: *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018, 68, pp. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
75. BRETON-PROVENCHER, V., SUR, M. Active control of arousal by a locus coeruleus GABAergic circuit. In: *Nature Neuroscience*. 2019, 22, pp. 218–228. doi: 10.1038/s41593-018-0305-z.

76. BUBAK, A.N., GERKEN, A.R., WATT, M.J., et al. Assessment strategies and fighting patterns in animal contests: a role for serotonin? In: *Current Zoology*. 2016, 62, pp. 257–263. doi: 10.1093/cz/zow040
77. BURATTI, C., BELLONI, E., MERLI, F., RICCIARDI, P. A new index combining thermal, acoustic, and visual comfort of moderate environments in temperate climates. In: *Building and Environment.* 2018, 139, pp. 27–37. doi:10.1016/j.buildenv.2018.04.038
78. BURKE, L.M. Crisis of confidence averted: Impairment of exercise economy and performance in elite race walkers by ketogenic low carbohydrate, high fat (LCHF) diet is reproducible. *In: PLoS One*. 2020, 15(6), p. e0234027. doi: 10.1371/journal.pone.0234027.
79. BURKE, L.M. Ketogenic low-CHO, high-fat diet: the future of elite endurance sport? The Journal of Physiology. In: *Advances in Exercise Physiology: Exercise and Health*. 2021, 599(3), pp. 819-843. doi: 10.1113/JP278928.
80. BURKE, L.M., HAWLEY, J.A. Swifter, higher, stronger: What's on the menu? In: *Science*. 2018, 362(6416), pp. 781-787. doi: 10.1126/science.aau2093.
81. BURKE, L.M., ROSS, M.L., L.A. GARVICAN-LEWIS, L.A., et al. Low carbohydrate, high fat diet impairs exercise economy and negates the performance benefit from intensified training in elite race walkers. In: *The Journal of Physiology*. 2017, 595(9), pp. 2785-2807. doi: 10.1113/JP273230
82. BURKE, L.M., WHITFIELD. J., HEIKURA, I.A., et al. Adaptation to a low carbohydrate high fat diet is rapid but impairs endurance exercise metabolism and performance despite enhanced glycogen availability. In: *The Journal of Physiology*. 2021, 599(3), pp. 771–790. doi: 10.1113/JP280221.
83. BUSTAMANTE-MONTES, L.P., FLORES-MEZA, B., HERNÁNDEZ-VALERO, M.A., et al. Night shift work and risk of breast cancer in women. In: *Archives of Medical Research*. 2019, 50, pp. 393–399. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.10.008.
84. BUTKEVIČIŪTĖ, E., BIKULČIENĖ, L., SIDEKERSKIENĖ, T., et al. Removal of movement artefact for mobile EEG analysis in sports exercises. In: *IEEE Access.* 2019, 7, pp. 7206–7217. doi:10.1109/ACCESS.2018.2890335
85. BUZSAKI, G. The brain-cognitive behavior problem: a retrospective. In: *eNeuro*. 2020, 7, ENEURO.0069-20.2020. doi: 10.1523/ENEURO.0069-20.2020
86. CAI, Z., LI, S., MATUSKEY, D., et al. PET imaging of synaptic density: a new tool for investigation of neuropsychiatric diseases. In: *Neuroscience Letters*. 2019, 691, pp. 44–50. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.038. 50mono23.
87. CAIRNEY, S.A., DURRANT, S.J., POWER, R., LEWIS, P.A. Complementary roles of slow-wave sleep and rapid eye movement sleep in emotional memory consolidation. In: *Cerebral Cortex.* 2015, 25(6), pp. 1565–1575. doi: 10.1093/cercor/bht349.
88. CALAIS, J. B., OJOPI, E. B., MORYA, E., et al. Experience-dependent upregulation of multiple plasticity factors in the hippocampus during early REM sleep. In: *Neurobiology of Learning and Memory.* 2015, 122, pp. 19–27. doi: 10.1016/j.nlm.2015.01.002.
89. CANDY, T.R. The importance of the interaction between ocular motor function and vision during human infancy. In: *Annual Review of Vision Science*. 2019, 15(5), pp. 201–221. doi: 10.1146/annurev-vision-091718-014741
90. CAO, Z., HUANG, Y., SONG, X., YE, Q. Development and validation of children's mind wandering scales. In: *Frontiers in Public Health.* 2022, 10, p. 1054023. doi: 10.3389/fpubh.2022.1054023.
**91.** CARNICIU, S., **BACIU, A.**, FEDAŞ V. The attenuation of energy metabolic misbalance by means of aerobic, hypoxic, hypothermal adaptation and environmental optimization at recreation resort center. In: *Balneo Research Journal*, 2019, 10(3), p. 430. ISSN: 2069-7597.
92. CARPENTIER, A.C., BLONDIN, D.P., VIRTANEN, K.A., et al. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. In: *Frontiers in Endocrinology (Lausanne).* 2018, 9, p. 447. doi: 10.3389/fendo.2018.00447.
93. CARROLL, T.J., MCNAMEE, D., INGRAM, J.N., WOLPERT, D.M. Rapid visuomotor responses reflect value-based decisions. In: *Journal of Neuroscience*. 2019, 15, 39(20), pp. 3906-3920. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1934-18.2019

94. CARVAJAL-ARANGO, D., VÁSQUEZ-HERNÁNDEZ, A., BOTERO-BOTERO, L.F. Assessment of subjective workplace well-being of construction workers: A bottom-up approach. In: *Journal of Building Engineering*. 2021, 36, p. 102154. doi:10.1016/j.jobe.2021.102154
95. CHAMPAGNE, T., MULLEN, B., DICKSON, D., KRISHNAMURTY, S. Researching the safety & effectiveness of the weighted blanket with adults during an inpatient mental health hospitalization. In: *Occupational Therapy in Mental Health*. 2015, 31, pp. 211-233. doi:10.1080/0164212X.2015.1066220
96. CHAN, S., ROWBOTTOM, L., MCDONALD, R., et al. Could time of whole brain radiotherapy delivery impact overall survival in patients with multiple brain metastases? In: *Annals of Palliative Medicine*. 2016, 5, pp. 267–279. doi: 10.21037/apm.2016.09.05.
97. CHANTAL, S.K. What is sensory processing disorder and how is it related to autism? In: *Psychology Today*. 2010.
98. CHEN, J., REN, B., SONG, X., LUO, X. Revealing the 'Invisible Gorilla' in construction: assessing mental workload through time-frequency analysis. In: *32nd International Symposium on Automation and Robotics in Construction.* 2015. doi:10.22260/ISARC2015/0104.
99. CHEN, J., SONG, X., LIN, Z. Revealing the "invisible gorilla" in construction: Estimating construction safety through mental workload assessment. In: *Automation in Construction*. 2016, 63, pp. 173–183. doi: 10.1016/j.autcon.2015.12.018.
100. CHEN, J., TAYLOR JOHN, E., COMU, S. Assessing task mental workload in construction projects: a novel electroencephalography approach. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2017, 143, p. 04017053. doi: 10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001345
101. CHEN, J., TAYLOR, J.E. Assessing task mental workload in construction projects: a novel electroencephalography approach. In: *Journal of Construction Engineering and Management.* 2017, 143(8). doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001345
102. CHEN, J.Y., SONG, X.Y., LIN, Z.H. Revealing the invisible gorilla in construction: estimating construction safety through mental workload assessment. In: *Automation in Construction*. 2016, 63, pp. 173–183. doi: 10.1016/j.autcon.2015.12.018
103. CHEN, X., HOLLAND, P., GALEA, J.M. The effects of reward and punishment on motor skill learning. In: *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2018, 20, pp. 83-88. doi: 10.1016/j.cobeha.2017.11.011
104. CHEN, X.-J., MCCARTHY, M., KWAK, Y. Contribution of sensorimotor beta oscillations during value-based action selection. In: *Behavioural Brain Research*. 2019, 368, p. 111907. doi: 10.1016/J.BBR.2019.111907
105. CHEN, X.J., VAN, DEN BERG, B., KWAK, Y. Reward and expectancy effects on neural signals of motor preparation and execution. In: *Cortex*. 2022, 150, pp. 29-46. doi: 10.1101/2021.07.02.450521
106. CHEN, Y.W., HARRIS, R.A., HATAHET, Z., CHOU, K.M. Ablation of XP-V gene causes adipose tissue senescence and metabolic abnormalities. In: *PNAS U.S.A*. 2015, 112, pp. E4556-E4564. doi: 10.1073/pnas.1506954112.
107. CHEN, Z.H., TSYTSAREV, V., FINFROCK, Y.Z., et al. Wireless optogenetic modulation of cortical neurons enabled by radioluminescent nanoparticles. In: *ACS Nano*. 2021, 15(3), pp. 5201-5208. doi: 10.1021/acsnano.0c10436.
108. CHENG, B., LUO, X., MEI, X., et al. A systematic review of eye-tracking studies of construction safety. In: *Frontiers in Neuroscience*. 2022, 26, 16, p. 891725. doi: 10.3389/fnins.2022.891725
109. CHIEFFI, S., MESSIMA, G., VILLANO, I. Neuroprotective effects of physical activity: evidence from human and animal studies. In: *Frontiers in Neurology*. 2017, 8, p. 188. doi: 10.3389/fneur.2017.00188. 68mono23.
110. CHIO, C.C., LIN, H.J., TIAN, Yu-F. et al Exercise attenuates neurological deficits by stimulating a critical hsp70/nf-κb/il-6/synapsin i axis in traumatic brain injury rats. In: *Journal of Neuroinflammation.* 2017, 14(90), pp. 1-18. doi: 10.1186/s12974-017-0867-9.
111. CHO, J.R., TREWEEK, J.B., ROBINSON, J.E., et al. Dorsal raphe dopamine neurons modulate arousal and promote wakefulness by salient stimuli. In: *Neuron*. 2017, 94, pp. 1205.e8–1219.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2017.05.020.

112. CHOI, S.H., BYLYBASHI, E., CHATILA, Z.K., et al. Combined adult neurogenesis plus BDNF mimicks the effects of exercise on cognition in an Alzheimer's mouse model. In: *Science.* 2018, 361(6406), p. eaan8821. doi: 10.1126/science.aan8821.
113. COHEN, N.J. Navigating life. *Hippocampus.* 2015, 25, pp. 704–708. doi: 10.1002/hipo.22443
114. COLES, L., GHEDUZZI, S., MILES, A., GILL, H. Kinematics of the natural and replaced knee. In: *Biology, Engineering*. 2015, pp. 7-19. doi:10.1007/978-1-4471-6660-3
115. COLGIN, L.L. Mechanisms and functions of theta rhythms. *National Review*. 2016, 176, pp. 239–249. doi: 10.1146/annurev-neuro-062012-170330.
116. COLÍN-CANO, C., RUIZ-MORALES, M., LEDO-GUTIÉRREZ, L., et al. Correlation between the clinical inventory of sleep quality (CISQ) and polisomnographic (PSG) characteristics in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSA). In: *Sleep Medicine*. 2017, 40, p. e150. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.11.439
117. CONTRERAS, C., GONZALEZ, F., FERNØ, J., et al. The brain and brown fat. In: *Annals of Medicine*. 2015, 47, pp. 150–168. doi: 10.3109/07853890.2014.919727
118. CORDINA-DUVERGER, E. et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case–control studies with complete work history. In: *European Journal of Epidemiology*. 2018, 33, pp. 369–379. doi: 10.1007/s10654-018-0368-x.
119. CRANE, J.D., PALANIVEL, R., MOTTILLO, E.P., et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. In: *Nature Medicine.* 2015, 21(2), pp. 166–172. doi:10.1038/nm.3766
120. CRNKO S., DU PRÉ B.C., SLUIJTER J.P.G., VAN LAAKE L.W. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. In: *Nature Reviews Cardiology*. 2019, 16, pp. 437–447. doi: 10.1038/s41569-019-0167-4.
121. CUI, M., XIAO, H., LUO, D., et al. Circadian rhythm shapes the gut microbiota affecting host radiosensitivity. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2016, 17, p. 1786. doi: 10.3390/ijms17111786
122. CUNILLERA, T. et al. Brain oscillatory activity associated with task switching and feedback processing. In: *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2012, 12, pp. 16–33. doi: 10.3758/s13415-011-0075-5.
123. DA SILVA, C.P.V., HERNÁNDEZ-SAAVEDRA, D., WHITE, J.D., STANFORD, K.I. Cold and Exercise: Therapeutic tools to activate brown adipose tissue and combat obesity. In: *Biology (Basel).* 2019, 8(1), p. 9. doi: 10.3390/biology8010009.
124. DARWENT, D., DAWSON, D., PATERSON, J. L., et al. Managing fatigue: It really is about sleep. In: *Accident Analysis & Prevention*. 2015, 82, pp. 20-26. doi:10.1016/j.aap.2015.05.009.
125. DE BOER, S.F., OLIVIER, B., VEENING, J., KOOLHAAS, J.M. The neurobiology of offensive aggression: revealing a modular view. In: *Physiology & Behavior*. 2015, 146, pp. 111–127. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.04.040.
126. DE FARIA, O., GONSALVEZ, D.G., NICHOLSON, M., XIAO, J. Activity-dependent central nervous system myelination throughout life. In: *Journal of Neurochemistry*. 2019, 148, pp. 447–461. doi: 10.1111/jnc.14592.
127. DE-GUO, J., SHI-LI, J., GONG-YING, L., et al. Serotonin regulates brain-derived neurotrophic factor expression in select brain regions during acute psychological stress. In: *Neural Regeneration Research*. 2016, 11(9). pp. 1471-1479. doi: 10.4103/1673-5374.191222
128. DEHAIS, F., LAFONT, A., ROY, R., FAIRCLOUGH, S. A neuroergonomics approach to mental workload, engagement and human performance. In: *Frontiers in Neuroscience*. 2020, 14, p. 268. doi: 10.3389/fnins.2020.00268.
129. DELEZIE, J., WEIHRAUCH, M., MAIER, G. et al. BDNF is a mediator of glycolytic fiber-type specification in mouse skeletal muscle. In: *PNAS.* 2019, 116(32), pp. 16111-16120. doi: 10.1073/pnas.1900544116.
130. DEROSIERE, G., KLEIN, P.A., NOZARADAN, S., et al. Visuomotor correlates of conflict expectation in the context of motor decisions. In: *Journal of Neuroscience*. 2018, 38(44), pp. 9486–9504. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0623-18.2018
131. DESHMUKH, S.V., DEHZANGI, O. Characterization and identification of driver distraction during naturalistic driving: an analysis of ECG dynamics: technology, communications and

computing. In: *Advances in Body Area Networks*. 2019, pp. 1–13. doi:10.1007/978-3-030-02819-0_1
132. DESIKAN, S., KOSER, D. E., NEITZ, A., MONYER, H. Target selectivity of septal cholinergic neurons in the medial and lateral entorhinal cortex. In: *PNAS U S A*. 2018, 115, pp. E2644–E2652. doi: 10.1073/pnas.1716531115
133. DEVILBISS, D.M., ETNOYER-SLASKI, J.L., DUNN, E., et al. Effects of exercise on EEG activity and standard tools used to assess concussion. In: *Journal of Healthcare Engineering*. 2019, ID 4794637, pp. 1–14. doi: 10.1155/2019/4794637
134. DI FLUMERI, G., BORGHINI, G., ARICÒ, P., et al. EEG-Based mental workload neurometric to evaluate the impact of different traffic and road conditions in real driving settings. In: *Frontiers in Human Neuroscience*. 2018, 12, p. 509. doi: 10.3389/fnhum.2018.00509.
135. DONG, D., YANG, D., LIN, L., et al. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. In: *Biochemical Pharmacology*. 2020, 178, p. 114045. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114045.
136. DREYER, J.K., VANDER WEELE, C.M., LOVIC, V., ARAGONA, B.J. Functionally distinct dopamine signals in nucleus accumbens core and shell in the freely moving rat. In: *Journal of Neuroscience*. 2016, 36, pp. 98–112. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2326-15.2016
137. DUNWORTH, S.A., NATOLI, M.J., COOTER, M., et al. Hypercapnia in diving: a review of $CO_2$ retention in submersed exercise at depth. Undersea. In: *Hyperbaric medicine*. 2017, 44(3), pp. 191–209. doi: 10.22462/5.6.2017.1.
138. DURRANT, S.J., CAIRNEY, S.A., LEWIS, P.A. Cross-modal transfer of statistical information benefits from sleep. In: *Cortex.* 2016, 78, pp. 85-99. doi: 10.1016/j.cortex.2016.02.011.
139. DURRANT, S.J., CAIRNEY, S.A., MCDERMOTT, C., LEWIS, P.A. Schema-conformant memories are preferentially consolidated during REM sleep. In: *Neurobiology of Learning and Memory.* 2015, 122, pp. 41–50. doi: 10.1016/j.nlm.2015.02.011
140. DZIEMBOWSKA, I., IZDEBSKI, P., RASMUS, A., et al. Effects of heart rate variability biofeedback on EEG alpha asymmetry and anxiety symptoms in male athletes: a pilot study. In: *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2016, 41(2), pp. 141–150. doi: 10.1007/s10484-015-9319-4.
141. EBAN-ROTHSCHILD, A., APPELBAUM, L., DE LECEA, L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. In: *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2017, 43(5), pp. 937–952. doi: 10.1038/npp.2017.294.
142. EICHENLAUB, J.B., CASH, S.S., BLAGROVE, M. Daily life experiences in dreams and sleep-dependent memory consolidation. In: *Cognitive Neuroscience of Memory Consolidation.* 2017, pp. 161–172. doi:10.1007/978-3-319-45066-7_10
143. EICHENLAUB, J.-B., JAROSIEWICZ, B., SAAB., J., et al. Replay of learned neural firing sequences during rest in human motor cortex. In: *Cell Reports*. 2020, 31(5), p. 107581. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107581.
144. EICHENLAUB, J.B., VAN RIJN, E., GASKELL, M.G., et al. Incorporation of recent waking-life experiences in dreams correlates with frontal theta activity in REM sleep. In: *Social Cognitive and Affective Neuroscience.* 2018, 13 (6), pp. 637-647. doi: 10.1093/scan/nsy041
145. EINARSEN, S., HOEL, H., ZAPF D., COOPER, C.L. The concept of bullying and harassment at work: the European tradition. In: *Bullying and harassment in the workplace Theory, research and practice, 3rd Edn. CRC Press*. 2020, pp. 3–53.
146. EPSTEIN, Y. YANOVICH, R. Heatstroke. In: *The New England Journal of Medicine*. 2019, 380, pp. 2449-2459. doi: 10.1056/NEJMra1810762.
147. ERDEM, J.S., NOTO, H.O., SKARE, O., et al. Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: Association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. In: *Cancer Medicine.* 2017, 6(8), pp. 1988–1997. doi: 10.1002/cam4.1135.
148. ESHEL, N., TIAN, J., BUKWICH, M., UCHIDA, N. Dopamine neurons share common response function for reward prediction error. In: *Nature Neuroscience*. 2016, 19, pp. 479–486. doi: 10.1038/nn.4239.
149. ESPINO, C.M., LEWIS, C.M., ORTIZ, S., et al. $Na_V1.1$ is essential for proprioceptive signaling and motor behaviors. In: *Elife*. 2022, 11, p. e79917. doi: 10.7554/eLife.79917.

150. FABBIANO, S., SUAREZ-ZAMORANO, N., RIGO, D., et al. Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling. In: *Cell Metabolism*. 2016, 24(3), pp. 434–446. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.023.
151. FAUTH, M., TETZLAFF, C. Opposing effects of neuronal activity on structural plasticity. In: *Frontiers in Neuroanatomy*. 2016, 10, p. 75. doi: 10.3389/fnana.2016.00075
152. FEDAS, V., MEREUTA, I., POLEACOVA, L., LISTOPADOVA L., **BACIU, A.** The balance of metabolic supply of adipose, bone and muscle tissues plasticity in aged sport veterans. În: "*Materiale ale I-lui Congres Naţional de Geriatrie şi Gerontologie cu participare Internaţională, din Republica Moldova, dedicat aniversării a 75 de ani de la fondarea Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu*"". 2021, 3(90), pp. 40-41.
153. FERLAY J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. In: *International Journal of Cancer*. 2015, 136(5), E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
154. FERRERI, L., RODRIGUEZ-FORNELLS A. Memory modulations through musical pleasure. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2022, 1516(1), pp. 5-10. doi:10.1111/nyas.14867
155. FIEBELKORN, I.C., KASTNER, S. A rhythmic theory of attention. In: *Trends in Cognitive Sciences.* 2019, 23(2), pp. 87–101. doi:10.1016/j.tics.2018.11.009
156. FIEBELKORN, I.C., PINSK, M.A., KASTNER, S. A dynamic interplay within the frontoparietal network underlies rhythmic spatial attention. In: *Neuron*. 2018, 99(4), pp. 842–853.e8. doi:10.1016/j.neuron.2018.07.038
157. FINNEMA, S.J., NABULSI, N.B., EID, T., et al. Imaging synaptic density in the living human brain. In: *Science Translational Medicine*. 2016, 8, p. 348ra96. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6667. 109mono23.
158. FISHER, P.M., OZENNE, B., SVARER, C., et al. BDNF val66met association with serotonin transporter binding in healthy humans. In: *Translational Psychiatry*. 2017, 7(2), p. e1029. doi: 10.1038/tp.2016.295
159. FITZMAURICE, C., ALLEN, C., BARBER, R.M., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. In: *JAMA Oncology*. 2017, 3(4), pp. 524–548. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
160. FIVEASH, A., FERRERI, L., BOUWER, F.L., et al. Can rhythm-mediated reward boost learning, memory, and social connection? Perspectives for future research. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2023, 149, p. 105153. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105153.
161. FRITSCHI, L., VALÉRIE, G.J., WILD, U., et al. Shift work that involves circadian disruption and breast cancer: a first application of chronobiological theory and the consequent challenges. In: *Occupational & Environmental Medicine*. 2017, 75(3), pp. 231-234. doi: 10.1136/oemed-2017-104441.117mono23.
162. FRONTERA, W.L., SILVER, J.K, RIZZO, T.D. Jr. *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation: Musculoskeletal Disorders, Pain, and Rehabilitation* (Frontera, Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation) 3rd Edición. Elsevier. 2020.
163. FURDUI, T.I., CIOCHINA, V.K., GLIJIN, A.G., et al. Directed formation and maintenance of mental health under psychogenic and somato-visceral stress. In: Proceedings of the XIV International Congress "*Neuroscience for medicine and psychology*", Sudak, Crimea. 2018: pp. 489-490.
164. FURDUI, V., **BACIU, A.**, LEORDA, A., et al. Mimic expression of emotions as an indicator of sanogenic and dissanogenic psychosomatic relationships. In: Proceeding the International Scientific Conference: „*Health, medicine and bioethics in contemporary society: inter- and multidisciplinary studies*". October 29-30, 2021 at the USMF "Nicolae Testemitanu", Chisinau. pp. 324-332. ISBN: 978-9975-82-334-0
165. FURDUI, V., LEORDA, A., **BACIU, A.**, et al. Pilot study on psychophysiological characteristics of occupational burnout syndrome among various medical specialists. In: *Journal of Clinical Medicine Research*. 2021, 2(2), pp. 1-11. (ISI IF-0,423) ISSN 2582-6751 doi: http://dx.doi.org/10.46889/JCMR.2021.2208

166. GALARO, J.K., CELNIK, P., CHIB, V.S. Motor cortex excitability reflects the subjective value of reward and mediates its effects on incentive-motivated performance. In: *Journal of Neuroscience*. 2019, 39, pp. 1236–1248. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1254-18.2018
167. GAO, R., YAN, H., DUAN, J., et al. Study on the nonfatigue and fatigue states of orchard workers based on electrocardiogram signal analysis. In: *Scientific Reports*. 2022, 12, p. 4858. doi: 10.1038/s41598-022-08705-z.
168. GARCÍA-PRIETO, J, BAJO, R, PEREDA, E. Efficient computation of functional brain networks: toward real-time functional connectivity. In: *Frontiers in Neuroinformatics*. 2017, 11, p. 8. doi: 10.3389/fninf.2017.00008
169. GARCIA-SAENZ, A., SÁNCHEZ DE MIGUEL, A., et al. Evaluating the association between artificial light-at-night exposure and breast and prostate cancer risk in Spain (MCC-Spain study) Environ. In: *Environmental Health Perspectives*. 2018, 126, p. 047011. doi: 10.1289/EHP1837.
170. GARRAWAY, S.M., HUIE, J.R. Spinal plasticity and behavior: BDNF-induced neuromodulation in uninjured and injured spinal cord. In: *Neural Plasticity*. 2016, 2016, p. 9857201. doi: 10.1155/2016/9857201.
171. GE, T., FAN, J., YANG, W., et al. Leptin in depression: a potential therapeutic target. In: *Cell Death & Disease*. 2018, 9(11), p. 1096. doi: 10.1038/s41419-018-1129-1.
172. GEHLERT, S., CLANTON, M. Shift work and breast cancer. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020, 17(24), p. 9544. doi: 10.3390/ijerph17249544
173. GELFO, F., MANDOLESI, L., SERRA, L., ET, A.L. The neuroprotective effects of experience on cognitive functions, evidence from animal studies on the neurobiological bases of brain reserve. In: *Neuroscience.* 2018, 370, pp. 218–235. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.065
174. GENZEL, L., SPOORMAKER, V.I., KONRAD, B.N., DRESLER, M. The role of rapid eye movement sleep for amygdala-related memory processing. In: *Neurobiology of Learning and Memory.* 2015, 122, pp. 110–121. doi: 10.1016/j.nlm.2015.01.008.
175. GENZEL, L., ROSSATO, J., JACOBSE, J. The yin and yang of memory consolidation: hippocampal and neocortical. In: *PLOS Biology.* 2017, 15(1), p. e2000531. doi: 10.1371/journal.pbio.2000531.
176. GOLNAR-NIK, P, FARASHI, S, SAFARI, M. The application of EEG power for the prediction and interpretation of consumer decision-making: a neuromarketing study. In: *Physiology & Behavior.* 2019, 207, pp. 90–98. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.04.025.
177. GONÇALVES, C.F., MENG, Q.-J. Timing metabolism in cartilage and bone: links between circadian clocks and tissue homeostasis. In: *Journal of Endocrinology*. 2019, 243(3), pp. R29-R46. doi: 10.1530/JOE-19-0256.
178. GONZÁLEZ-GARCÍA, I., FERNØ, J. DIÉGUEZ, C., et al. Hypothalamic lipids: key regulators of whole body energy balance. In: *Neuroendocrinology*. 2017, 104, pp. 398-411. doi: 10.1159/000448432.
179. GORDON, S. Phagocytosis: an immunobiologic process. In: *Immunity*. 2016, 44, pp. 463-475. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.026.
180. GOROLL, A.H., MULLEY, A.G. *Primary Care Medicine: Office evaluation and management of the adult patient 7th edition*. Walnut Street Philadelphia: © Lippincott Williams & Wilkins, 2020. p. 19106.
181. GOWDHAM, G., SHETTY, A.A., HEGDE, A., SURESH, L.R. Impact of music distraction on dental anxiety in children having intellectual disability. In: *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2021, 14, pp. 170–174. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1902
182. GOYAL, A. et al. Functionally distinct high and low theta oscillations in the human hippocampus. In: *Nature Communications*. 2020, 11, p. 2469. doi: 10.1038/s41467-020-15670-6
183. GRAMANN, K, PLANK, M. The use of electroencephalography in neuroergonomics In: *Neuroergonomics.* 2019, 2, pp. 11–15. doi:10.1016/B978-0-12-811926-6.00002-6
184. GREGORY, K., GEORGE, K., GEORGE, H. An EEG pre-processing technique for the fast recognition of motor imagery movements, in: Proceedings - 2016 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference. In: *BioCAS*. 2018. doi: 10.1109/BioCAS.2016.7833732
185. GU, J., GUO, F. How fatigue affects the safety behavior intentions of construction workers an empirical study in Hunan, China. In: *Safety Science*. 2022, 149, p. 105684. doi:10.1016/j.ssci.2022.105684

186. GU, Z., ALEXANDER, G. M., DUDEK, S. M., YAKEL, J. L. Hippocampus and entorhinal cortex recruit cholinergic and NMDA receptors separately to generate hippocampal theta oscillations. In: *Cell Reports*. 2017, 21, pp. 3585–3595. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.080
187. GUERRERO-VARGAS, N.N., NAVARRO-ESPÍNDOLA, R., GUZMÁN-RUÍZ, M.A., et al. Circadian disruption promotes tumor growth by anabolic host metabolism, experimental evidence in a rat model. In: *BMC Cancer*. 2017, 17, p. 625.
188. GUGLIELMO, R., HASLER G. The neuroprotective and neuroplastic potential of glutamatergic therapeutic drugs in bipolar disorder. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022, 142, p. 104906. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104906.
189. GUNGA, H.C. Human physiology in extreme environments. *Academic Press*, 2020.
190. GUO, H., YU, Y., SKITMORE, M. Visualization technology-based construction safety management: a review. In: *Automation in Construction*. 2016, 73, pp. 135–144. doi: 10.1016/j.autcon.2016.10.004
191. GUO, Y., GUO,, X., ZHANG R., et al. Discovering different acupoint combinations of manual or electro-acupuncture to treat chemotherapy-induced nausea and vomiting based on the complex networks analysis. In: *Supportive Care in Cancer*. 2024, 32, p. 78. doi: 10.1007/s00520-023-08289-y.
192. HAAM, J., YAKEL, J.L. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. In: *Journal of Neurochemistry*. 2017, 142, pp. 111–121. doi: 10.1111/jnc.14052.
193. HADADI, E., TAYLOR, W., LI, X.-M., et al. Chronic circadian disruption modulates breast cancer stemness and immune microenvironment to drive metastasis in mice. In: *Nature Communications.* 2020, 11, p. 319. doi: 10.1038/s41467-020-16890-6.
194. HANAPI, N.M., KAMAL, M.M., ISMAIL, M.I., ABDULLAH, I.A. Identifying Root Causes and mitigation measures of construction fall accidents. In: *Gading Trans Bus Tickets Online*. 2017, 17, pp. 65–79.
195. HANSEN, J. Night shift work and risk of breast cancer. In: *Current Environmental Health Reports*. 2017, 4, pp. 325–339. doi: 10.1007/s40572-017-0155-y. .
196. HANSEN, J., STEVENS, R.G. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in danish nurses: impact of shift systems. In: *European Journal of Cancer*. 2012, 48(11), pp. 1722–1729.
197. HARPER, E., TALBOT, C.J. Is it time to change radiotherapy: the dawning of chronoradiotherapy? In: *Clinical Oncology*. 2019, 31, pp. 326–335. doi: 10.1016/j.clon.2019.02.010.
198. HARRIS, A.M., DUX, P.E., MATTINGLEY, J.B. Detecting unattended stimuli depends on the phase of pre-stimulus neural oscillations. In: *The Journal of Neuroscience*. 2018, 38(12), pp. 3092–3101. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3006-17.2018
199. HASAN, A., DEHAIS, F. Neuroergonomics: the brain at work and in everyday life. In: *Amsterdam The Netherlands: Elsevier*. 2018. doi:10.1016/C2016-0-02196-4
200. HASLE, P., REFSLUND B., RAMIOUL, M., ANTONSSON, A.B. *Safety and health in micro and small enterprises in the EU: the view from the workplace*. European Risk Observatory Report Luxembourg: Publications Office of the European Union, © European Agency for Safety and Health at Work. 2018. ISBN: 978-92-9020-597-5. doi: 10.2823/993143
201. HELFRICH, R.F., FIEBELKORN, I.C., SZCZEPANSKI, S.M., et al. Neural mechanisms of sustained attention are rhythmic. In: *Neuron*. 2018, 99(4), pp. 854–865. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.032
202. HELFRICH, R.F., HUANG, M., WILSON, G., KNIGHT, R.T. Prefrontal cortex modulates posterior alpha oscillations during top-down guided visual perception. In: *PNAS USA*. 2017, 114(35), pp. 9457–9462. https://doi.org/10.1073/pnas.1705965114
203. HELFRICH, R.F., KNIGHT, R.T. Oscillatory dynamics of prefrontal cognitive control. In: *Trends in Cognitive Sciences*. 2016, 20, pp. 916–930. https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.09.007
204. HILSE, K.E., KALINOVICH, A.V., RUPPRECHT, A., et al. The expression of UCP3 directly correlates to UCP1 abundance in brown adipose tissue. In: *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016, 1857(1), pp. 72-78.
205. HOOVER, K.M., BUBAK, A.N., LAW, I.J., et al. The organization of societal conflicts by pavement ants Tetramorium caespitum: an agent-based model of amine mediated decision making. In: *Current Zoology*. 2016, 62, pp. 277–284. doi: 10.1093/cz/zow041

206. HORN, J., TJEPKEMA-CLOOSTERMANS, M.C. Somatosensory evoked potentials in patients with hypoxic-ischemic brain injury. In: *Seminars in Neurology*. 2017, 37(1), pp. 60-65. doi: 10.1055/s-0036-1594252.
207. HU, M., SHEALY, T. Application of functional near-infrared spectroscopy to measure engineering decision-making and design cognition: literature review and synthesis of methods. In: *Journal of Computing in Civil Engineering*. 2019, 33, p. 04019034. doi: 10.1061/(ASCE)CP.1943-5487.0000848
208. HUESTON, C.M., CRYAN, J.F, NOLAN, Y.M. Stress and adolescent hippocampal neurogenesis, diet and exercise as cognitive modulators. In: *Translational Psychiatry.* 2017, 7 (4), p. e1081. doi: 10.1038/tp.2017.48
209. HWANG, S., JEBELLI, H., CHOI, B., et al. Measuring workers' emotional state during construction tasks using wearable EEG. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2018,144, p. 04018050. doi: 10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001506.
210. HYSTAD, S.W., NIELSEN, M.B., EID, J. The impact of sleep quality, fatigue and safety climate on the perceptions of accident risk among seafarers. In: *European Review of Applied Psychology*. 2017, 67(5), pp. 259-267. doi:10.1016/j.erap.2017.08.003.
211. IBRAHIM, A., NNAJI, C., NAMIAN, M., et al. Investigating the impact of physical fatigue on construction workers' situational awareness. In: *Safety Science*. 2023, 163, p. 106103. doi:10.1016/j.ssci.2023.106103
212. INAGAKI, H.K., CHEN, S., RIDDER, M.C., et al. A midbrain-thalamus-cortex circuit reorganizes cortical dynamics to initiate movement. In: *Cell*. 2022, 185, pp. 1065–1081.e23. doi: 10.1016/j.cell.2022.02.006.
213. *International agency for research on cancer*. IARC Monographs Meeting 124: Night Shift Work. 2019.
214. ISHMAN, S.L., YANG, C.J., COHEN, A.P., et al. Is the OSA-18 predictive of obstructive sleep apnea: Comparison to polysomnography. In: *Laryngoscope*. 2015, 125, pp. 1491–1495. doi: 10.1002/lary.25098.
215. ISLAM, M.K., RASTEGARNIA, A., YANG, Z. Methods for artifact detection and removal from scalp EEG: a review. In: *Neurophysiologie Clinique*. 2016; 46, pp. 287–305. doi: 10.1016/j.neucli.2016.07.002.
216. ISMAIL, L., KARWOWSKI, W., HANCOCK, P.A., TAIAR, R., FERNANDEZ-SUMANO, R. Electroencephalography (EEG) Physiological indices reflecting human physical performance: a systematic review using updated PRISMA. In: *Journal of Integrative Neuroscience*. 2023, 22(3), p. 62. doi: 10.31083/j.jin2203062
217. IZAWA, S., CHOWDHURY, S., MIYAZAKI, T., et al. REM sleep–active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories. *Science*. 2019, 365, pp. 1308–1313. doi: 10.1126/science.aax9238
218. JACOBSEN, N.S.J., BLUM, S., WITT, K., DEBENER, S. A walk in the park? Characterizing gait-related artifacts in mobile EEG recordings. In: *European Journal of Neuroscience*. 2021, 54, pp. 8421–8440. doi: 10.1111/ejn.14965.
219. JAIN, A., ABBAS, B., FAROOQ, O., GARG, S.K. Fatigue detection and estimation using auto-regression analysis in EEG. In: *International conference on advances in computing, communications and informatics (ICACCI). IEEE.* 2016, pp. 1092–1095. doi:10.1109/ICACCI.2016.7732190
220. JEBELLI, H., HWANG, S., LEE, S. EEG-based workers' stress recognition at construction sites. In: *Automation in Construction*. 2018, 93, pp. 315-324. doi:10.1016/j.autcon.2018.05.027
221. JEBELLI, H., HWANG, S., LEE, S. EEG signal-processing framework to obtain high-quality brain waves from an off-the-shelf wearable EEG device. In: *Journal of Computing in Civil Engineering*. 2017, 32, p. 04017070. doi: 10.1061/(ASCE)CP.1943-5487.0000719.
222. JEELANI, I., ALBERT, A., GAMBATESE, J.A. Why Do Construction Hazards Remain Unrecognized at the Work Interface? In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2017, 143, p. 04016128. doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001274
223. JEELANI, I., ALBERT, A., HAN, K., AZEVEDO, R. Are Visual search patterns predictive of hazard recognition performance? Empirical investigation using eye-tracking technology. In:

*Journal of Construction Engineering and Management*. 2019, 145, p. 04018115. doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001589
224. JIAYU, C., JOHN, E.T. Assessing task mental workload in construction projects: a novel electroencephalography approach. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2017, 143(8). doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001345
225. JIMÉNEZ-MALDONADO, A., RENTERÍA, I., GARCÍA-SUÁREZ, P.C. et al. The impact of high-intensity interval training on brain derived neurotrophic factor in brain: a mini-review. In: *Frontiers in Neuroscience*. 2018, 12, p. 839. 10.3389/fnins.2018.00839
226. JOHANNESSEN, H.A., STERUD, T. Psychosocial factors at work and sleep problems: a longitudinal study of the general working population in Norway. In: *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2017, 90(7), pp. 597-608. doi:10.1007/s00420-017-1222-2.
227. JONES, S.E., LANE, J.M., WOOD, A.R., et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. In: *Nature Communications*. 2019, 10, p. 343. doi: 10.1038/s41467-018-08259-7.
228. JUNWEI, L., et al. Brain computer interface for neurodegenerative person using electroencephalogram. In: *IEEE Access*. 2019, 7, pp. 2439-2452.
229. KALMBACH, D.A., SCHNEIDER, L., CHEUNG, J., et al. Genetic basis of chronotype in humans: insights from three landmark GWAS. In: *Sleep*. 2016, 40, p. zsw048. doi: 10.1093/sleep/zsw048.
230. KARALIS, N. et al. 4-Hz oscillations synchronize prefrontal-amygdala circuits during fear behavior. In: *Nature Neuroscience*. 2016, 19, pp. 605–612. doi: 10.1038/nn.4251
231. KAY, K., SOSA, M., CHUNG, J.E., et al. A hippocampal network for spatial coding during immobility and sleep. In: *Nature*. 2016, 531, pp. 185–190. doi: 10.1038/nature17144.
232. KE, J., ZHANG, M., LUO, X., CHEN, J. Monitoring distraction of construction workers caused by noise using a wearable Electroencephalography (EEG) device. In: *Automation in Construction*. 2021, 125, p. 103598. doi:10.1016/j.autcon.2021.103598
233. KELLY, L.P., BASSET, F.A., MCCARTHY, J., PLOUGHMAN, M. Normobaric hypoxia exposure during treadmill aerobic exercise after stroke: a safety and feasibility study. In: *Frontiers in Physiology*. 2021, p. 702439, 1–11. doi: 10.3389/fphys.2021.702439
234. KHAKPAI, F., NASEHI, M., AND ZARRINDAST, M.R. The role of NMDA receptors of the medial septum and dorsal hippocampus on memory acquisition. In: *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2016, 143, pp. 18–25. doi: 10.1016/j.pbb.2016.01.003
235. KIENITZ, R., SCHMIEDT, J.T., SHAPCOTT, K.A., et al. Theta rhythmic neuronal activity and reaction times arising from cortical receptive field interactions during distributed attention. In: *Current Biology*. 2018, 28(15), pp. 2377–2387doi: 10.1016/j.cub.2018.05.086
236. KIM, B., KIM, L., KIM, Y.H., YOO, S.K. Cross-association analysis of EEG and EMG signals according to movement intention state. In: *Cognitive Systems Research*. 2017, 44, pp. 1–9. doi:10.1016/j.cogsys.2017.02.001
237. KIM, S.M., HYUN, G.J., JUNG, T.-W., et al. Balance deficit and brain connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Psychiatry Investigation*. 2017, 14(4), pp. 452–457. doi: 10.4306/pi.2017.14.4.452.
238. KIVIPELTO, M., HÅKANSSON, K. A Rare success against alzheimer's. In: *Scientific American*. 2017, 16(4), pp. 32–37. doi: 10.1038/scientificamerican0417-32.
239. KIZUK, S.A.D., MATHEWSON, K.E. Power and phase of alpha oscillations reveal an interaction between spatial and temporal visual attention. In: *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2017, 29(3), pp. 480–494. https://doi.org/10.1162/jocn
240. KLOC, M.L., VELASQUEZ, F., NIEDECKER, R.W., BARRY, J.M. Disruption of hippocampal rhythms via optogenetic stimulation during the critical period for memory development impairs spatial cognition. In: *Brain Stimulation.* 2020, 13, pp. 1535–1547. doi: 10.1016/j.brs.2020.08.011.
241. KNIGHT, D.C., NQUYEN, H.T., BANDETTINI, P.A. The role of the human amygdala in the prediction of conditioned fear responses. In: *Neuroimage*. 2005, 26, pp. 1193–1200. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.020.
242. KOROTKOVA, T., PONOMARENKO, A., MONAGHAN, C.K., et al. Reconciling the different faces of hippocampal theta: The role of theta oscillations in cognitive, emotional and innate

behaviors. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018, 85, pp. 65–80. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.004.
243. KROPFF, E., CARMICHAEL, J. E., MOSER, E. I., MOSER, M. B. Frequency of theta rhythm is controlled by acceleration, but not speed, in running rats. In: *Neuron*. 2021, 109, pp. 1029–1039. doi: 10.1016/j.neuron.2021.01.017
244. KÜHN, S., FORLIM, C. G., LENDER, A., et al. Brain functional connectivity differs when viewing pictures from natural and built environments using fMRI resting state analysis. In: *Scientific Reports*. 2021, 11, p. 4110. doi: 10.1038/s41598-021-83246-5
245. LAEEQUDDIN, M., WAHEED, K.A., SAHAY, V. Measuring mindfulness in business school students: a comparative analysis of mindful attention awareness scale and langer's scale. In: *Behavioral Sciences*. 2023, 13, p. 116. doi:10.3390/bs13020116
246. LANDGRAF, D., WANG, L.L., DIEMER, T., WELSH, D.K. NPAS2 compensates for loss of CLOCK in peripheral circadian oscillators. In: *PLOS Genetics*. 2016, 12, p. e1005882. doi: 10.1371/journal.pgen.1005882.
247. LANG, X., WANG, Z., TIAN, X., et al. The effects of extreme high indoor temperature on EEG during a low intensity activity. In: *Building and Environment*. 2022, 219, p. 109225. doi: 10.1016/j.buildenv.2022.109225
248. LAROCCO, J., LE, M.D., PAENG, D.-G. A systemic review of available low-cost EEG headsets used for drowsiness detection. In: *Frontiers in Neuroinformatics*. 2020, 14, p. 553352. doi: 10.3389/fninf.2020.553352
249. ŁASZEWSKA, K., GORONCY, A., WEBER, P., et al. Influence of the spectral quality of light on daytime alertness levels in humans. In: *Advances in Cognitive Psychology*. 2018, 14(4), pp. 192–208. doi: 10.5709/acp-0250-0
250. LAUREN, P., HOON-KI, S. Feeding rhythms and the circadian regulation of metabolism. In: *Frontiers in Nutrition.* 2020, 7, p. 39. doi: 10.3389/fnut.2020.00039.
251. LECCA, L.I., FADDA, P., FANCELLO, G., et al. Cardiac autonomic control and neural arousal as indexes of fatigue in professional bus drivers. In: *Safety and Health at Work*. 2022, 13, pp. 148–154. doi: 10.1016/j.shaw.2022.01.007.
252. LEE, S., KIM, J.K. Factors contributing to the risk of airline pilot fatigue. In: *Journal of Air Transport Management.* 2018, 67, pp. 197-207. doi: 10.1016/j.jairtraman.2017.12.009
253. LEHMAN, M.L. *Adaptive sensory environments. An introduction*. Silver medal Nautilus Book Award Winner. 2017, p. 202. ISBN 9781138641426 202mono23.
254. LESICKA, M., JABLONSKA, E., WIECZOREK, E., et al. Altered circadian genes expression in breast cancer tissue according to the clinical characteristics. In: *PLoS ONE*. 2018, 13, p. e0199622. doi: 10.1371/journal.pone.0199622
255. LEVINE, D., HONG, H., WEIDEMANN, B.J., et al. NAD+ controls circadian reprogramming through per2 nuclear translocation to counter aging. In: *Molecular Cell*. 2020, 78, pp. 835–849.e7. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.010.
256. LEWIS, P., KORF, H., KUFFER, L., et al. Exercise time cues (zeitgebers) for human circadian systems can foster health and improve performance: A systematic review. In: *BMJ Open Sport & Exercise Medicine.* 2018, 4, p. e000443. oi: 10.1136/bmjsem-2018-000443.
257. LEWIS, P., OSTER, H., KORF, H.W., et al. Food as a circadian time cue—Evidence from human studies. In: *Nature Reviews Endocrinology*. 2020, 16, pp. 213–223. doi: 10.1038/s41574-020-0318-z.
258. LI , G., LUO, Y., ZHANG, Z., et al. Effects of mental fatigue on small-world brain functional network organization. In: *Neural Plasticity*. 2019, 2019, p. 1716074. doi: 10.1155/2019/1716074
259. LI, D., WANG, X., MENASSA, C.C., et al. *Understanding the impact of building thermal environments on occupants' comfort and mental workload demand through human physiological sensing.* The Smart Eco-Efficient Built Environment. Woodhead Publishing Series in Civil and Structural Engineering. 2020, pp. 291-341. doi:10.1016/B978-0-12-819946-6.00012-6
260. LI, H., WANG, D., CHEN, J., et al. Pre-service fatigue screening for construction workers through wearable EEG-based signal spectral analysis. In: *Automation in Construction*. 2019, 106, p. 102851. doi: 10.1016/j.autcon.2019.102851

261. LI, R., GUO, M., SONG, L. PAS domain containing repressor 1 (PASD1) promotes glioma cell proliferation through inhibiting apoptosis *in vitro*. In: *Medical Science Monitor*. 2019, 25, pp. 6955–6964. doi: 10.12659/MSM.916308
262. LI, W., MA, L., YANG, G., GAN, W-B. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. In: *Nature Neuroscience*. 2017, 20, pp. 427–437. doi: 10.1038/nn.4479
263. LIAN, J., LIU, C., LI W., YIN, Y. A multi-skilled worker assignment problem in seru production systems considering the worker heterogeneity. In: *Computers & Industrial Engineering*. 2018, 118, pp. 366-382. doi: 10.1016/j.cie.2018.02.035
264. LIAO, P.C., ZHOU, X., CHONG, H.Y., HU, Y., ZHANG, D. Exploring construction workers' brain connectivity during hazard recognition: a cognitive psychology perspective. In: *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*. 2023, 29(1), pp. 207-215. doi:10.1080/10803548.2022.2035966
265. LINDHOLM, M.E., RUNDQVIST, H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. In: *Experimental Physiology*. 2016, 101(1), pp. 28-32. doi: 10.1113/EP085318.
266. LINDSETH, I. Methodological issues question the validity of observed performance impairment of a low carbohydrate, high fat diet. In: *The Journal of Physiology*. 2017, 595, p. 2989. doi: 10.1113/JP273990
267. LISTOPADOVA, L., **BACIU, A.**, MEREUTA, I., et al. Prevention of eating behavior disorders by indirect balancing of activating and reward systems. In: *Proceedings of The Romanian Academy. Series B: Chemistry, Life Sciences and Geosciences.* 2020, 22(2), pp. 105-109. ISSN: 1454-8257
268. LITWILLER, B., SNYDER, L.A., TAYLOR, W.D., STEELE, L.M. The relationship between sleep and work: A meta-analysis. In: *Journal of Applied Psychology*. 2017, 102(4), pp. 682–699. doi:10.1037/apl0000169206mono22.
269. LIU, C. et al. Abnormal resting-state cerebral-limbic functional connectivity in bipolar depression and unipolar depression. In: *BMC Neuroscience*. 2019, 20(1), p. 30. doi:10.1186/s12868-019-0508-6.
270. LIU, Z., JIN, L., YANG, J.K., et al. The dysfunctional MDM2-p53 axis in adipocytes contributes to aging-related metabolic complications by induction of lipodystrophy. In: *Diabetes*. 2018, 67, pp. 2397-2409. doi: 10.2337/db18-0684.
271. LOEWKE, A.C., GARRETT, A., STEIGER, A., et al. Loss of circadian timing disrupts theta episodes during object exploration. In: *Clocks & Sleep.* 2020, 2(4), pp. 523-535. doi: 10.3390/clockssleep2040038
272. LU, M., HU, S., MAO, Z., LIANG, P., et al. Research on work efficiency and light comfort based on EEG evaluation method. In: *Building and Environment*. 2020, 183(3), p. 107122. doi:10.1016/j.buildenv.2020.107122
273. LYAMIN, O.I., **BACIU, A.J.**, KOSENKO, P.O., LISTOPADOVA, L.A. EEG arousal from uni- and bilateral slow-wave sleep in Northern fur seal (*Callorhinus ursinus*) In: Abstracts of III International Conference of young scientists "*Physiology: from Molecules to Organism*", dedicated to the 95th anniversary of the National Academy of Sciences of Ukraine. Kiev, 2013, pp. 39-40.
274. LYAMIN, O.I., **BACIU, A.J.**, KOSENKO, P.O., LISTOPADOVA, L.A. EEG theta oscillations in the sleepless hemisphere during unihemispheric slow-wave sleep periodically interrupted by auditory stimuli. In: *Abstracts of VI International Congress of the Ukrainian Society for Neuroscience, dedicated to 90-years anniversary of great Ukrainian scientist Platon Kostyuk.* Kiev, 2014, p. 34.
275. MA, X., SONG, L., HONG, B., et al. Relationships between EEG and thermal comfort of elderly adults in outdoor open spaces. In: *Building and Environment*. 2023, 235, p. 110212. doi:10.1016/j.buildenv.2023.110212
276. MADRID, R.E., RAMALLO, F.A., BARRAZA, D.E., et al. Smartphone-based biosensor devices for healthcare: technologies, trends, and adoption by end-users. In: *Bioengineering (Basel).* 2022, 9(3), p. 101. doi: 10.3390/bioengineering9030101.
277. MAHARJAN, R., BUSTAMANTE, L.D., GHATTAS, K. N., et al. Role of lifestyle in neuroplasticity and neurogenesis in an aging brain. In: *Monitoring Editor, Alexander Muacevic and John R Adler.* 2020, 12(9), p. e10639. doi, 10.7759/cureus.10639

278. MAITI, P., HALL, T.C., PALADUGU, L., et al. A comparative study of dietary curcumin, nanocurcumin, and other classical amyloid-binding dyes for labeling and imaging of amyloid plaques in brain tissue of 5×-familial Alzheimer's disease mice. In: *Histochemistry and Cell Biology.* 2016, 146, pp. 609–625. doi: 10.1007/s00418-016-1464-1.
279. MANSI, S. A., BARONE, G., FORZANO, C., et al. Measuring human physiological indices for thermal comfort assessment through wearable devices: a review. In: *Measurement*. 2021, 183, p. 109872. doi: 10.1016/j.measurement.2021.109872
280. MAO, A.H., DU, Z.H., LU, D.Y., Luo, J. Attention emotion recognition via ECG signals. In: *Quantitative Biology*. 2022, 10, pp. 276–286. doi:10.3390/s23177405
281. MARQUIS, L.P., PAQUETTE, T., BLANCHETTE-CARRIERE, et al. REM sleep theta changes in frequent nightmare recallers. In: *Sleep*. 2017, 40(9), p. zsx110. doi: 10.1093/sleep/zsx110.
282. MARSHALL, R,E., MILLIGAN-SAVILLE, J.S., MITCHELL, P.B., et al. A systematic review of the usefulness of pre-employment and pre-duty screening in predicting mental health outcomes amongst emergency workers. In: *Psychiatry Research*. 2017, 253, pp. 129-137. doi: 10.1016/j.psychres.2017.03.047.
283. MARSHALL, T.R., DEN BOER, S., COOLS, R., et al. Occipital alpha and gamma oscillations support complementary mechanisms for processing stimulus value associations. In: *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2018, 30(1), pp. 119–129. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01185
284. MARUANI, J., GEOFFROY, P.A. Bright light as a personalized precision treatment of mood disorders. In: *Frontiers in Psychiatry*. 2019, 10, p. 85. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00085.
285. MAS-HERRERO, E., MAINI, L., SESCOUSSE, G., ZATORRE, R.J. Common and distinct neural correlates of music and food-induced pleasure: A coordinate-based meta-analysis of neuroimaging studies. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021, 123, pp. 61-71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.008
286. MASRI, S., SASSONE-CORSI, P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. In: *Nature Medicine*. 2018, 24, pp. 1795–1803. doi: 10.1038/s41591-018-0271-8.
287. MASTITSKAYA, S., THOMPSON, N., HOLDER, D. Selective vagus nerve stimulation as a therapeutic approach for the treatment of ards: a rationale for neuro-immunomodulation in COVID-19 disease. In: *Frontiers in Neuroscience*. 2021, 15, p. 667036. doi: 10.3389/fnins.2021.667036.
288. MCMAHON, K., ANAND, D., MORRIS-JONES, M., et al. A path from childhood sensory processing disorder to anxiety disorders: the mediating role of emotion dysregulation and adult sensory processing disorder symptoms. In: *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2019, 13, p. 22. doi: 10.3389/fnint.2019.00022.
289. MEHTA, M. R. Cooperative LTP can map memory sequences on dendritic branches. In: *Trends in Neurosciences*. 2004, 27, pp. 69–72. doi: 10.1016/j.tins.2003.12.004
290. MEHTA, M. R. From synaptic plasticity to spatial maps and sequence learning. In: *Hippocampus.* 2015, 25, pp. 756–762. doi: 10.1002/hipo.22472
291. MEHTA. R. Integrating physical and cognitive ergonomics. In: *IIE Transactions on Occupational Ergonomics and Human Factors.* 2016, 4, pp. 83–87. doi:10.1080/21577323.2016.1207475
292. MEKKY, J., EL-KHOLY, O., HAMDY, E., FAWZY, A. Rapid eye movement (REM) sleep microarchitecture is altered in patients with wake-up ischemic stroke: a polysomnographic study. In: *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*. 2021, 11, p. 100069. doi: 10.1016/j.nbscr.2021.100069
293. MELÉNDEZ-FERNÁNDEZ, O., WALTON, J., DEVRIES, A., NELSON, R. Clocks, rhythms, sex, and hearts: how disrupted circadian rhythms, time-of-day, and sex influence cardiovascular health. In: *Biomolecules*. 2021, 11, p. 883. doi: 10.3390/biom11060883
294. MELKANI G.C., PANDA S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. In: *The Journal of Physiology*. 2017, 595, pp. 3691–3700. doi: 10.1113/JP273094.
295. MEREUŢĂ, I., **BACIU, A.,** FEDAŞ, V. *Fortificarea sănătății: plasticitatea şi diminuarea riscurilor metabolice.* Chişinău: Poliviz-Design SRL, 2022. 206 p. ISBN 978-9975-3434-8-0.
296. MEREUŢĂ, I., **BACIU, A.**, FEDAŞ, V., LISTOPADOVA, L. *Mediul şi activitatea zilnică în extinderea neuroplasticității.* Chişinău: Poliviz-Design SRL, 2023. 256 p. ISBN 978-9975-3617-2-9. doi: https://doi.org/10.59295/9789975361729

297. MEREUTA, I., **BACIU, A.**, LISTOPADOVA, L. FEDAS, V., CARAUS, V., SIRBU, E. *Mediul ambiant – promovator sau daunator al functionalitatii si sanatatii.* Chisinau: Tipografia. Poliviz-Design SRL, 2023. 180 p. ISBN 978-9975-3328-6-6. doi: https://doi.org/10.59295/9789975332866
298. MILETTO PETRAZZINI, M.E., SOVRANO, V.A., VALLORTIGARA, G., Brain and behavioral asymmetry: a lesson from fish. In: *Frontiers in Neuroanatomy*. 2020, 14, p. 11. doi: 10.3389/fnana.2020.00011
299. MINNETTI, M., et al. Fixing the broken clock in adrenal disorders: focus on glucocorticoids and chronotherapy. In: *Journal of Endocrinology*. 2020, 246, pp. R13–31. doi: 10.1530/JOE-20-0066.
300. MIR, S., CAI, W., CARLSON, S.W., et al. IGF-1 mediated neurogenesis involves a novel rit1/akt/sox2 cascade. In: *Scientific Reports*. 2017, 7, 3283, pp. 1–14. doi:10.1038/s41598-017-03641-9
301. MIZUSEKI, K., MIYAWAKI, H. Hippocampal information processing across sleep/wake cycles. In: *Neuroscience Research*. 2017, 118, pp. 30–47. doi: 10.1016/j.neures.2017.04.018.
302. MOLKKAR,I M., TENHUNEN, M., TARNICERIU, A. et al. Non-linear heart rate variability measures in sleep stage analysis with photoplethysmography. In: *Computing in Cardiology Conference.* 2018, 45, pp. 1–4. doi:10.22489/CinC.2019.287
303. MOORE, J.J. ET, A.L. Dynamics of cortical dendritic membrane potential and spikes in freely behaving rats. In: *Science.* 2017, 355, p. eaaj1497. doi: 10.1126/science.aaj1497
304. MOREL, G.R., LEÓN, M.L., URIARTE, M., et al. Therapeutic potential of IGF-I on hippocampal neurogenesis and function during aging. In: *Neurogenesis (Austin*). 2017, 4(1), p. e1259709. doi: 10.1080/23262133.2016.1259709
305. MORENO-JUAN, V., ANÍBAL-MARTÍNEZ, M., HERRERO-NAVARRO, Á., et al. Spontaneous thalamic activity modulates the cortical innervation of the primary visual nucleus of the thalamus. In: *Neuroscience*. 2022, 508, pp. 87-97. doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.07.022.
306. MORITZ, C.T., AMBROSIO, F. Regenerative rehabilitation: combining stem cell therapies and activity-dependent stimulation. In: *Pediatric Physical Therapy*. 2017, 29 (3), pp. S10-S15. doi: 10.1097/PEP.0000000000000378.
307. MORRELL, N.W., BLOCH, D.B., TEN, D.P., et al. Targeting BMP signalling in cardiovascular disease and anaemia. In: *Nature Reviews Cardiology*. 2016, 13, pp. 106-120. doi: 10.1038/nrcardio.2015.156.
308. MORRIS, L.S., MCCALL, J.G., CHARNEY, D.S. et al. The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. In: *Brain and Neuroscience advances*. 2020, 4, pp. 1–18. doi: 10.1177/2398212820930321
309. MURE, L.S., LE H.D., BENEGIAMO, G., et al. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. In: *Science*. 2018, p. 359. doi: 10.1126/science.aao0318.
310. NAJAFI, T.A., AFFANNI, A., RINALDO, R., ZONTONE, P. Driver attention assessment using physiological measures from EEG, ECG, and EDA signals. In: *Sensors.* 2023, 23, p. 2039. doi: 10.3390/s23042039.
311. NAMIAN, M., ALBERT, A., FENG, J. Effect of distraction on hazard recognition and safety risk perception. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2018, 144, p. 04018008. doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001459
312. NAMIAN, M., TAHERPOUR, F., GHIASVAND, E., TURKAN, Y. Insidious safety threat of fatigue: investigating construction workers' risk of accident due to fatigue. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2021, 147, p. 04021162. doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0002180
313. NELSON, N., LOMBARDO, J., MATLACK, L., et al. Chronoradiobiology of breast cancer: the time is now to link circadian rhythm and radiation biology. In: *International Journal of Molecular Sciences.* 2022, 23(3), p. 1331. doi: 10.3390/ijms23031331.
314. NERI, L., OBERDIER, M.T., VAN ABEELEN, K.C.J., et al. Electrocardiogram monitoring wearable devices and artificial-intelligence-enabled diagnostic capabilities: a review. In: *Sensors*. 2023, 23, p. 4805. doi: 10.3390/s23104805.
315. NEWSON, JJ, THIAGARAJAN, TC. EEG Frequency bands in psychiatric disorders: a review of resting state studies. In: *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019, 12, p. 521. doi: 10.3389/fnhum.2018.00521.

316. NICOLAIDES, N.C., CHARMANDARI, E., KINO T. Stress-related and circadian secretion and target tissue actions of glucocorticoids: impact on health. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2017, 8, pp. 1-11. doi: 10.3389/fendo.2017.00070
317. NIELSEN, M.B., HARRIS, A., PALLESEN, S., EINARSEN, S.V. Workplace bullying and sleep – a systematic review and meta-analysis of the research literature. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2020, 51, p. 101289. doi:10.1016/j.smrv.2020.101289
318. NIELSEN, M.B., PALLESEN, S., EINARSEN, S.V., et al. Associations between exposure to workplace bullying and insomnia: a cross-lagged prospective study of causal directions. In: *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2021, 94(5), pp. 1003–1011. doi:10.1007/s00420-020-01618-2
319. NIU, W., ZHANG, M., YAO, J., et al. Biomechanics in musculoskeletal health. In: *Journal of Healthcare Engineering*. 2017, p. 8916431. doi: 10.1155/2017/8916431
320. NOTELAERS, G., VAN DER HEIJDEN, B., HOEL, H., Measuring bullying at work with the short-negative acts questionnaire: identification of targets and criterion validity. In: *Work Stress*. 2019, 33(1), 58–75. doi:10.1080/02678373.2018.1457736
321. NUMATA, M., HIRANO, A., YAMAMOTO, Y., et al. Metastasis of breast cancer promoted by circadian rhythm disruption due to light/dark shift and its prevention by dietary quercetin in mice. In: *Journal of Circadian Rhythms*. 2021, 19, p. 2. doi: 10.5334/jcr.203.
322. NUÑEZ, A. AND BUÑO W. The Theta rhythm of the hippocampus: from neuronal and circuit mechanisms to behavior. In: *Cellular Neurophysiology*. 2021, 15, p. 649262. doi:10.3389/fncel.2021.649262
323. OKUDA, M., HIJIKURO, I., FUJITA, Y. Design and synthesis of curcumin derivatives as tau and amyloid β dual aggregation inhibitors. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2016, 26, pp. 5024–5028. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.08.092
324. OUYANG, Y., LIU, M., CHENG, C., et al. Monitoring inattention in construction workers caused by physical fatigue using electrocardiograph (ECG) and galvanic skin response (GSR) sensors. In: *Sensors*. 2023, 23(17), p. 7405. doi:10.3390/s23177405
325. PAHWA, M., LABRECHE, F., DEMERS, P.A. Night shift work and breast cancer risk: What do the meta-analyses tell us? Scand. In: *Journal of Work, Environment & Health*. 2018, 44, pp. 432–435. doi: 10.5271/sjweh.3738.
326. PAREDESA, J.T., PATTEN, A.R., MOHAPELAB, J.G., et al. The effects of hormones and physical exercise on hippocampal structural plasticity. In: *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2016, 41, pp. 23–43. doi: 10.1016/j.yfrne.2016.03.001
327. PARK, H.B., AHN, S., ZHANG, W. Visual search under physical effort is faster but more vulnerable to distractor interference. In: *Cognitive Research: Principles and Implications*. 2021, 6, p. 17. doi:10.1186/s41235-021-00283-4
328. PARSONS, I.T., STACEY, M.J. WOODS, D.R. Heat adaptation in military personnel: mitigating risk, maximizing performance. In: *Integrative Physiology*. 2019, 10, 1485, pp. 1-16. doi: 10.3389/fphys.2019.01485
329. PEEVER, J., FULLER, P.M. The biology of REM sleep. In: *Current Biology*. 2017, 27, pp. R1237–R1248. doi: 10.1016/j.cub.2017.10.026.
330. PERRIN JEGEN, N., CHEVRET, P. Effect of noise on comfort in open-plan offices: Application of an assessment questionnaire. In: *Ergonomics*. 2017, 60, pp. 6–17. doi: 10.1080/00140139.2016.1172737.
331. PHAM, T., LAU, Z.J., CHEN, S.H.A., MAKOWSKI, D. Heart rate variability in psychology: a review of hrv indices and an analysis tutorial. In: *Sensors*. 2021, 21, p. 3998. doi: 10.3390/s21123998.
332. PHARAOH, G., OWEN, D., YEGANEH, A., et al. Disparate central and peripheral effects of circulating igf-1 deficiency on tissue mitochondrial function. In: *Molecular Neurobiology*. 2020, 57, pp. 1317–1331. doi: 10.1007/s12035-019-01821-4
333. PHILLIPS, C. Immune and neuroprotective effects of physical activity on the brain in depression. In: *Frontiers in Neuroscience.* 2018, 12, p. 498. doi: 10.3389/fnins.2018.00498
334. PHILLIPS, C. Lifestyle modulators of neuroplasticity: how physical activity, mental engagement, and diet promote cognitive health during aging. In: *Neural Plasticity*. 2017, 2017, p. 3589271. doi: 10.1155/2017/3589271

335. PHILLIPS, K.J. Beige fat, adaptive thermogenesis, and its regulation by exercise and thyroid hormone. In: *Biology (Basel)*. 2019, 8, p. 57. doi: 10.3390/biology8030057
336. PIETRELLI A., MATKOVIĆ L., et al. Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats. In: *Neurobiology of Learning and Memory*. 2018, 155, pp. 528–542. doi: 10.1016/j.nlm.2018.05.007.
337. POE, G.R. Sleep is for forgetting. In: *The Journal of Neuroscience*. 2017, 37, pp. 64–473. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0820-16.2017.
338. POSADA-QUINTERO, H.F., CHON, K.H. Innovations in electrodermal activity data collection and signal processing. In: *Sensors*. 2020, 20, p. 479. doi: 10.3390/s20020479.
339. POULOSE, S.M., MILLER, M.G., SCOTT, T., et al. Nutritional factors affecting adult neurogenesis and cognitive function. In: *Advances in Nutrition.* 2017, 8, pp. 804–811. doi: 10.3945/an.117.016261
340. PROKHOROV, E.F., GONZALEZ-HERNANDEZ, J., VOROBIEV, Y.V., et al. *In vivo* electrical characteristics of human skin, including at biological active points. In: *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2000, 38, pp. 507–511. doi: 10.1007/BF02345745.
341. PULIDO- MORAN, M., MORENO-FERNANDEZ, J., RAMIREZ-TORTOSA, C., et al. Curcumin and health. In: *Molecules.* 2016, 21, p. 264. doi: 10.3390/molecules21030264
342. QUANTE, M., MARIANI, S., WENG, J., et al. Zeitgebers and their association with rest-activity patterns. In: *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research*. 2019, 36(2), pp. 203–213. doi: 10.1080/07420528.2018.1527347
343. RAEFSKY, S.M, MATTSON, M.P. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges, roles in neuroplasticity and disease resistance. In: *Free Radical Biology and Medicine.* 2017, 102, pp. 203–216. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.045
344. RAICHLEN, D.A., ALEXANDER, G.E. Adaptive capacity, an evolutionary-neuroscience model linking exercise, cognition, and brain health. In: *Trends in Neurosciences.* 2017, 40, pp. 408–421. doi: 10.1016/j.tins.2017.05.001
345. RAJARAM, S., JULIE, J., LEE, G.J. Plant-based dietary patterns, plant foods, and age-related cognitive decline. In: *Advances in Nutrition.* 2019, 10, p. 422. doi: 10.1093/advances/nmz081 3lif
346. RANJAN, M., KUMAR, P., KONRAD, P., REZAI, A.R. Finding optimal neuromodulation for chronic pain: waves, bursts, and beyond. In: *Symposium*. 2020, 68(8), pp. 218-223. doi: 10.4103/0028-3886.302465.
347. REDISH, A.D. Vicarious trial and error. In: *Nature Reviews Neuroscience*. 2016, 17, pp. 147–159. doi: 10.1038/nrn.2015.30.
348. REINKE, H., ASHER, G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. In: *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019, 20, pp. 227–241. doi: 10.1038/s41580-018-0096-9.
349. RENDEIRO, C., RHODES, J.S. A new perspective of the hippocampus in the origin of exercise-brain interactions. In: *Brain Structure and Function*. 2018, 223, pp. 2527–2545. doi: 10.1007/s00429-018-1665-6.
350. RESZKA, E., PRZYBEK, M., MUURLINK, O., PEPŁONSKA, B. Circadian gene variants and breast cancer. In: *Cancer Lett*. 2017, 390, pp. 137–145. oi: 10.1016/j.canlet.2017.01.012.
351. REZAIANZADEH, A., JALALI, M., MAGHSOUDI, A., et al. The overall 5-year survival rate of breast cancer among Iranian women: A systematic review and meta-analysis of published studies. In: *Breast Diseases*. 2017, 37(2), pp. 63–68. doi: 10.3233/BD-160244.
352. RHÉAUME, A., MULLEN, J. The impact of long work hours and shift work on cognitive errors in nurses. In: *Journal of Nursing Management*. 2018, 26(1), pp. 26–32. doi: 10.1111/jonm.12513.
353. RIDDLE, J., SCIMECA, J.M., CELLIER, D., et al. Causal evidence for a role of theta and alpha oscillations in the control of working memory. In: *Current Biology*. 2020, 30, pp. 1748–1754. doi: 10.1016/j.cub.2020.02.065.
354. RITONJA, J., MCISAAC, M.A., SANDERS, E., et al. Outdoor light at night at residences and breast cancer risk in Canada. In: *European Journal of Epidemiology*. 2020, 35, pp. 579–589. doi: 10.1007/s10654-020-00610-x.
355. ROSANDER, M., NIELSEN, M. B. Workplace bullying and tiredness at work: a cross-lagged prospective study of causal directions and the moderating effects of a conflict management climate. In: *Journal of Occupational Health*. 2022, 64, e12327. pp. 1-10. doi:10.1002/1348-9585.12327

356. ROUNDS, J.D., CRUZ-GARZA, J. G., KALANTARI, S. Using posterior eeg theta band to assess the effects of architectural designs on landmark recognition in an urban setting. In: *Frontiers in Human Neuroscience*. 2020, 14, p. 584385. doi: 10.3389/fnhum.2020.584385
357. SAEDI, S., FINI, A. A. F., et al. Applications of electroencephalography in construction. In: *Automation in Construction*. 2022, 133, p. 103985. doi: 10.1016/j.autcon.2021.103985
358. SAFARYAN, K., MEHTA, M. Enhanced hippocampal theta rhythmicity and emergence of eta oscillation in virtual reality. In: *Journal Nature neuroscience*. 2021, 24(8), pp. 1065–1070. 10.1038/s41593-021-00871-z
359. SAFARYAN, K.M., MAYANK, R. Nonspecific synaptic plasticity improves the recognition of sparse patterns degraded by local noise. In: *Scientific Reports*. 2017, 7, p. 46550. doi: 10.1038/srep46550.
360. SALAMANCA-FERNÁNDEZ, E., et al. Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies. In: *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2018, 41, pp. 211–226. doi: 10.23938/ASSN.0307.
361. SAMANTA, A., ALONSO, A., GENZEL, L. Memory reactivations and consolidation: considering neuromodulators across wake and sleep. In: *Current Opinion in Physiology*. 2020, 15, pp. 120–127. doi:10.1016/j.cophys.2020.01.003
362. SCANLON, J.E.M., JACOBSEN, N.S.J., MAACK, M.C., DEBENER, S. Outdoor walking: Mobile EEG dataset from walking during oddball task and walking synchronization task. In: *Data in Brief*. 2023, 46, p. 108847. doi:10.1016/j.dib.2022.108847
363. SCARPELLI, S., ALFONSI, V., et al. Investigation on neurobiological mechanisms of dreaming in the new decade. In: *Brain Sciences*. 2021, 11(2), p. 220. doi: 10.3390/brainsci11020220
364. SCARPELLI, S., et al. Subjective sleep alterations in healthy subjects worldwide during COVID-19 pandemic: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. In: *Sleep Medicine* 2022, 100, pp. 89–102. doi: 10.1016/j.sleep.2022.07.012
365. SCARPELLI, S., D'ATRI, A., MANGIARUGA, A., et al. Predicting dream recall: EEG activation during NREM sleep or shared mechanisms with wakefulness? In: *Brain Topography*. 2017, 30(5), pp. 629–638. doi: 10.1007/s10548-017-0563-1.
366. SCHILLER, A.M., HONG, J., XIA Z., Increased brain-derived neurotrophic factor in lumbar dorsal root ganglia contributes to the enhanced exercise pressor reflex in heart failure. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, 20(6), p. 1480. doi: 10.3390/ijms20061480
367. SCHNEIDER, D. Consequences of routine work-schedule instability for worker health and well-being. In: *American Sociological Review*. 2019, 84, pp. 82–114. doi: 10.1177/0003122418823184.
368. SCHUTTE, I., KENEMANS, J. L., et al. Resting-state theta/beta EEG ratio is associated with reward- and punishment-related reversal learning. In: *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2017, 17(4), pp. 754–763. doi:10.3758/s13415-017-0510-3
369. SCHWARTZ, W.J., Circadian neurobiology and the physiologic regulation of sleep and wakefulness. In: *Neurologic Clinics*. 2019, 37, pp. 475–486. doi: 10.1016/j.ncl.2019.03.001.
370. SHAFFER, F., GINSBERG, J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. In: *Frontiers in Public Health.* 2017, 5, p. 258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258
371. SHAFI, A.A., KNUDSEN, K.E. Cancer and the circadian clock. In: *Cancer Research*. 2019, 79, pp. 3806–3814. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0566.
372. SHAOYUAN, L., PEIJING, R., YU, W., et al. Comparative effectiveness of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation vs citalopram for major depressive disorder: a randomized trial. In: *Neuromodulation*. 2022, 25(3), pp. 450-460. doi: 10.1016/j.neurom.2021.10.021.
373. SHAW, B., MUGANDANI, S., et al. Short duration high-intensity interval taekwondo training substantially improves body composition and physical fitness in previously-trained individuals: a proof-of-concept study. In: *ARCH BUDO*. 2020, 16, pp. 221-226.
374. SHEN, H., COOK, K., GEE, H.E., HAU, E. Hypoxia, metabolism, and the circadian clock: new links to overcome radiation resistance in high-grade gliomas. In: *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020, 39, p. 129. doi: 10.1186/s13046-020-01639-2.
375. SHERMAN, M.T., KANAI, R., SETH, A. K., VANRULLEN, R. Rhythmic influence of top-down perceptual priors in the phase of prestimulus occipital alpha oscillations. In: *Jounal of Cognitive Neuroscience.* 2016, 28(9), pp. 1318–1330. doi:10.1162/jocn_a_00973

376. SHOSTAK, A., et al. MYC/MIZ1-dependent gene repression inversely coordinates the circadian clock with cell cycle and proliferation. *Nature Communications*. 2016, 7, p. 11807. doi: 10.1038/ncomms11807.
377. SHUWEN, Q., YAN, T., Adipose tissue plasticity and the pleiotropic roles of BMP signaling. In: *Journal of Biological Chemistry*. 2021, 296, p. 100678. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100678.
378. SICLARI, F., BAIRD, B., PEROGAMVROS, L., et al. The neural correlates of dreaming. In: *Nature Neuroscience*. 2017, 20(6), pp. 872–878. doi: 10.1038/nn.4545.
379. SIDES, M.B., JOHNSTON, S.L., et al. Bellagio ii report: terrestrial applications of space medicine research. In: *AMHP Journal*. 2021, 92, pp. 650–669. doi: 10.3357/AMHP.5843.2021.
380. SINGH, Z., CHADHA, P. Textile industry and occupational cancer. In: *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2016, 11, p. 39. doi: 10.1186/s12995-016-0128-3.
381. SINGHAL, G., MORGAN, J., et al. Duration of environmental enrichment determines astrocyte number and cervical lymph node t lymphocyte proportions but not the microglial number in middle-aged C57bl/6 mice. In: *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020, 14, p. 57. 10.3389/fncel.2020.00057
382. SOBANSKI, TH., WAGNER, G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. In: *World Journal of Psychiatry*. 2017, 22, 7(1), pp. 12–33. doi: 10.5498/wjp.v7.i1.12
383. SONKODI, B. Delayed onset muscle soreness (doms): the repeated bout effect and chemotherapy-induced axonopathy may help explain the dying-back mechanism in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. In: *Brain Sciences*. 2021, 11, p. 108. doi: 10.3390/brainsci11010108.
384. SONKODI, B. Delayed onset muscle soreness and critical neural microdamage-derived neuroinflammation. In: *Biomolecules.* 2022, 12, p. 1207. doi: 10.3390/biom12091207.
385. SONKODI, B. Does proprioception involve synchronization with theta rhythms by a novel piezo2 initiated ultrafast VGLUT2 signaling? In: *Biophysica*. 2023, 3(4), pp. 695-710, doi:10.3390/biophysica3040046
386. SONKODI, B. LF Power of HRV could be the piezo2 activity level in baroreceptors with some piezo1 residual activity contribution. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, 24, p. 7038. doi: 10.3390/ijms24087038
387. SONKODI, B., KOPA, Z., NYIRADY, P. Post orgasmic illness syndrome (pois) and delayed onset muscle soreness (doms): do they have anything in common? In: *Cells*. 2021, 10, p. 1867. doi: 10.3390/cells10081867.
388. SPRING, J.N., BOURDILLON, N., BARRAL, J. Resting EEG microstates and autonomic heart rate variability do not return to baseline one hour after a submaximal exercise. In: *Frontiers in Neuroscience*. 2018, 12, 460, pp. 1–14. doi: 10.3389/fnins.2018.00460.
389. SPYROPOULOS, G., BOSMAN, C.A., A theta rhythm in macaque visual cortex and its attentional modulation. In: *PNAS USA*. 2018, 115(24), pp. E5614–E5623. doi:10.1073/pnas.1719433115
390. STASI, A., SONGA, G., MAURI, M., et al. Neuromarketing empirical approaches and food choice: a systematic review. In: *Food Research International*. 2018, 108, pp. 650–664. doi: 10.1016/j.foodres.2017.11.049
391. STAVROPOULOS, K.K., CARVER, L.J. Oscillatory rhythm of reward: anticipation and processing of rewards in children with and without autism. In: *Molecular Autism*. 2018, 9, p. 4. doi: 10.1186/s13229-018-0189-5.
392. SU, Z., WANG, L., KANG, G., ZHOU, X. Reward makes the rhythmic sampling of spatial attention emerge earlier. In: *Attentiona, Perception & Psychophysics*. 2021, 83, 1522–1537. doi:10.3758/s13414-020-02226-5
393. SULLI, G., LAM, M.T., Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. In: *Trends Cancer*. 2019, 5, pp. 475–494. doi: 10.1016/j.trecan.2019.07.002.
394. SUMMERSIDE, E.M., SHADMEHR, R., AHMED, A.A. Vigor of reaching movements: reward discounts the cost of effort. In: *Journal of Neurophysiology*. 2018, 119(6), pp. 2347-2357. doi: 10.1152/jn.00872.2017.
395. SUTHERLAND, A.B., PASCUA,L J. *As cities race to net-zero, the Circle Carbon Scan will provide new avenues for impact.* Circle Economy. 2022.
396. SZCZOT, M., NICKOLLS, A.R., et al. The Form and Function of PIEZO2. In: *Annual Review of Biochemistry*. 2021, 90, pp. 507–534. doi: 10.1146/annurev-biochem-081720-023244

397. SZPUNAR, M.J., BELCHER, E.K., et al. Sympathetic innervation, norepinephrine content, and norepinephrine turnover in orthotopic and spontaneous models of breast cancer. In: *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016, 53, pp. 223–233. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.014.
398. TABAR, Y.R., MIKKELSEN, K.B., et al. Ear-EEG for sleep assessment: A comparison with actigraphy and PSG. In: *Sleep Breath*. 2021, 25, pp. 1693–1705. doi: 10.1007/s11325-020-02248-1.
399. TAN, S.J., KERR, G., SULLIVAN, J.P., et al. A brief review of the application of neuroergonomics in skilled cognition during expert sports performance. In: *Frontiers in Human Neuroscience.* 2019, 1, p. 278. doi: 10.3389/fnhum.2019.00278
400. TANG, S., WANG, J., LIU, W., et al. A study of the cognitive process of pedestrian avoidance behavior based on synchronous EEG and eye movement detection. In: *Heliyon*. 2023, 9, p. e13788. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13788.
401. TEMPESTA, D., SOCCI, V., GENNARO, L. Sleep and emotional processing. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2018, 40, pp. 183-195. doi:10.1016/j.smrv.2017.12.005.
402. TÎBÎRNĂ, G., MEREUŢĂ, I., **BACIU, A.**, FEDAŞ, V. Beneficiile economice ale utilizării erbicidelor asociate cu impactul neurodegenerativ şi cancerogen. In: *Ecological and Environmental Chemistry-2022*: Abstract of the 7th International Conference, March 3-4, 2022, Chisinau, Republic of Moldova, Ediția 7, 2022, 2, p. 23. ISBN 978-9975-159-08-1.
403. TINGLEY, D., ALEXANDER, A.S., et al. Multiplexed oscillations and phase rate coding in the basal forebrain. In: *Science Advances*. 2018, 4(8), p. eaar3230. doi: 10.1126/sciadv.aar3230
404. TINGLEY, D., MCCLAIN, K., KAYA, E., et al. A metabolic function of the hippocampal sharp wave-ripple. In: *Nature*. 2021, 597, pp. 82–86. doi: 10.1038/s41586-021-03811-w
405. TUHKANEN H., PAJULO M., JUSSILA H., EKHOLM E. Infants born to women with substance use: exploring early neurobehavior with the Dubowitz neurological examination. In: *Early Human Development.* 2019, 130, pp. 51–56. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.12.019.
406. TYAGI, O., MEHTA, R.K. A methodological framework to capture neuromuscular fatigue mechanisms under stress. In: *Frontiers in Neuroergonomics*. 2021, p. 37. doi: 10.3389/fnrgo.2021.779069
407. TZIMOURTA, K.D., TSOULOS, I., BILERO, T., et al. Direct assessment of alcohol consumption in mental state using brain computer interfaces and grammatical evolution. In: *Inventions*. 2018, 3(3), p. 51. doi:10.3390/inventions3030051.
408. UMER, W., LI, H., YANTAO, Y., et al. Physical exertion modeling for construction tasks using combined cardiorespiratory and thermoregulatory measures. In: *Automation in Construction*. 2020, 112, p. 103079. doi:10.1016/j.autcon.2020.103079
409. UNAL, G., CRUMP, M. G., VINEY, T. J., et al. Spatio-temporal specialization of GABAergic septo-hippocampal neurons for rhythmic network activity. In: *Brain Structure and Function*. 2018, 223, pp. 2409–2432. doi: 10.1007/s00429-018-1626-0
410. VALLAT, R., CHATARD, B., BLAGROVE, M. Characteristics of the memory sources of dreams: a new version of the content-matching paradigm to take mundane and remote memories into account. In: *PLoS One*. 2017, 12(10), p. e0185262. doi:10.1371/journal.pone.0185262
411. VALLAT, R., LAJNEF, T., EICHENLAUB, J.B., et al. Increased evoked potentials to arousing auditory stimuli during sleep: implication for the understanding of dream recall. In: *Frontiers in Human Neuroscience.* 2017, 11, p. 132. doi: 10.3389/fnhum.2017.00132.
412. VAN DEN BRINK, R.L., PFEFFER, T., DONNER, T.H. Brainstem modulation of large-scale intrinsic cortical activity correlations. In: *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019, 13, 340, pp. 1-18. doi: 10.3389/fnhum.2019.00340
413. VAN DIEPEN, R., FOXE, J.J., MAZAHERI, A. The functional role of alpha-band activity in attentional processing: The current zeitgeist and future outlook. In: *Current Opinion in Psychology*. 2019, 29, pp. 229–238. doi:10.1016/J.COPSYC.2019.03.015
414. VAN RIJN, E., REID, A.M., EDWARDS, C.L., et al. Daydreams incorporate recent waking life concerns but do not show delayed ('dream-lag') incorporations. In: *Consciousness and Cognition.* 2018, 58, pp. 51–59. doi: 10.1016/j.concog.2017.10.011.
415. VARSAN, B., **BACIU, A.,** FEDASH, V., MEREUTA, I. Lipid profile and lipotoxicity in people with hypothalamic (morbid) obesity. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale

„*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*", 7-8 octombrie 2022, ediția a V-a. Chișinău: Print Caro, 2022, pp. 285-291. ISBN 978-9975-165-12-9.
416. VAZEY, E.M., MOORMAN, D.E., ASTON-JONES, G. Phasic locus coeruleus activity regulates cortical encoding of salience information. In: *PNAS USA*. 2018, 115(40), pp. E9439–E9448. doi: 10.1073/pnas.1803716115.
417. VECCHIO, L.M., MENG, Y., XHIMA, K., et al. The neuroprotective effects of exercise, maintaining a healthy brain throughout aging. In: *Brain Plasticity*. 2018, 4, pp. 17–52. doi: 10.3233/BPL-180069 30lif
418. VOIGT, R.M., FORSYTH, C.B., KESHAVARZIAN, A. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction. In: *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2019, 13, pp. 411–424. doi: 10.1080/17474124.2019.1595588.
419. VON BERNHARDI, R., BERNHARDI, L.E., EUGENÍN, J. What is neural plasticity? In: Experimental Biology and Medicine. 2017, 1015, pp. 1–15. doi: 10.1007/978-3-319-62817-2_1.
420. VON GALL, C. The Effects of light and the circadian system on rhythmic brain function. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2022, 23(5), p. 2778. doi: 10.3390/ijms23052778
421. WANG, D., CHEN, J., ZHAO, D., et al. Monitoring workers' attention and vigilance in construction activities through a wireless and wearable electroencephalography system. In: *Automation in Construction*. 2017, 82, pp. 122-137. doi: 10.1016/j.autcon.2017.02.001
422. WANG, D., CHEN, J., ZHAO, D., et al. Monitoring workers' attention and vigilance in construction activities through a wireless and wearable electroencephalography system. In: *Automation in Construction.* 2017, 82, pp. 122–137. doi: 10.1016/j.autcon.2017.02.001.
423. WANG, J. M., CHENG, R., LIU, M., AND LIAO, P.C. Research trends of human-computer interaction studies in construction hazard recognition: a bibliometric review. In: *Sensors*. 2021, 21, p. 6172. doi: 10.3390/s21186172
424. WANG, J., HAMILL, O.P. Piezo2-peripheral baroreceptor channel expressed in select neurons of the mouse brain: a putative mechanism for synchronizing neural networks by transducing intracranial pressure pulses. In: *Journal of Integrative Neuroscience*. 2021, 20, pp. 825–837. doi: 10.31083/j.jin2004085.
425. WANG, M., FOSTER, D.J., PFEIFFER, B.E. Alternating sequences of future and past behavior encoded within hippocampal theta oscillations. In: *Science*. 2020, 370, pp. 247–250. doi: 10.1126/science.abb4151.
426. WANG, M., LIU, X., LAI, Y., et al. Application of neuroscience tools in building construction – an interdisciplinary analysis. In: *Decision Neuroscience*. 2022, 16, p. 2022. doi:10.3389/fnins.2022.895666
427. WANG, S., CHEN, B., YU, Y., GESELL, A. Alterations of structural and functional connectivity in profound sensorineural hearing loss infants within an early sensitive period: a combined DTI and fMRI study. In: *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2019, 38, p. 100654. doi:10.7554/eLife.85983
428. WANG, Y., CAO, L., HAO, D., et al. Effects of force load, muscle fatigue and extremely low frequency magnetic stimulation on EEG signals during side arm lateral raise task. In: *Physiological Measurement*. 2017, 38, pp. 745–758. doi: 10.1088/1361-6579/aa6b4b.
429. WANG, Y., HUANG, Y., GU, B., et al. Identifying mental fatigue of construction workers using EEG and deep learning. In: *Automation in Construction*. 2023, 151, p. 104887. doi:10.1016/j.autcon.2023.104887
430. WANNAMETHEE, S.G., SHAPER, A.G., WALKER, M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. In: *Circulation*. 2000, 102. pp. 1358–1363. doi: 10.1161/01.cir.102.12.1358.
431. WARREN, C.V., MARAVER, M.J., DE LUCA, A., KOPP, B. The effect of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation (taVNS) on P3 Event-related potentials during a bayesian oddball task. In: *Brain Sciences*. 2020, 10(6), p. 404. doi: 10.3390/brainsci10060404.
432. WEI, B., YANG, B., ZHANG, W., LIU, P., et al. Construction site hazard identification and worker adverse reaction monitoring using electroencephalograms: a review. In: *Buildings*. 2024, 14(1), p. 180, doi:10.3390/buildings14010180.
433. What is Occupational Therapy. Canadian Association of Occupational Therapists [Association canadienne des ergothérapeutes], CAOT-ACE. Retrieved, 2017.

434. WINGELAAR-JAGT, Y.Q., WINGELAAR, T.T., RIEDEL, W.J., RAMAEKERS, J.G. Fatigue in aviation: safety risks, preventive strategies and pharmacological interventions. *Frontiers in Physiology*. 2021, 12, p. 712628. doi: 10.3389/fphys.2021.712628.
435. WU, J., DU, X., TONG, M., GUO Q., et al. Neural mechanisms behind semantic congruity of construction safety signs: an EEG investigation on construction workers. In: *Human Factors and Ergonomics in Manufactoring & Service Industires.* 2023, 33(3), pp. 229-245. doi:10.1002/hfm.20979
436. WU, M., LI, H., QI, H. Using electroencephalogram to continuously discriminate feelings of personal thermal comfort between uncomfortably hot and comfortable environments. In: *Indoor Air.* 2020, 30, pp. 534–543. doi: 10.1111/ina.12644.
437. XIAO, R., ALI, S., CALIGIURI, M.A., CAO, L. Enhancing effects of environmental enrichment on the functions of natural killer cells in mice. In: *Molecular Innate Immunity*. 2021, 12, p. 695859. doi.org/10.3389/fimmu.2021.695859
438. XING, X., ZHONG, B., LUO, H., et al. Antwi-Afari, M.F. Effects of physical fatigue on the induction of mental fatigue of construction workers: A pilot study based on a neurophysiological approach. In: *Automation in Construction*. 2020, 120, p. 103381. doi: 10.1016/j.autcon.2020.10338
439. XU, B., GOTTSCHALK, W., CHOW, A., et al. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving TrkB. In: *Journal of Neuroscience.* 2000, 20, pp. 6888–6897. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-18-06888.2000.
440. XU, Q., CHONG, H.-Y., LIAO, P.-C. Exploring eye-tracking searching strategies for construction hazard recognition in a laboratory scene. In: *Safety Science*. 2019, 120, pp. 824–832. doi:10.1016/j.ssci.2019.08.012
441. XU, W., YAO, X., ZHAO, F., et al. Changes in hippocampal plasticity in depression and therapeutic approaches influencing these changes. In: *Neural Plasticity*. 2020, 2020, p. 8861903. doi: 10.1155/2020/8861903.
442. XU, Z., YOU, W., ZHOU, Y., et al. Cold-induced lipid dynamics and transcriptional programs in white adipose tissue. In: *BMC Biology*. 2019, 17(1), 74, pp. 1-14. doi: 10.1186/s12915-019-0693-x
443. XUE, Z.R., YANG, L.N., RATTADILOK, P., et al. Quantifying the effects of temperature and noise on attention-level using eda and EEG Sensors. In: *Health Information Science and Systems.* 2019, 11837, pp. 250–262. DOI:10.1007/978-3-030-32962-4_23
444. YAMAKAWAA, G.R., BASUA, P., CORTESE, F. et al. The cholinergic forebrain arousal system acts directly on the circadian pacemaker. In: *PNAS*. 2016, 113, 47, pp. 13498–13503. doi: 10.1073/pnas.1610342113
445. YAN, S.-S., WANG, W. The effect of lens aging and cataract surgery on circadian rhythm. In: *International Journal of Ophthalmology*. 2016, 9(7), pp. 1066–1074. doi: 10.18240/ijo.2016.07.21
446. YASUDA, M.T., WATANABE, Y., HOSONO, T., et al. Nocturnal light exposure stimulates the cardiac fibrinolysis system and stress responses in C3H/He mice. In: *Thrombosis Research*. 2020, 180, pp. 79–81. doi: 10.1016/j.thromres.2020.02.003.
447. YAU, W.W., YEN, P.M. Thermogenesis in adipose tissue activated by thyroid hormone. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, 21(8), p. 3020. doi: 10.3390/ijms21083020.
448. YOU, W., HENNEBERG, M. Meat consumption providing a surplus energy in modern diet contributes to obesity prevalence: an ecological analysis. In: *BMC Nutrition*. 2016, 2. 22, pp. 2–11. doi: 10.1186/s40795-016-0063-9
449. ZAPF, D., ESCARTÍN, J., SCHEPPA-LAHYANI, M., EINARSEN, S.V., et al. Empirical findings on prevalence and risk groups of bullying in the workplace. In: *Bullying and Harassment in the Workplace.* 2010, pp. 75-105. doi:10.1201/EBK1439804896-6
450. ZHANG, J., LV, H., JI, M., et al. Low circadian clock genes expression in cancers: a meta-analysis of its association with clinicopathological features and prognosis. In: *PLoS ONE*. 2020, 15, p. e0233508. doi: 10.1371/journal.pone.0233508
451. ZHANG, L., FABBRI, D., UPENDER, R., KENT, D. Automated sleep stage scoring of the sleep heart health study using deep neural networks. In: *Sleep*. 2019, 42, p. zsz159. doi: 10.1093/sleep/zsz159

452. ZHANG, Y., ZHANG, M., AND FANG, Q. Scoping review of EEG studies in construction safety. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019, 21, p. 4146. doi: 10.3390/ijerph16214146
453. ZHANG, Y., ZHANG, M., FANG, Q. Scoping review of eeg studies in construction safety. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019, 16(21), p. 4146. doi: 10.3390/ijerph16214146
454. ZHANG, Z., LIU, Z., CHEN, J., et al. Resveratrol induces autophagic apoptosis via the lysosomal cathepsin D pathway in human drug resistant K562/ADM leukemia cells. In: *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018, 15(3), pp. 3012–3019. doi: 10.3892/etm.2018.5742
455. ZHANG, Z., XIANG, T., GUO, H., et al. Impact of physical and mental fatigue on construction workers' unsafe behavior based on physiological measurement. In: *Journal of Safety Research*. 2023, 85, pp. 457–468. doi: 10.1016/j.jsr.2023.04.014.
456. ZHAO, X, RONDÓN-ORTIZ, A.N., LIMA, E.P., et al. Therapeutic efficacy of environmental enrichment on behavioral, endocrine, and synaptic alterations in an animal model of maternal immune activation. In: *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 2020, 3, p. 100043. 10.1016/j.bbih.2020.100043
457. ZHAO, X.H., XU, W.X., YAO, Y., RONG, J. Research on psychological reaction of driving distraction based on sample entropy. In: *Lecture Notes in Electrical Engineering*. 2019, 503, pp. 263–271. doi:10.1007/978-981-13-0302-9
458. ZHOU, F., HUANG, M., GU, L., et al. Regional cerebral hypoperfusion after acute sleep deprivation A STROBE-compliant study of arterial spin labeling fMRI. In: *Medicine*. 2019, 98(2), e14008, pp. 1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000014008.
459. ZHU, Q., GLAZIER, B.J., HINKEL, B.C., et al. Neuroendocrine regulation of energy metabolism involving different types of adipose tissues. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, 20, 2707, pp. 1–22. doi: 10.3390/ijms20112707
460. ZIELINSKI, M.C., SHIN, J., JADHAV, S.P. Hippocampal theta sequences in REM sleep during spatial learning. In: *bioRxiv.org - the preprint server for Biology.* 2021. doi.org/10.1101/2021.04.15.439854
461. ZORAWAR, S., POOJA, C. Textile industry and occupational cancer. In: *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2016, 11, p. 39. doi: 10.1186/s12995-016-0128-3.
462. ZUTSHI, I., BRANDON, M. P., FU, M. L., et al. Hippocampal neural circuits respond to optogenetic pacing of theta frequencies by generating accelerated oscillation frequencies. In: *Current Biology*. 2018, 28, pp. 1179.e3–1188.e3. doi: 10.1016/j.cub.2018.02.061
463. БАТУЕВ, А.С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем. СПб.: Питер, 2010. 317 с.
464. **БАЧУ, А.**, МАНТОПТИН, А. Адаптивные и дезадаптивные нейропластические преобразования в центрах нервного регулирования сенсорно-моторной интеграции и ориентации в водной среде. În: *Culegere Conferinţei naţionale republicane (cu participare internaţională) consacrate jubileului de 90 de ani din ziua naşterii academicianului Boris Melnic.* Chişinău. USM. 2018, p. 56-59 ISBN 978-9975-71-971-1
465. **БАЧУ, А.Я.** Анаболическая и катаболическая активность в клетках серотонинергического стволового центра и гипофизотропной зоны гипоталамуса после насильственного сдвига цикла бодрствование-сон, сопряженного с физической нагрузкой. В: Тезисы докладов VII-й Всероссийской конференции «*Нейроэндокринология-2005*», посвящ. 80-летию А.Л. Поленова. Санкт-Петербург, 2005, с. 25-26.
466. **БАЧУ, А.Я.** Аэробный тренинг как способ потенцирования функциональных возможностей и выживаемости нейронов и глиоцитов. В: Научно-методический журнал «*Вестник науки Приднестровья*». Серия «Медико-биологические науки». Тирасполь, 2012, №2, с. 118-124. ISSN 1857-1166
467. **БАЧУ, А.Я.** Белоксинтетическая, протеолитическая и моноаминоксидазная активности в моноаминергических и гипоталамическом нейросекреторном центрах при адаптации. В: Тезисы докладов Всероссийского Симпозиума с междунар. участием «*Гормональные механизмы адаптации*», посвящ. памяти проф. А.А. Филаретова. Санкт-Петербург, 2007, с. 8-9.

468. **БАЧУ, А.Я.** Действие гипоксии и гиперкапнии, вызванных экспериментальным погружением в подводном колоколе, на биоэлектрическую активность головного мозга. В: International Scientific Investigations Journal (ISI-journal). Вып. №7. Сборник статей Часть 2. VII Международной научно-практической конференции «*Проблемы и перспективы современной науки*». Москва, 2016, с. 135-140. ISSN 4684-1407
469. **БАЧУ, А.Я.** Моделирование и симуляция механизмов сенсорно-моторного контроля и оптимизации локомоторной деятельности человека. В: Сборник трудов V-й Международной мультидисциплинарной конференции «*Актуальные проблемы науки XXI века*». Москва, 2015, с. 22-26.
470. **БАЧУ, А.Я.** Отдача медленноволнового сна, ассоциированного с преобладанием биосинтеза серотонинергической и катехоламинергических систем в гиппокампе. В: III-я Всероссийская конференция с международным участием «*Актуальные проблемы сомнологии*». Санкт-Петербург, 2002, с. 7.
**471. БАЧУ, А.Я.** Показатели электрогастроэнтерограммы как индикатор адапто- и стрессогенности анаэробного силового тренинга. В: Научно-методический журнал «*Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки*». Тирасполь, 2019, 2 (62), с. 88-95. E-ISSN 1857-4246
472. **БАЧУ, А.Я.** Потенцирование пластических возможностей клеточных структур стволового центра серотонинергической нейротрансмиттерной системы с помощью адаптации к физической нагрузке и гипотермии. В: Материалы международной науч.-практ. конф., посвящ. 150-летию вет. службы Оренбуржья, « *Актуальные проблемы ветеринарной медицины и биологии*». Оренбург, 2003, с. 197-198.
**473. БАЧУ, А.Я.** Потенцирование реакции серотонинергической системы на периодическую асфиксию во время сна и удлинение латентного периода пробуждения путем предварительной адаптации к гипоксии. В: Тезисы докладов VI-й Всероссийской конференции с международным участием «*Актуальные проблемы сомнологии*», посвященной памяти профессора И.Г. Кармановой и академика РАМН А.М. Вейна. Санкт-Петербург, 2008, с. 15.
**474. БАЧУ, А.Я.** Применение индивидуальной программы адаптации на основе аэробного тренинга для нормализации энергетического метаболизма и состава тела. В: Научно-методический журнал «*Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки*». Тирасполь, 2019, 2 (62), с. 82-88. E-ISSN 1857-4246
475. **БАЧУ, А.Я.** Сдвиги структуры сна у индивидуумов в условиях текстильного производства. В: Научное издание «*Геоэкологические и биоэкологические проблемы Северного Причерноморья*»: Материалы IV-й Международной научно-практ. Конференции. Тирасполь, 2012, с. 21-23. ISBN 978-9975-4062-8-4.
476. **БАЧУ, А.Я.** Снижение уязвимости моторного респираторного центра и сенсоро-моторной коры путём адаптации к гипоксии при повторных подводных погружениях. В: Материалы Международной научно-практической конференции «*Бассейн реки Днестр: экологические проблемы и управление трансграничными природными ресурсами*». Тирасполь, 2010, с. 9-12.
477. **БАЧУ, А.Я.** Усиление сенсорно-моторной интеграции в неокортексе путем рефлексогенной стимуляции физиологически активных зон. В: Научно-методический журнал «*Вестник Приднестровского университета». Серия «Медико-биологические и химические науки*». Тирасполь, 2014, 2 (47), с. 112-117.
478. **БАЧУ, А.Я.** Экспериментальное моделирование действия на биоэлектрическую активность головного мозга гипоксии и гиперкапнии, вызванных водолазными спусками. В: Научное издание «*Геоэкологические и биоэкологические проблемы Северного Причерноморья*»: Материалы V-й Международной научно-практической конференции. Тирасполь, 2014, с. 24-26. ISBN 978-9975-30-1-5.
479. **БАЧУ, А.Я.**, ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Использование проприоцептивных упражнений для усиления сенсорно-моторной интеграции и модуляции активирующих систем головного мозга. В: Научно-методический журнал «*Вестник Приднестровского университета*». Серия «Медико-биологические и химические науки», Тирасполь, № 2 (50). 2015, с. 87-92.

480. **БАЧУ, А.Я.**, ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Нейромодуляторное действие двигательной активности в цикле бодрствование-сон. В: Научно-методический журнал «*Вестник Приднестровского Университета*», серия: Медико-биологические и химические науки. 2022, с. 56-62. E-ISSN 1857-4246.
481. **БАЧУ, А.Я.**, ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Поддержание и консолидация сенсорно-моторной интеграции, обусловленная проприоцептивными упражнениями. В: Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН «*Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем*». Санкт-Петербург, 2015, с. 25-26.
482. **БАЧУ, А.Я.**, ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Факторы BDNF и HIF-1-alpha в поддержании нейропластичности сенсоромоторной коры и респираторного центра после подводных погружений в колоколе на фоне адаптации к физической нагрузке и гипоксии. В: Материалы I-й Международной школы-конференции молодых учёных «*Спорт: медицина, генетика, физиология, биохимия, педагогика, психология и социология*». Уфа. 2011, с. 6-16.
**483. БАЧУ, А.Я.**, ОРГАН, А.Н., ФЕДАШ, В.В. Создание санокреаториума («предприятия по творению здоровья») на берегах водохранилища и реки. В: Proceedings of The International Conference "*Hydropower Impact on River Ecosystem Functioning*". "Eco-Tiras" International Association of River Keepers. Tiraspol, 2019, pp. 18-22. ISBN 978-9975-56-990-2
**484. БАЧУ, А.Я.**, РОСКОШАНСКАЯ, Л.А., БЫЛИЧ, Л.Г, ПЕРЖУ, Е.С. Проявление нейродегенеративных процессов в головном мозгу человека в зависимости от образа жизни, пола и возраста. В: Научно-методический журнал *«Вестник Приднестровского Университета*», серия: Медико-биологические и химические науки. 2018, 2(59), с. 30-36. ISSN 1857-1166
485. **БАЧУ, А.Я.**, ШЕПТИЦКИЙ, В.А. Функциональное состояние коры больших полушарий головного мозга у работников текстильного производства при различном уровне нагрузки на зрительный анализатор. В: Научное издание «*Социогуманитарные и естественнонаучные проблемы устойчивого развития: Приднестровье: Сборник статей ПО Российской Академии естественных наук*». Тирасполь, 2010, 3, с. 126-139.
486. **БАЧУ, А.Я.**, ШЕПТИЦКИЙ, В.А., ЛИСТОПАДОВА, Л.А Индивидуальная программа, основанная на комбинировании аэробного тренинга с адаптогеном В: Программа и тезисы Всероссийского симпозиума с международным участием «*Стресс: физиологические эффекты, патологические последствия и способы их предотвращения*», посвященного памяти профессора А.А. Филаретова, Санкт-Петербург, 2017, с. 84-85. ISBN 978-5-00105-223-4.
487. БЕЛЯЕВ, А.Ф. *Здоровье моряков. Проблемы и решения.* Владивосток: Русский Остров, 2010. ISBN 978-5-93577-051-7
488. ЗАЛЬЦМАН, Г.Л. *Физиологические основы пребывания человека в условиях повышенного давления газовой среды*. Л: 1961. 268 с.
489. МЕЕРСОН, Ф.З. *Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации*. М: Дело. 1993. 138с.
490. Провинция / Province. Проект Байкал/Proiect Baikal. Editor E.I. Grigoryeva. 2020, 65: 181 p.
491. СИРОТКИНА, И.Е. Футурист в физиологии: к 120-летию Николая Александровича Бернштейна. В: *Культурно-историческая психология*. 2016, 12(4): 39-47. doi:10.17759/chp.2016120404
492. ФЕДАШ, В.В., **БАЧУ, А.Я.**, ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Сочетание соматосенсорной стимуляции и диеты со сниженным гликемическим индексом в профилактике и коррекции ожирения. В: Международный научный журнал «*Science Time*». Общество Науки и Творчества. 2021, 7(91), с. 50-57. ISSN 2310-7006
493. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф., и др. Понятие здоровье – отправная точка санокреатологии. В: *Стресс, адаптация, функциональные нарушения и санокреатология.* Кишинэу, 1999, с. 44-51.
494. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф., и др. *Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том. 1. Проблема здоровья. Санокреатология.* Потребность общества в ее развитии. Кишинэу, 2016, 228 с.

495. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф., и др. *Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том. 2. Психическое здоровье. Психосанокреатология. Необходимость общества в ее развитии*. Кишинэу, 2018, 360 с.
496. ФУРДУЙ, Ф.И., ВУДУ, Л.Ф., ЧОКИНЭ, В.К., и др. Санокреатологические методы целенаправленного формирования и поддержания здоровья. В: *XI Конф. По космической биологии и авиакосмической медицине*. Москва, 1998, 2, 298-300.
497. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ПАВАЛЮК П.П., и др. Научные основы создания физиологически обоснованного образа жизни. In: *Bul. of the European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoepathy*. 2000, 4, с. 26-40.

# ANEXE

## Anexa 1. Tabele de prezentare a rezultatelor obținute

**Tabelul A.1.1 Indicatori consumului maxim de oxigen ($VO_2max$), determinați înainte de începerea turei de tabără de vară**

| Lot | Ritmul cardiac maxim (bpm) | Frecvența cardiacă de încărcare (bpm) | Consum maxim de oxigen ($VO_2max$) (ml/min/kg) |
|---|---|---|---|
| 1 | 181±6 | 80,1±3,2 | 37,4±3,2 |
| 2 | 183±7 | 82,3±3,3 | 46,4±4,8 |
| 3 | 180±5 | 79,7±3,5 | 49,7±5,9 |

**Tabelul A.1.2 Indicatori consumului maxim de oxigen ($VO_2max$), determinați după finalizarea unei ture de tabără de vară**

| Lot | Ritmul cardiac maxim (bpm) | Frecvența cardiacă de încărcare (bpm) | Consum maxim de oxigen ($VO_2max$) (ml/min/kg) |
|---|---|---|---|
| 1 | 191±3* | 87,1±2,3 | 58,8±1,3* |
| 2 | 189±4 | 93,5±1,9* | 60,3±1,9 |
| 3 | 192±3* | 88,6±3,4 | 68,5±2,9* |

Nota: * - $P < 0,05$

Lotul 1 (n = 5) – indivizi (gen masculin) cu vârsta cuprinsă între 18-19 ani;
Lotul 2 (n = 5) – indivizi (gen masculin) cu vârsta cuprinsă între 19-20 ani;
Lotul 3 (n = 5) – indivizi (gen masculin) cu vârsta cuprinsă între 20-22 ani.

**Tabelul A.1.3 Valorile $VO_2max$ măsurate la indivizi neantrenați**

| Lot | Ritmul cardiac maxim (bpm) | Frecvența cardiacă de încărcare (bpm) | Consum maxim de oxigen ($VO_2max$) (ml/min/kg) |
|---|---|---|---|
| 1 | 181±6 | 80,1±3,2 | 40,4±3,2 |
| 2 | 183±7 | 82,3±3,3 | 50,4±4,8 |
| 3 | 180±5 | 79,7±3,5 | 54,7±5,9 |

**Tabelul A.1.4 Valorile $VO_2max$ determinate la indivizi antrenați**

| Lot | Ritmul cardiac maxim (bpm) | Frecvența cardiacă de încărcare (bpm) | Consum maxim de oxigen ($VO_2max$) (ml/min/kg) |
|---|---|---|---|
| 1 | 191±3* | 87,1±2,3 | 60,8±1,3* |
| 2 | 189±4 | 93,5±1,9* | 63,3±1,9 |
| 3 | 192±3* | 88,6±3,4 | 72,5±2,9* |

Nota: * - $P<0,05$

**Tabelul A.1.5 Rezultatele determinărilor inițiale (de control) ale caracteristicilor fizice și antropometrice ale persoanelor examinate**

| Grupul | Sex | Vârstă (ani) | Experiență de antrenament fizic (aerobic, forță) (ani) | Lungimea corpului (cm) | Masa corporală (kg) | Indicele de masă corporală (BMI) ($kg/m^2$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Antrenament de | M. | 18,5±1,5 | 1,5±2,1 | 178,3±2 | 78,3±3,6 | 24,6±0,8 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| forță | | | | | | |
| Antrenament de forță+ dietă+adaptogen | | | | | 78,0±2,1 | 22,1±1,4 |
| Antrenament de forță | M. | 25,5±1,0 | 3,2±2,3 | 180,5±4 | 79,6±4,5 | 24,4±1,1 |
| Antrenament de forță+dieta+adaptogen | | | | | 81,2±2,8 | 24,9±1,5 |

**Tabelul A.1.6 Rezultatele caliperometriei și ale calculelor de compoziție corporală ale indivizilor din grupul 1 înainte de începerea programului de antrenament de forță**

| № | Zone de măsurare a grosimii aderenței pielii | Rezultatul măsurării grosimii aderenței pielii (mm) | Indicatori de compoziție corporală | Rezultatul calculului valorii indicatorului compoziției corporale (kg; %) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | triceps | 11,5±0,9 | Densitate | 1,065±0,082 |
| 2 | zona pieptului | 14,3±1,0 | Masa de grăsime (unități absolute) (kg) | 11,56±0,98 |
| 3 | la mijlocul brațului | 15,2±1,1 | Masa musculară (unități absolute) (kg) | 66,75±1,13 |
| 4 | axilară | 13,9±0,9 | Masa de grăsime (unități relative) (%) | 14,8±1,1 |
| 5 | zona abdominală | 18,5±1,2 | Masa musculară (unități relative) (%) | 85,2±4,3 |
| 6 | iliac | 17,9±1,1 | | |
| 7 | Șold (cvadriceps) | 18,3±1,2 | | |

**Tabelul A.1.7 Rezultatele caliperometriei și ale calculelor de compoziție corporală ale indivizilor din grupul 1 după un program de antrenament de forță**

| № | Zone de măsurare a grosimii aderenței pielii | Rezultatul măsurării grosimii aderenței pielii (mm) | Indicatori de compoziție corporală | Rezultatul calculului valorii indicatorului compoziției corporale (kg; %) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | triceps | 10,3±0,8 | Densitate | 1,069±0,082 |
| 2 | zona pieptului | 12,7±1,1 | Masa de grăsime (unități absolute) (kg) | 10,11±0,98* |
| 3 | la mijlocul brațului | 12,9±1,0 | Masa musculară (unități absolute) (kg) | 68,18±0,98* |
| 4 | axilară | 12,3±0,8 | Masa de grăsime (unități relative) (%) | 12,9±1,1 |
| 5 | zona abdominală | 15,5±1,1 | Masa musculară (unități relative) (%) | 87,1±4,3 |
| 6 | iliac | 16,2±1,0 | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 7 | Șold (cvadriceps) | 16,6±1,4 | | |

Notă: * - P<0,05 (comparativ cu măsurătorile de control înainte de începerea programului de antrenament de forță).

**Tabelul A.1.8 Rezultatele caliperometriei și ale calculelor de compoziție corporală ale indivizilor din grupul 2 înainte de începerea programului de antrenament de forță combinat cu dieta și adaptogenul**

| № | Zone de măsurare a grosimii aderenței pielii | Rezultatul măsurării grosimii aderenței pielii (mm) | Indicatori de compoziție corporală | Rezultatul calculului valorii indicatorului compoziției corporale (kg; %) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | triceps | 14,8±1,2 | Densitate | 1,061±0,078 |
| 2 | zona pieptului | 17,9±1,4 | Masa de grăsime (unități absolute) (kg) | 13,07±1,03 |
| 3 | la mijlocul brațului | 15,2±1,7 | Masa musculară (unități absolute) (kg) | 66,53±1,3 |
| 4 | axilară | 16,1±0,9 | Masa de grăsime (unități relative) (%) | 16,4±1,7 |
| 5 | zona abdominală | 19,3±1,3 | Masa musculară (unități relative) (%) | 83,6±3,9 |
| 6 | iliac | 18,7±1,2 | | |
| 7 | Șold (cvadriceps) | 19,0±1,6 | | |

**Tabelul A.1.9 Rezultatele caliperometriei și ale calculelor de compoziție corporală ale indivizilor din grupul 2 după finalizarea programului de antrenament de forță combinat cu dieta și adaptogenul**

| № | Zone de măsurare a grosimii aderenței pielii | Rezultatul măsurării grosimii aderenței pielii (mm) | Indicatori de compoziție corporală | Rezultatul calculului valorii indicatorului compoziției corporale (kg; %) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | triceps | 12,8±1,2 | Densitate | 1,064±0,061 |
| 2 | zona pieptului | 15,9±1,5 | Masa de grăsime (unități absolute) (kg) | 12,32±0,99 |
| 3 | la mijlocul brațului | 14,2±1,7 | Masa musculară (unități absolute) (kg) | 68,87±0,83* |
| 4 | axilară | 17,1±1,8 | Masa de grăsime (unități relative) (%) | 15,2±1,0 |
| 5 | zona abdominală | 18,2±1,6 | Masa musculară (unități relative) (%) | 84,8±4,6 |
| 6 | iliac | 16,3±1,1 | | |
| 7 | Șold (cvadriceps) | 17,3±1,6 | | |

Notă: * - P<0,05 (comparativ cu măsurătorile de control înainte de începerea programului de antrenament de forță).

## Anexa 2. Figuri care prezintă constatări și date de la alți autori pentru discuții

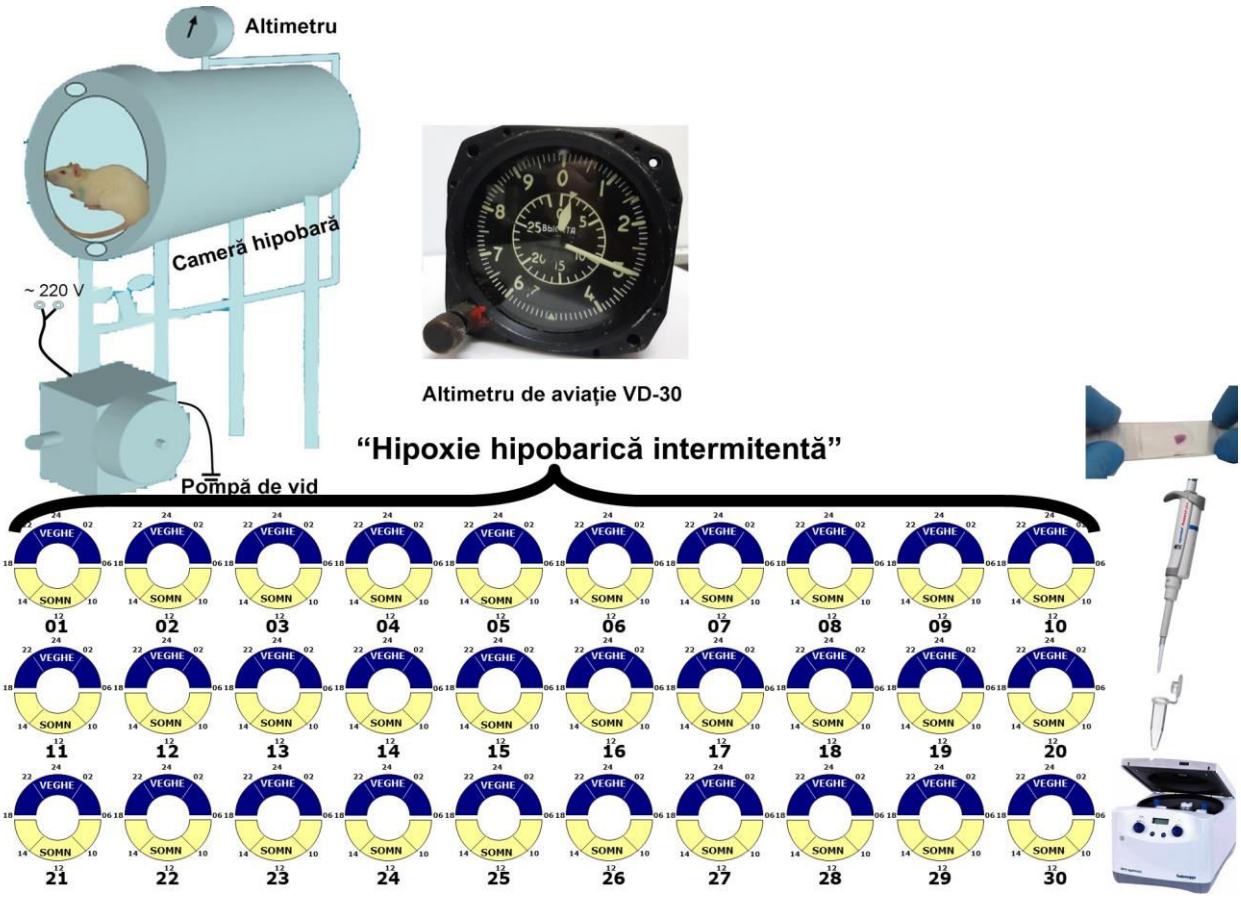



**Figura A.2.1 Reprezentare schematică a modelului experimental “Hipoxie hipobarică intermitentă”, vedere generală a altimetrului aplicat**

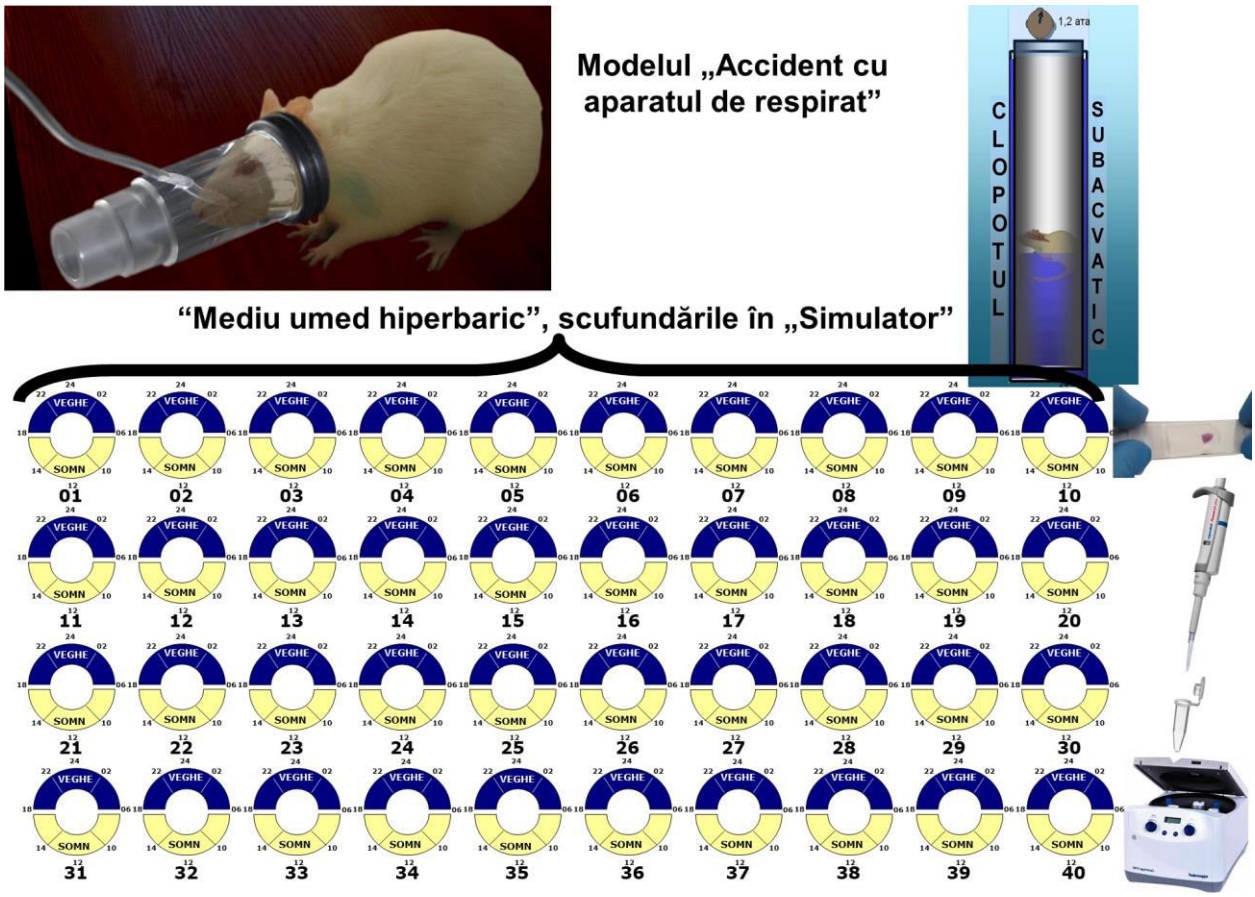



**Figura A.2.2 Simularea experimentală a dispneei în timpul somnului cu aplicarea măştii rostrale dotate cu furtun ondulat şi robinet (Modelul „Accident cu aparatul de respirat”); schema de modelare experimentală “Mediu umed hiperbaric” în timpul scufundărilor în „Simulator”**



**Figura A.2.3 Model experimental „Muncă în ture de noapte” (cuşcă rotativă promovează activitate motorie forţată a unui animal în timpul perioadei de odihnă şi somn)**

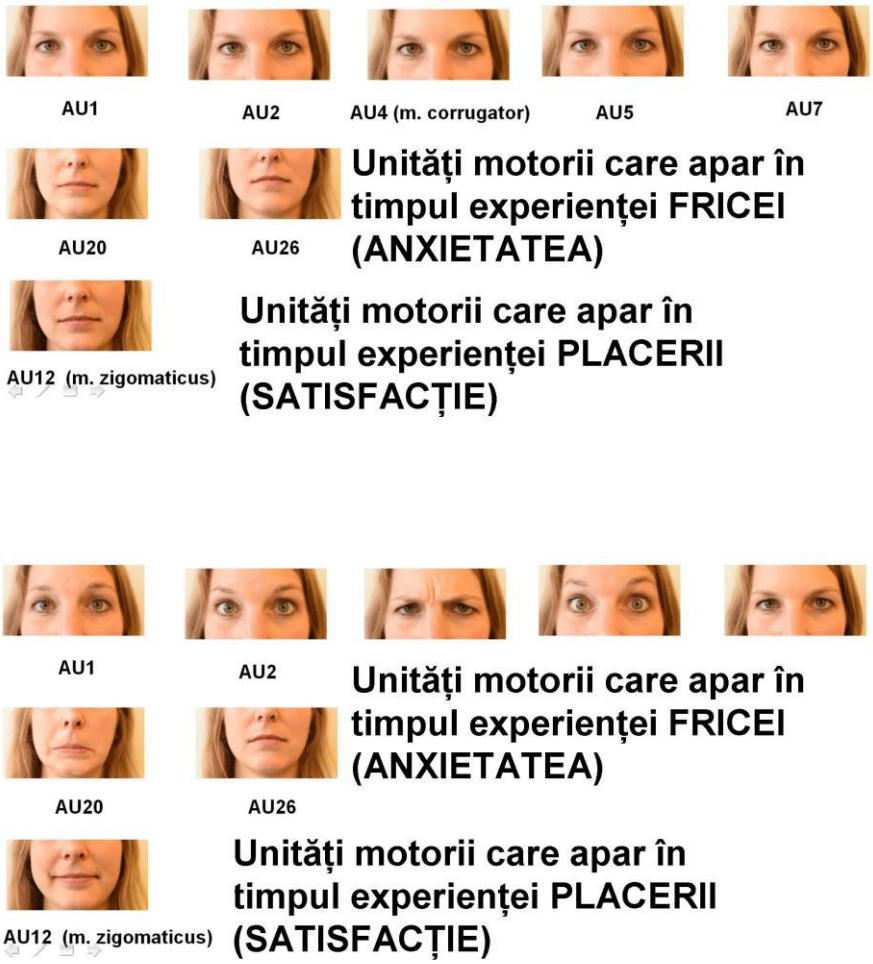



**Figura A.2.4 Sistemul de codificare a mișcărilor faciale (FACS), bazat pe evaluarea unităților motorii (MU, Action Unit, AU) în diferite stări emoționale**

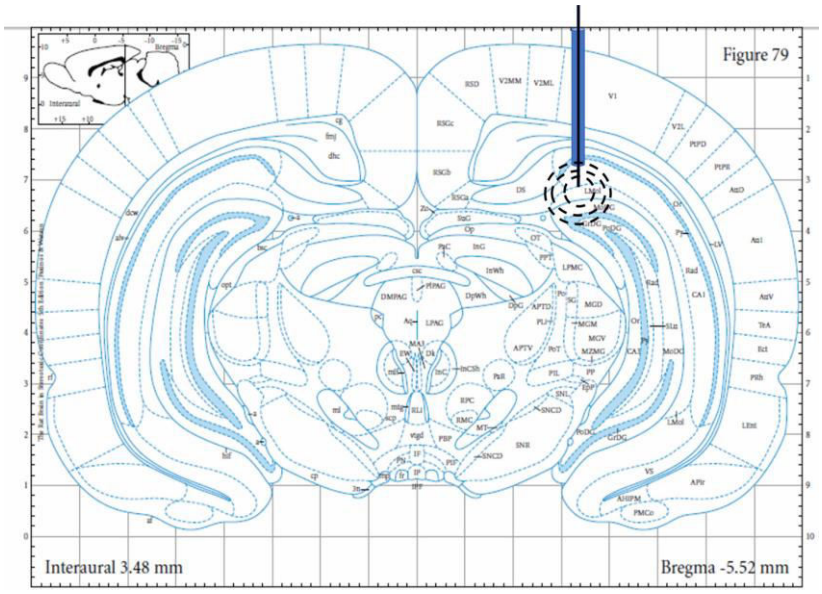



**Figura A.2.5 Zona de imersare și implantare a electrodului pentru înregistrarea Electrohipocampogramei (EHpG) din câmpul CA1 al hipocampului conform Atlasului Stereotaxic în conformitate cu coordonatele:** (Bregma -5,52 mm; R 3; H 3) [The Rat Brain Stereotaxic Atlas]

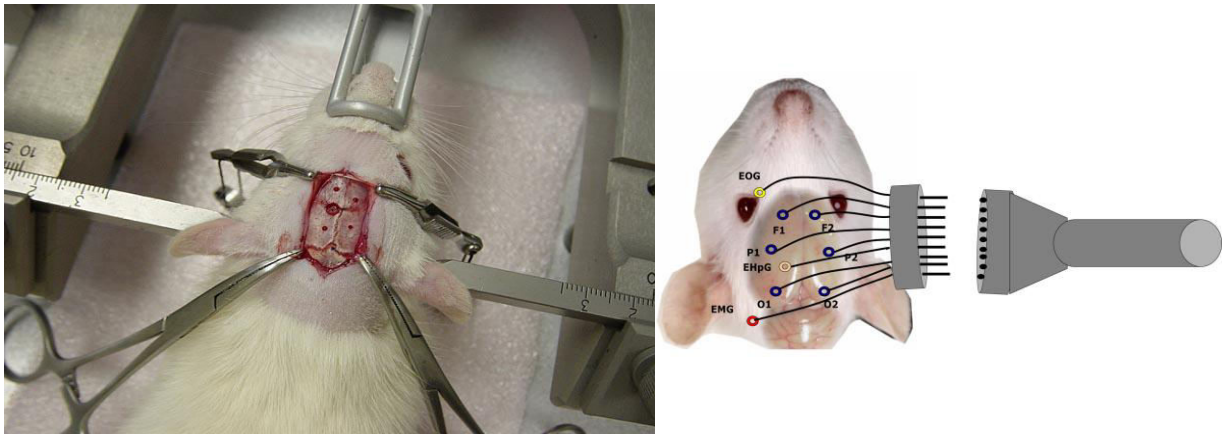



**Figura A.2.6 Tehnică stereotaxică pentru implantarea electrozilor pentru înregistrarea electrocorticogramei (ECoG) și electrohipocampogramei (EHpG)**



**Figura A.2.7 Intervenție neurochirurgicală: pregătirea pentru anestezie prin administrarea prin inhalare a unui amestec de izofluran (3-4%) cu oxigen**

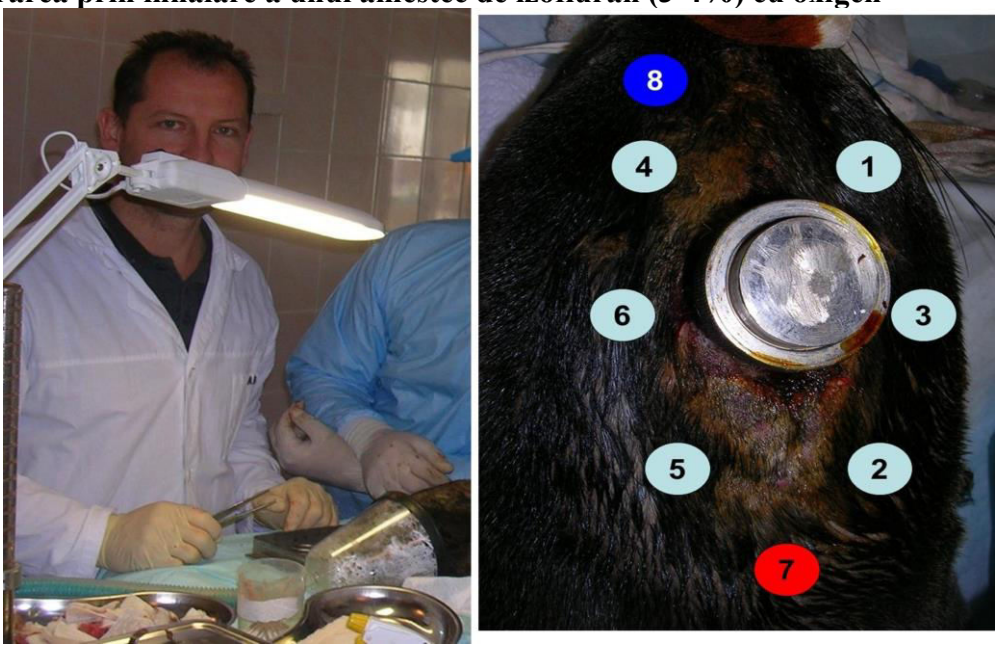



**Figura A.2.8 Intervenție neurochirurgicală pentru implantarea de electrozi pentru polisomnografia ulterioară:** 1 și 4 - electrozi frontali; 3 și 6 - electrozi parietali; 2 și 5 - electrozi occipitali; 7 - pentru electromiografie (EMG); 8 - pentru electrooculografie (EOG)








**Figura A.2.9 Înregistrare non-stop a polisomnogramei.** Colaborare cu echipa condusă de Dr. Oleg I. Lyamin şi prof. Jerome M. Siegel la Stația Biologică Maritimă din Utrish (Novorosiisk) în îndeplinirea proiectului comun al Centrului de Cercetare a Somnului al Institutului de Neuroştiinţă și Comportamentul Uman (Universitatea din California, UCLA) şi Institutul de Ecologie şi Evoluţie "N.A. Severţov" (Moscova) în colaborare cu Institutul de Fiziologie Evolutivă și Biochimie "I.M. Secenov" (Sankt Petersburg)



**Figura A.2.10 Înregistrare non-stop a EEG sincronizată cu monitorizarea video în timpul înregistrărilor de noapte, subiectul – delfin (*Tursiops truncatus*)**

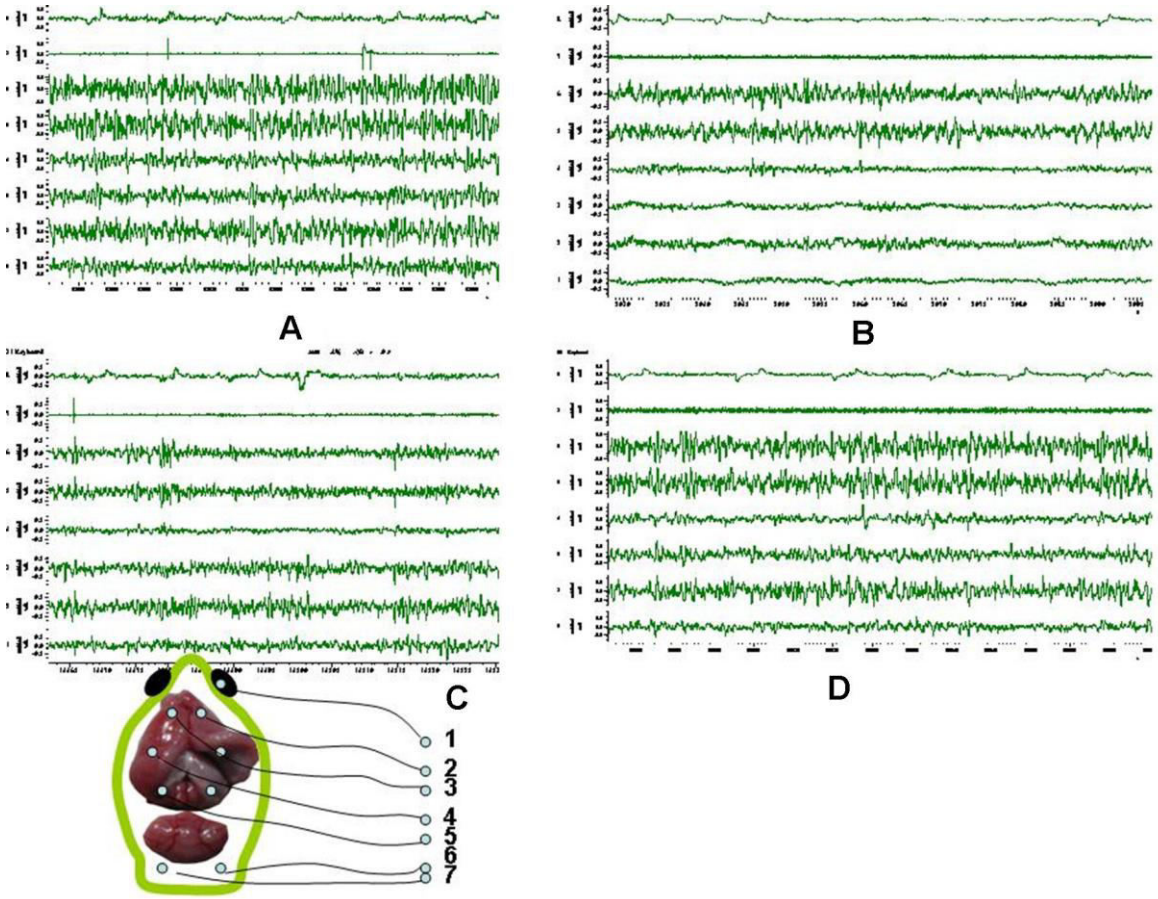



**Figura A.2.11 Modele de polisomnograme în diferite faze ale somnului și diagrama de aplicare a electrozilor la mamifer marin (*Callorhinus ursinus*):** A-somnul non-REM bilateral; B-somnul non-REM unilateral (emisfera dreaptă); C-somnul non-REM unilateral (emisfera stângă); D-asimetria regională

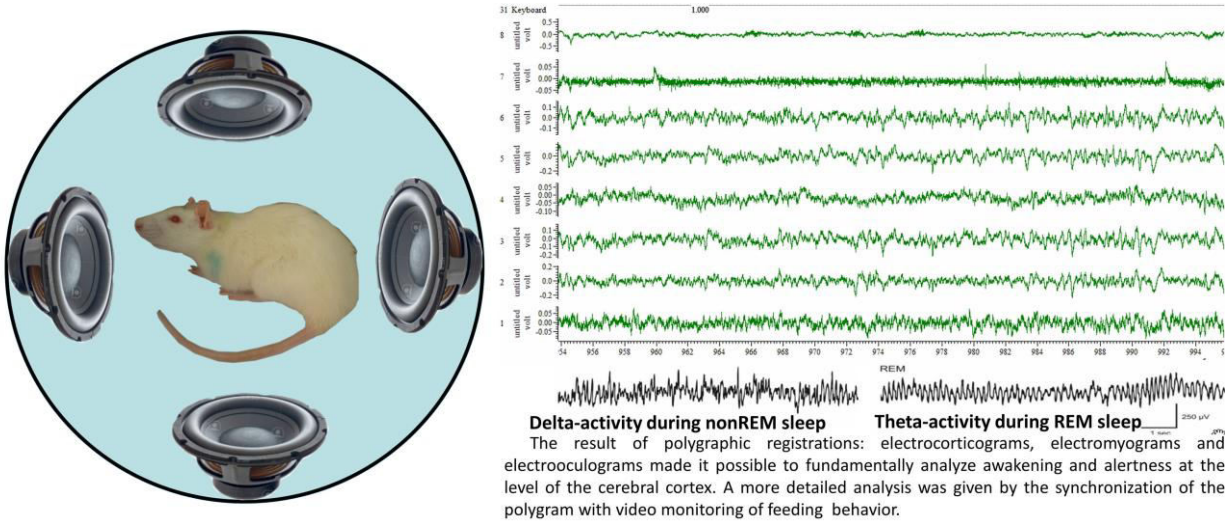



**Figura A.2.12 Aplicarea unui semnal sonor senzorial din mediu ambiant în timpul episoadelor de somn în scopul privării de somn**




**Figura A.2.13 Aplicarea cromatografiei de înaltă performanță (HPLC) pentru testarea activității sistemelor de neurotransmițători monoaminergici centrali**

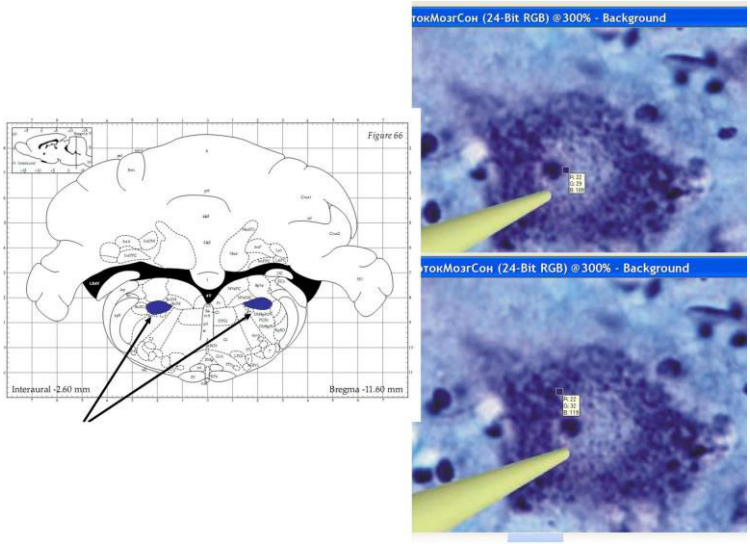



**Figura A.2.14 Localizarea nucleului tractus solitarius (*NTS* sau *Sol*), un exemplu de determinare a densității optice a produsului reacției de colorare a acizilor nucleici (ADN+ARN) în compartimentele celulare**

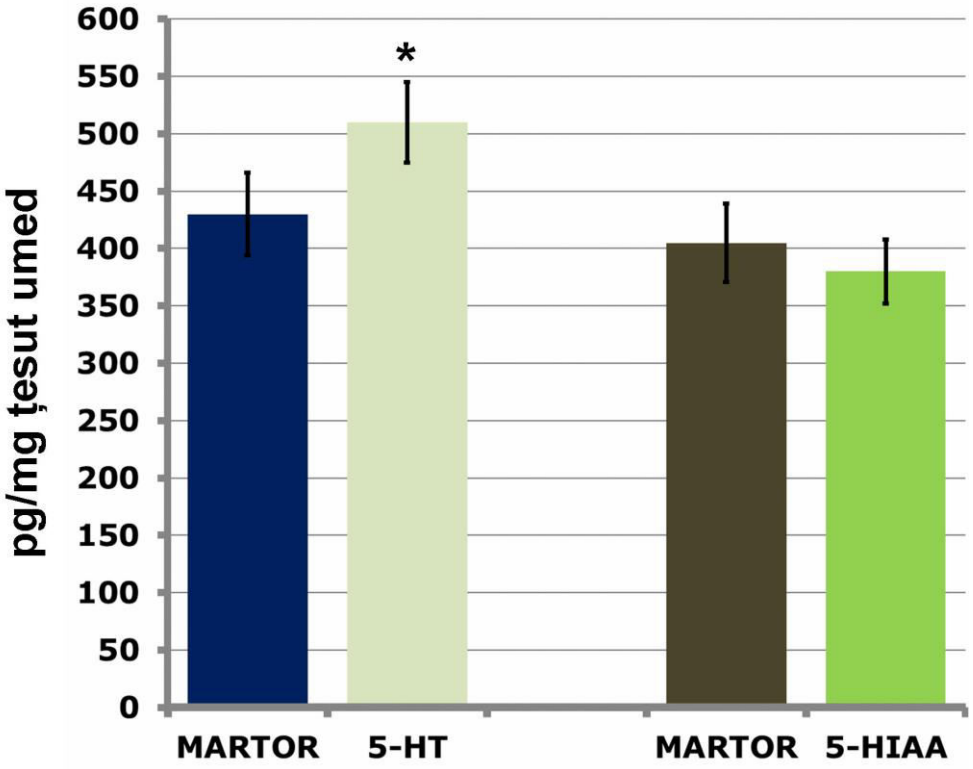



**Figura A.2.15 *Turnover*-ul serotoninei în grupul respirator dorsal al trunchiului cerebral (NTS) după prima zi de realizare modelului experimental "Accident cu aparatul de respirat"** (5-HT; 5-HIAA, pg/mg țesut umed)

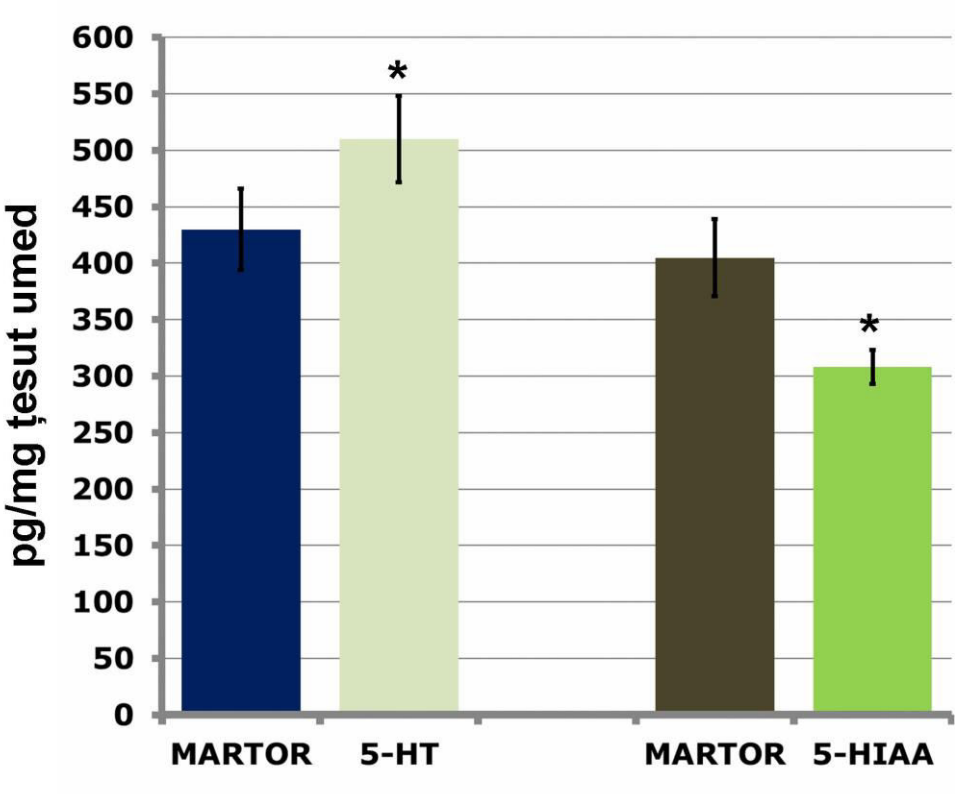



**Figura A.2.16 Modificări ale *turnover*-ului serotoninei către anabolism proeminent și reducerea catabolismului în grupul respirator dorsal al trunchiului cerebral după 15 zile pe fundalul de adaptare** (5-HT; 5-HIAA, pg/mg țesut umed)

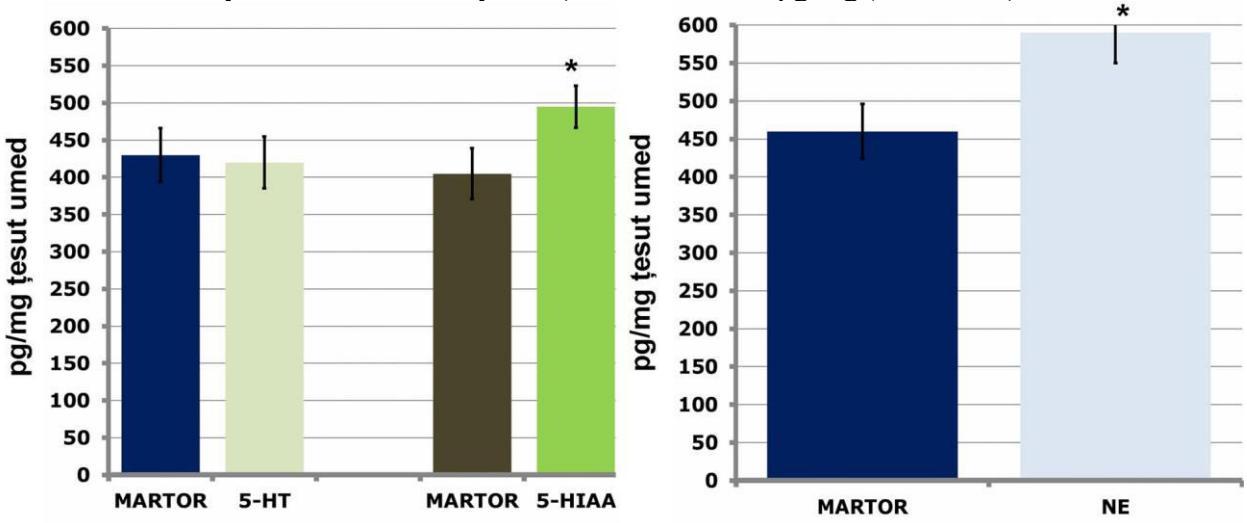



**Figura A.2.17 *Turnover*-ul serotoninei în zona nucleului rafe dorsal (*DRd*) și concentrația de norepinefrină în grupul respirator dorsal al trunchiului cerebral (*NTS* sau *Sol*) după a 15-a zile de dispnee intermitentă** (5-HT; 5-HIAA; NE, pg/mg țesut umed)

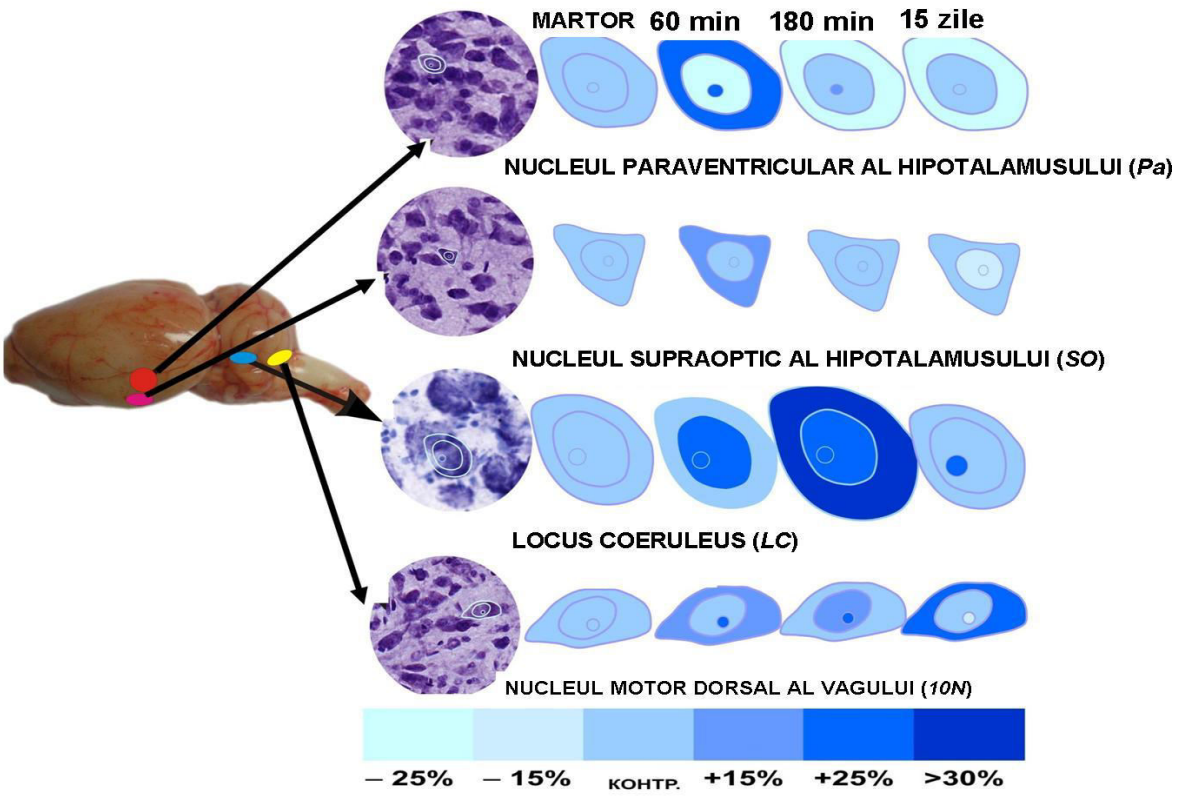



**Figura A.2.18 Manifestările reacţiilor a aparatului de biositeză proteică al neuronilor din centrele cerebrale conform modificărilor cantităţii de acizi nucleici ($Q_{AN}$) în compartimente celulare**

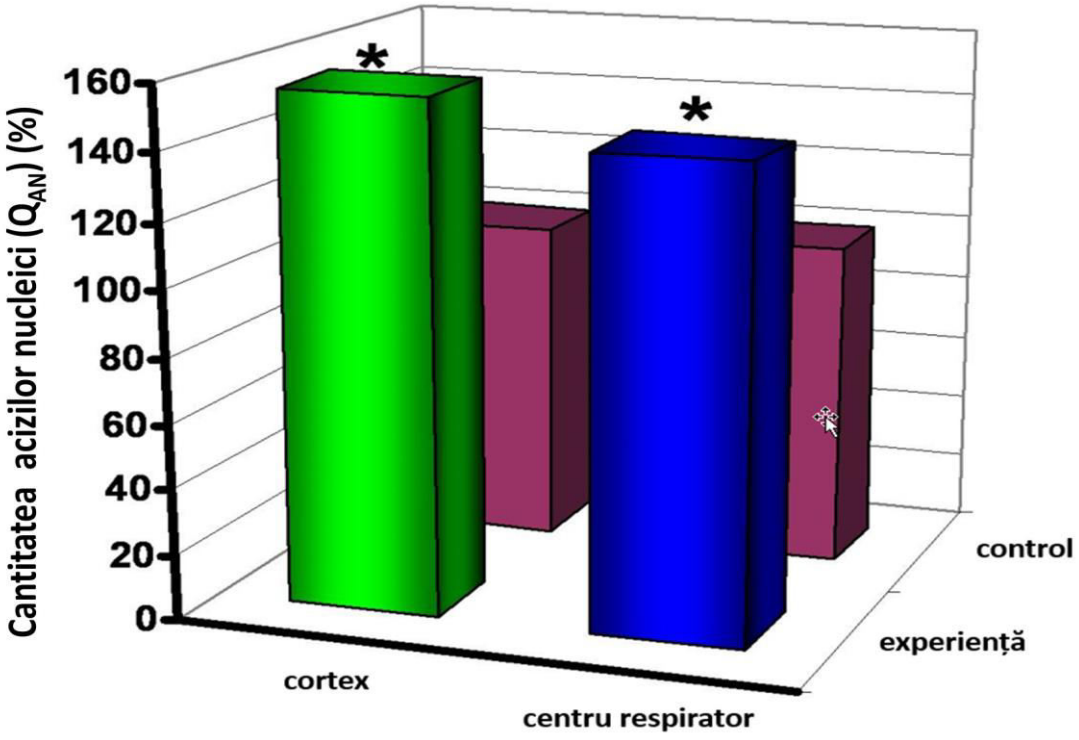



**Figura A.2.19 Cantitatea acizilor nucleici ($Q_{AN}$) în centrele cerebrale după 3 zile de activitate fizică aerobă zilnică**

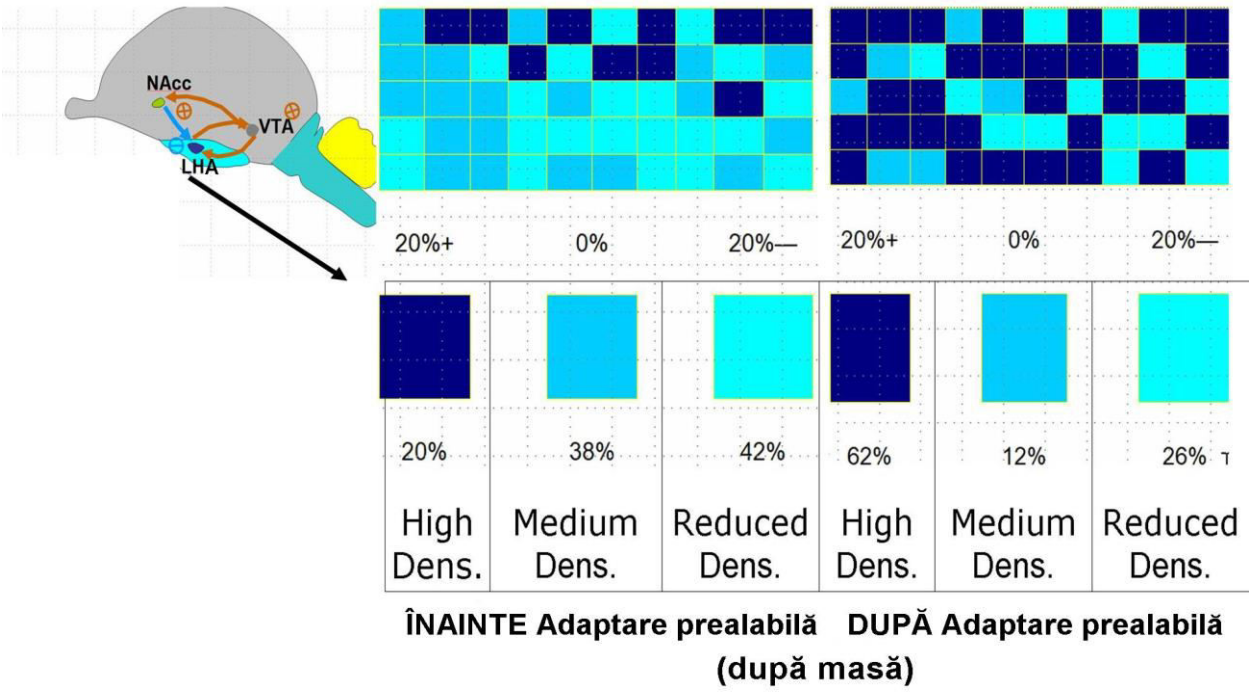



**Figura A.2.20 Redistribuirea și procentul de neuroni cu densitate optică ridicată, medie și redusă în aria hipotalamică laterală (*LHA*), implicată în conexiunea cu aria vetrală tegmentală (*VTA*) şi nucleul accumbens (*NAcc*)**

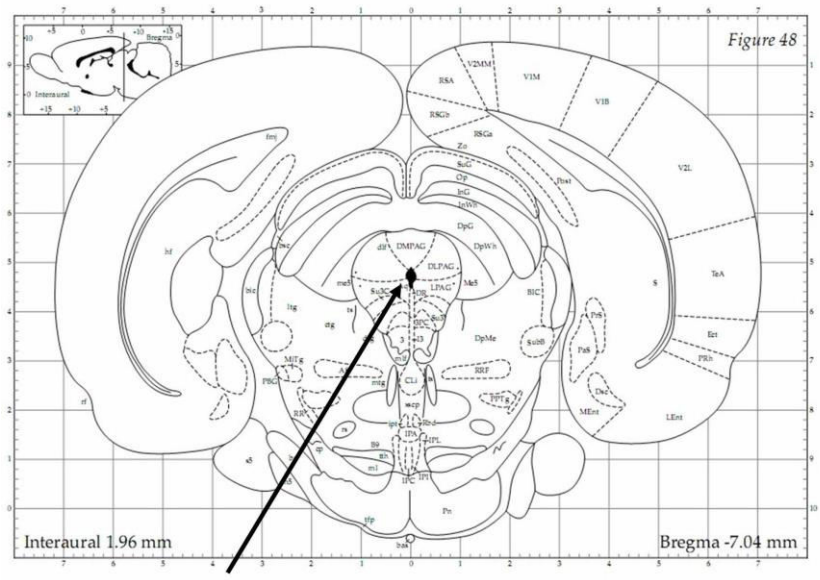



**Figura A.2.21 Dispunerea compactă a neuronilor care formează centrul sistemului neurotransmițător serotoninergic (5-hidroxitriptamina, 5-HT-ergic,) în atlas stereotaxic**

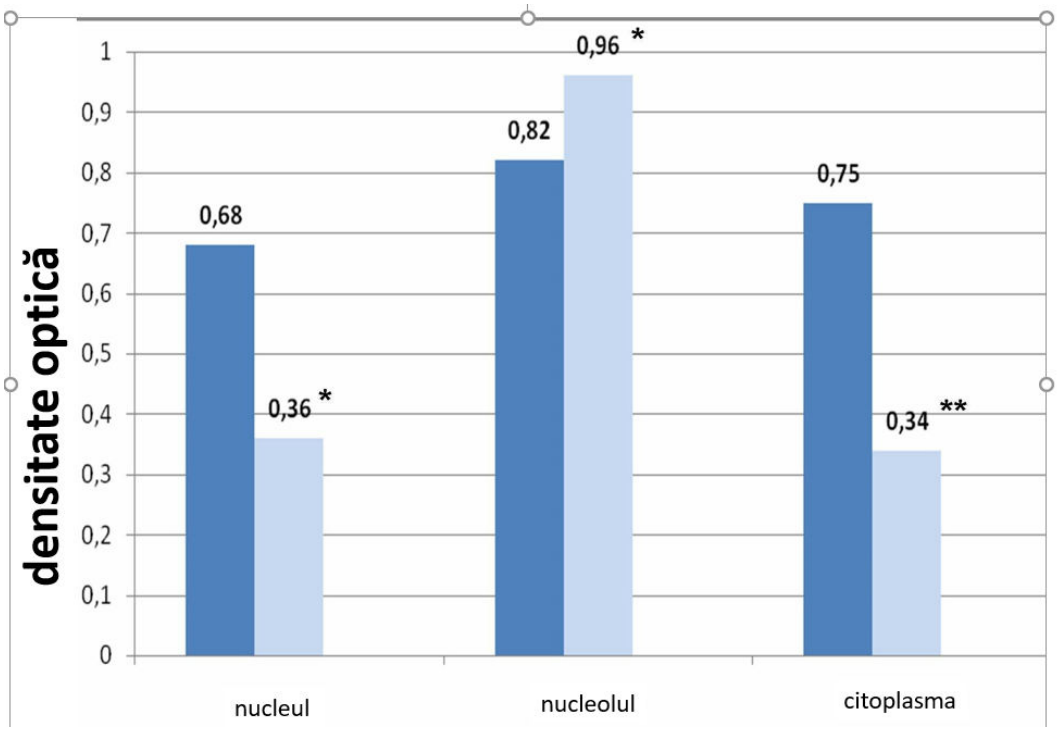



**Figura A.2.22 Densitatea optică a acizilor nucleici în neuronii centrului serotoninergic din trunchiul cerebral (nucleus raphe dorsalis, *DRd*)**

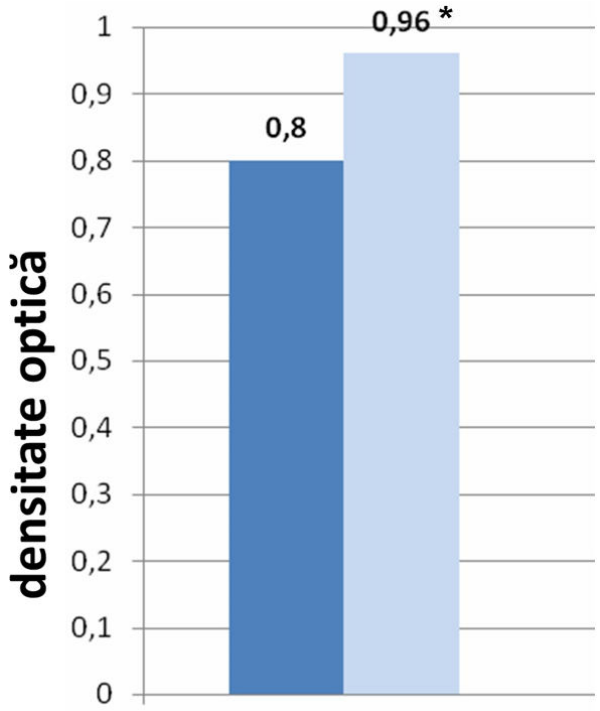



**Figura A.2.23 Densitatea optică a acizilor nucleici în celulele satelit gliale din centrul stem serotoninergic**

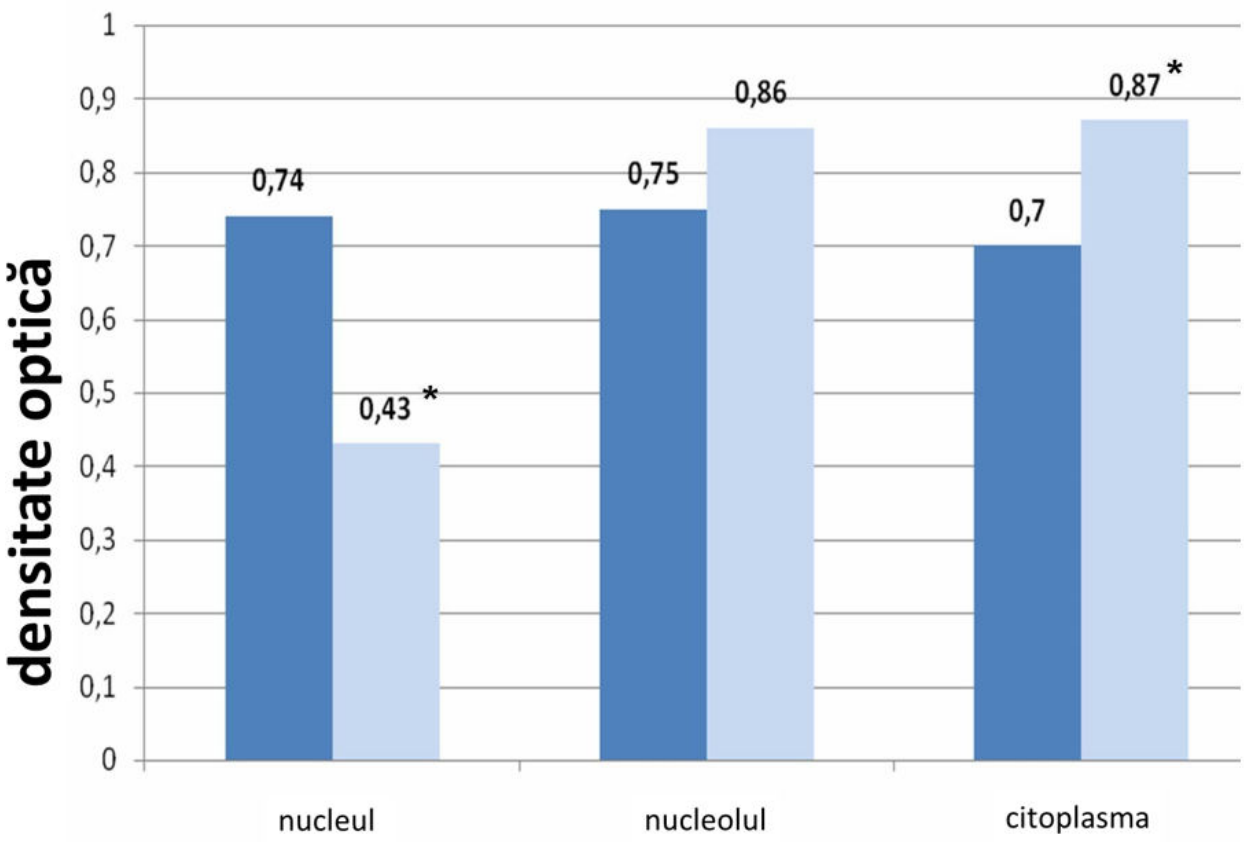



**Figura A.2.24 Densitatea optică a acizilor nucleici în neuronii respiratori dorsali**

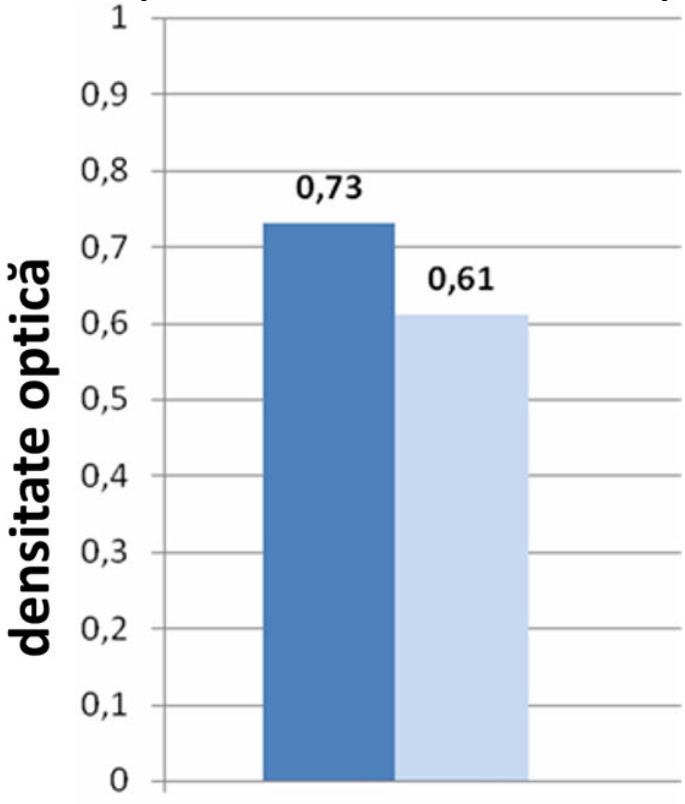



**Figura A.2.25 Densitatea optică a acizilor nucleici în celulele gliale satelite din grupul respirator dorsal**

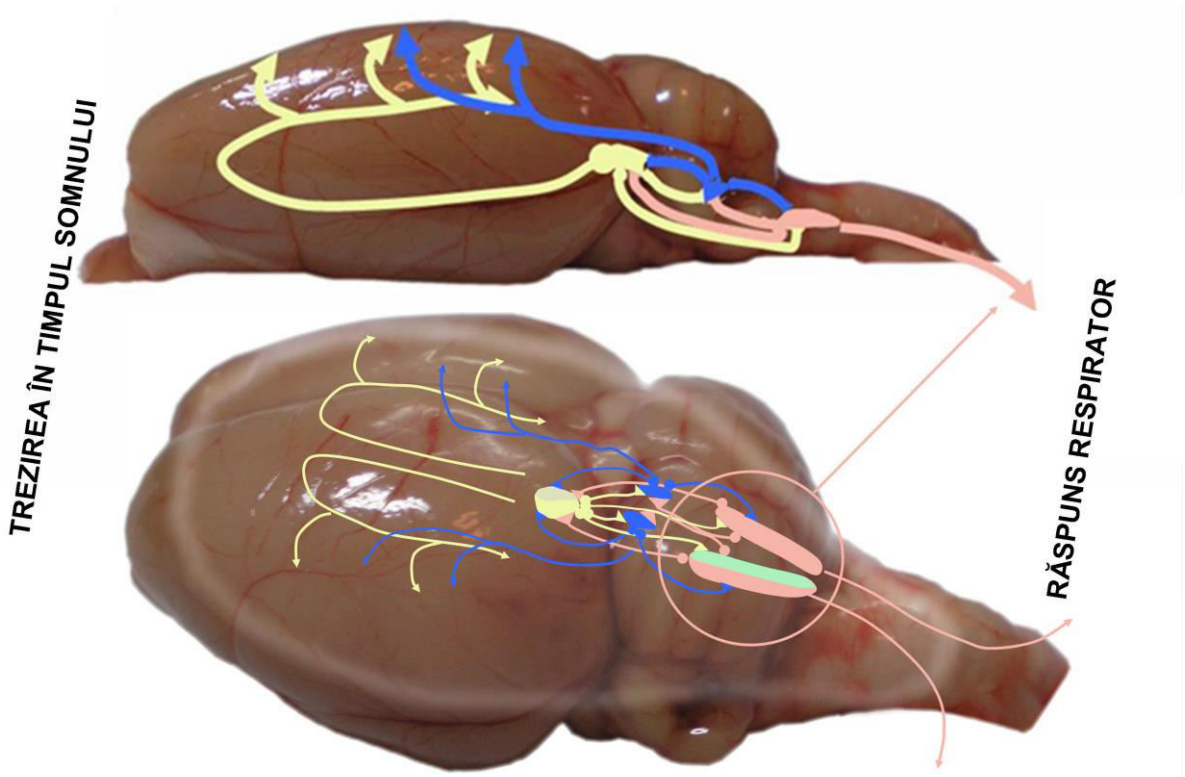



**Figura A.2.26 Schema mecanismului sistemelor de trezire ca răspuns la dispnee în timpul somnului și a sistemului respirator (hiperventilație)**

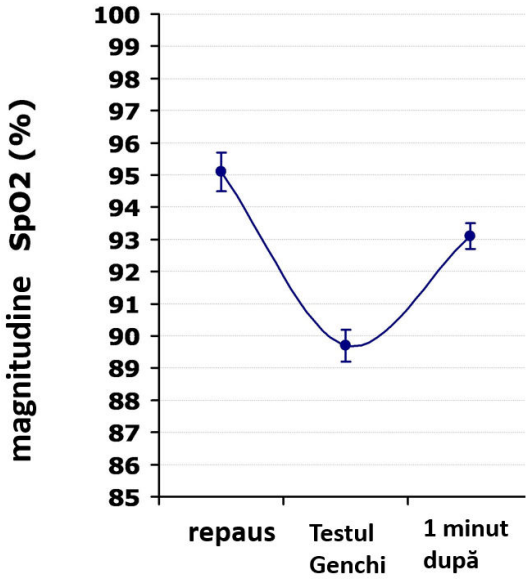



**Figura A.2.27 Curba modificărilor valorii $SpO_2$ înainte de începerea turei în tabără în stare de repaus fiziologic, în timpul testului Genchi și refacerii**

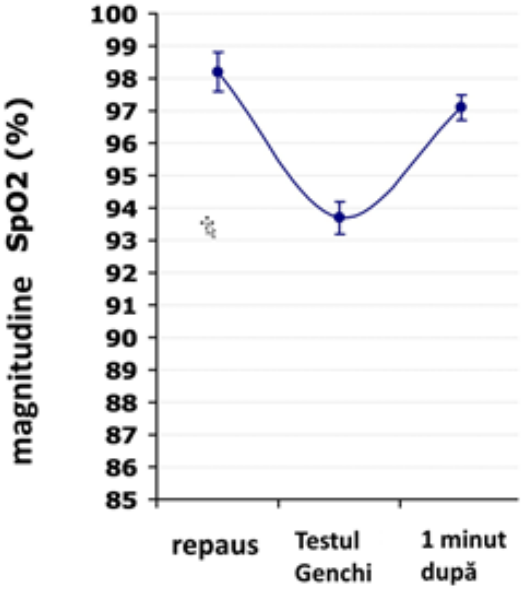



**Figura A.2.28 Curba modificărilor valorii $SpO_2$ după o schimbare în tabără în stare de repaus fiziologic, în timpul testului Genchi și a recuperării**

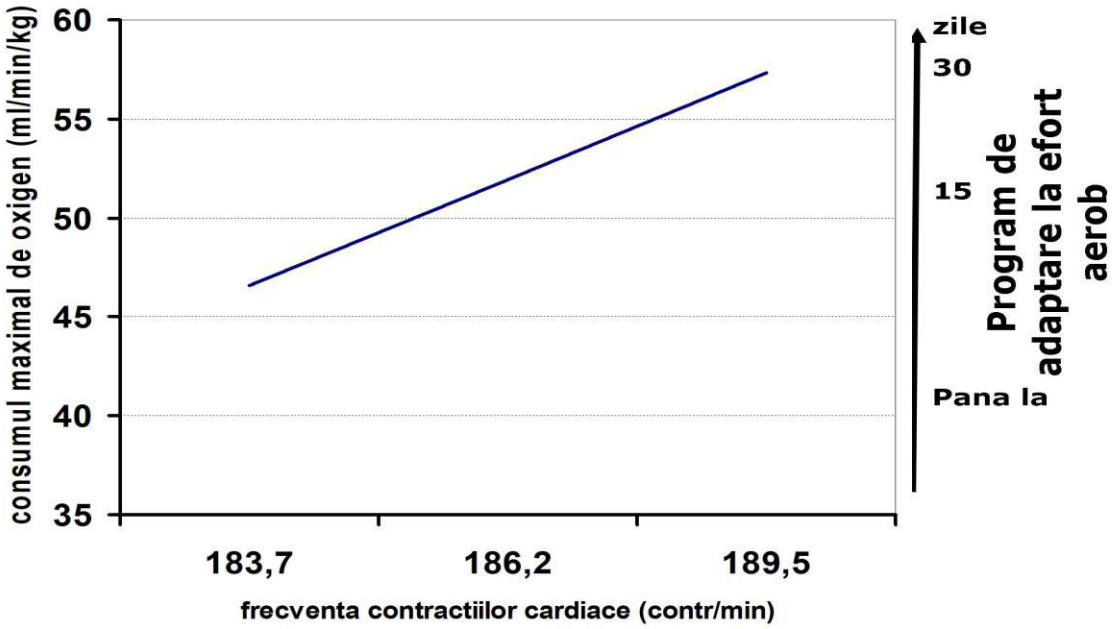



**Figura A.2.29 Dependenţă lineară a consumului maximal de oxigen de frecvenţa contracţiilor cardiace după efort fizic ($FCC_{efort}$) la indivizi în vârstă de 22-35 de ani.**

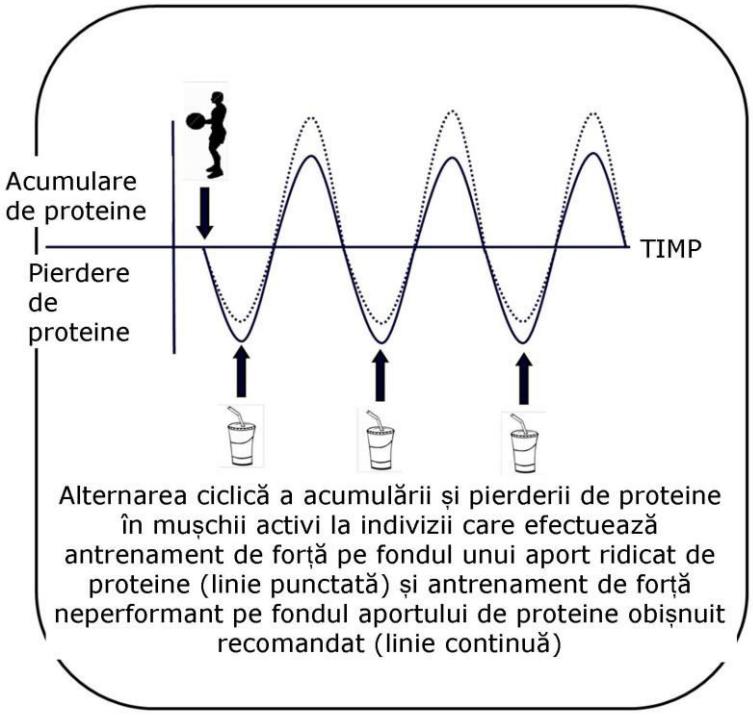



**Figura A.2.30 Ciclicitatea metabolismului plastic și schimbarea acestuia atunci când se combină antrenamentul de forță cu un nivel ridicat de aport de proteine** [Phillips S.M., et al., 2005]

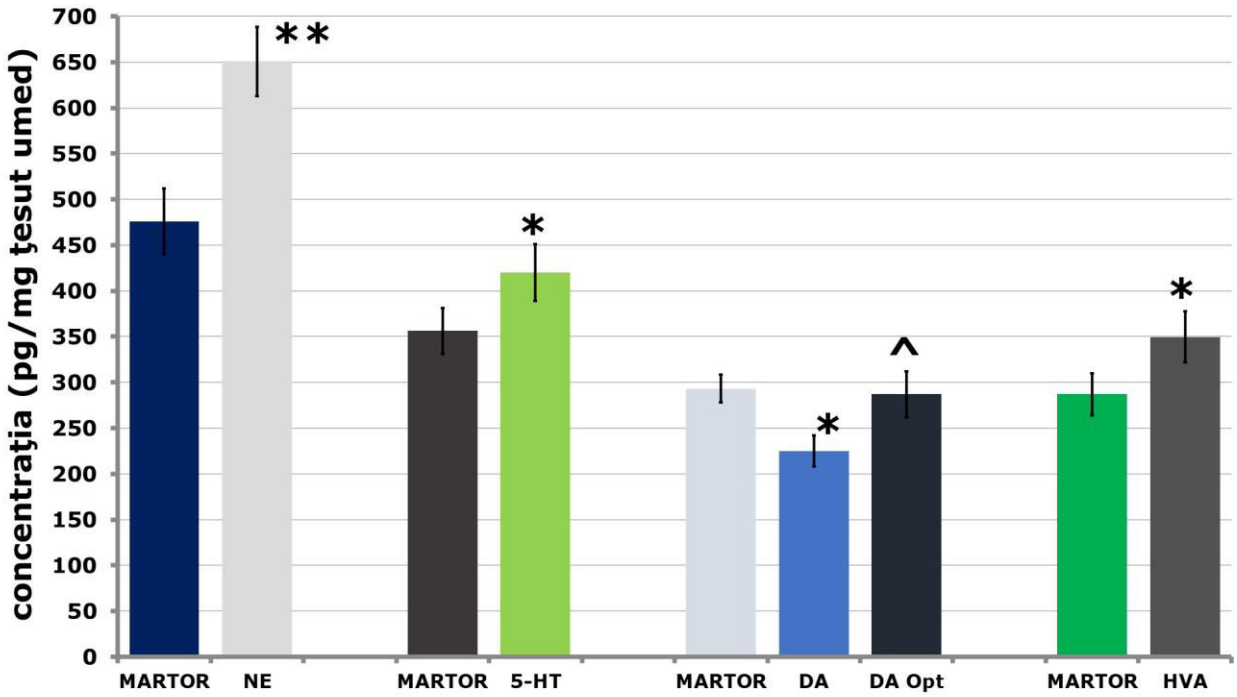



**Figura A.2.31 Reacția sistemelor *MA*-ergice centrale la aplicarea modelului experimental „*Munca în ture de noapte*" și efectul modulator al optimizării activității zilnice și a alimentaţiei**

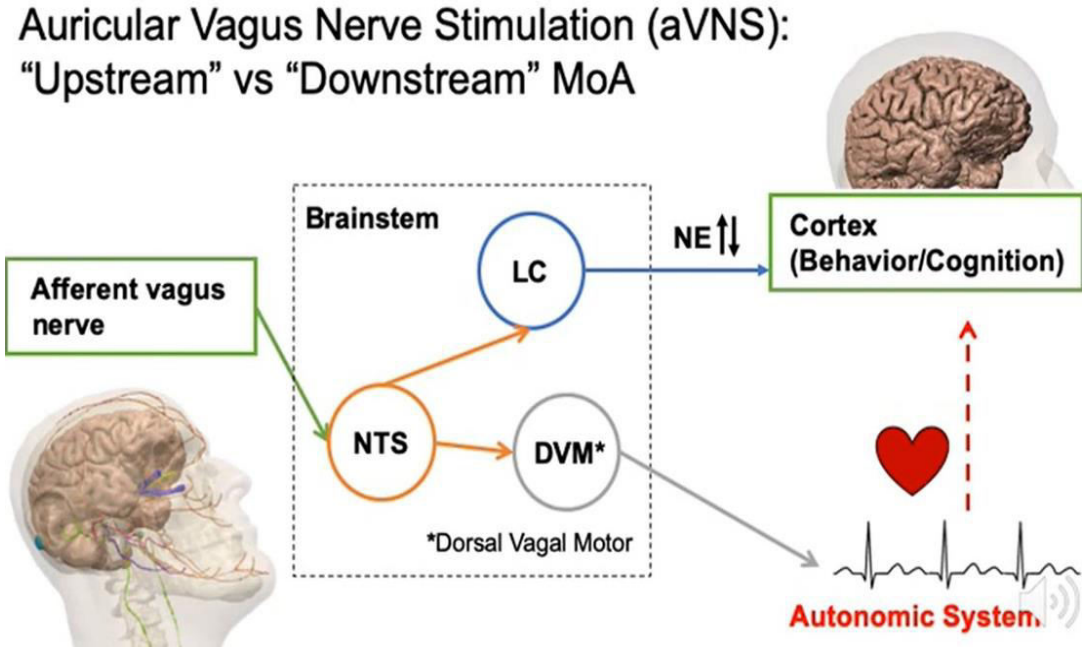



**Figura A.2.32 Schema redistribuirii efectului neuromodulator al stimulării aferentelor vagi asupra formațiunilor reglatoare ale trunchiului cerebral, centrii superiori ai cortexului cerebral și centrii sistemului nervos autonom.** Afferent vagus nerve – aferente ale nervului vag; Brainstem – trunchiul cerebral; LC – locus coeruleus; NTS – nucleul tractului solitar; DVM – nucleul motor dorsal al vagului; NE – norepinefrină; Cortex (behavior/cognition) – cortex (comportament/gândire); Autonomic system – sistem autonom (vegetativ)

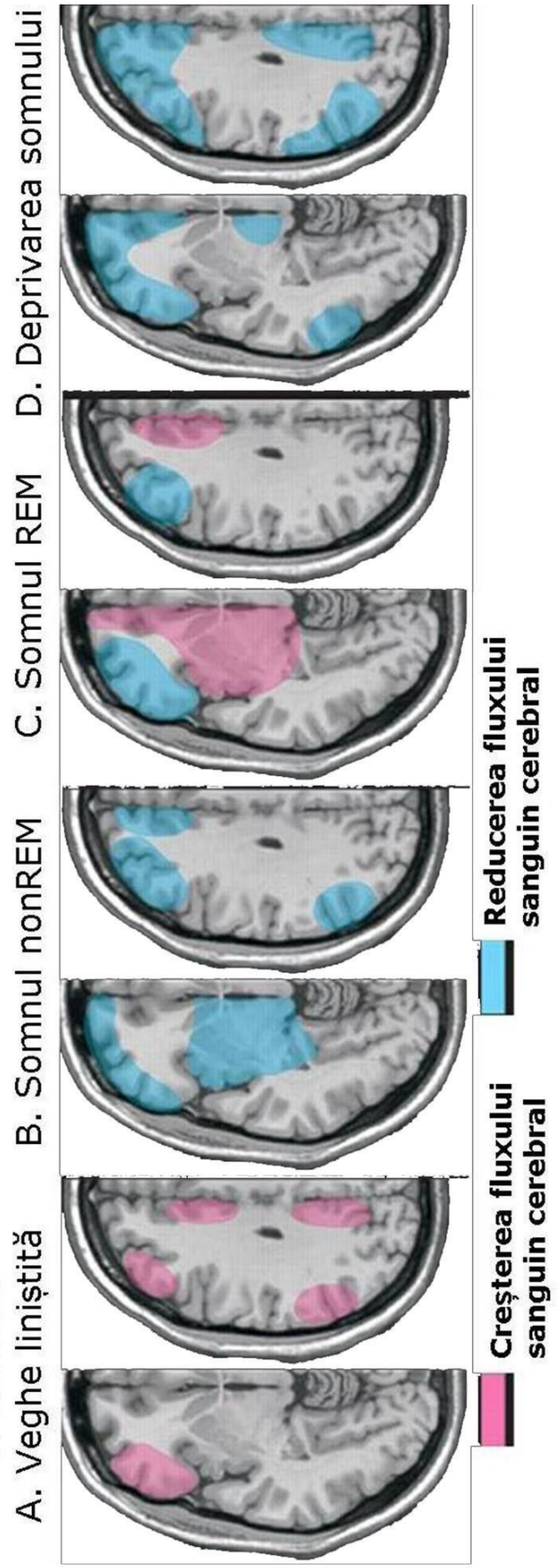



**Figura A.2.33 Modificări ale circulaţiei sanguine cerebrale în timpul etapelor ciclului somn-veghe**

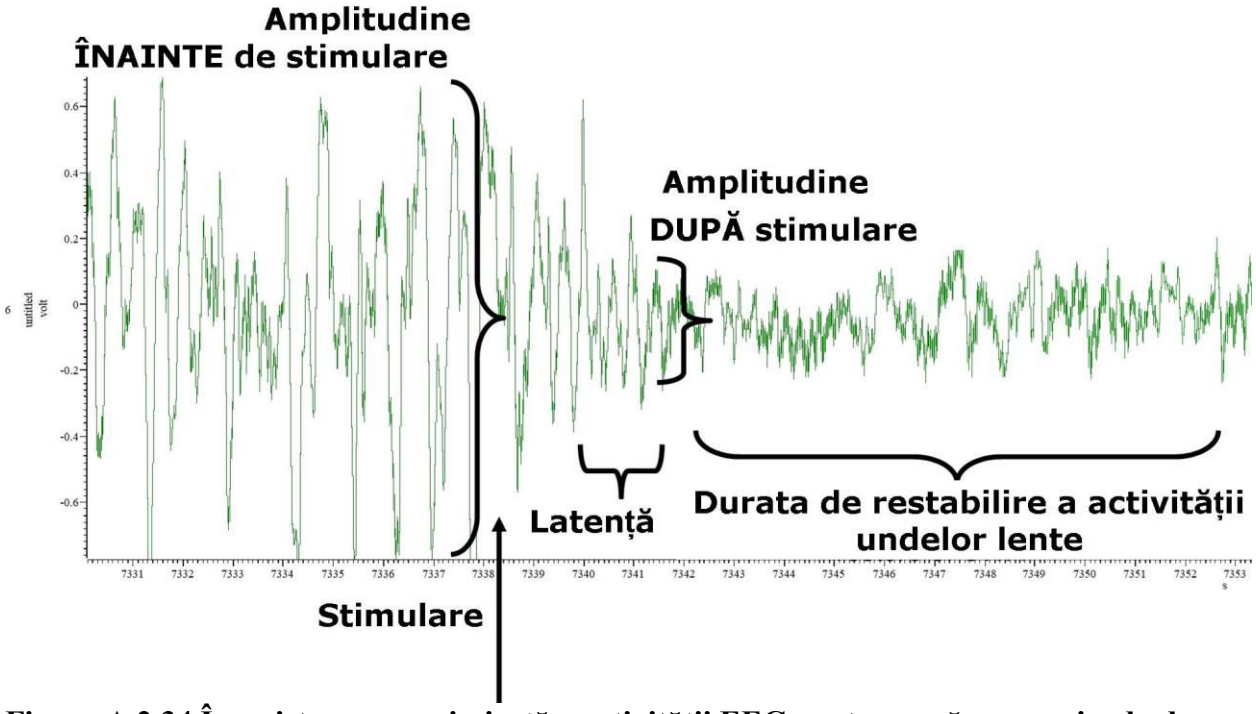



**Figura A.2.34 Înregistrarea maximizată a activității EEG pentru a măsura perioada de latență, amplitudinea și durata răspunsului la semnalizarea bimodală a mediului**

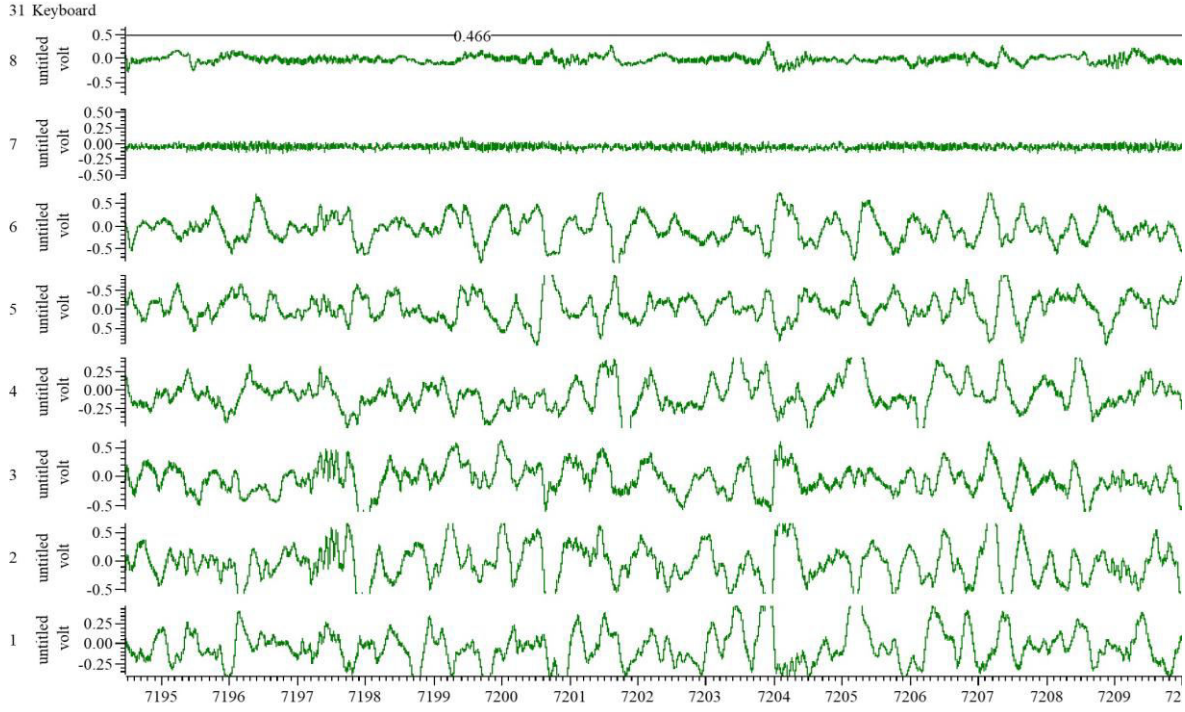



**Figura A.2.34 Aspectul înregistrărilor electrofiziologice EEG, EOG și EMG pentru identificarea stadiilor de somn, trezire și vigilență**

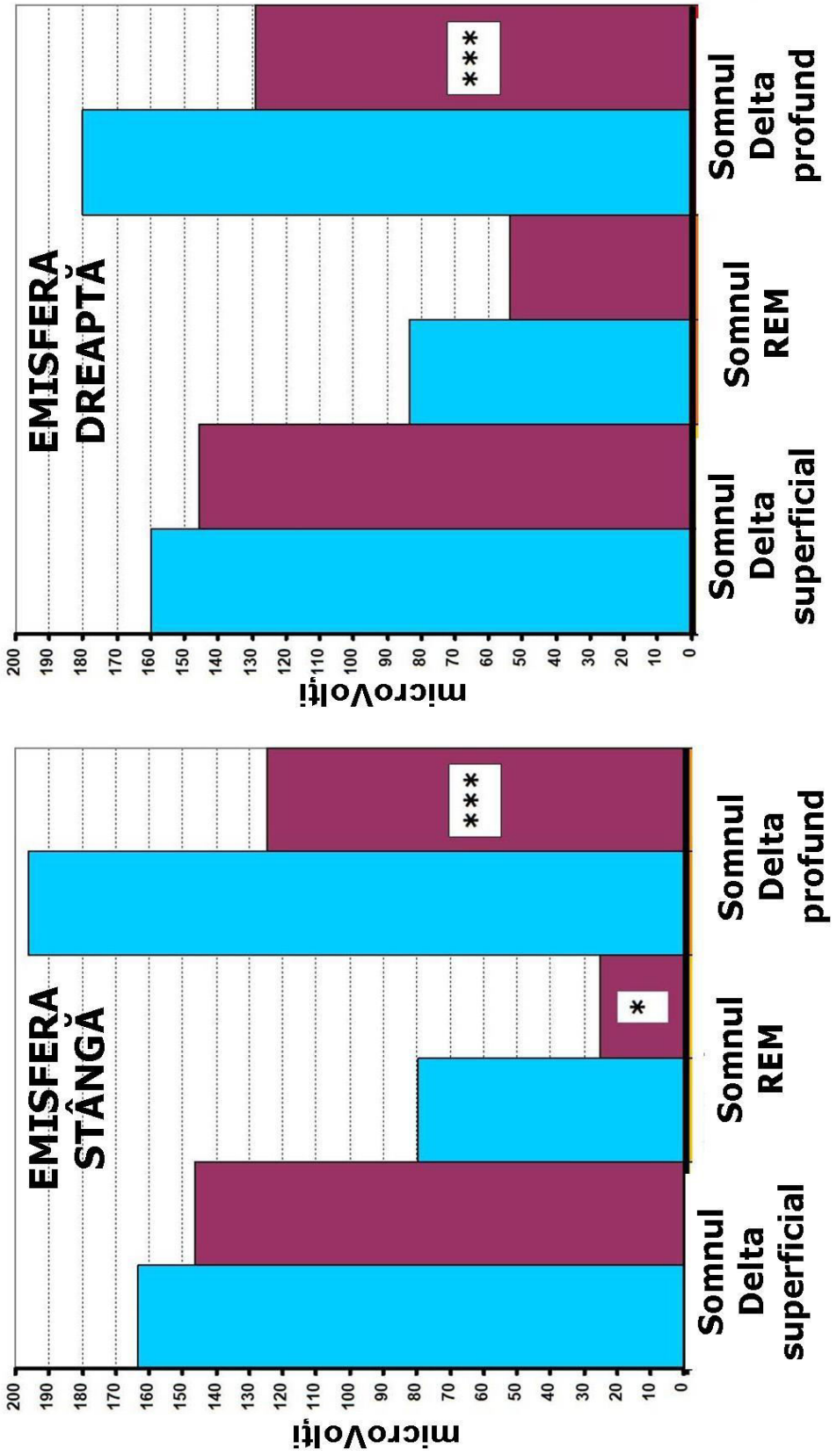



**Figura A.2.36 Amplitudinea medie a intervalului delta al activităţii EEG în diferite stadii ale somnului în timpul hiperventilaţiei de trezire datorată semnalării hipoxice/hipercapnice a mediului înconjurător**

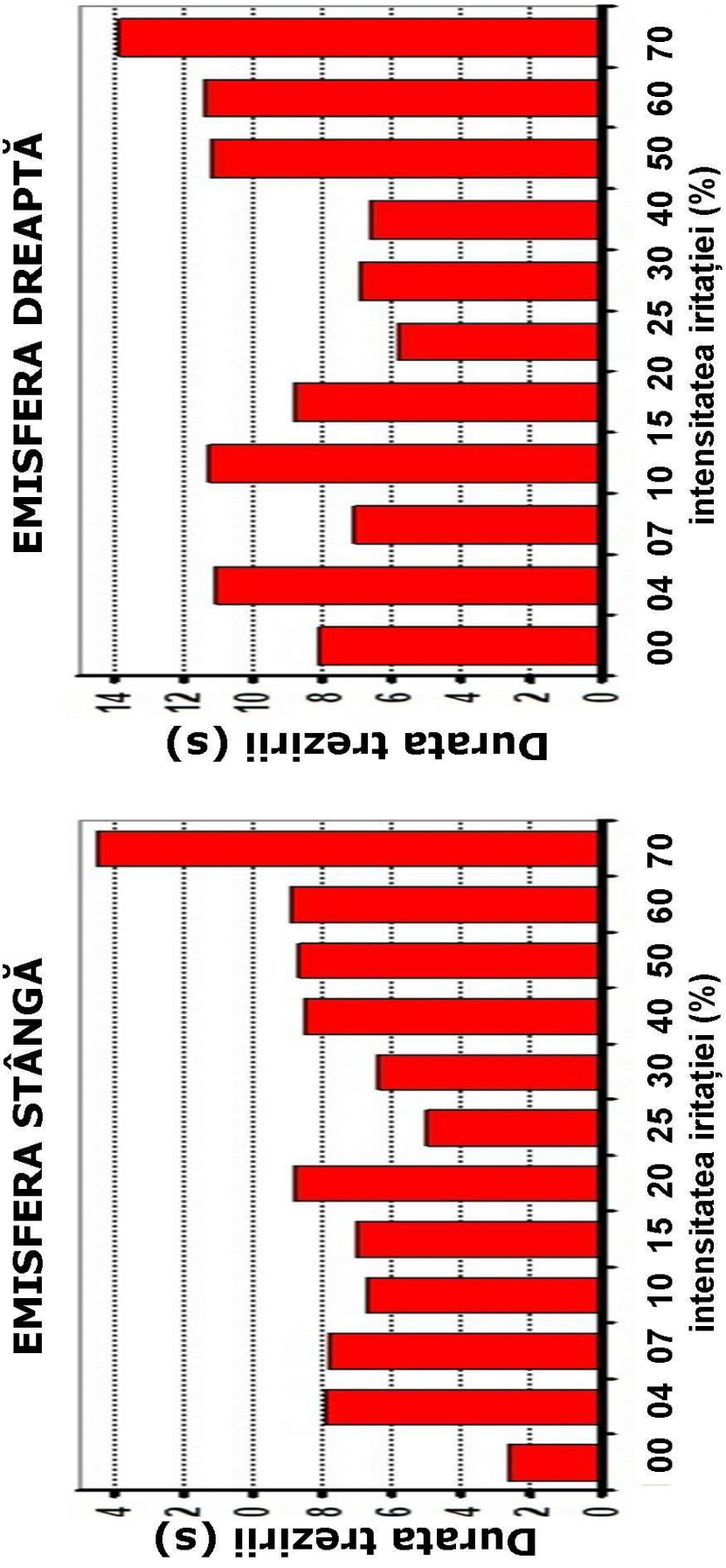



**Figura A.2.37 Durata stării de excitare și starea de vigilență după aplicarea semnalizării auditive a mediului până la restabilirea undelor delta în EEG**

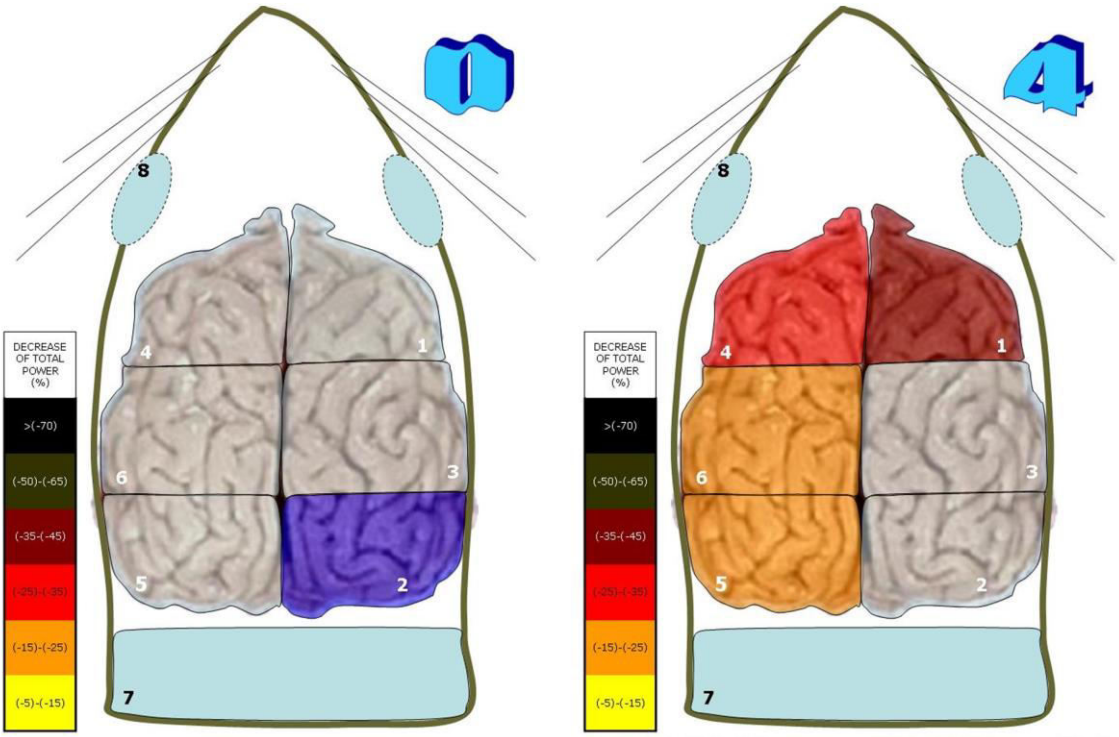



**Figura A.2.38 Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (0-4 %)**

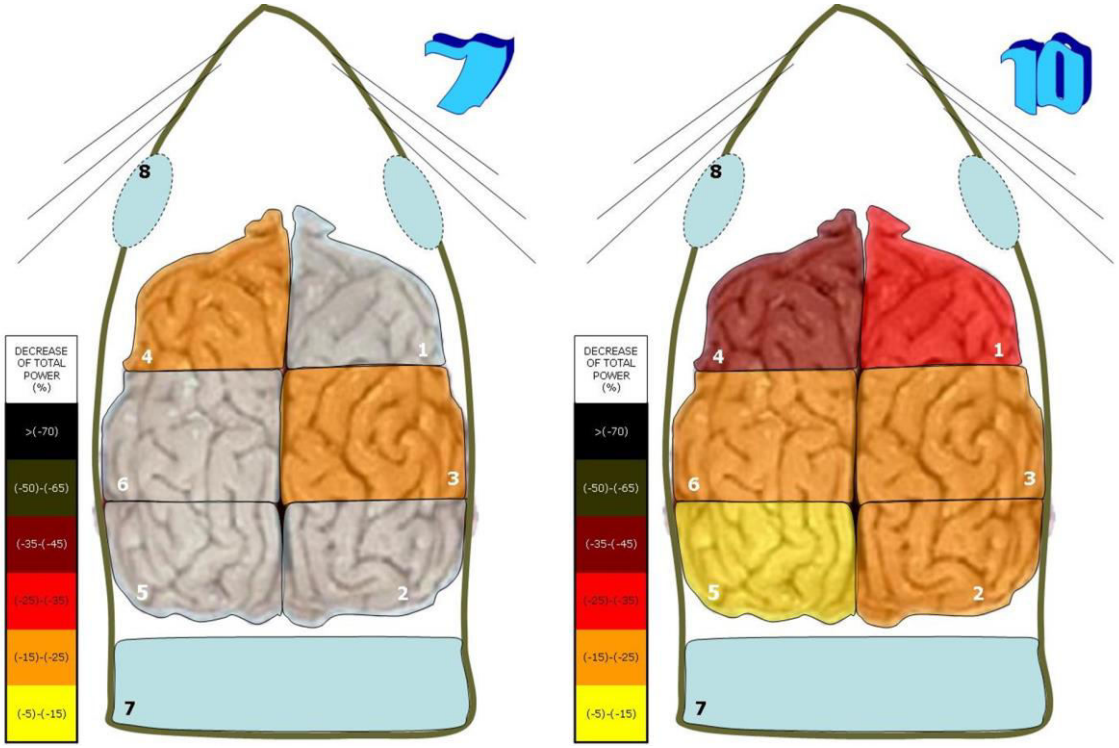



**Figura A.2.39 Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (7-10 %)**

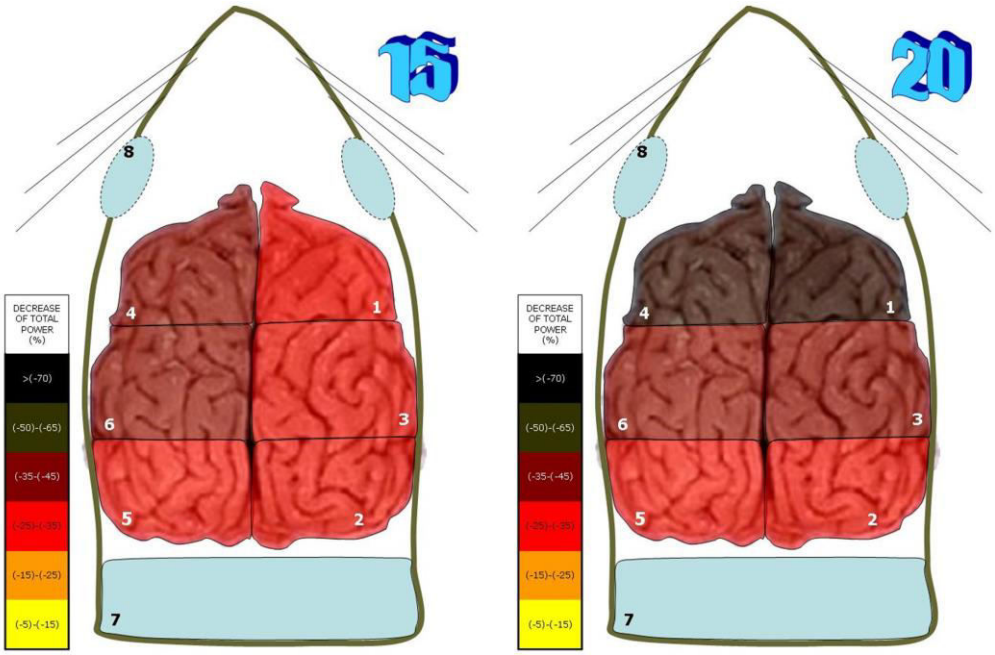



**Figura A.2.40 Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (15-20 %)**

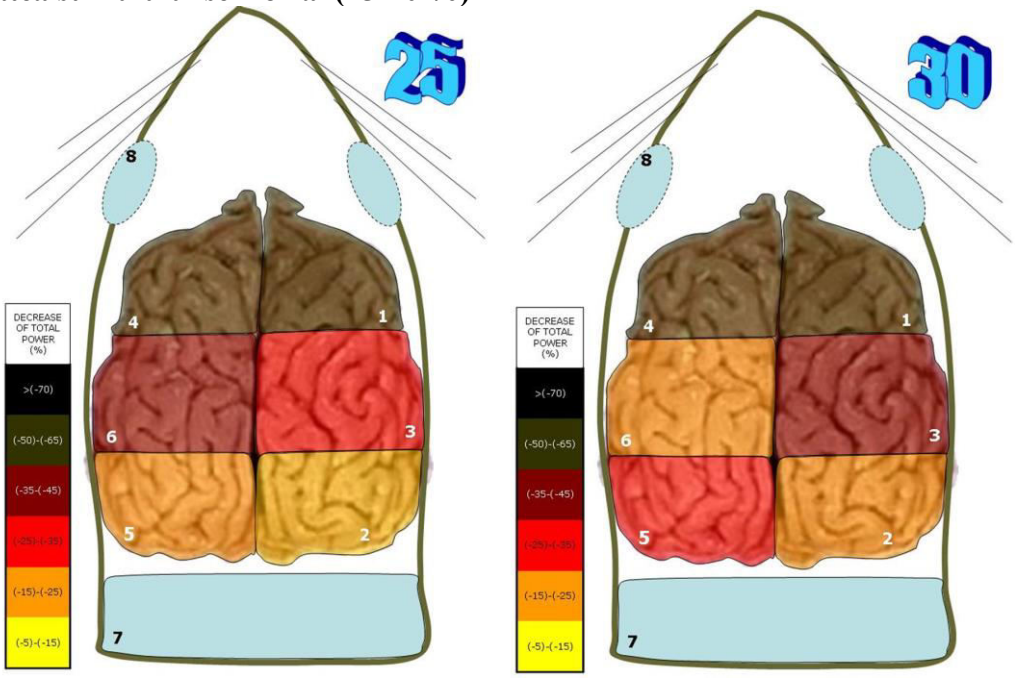



**Figura A.2.41 Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (25-30 %)**

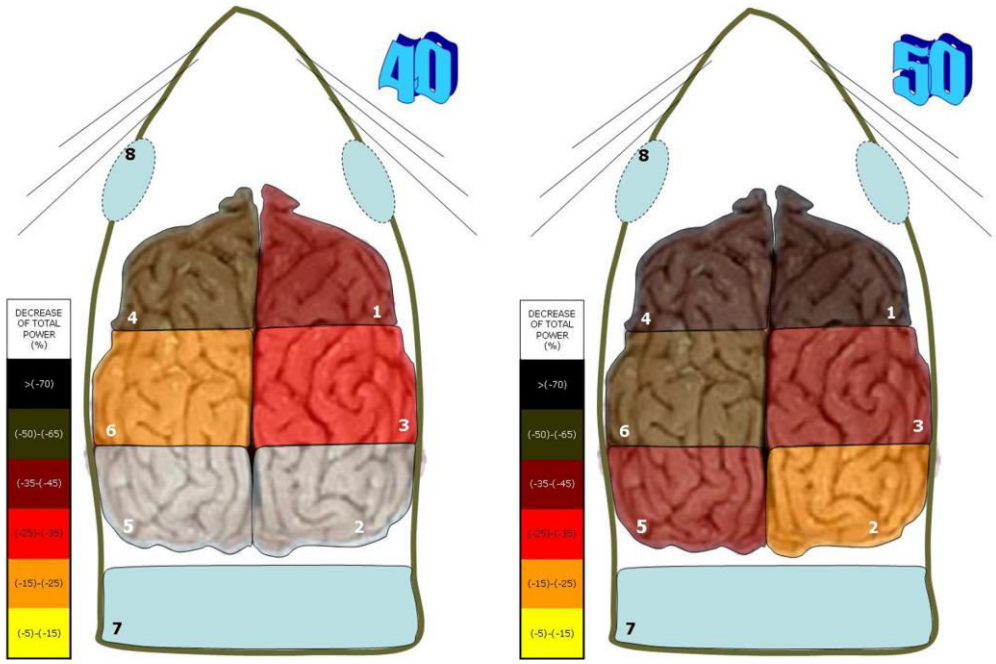



**Figura A.2.42 Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (40-50 %)**

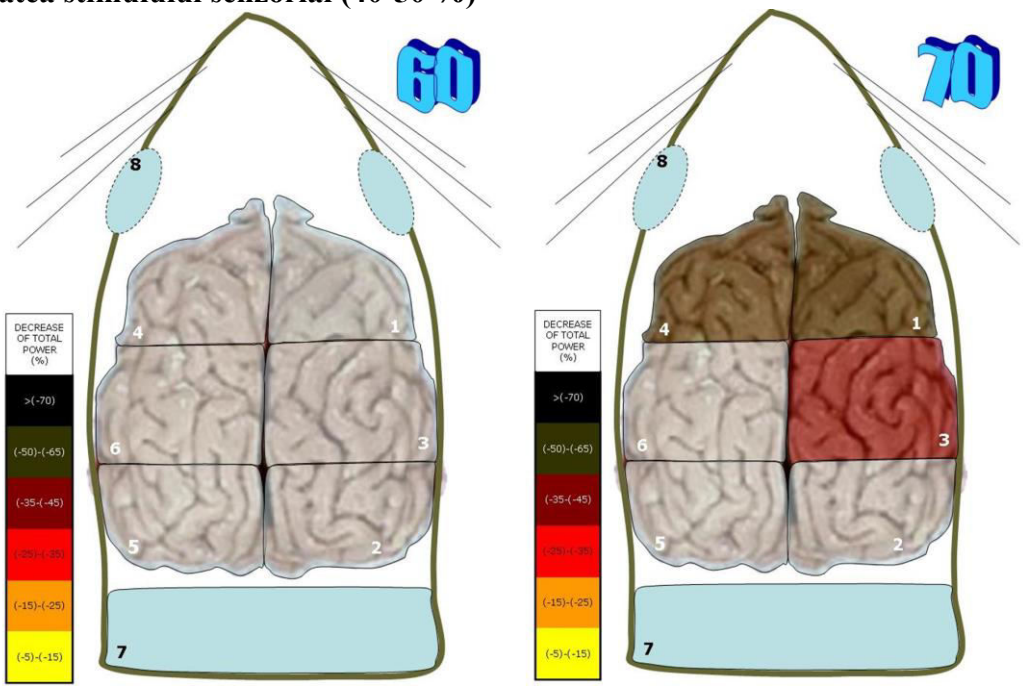



**Figura A.2.43 Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (60-70 %)**

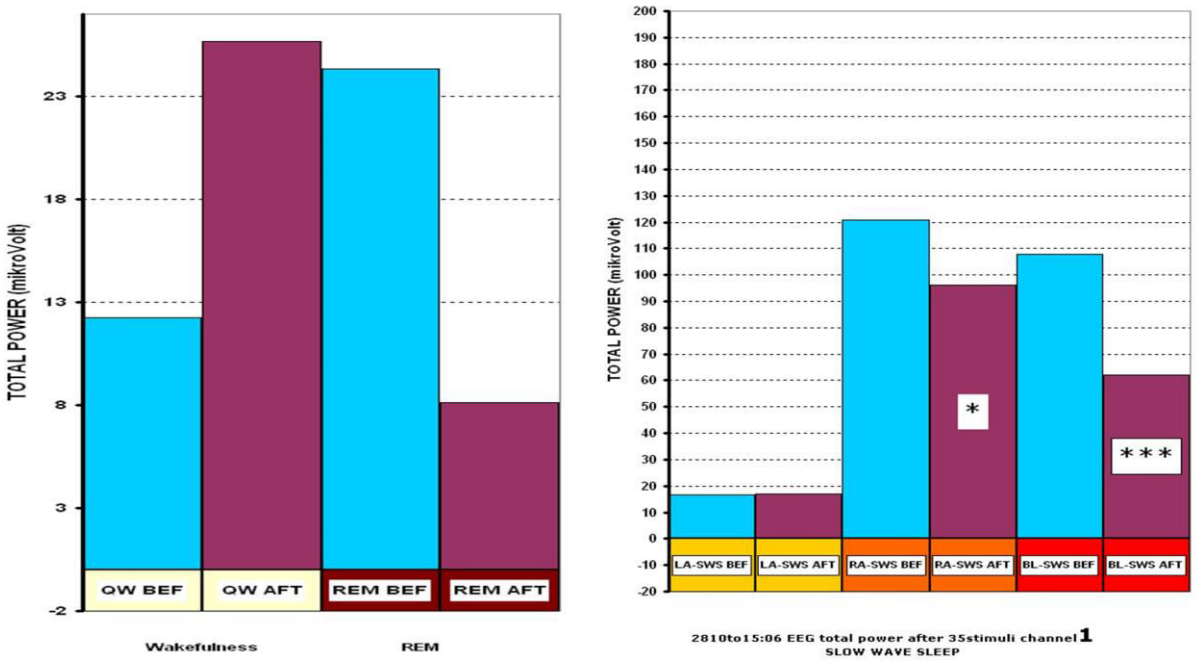



**Figura A.2.44 Expresie cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 1 (Frontal):** QW BEF – veghe înainte de stimul; QW AFT – veghe după stimul; **REM** BEF – somnul REM înainte de stimul; REM AFT – somnul REM după stimul; LA-SWS BEF – somnul delta uniemisferic (emisfera stângă) înainte de stimul; LA-SWS AFT – somnul delta uniemisferic (emisfera stângă) după stimul; RA-SWS BEF – somnul delta uniemisferic (emisfera dreaptă) înainte de stimul; RA-SWS AFT – somnul delta uniemisferic (emisfera dreaptă) după stimul; BL-SWS BEF – somnul delta bilateral înainte de stimul; BL-SWS AFT – somnul delta bilateral după stimul

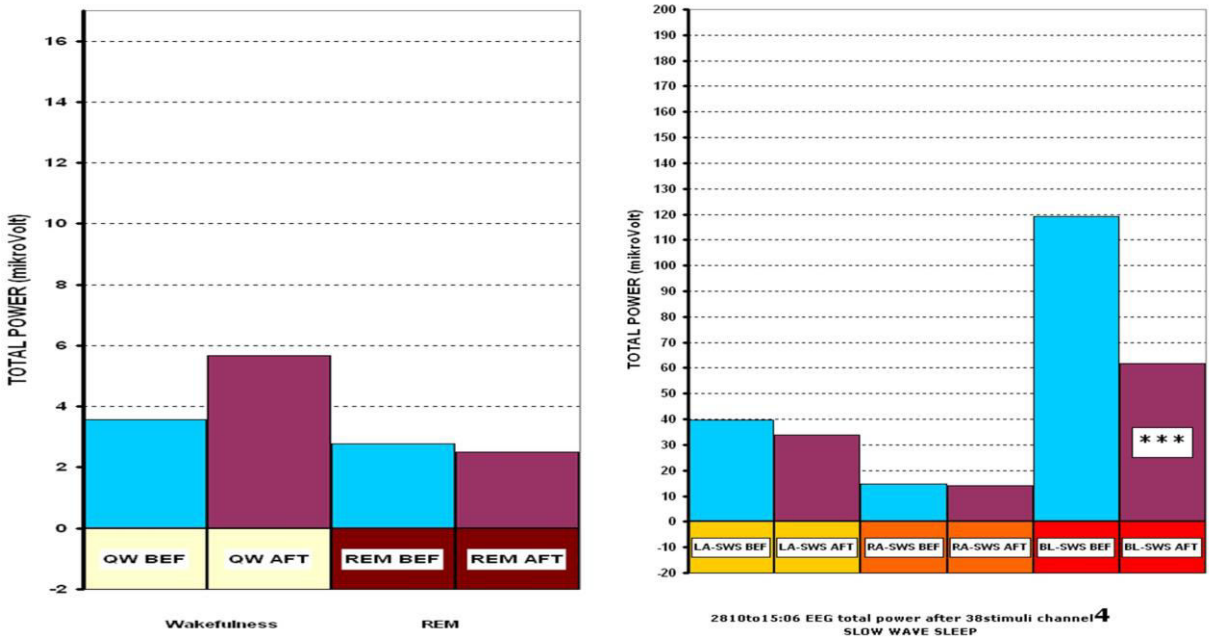



**Figura A.2.45 Expresie cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 4 (Frontal)**

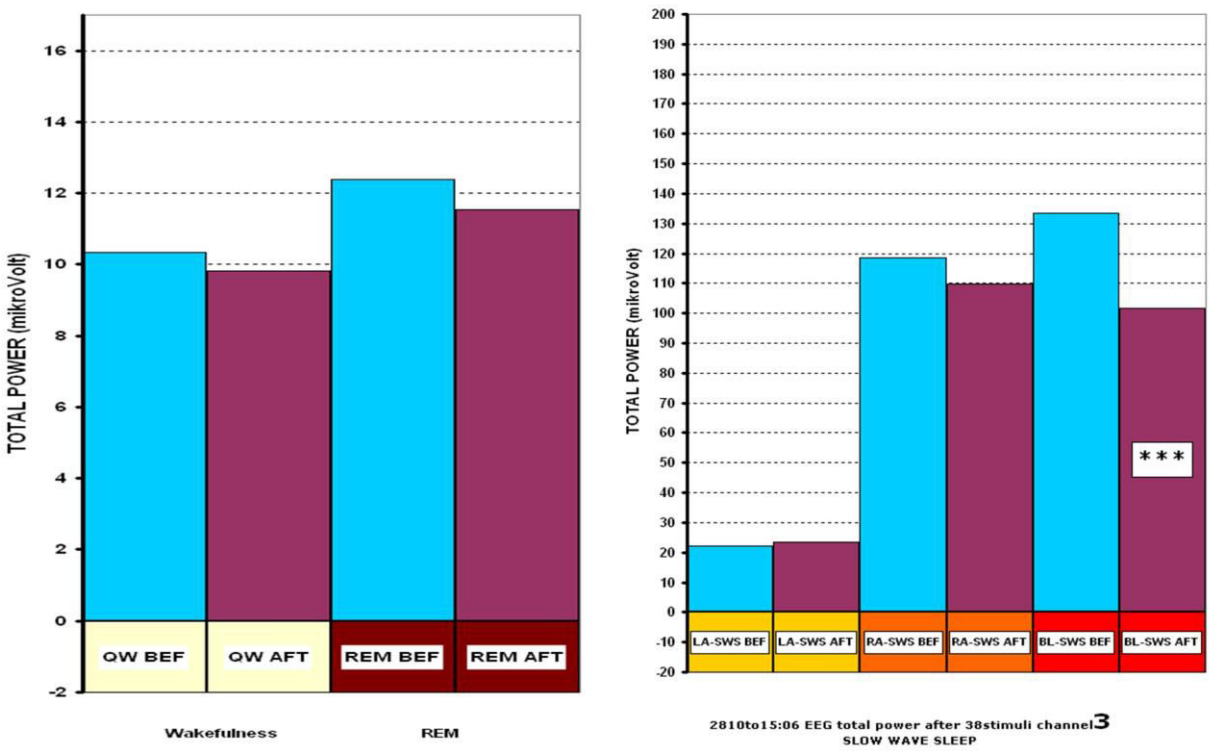



**Figura A.2.46 Expresie cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 3 (Parietal)**

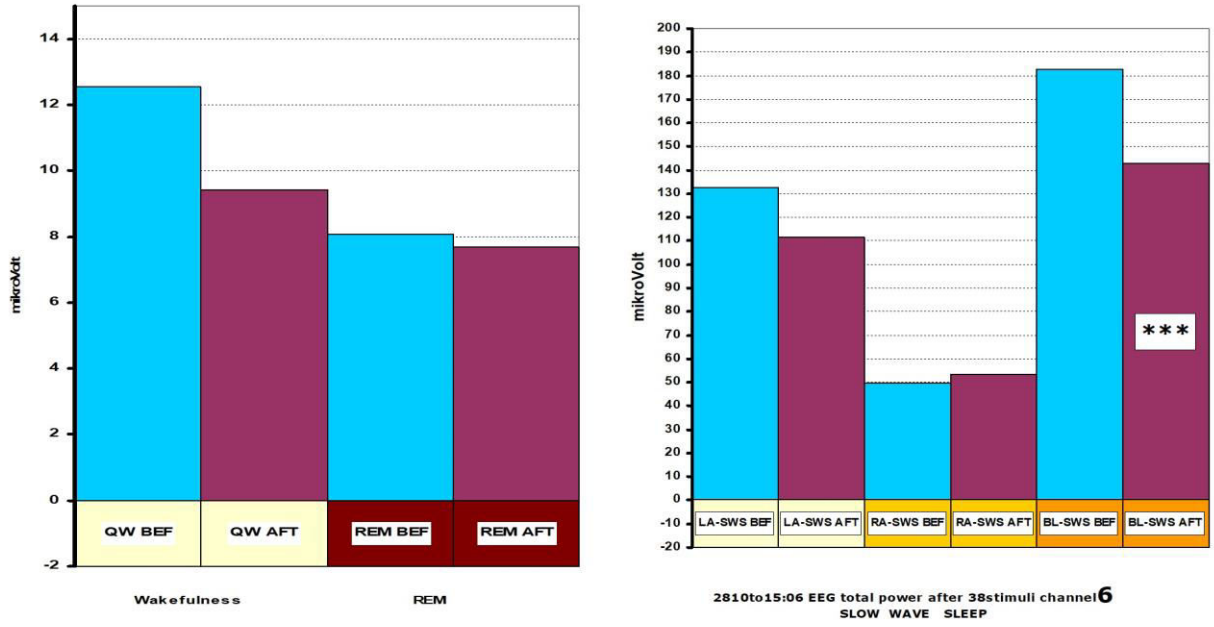



**Figura A.2.47 Expresie cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 6 (Parietal)**

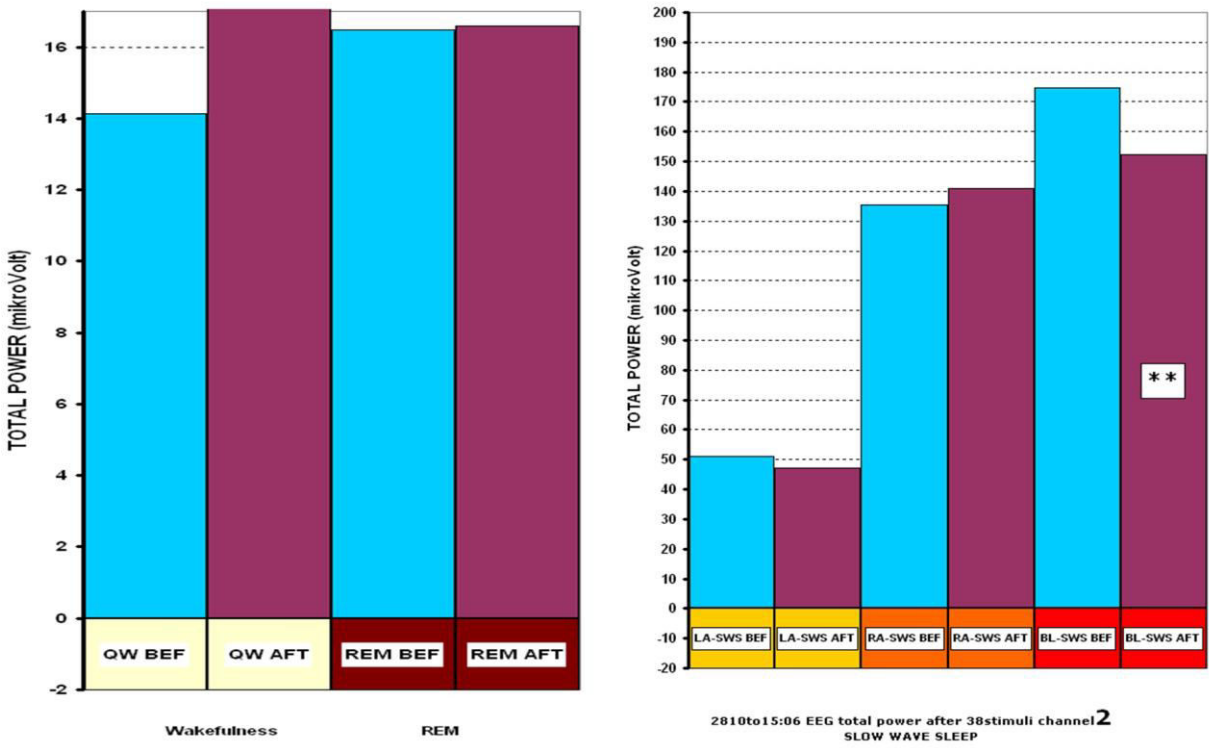



**Figura A.2.48 Expresie cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 2 (Occipital)**

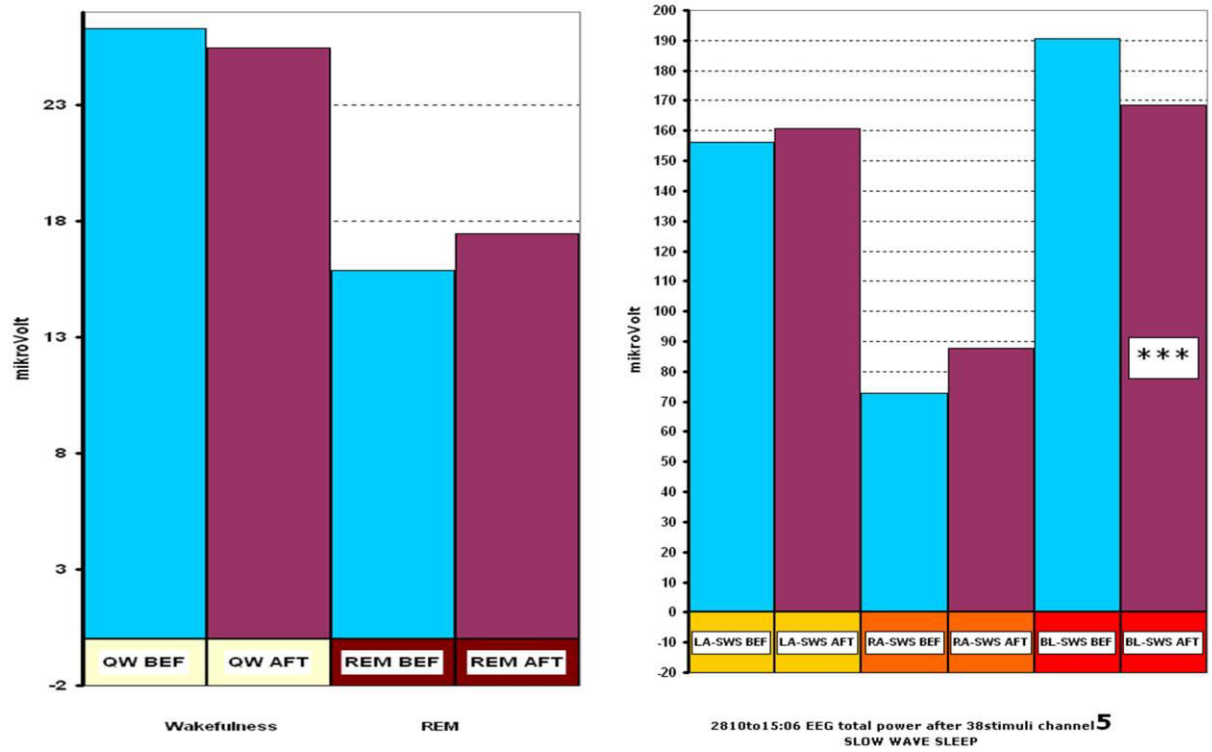



**Figura A.2.49 Expresie cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 5 (Occipital)**

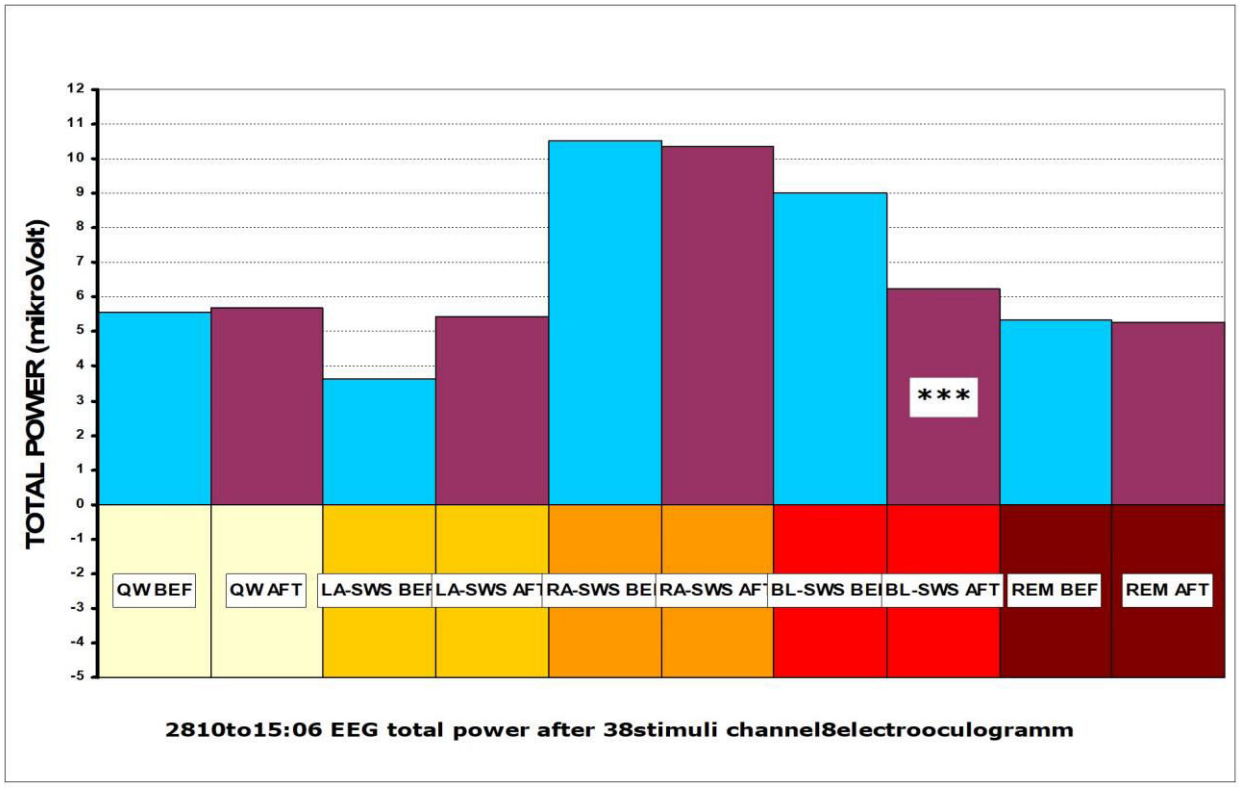



**Figura A.2.50 Expresie cantitativă a desincronizării în EOG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 8 (electrooculograma)**

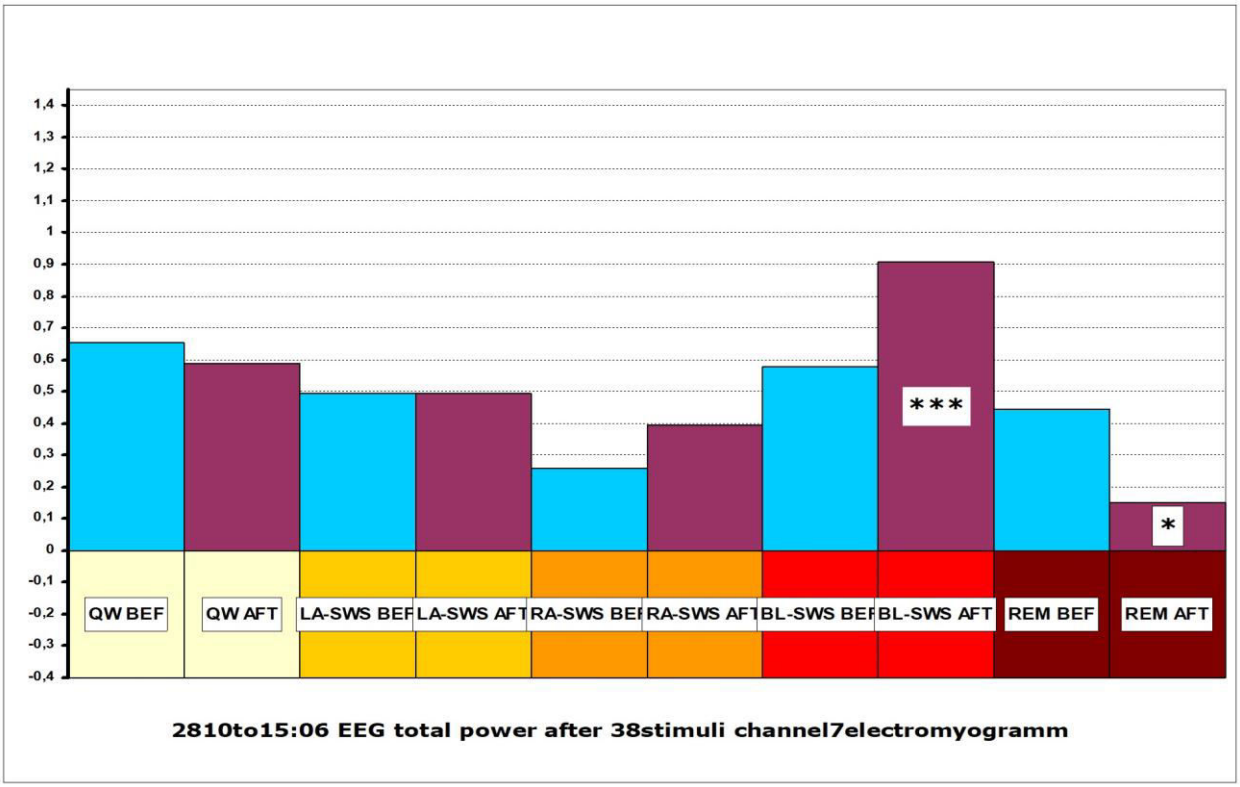



**Figura A.2.51 Expresie cantitativă a sincronizării în EMG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 7 (electromiograma)**

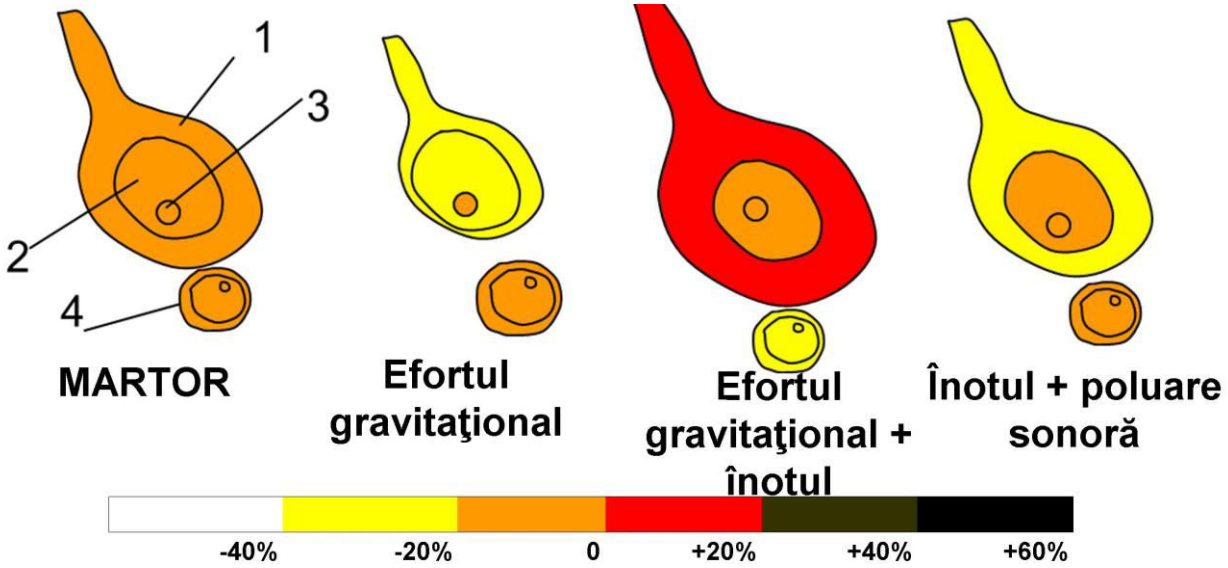



**Figura A.2.52 Modificările cantităţii de acizi nucleici ($Q_{AN}$) în compartimente celulare ale celulelor Purkinje din cortexului cerebelos:** 1 – pericarionul; 2 – carionul; 3 – nucleolul; 4- satelitul neuroglial

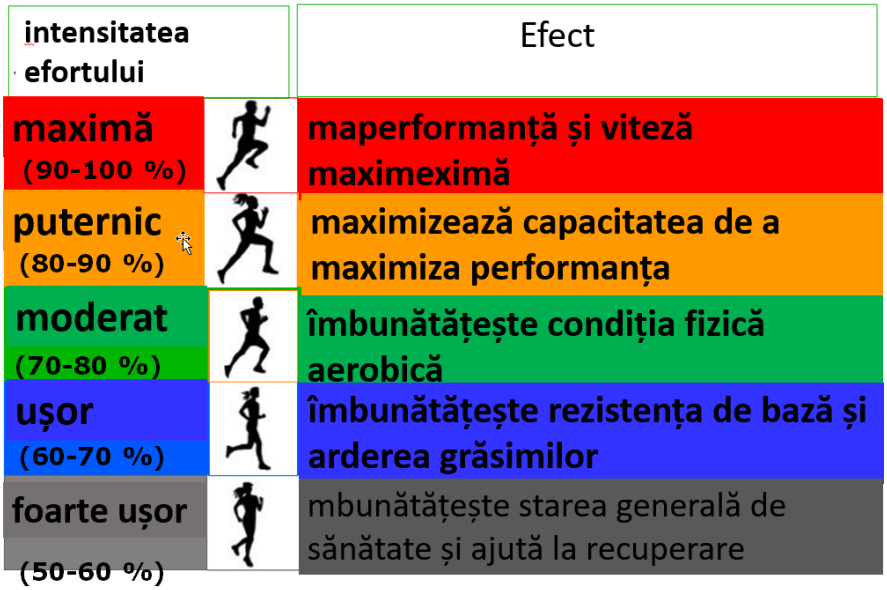



**Figura A.2.53 Adaptogenitatea antrenamentului fizic aerob în funcție de % din consumul maxim de oxigen ($VO_2max$)**

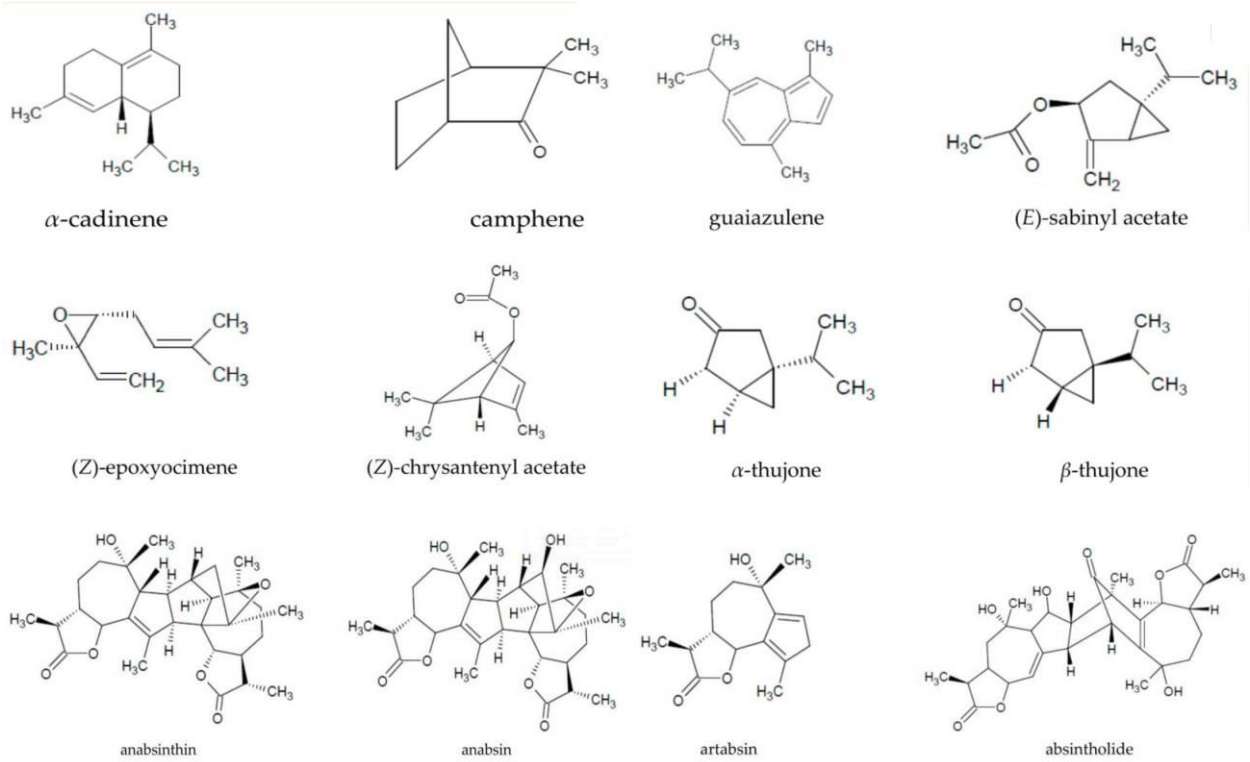



**Figura A.2.54 O gamă largă de componente chimice în biomaterialul din pulbere din frunze de Pelin (*Artemisia absinthium L.*) cu acțiune biologic activă**

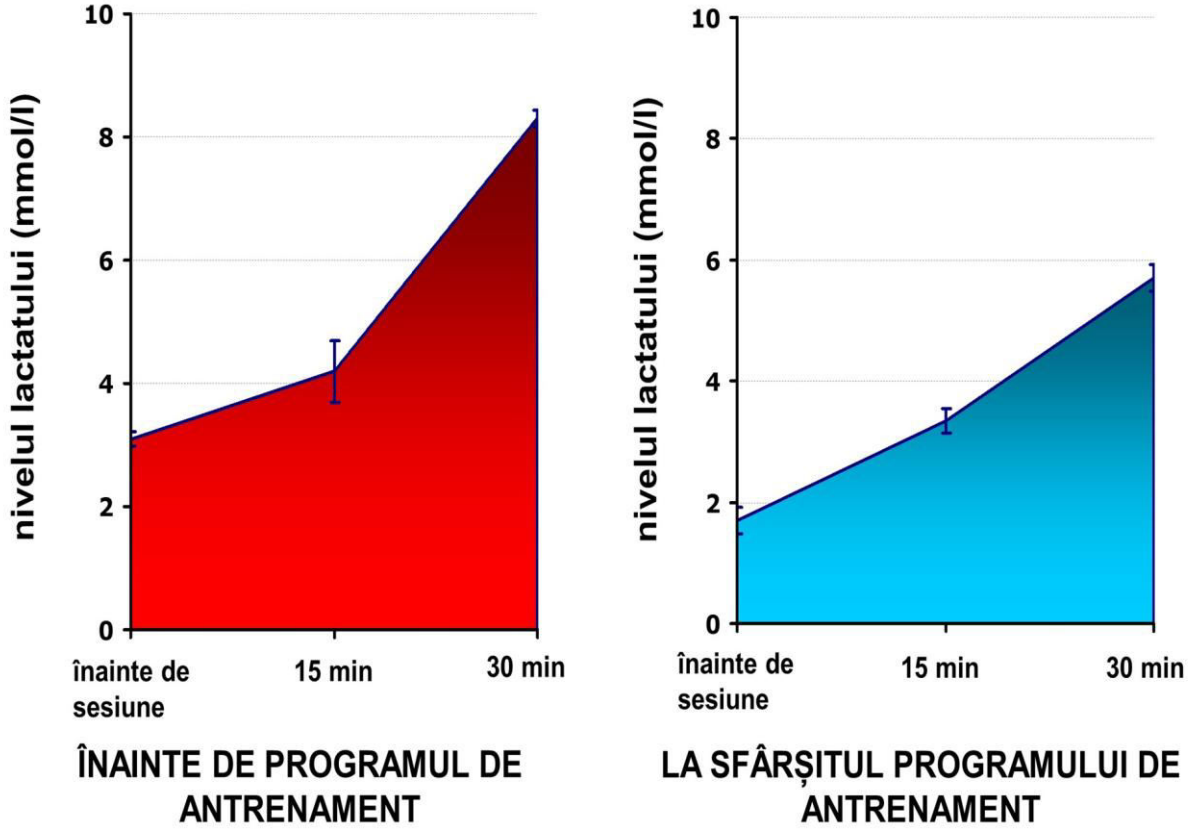



**Figura A.2.55 Creşterea nivelului de lactat înainte şi după programul de antrenament de forță (anaerobic)**

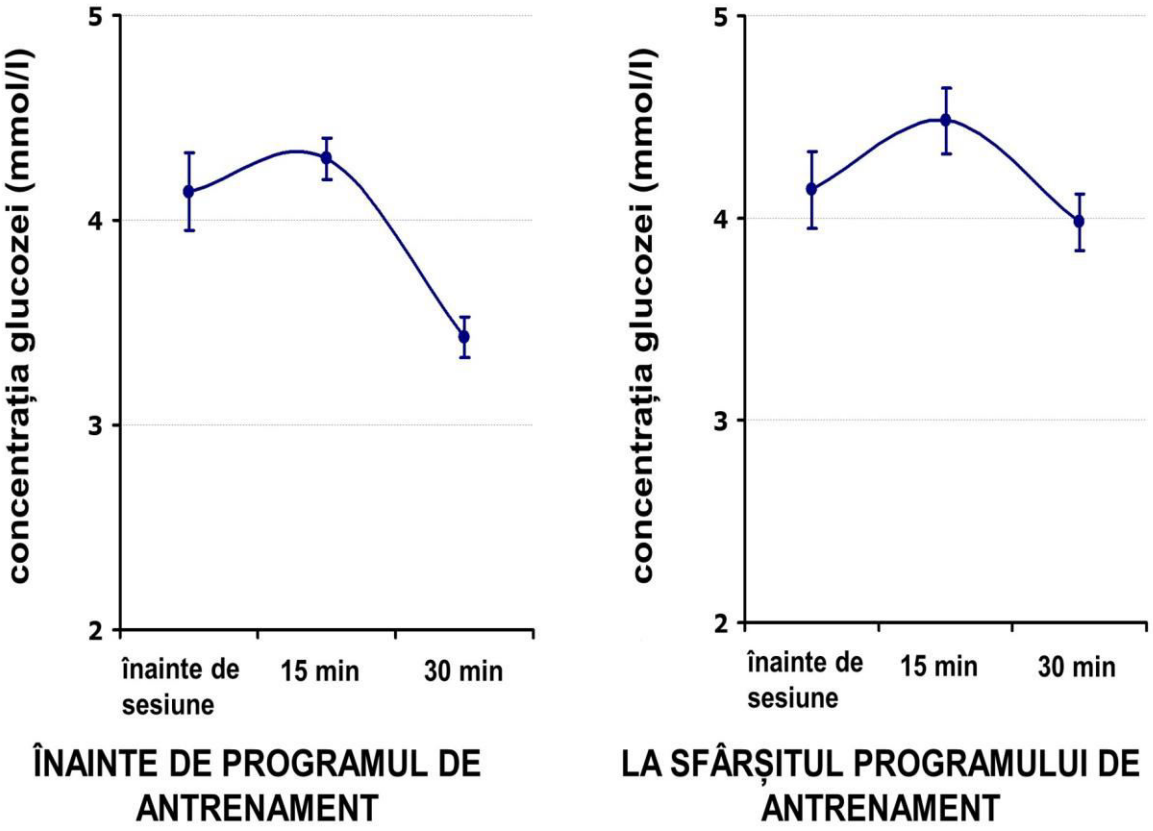



**Figura A.2.56 Tendința la hipoglicemie după o sesiune de antrenament**

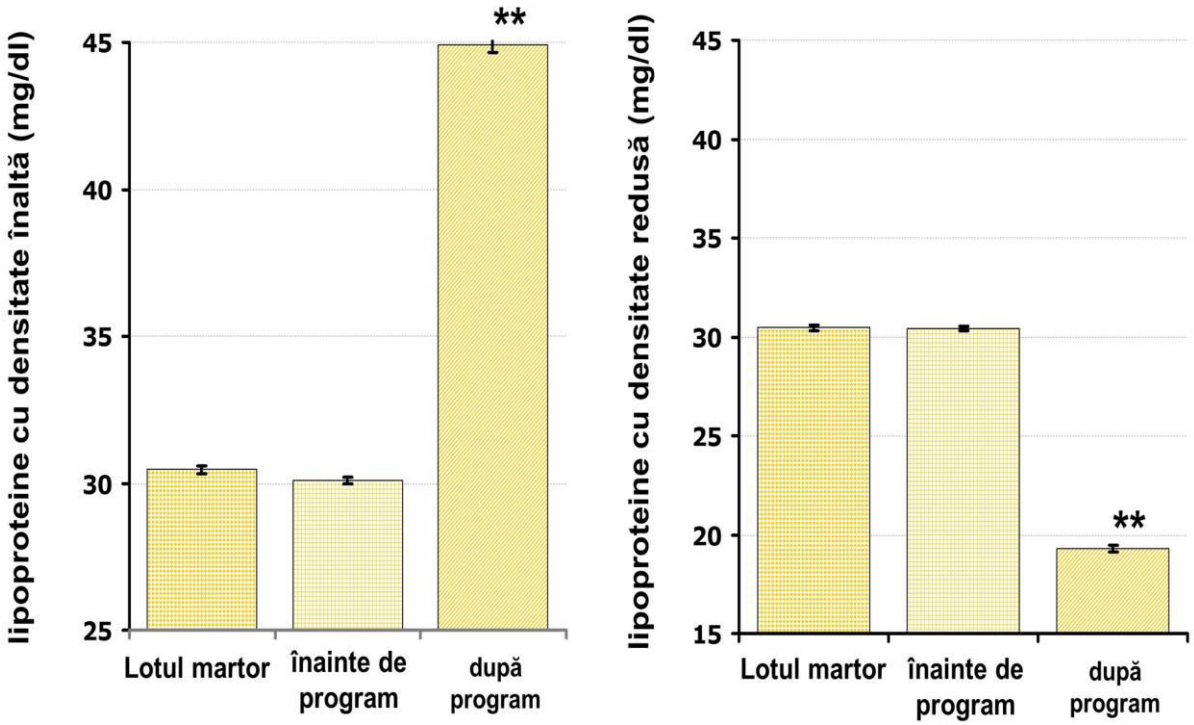



**Figura A.2.57 Efectele unui program de antrenament de forță (anaerobic) asupra indicilor metabolismului lipidic**



**Figura A.2.58 Exemplu de zonă umedă naturală care poate produce o compoziție bogată de compuși organici**

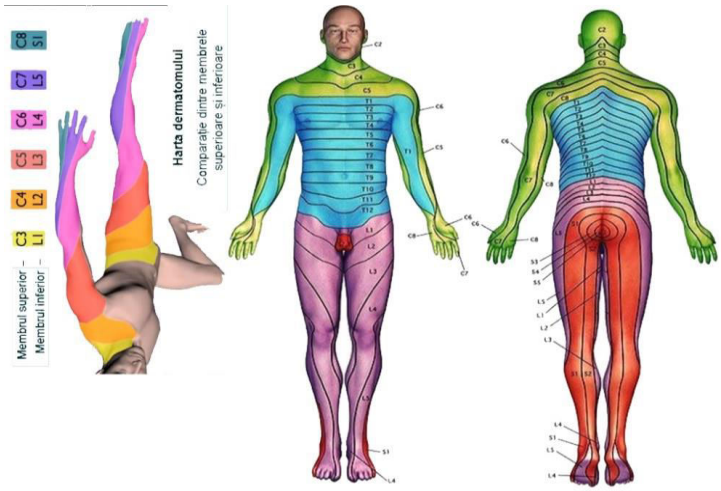



**Figura A.2.59 Harta dermatomilor şi localizarea zonei de inervație senzorială**

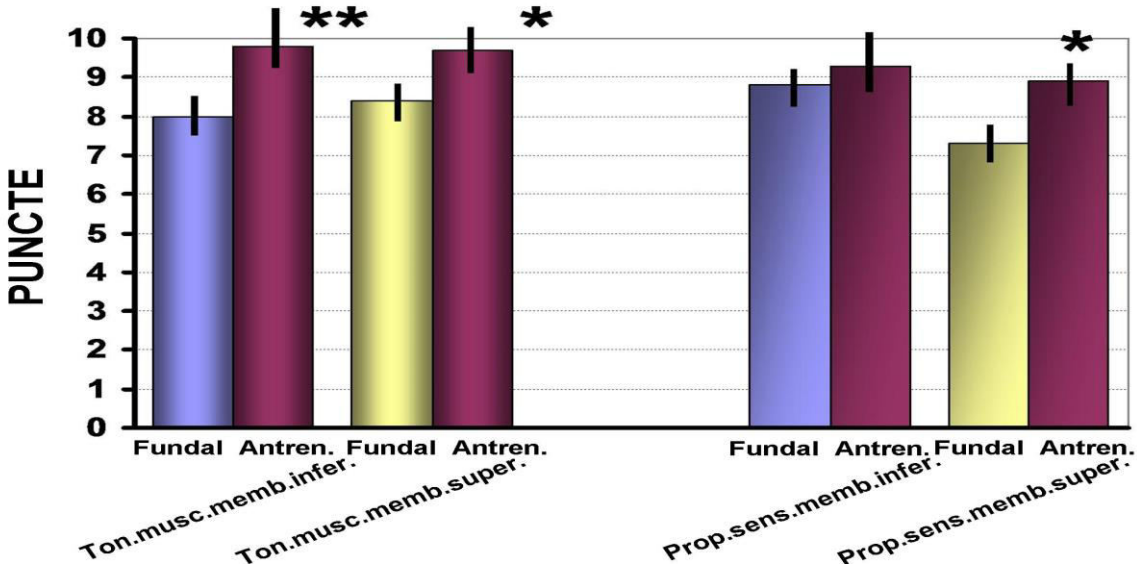



**Figura A.2.60 Intensitatea activității reflexe somatosenzoriale după finalizarea unui program de exerciții proprioceptive**

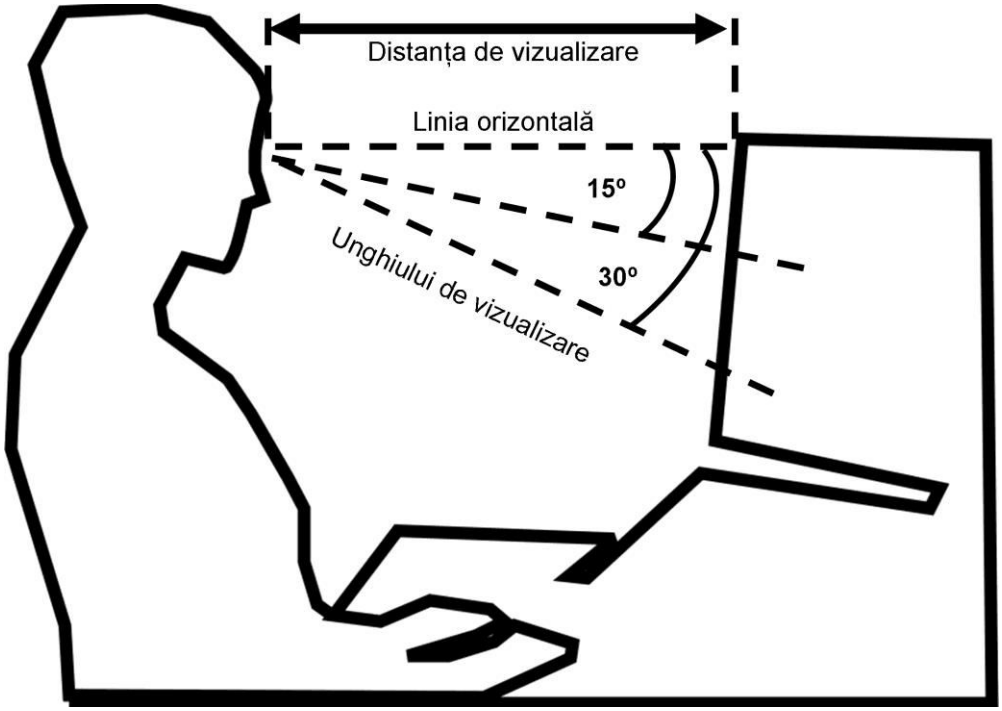



**Figura A.2.61 Poziția operatorului în fața monitorului în timpul lucrului, caracterizată printr-un anumit unghi de vizualizare și distanță de vizualizare**

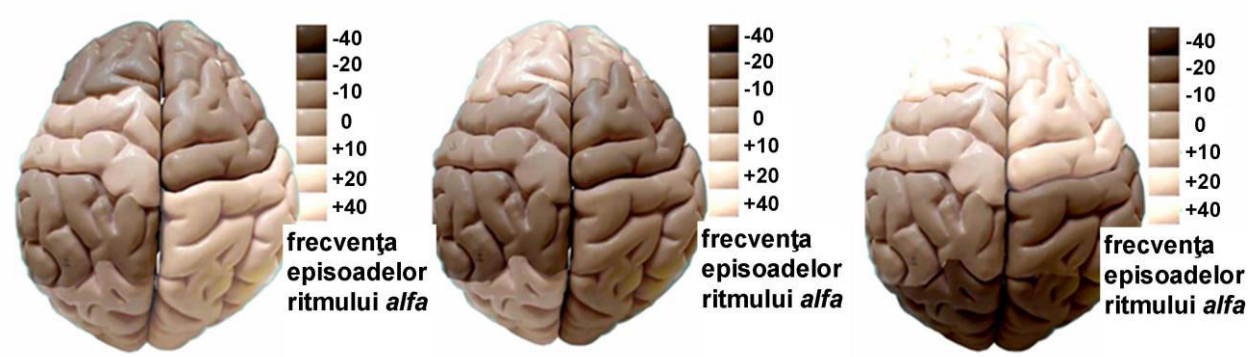



**Figura A.2.62 Deplasarea zonei de predominanță a ritmului alfa către regiunea occipitală:** A – starea de repaus (fotostimulare); B – starea de repaus (fără fotostimulare); C – starea de repaus (fără fotostimulare, cu ochii închişi)

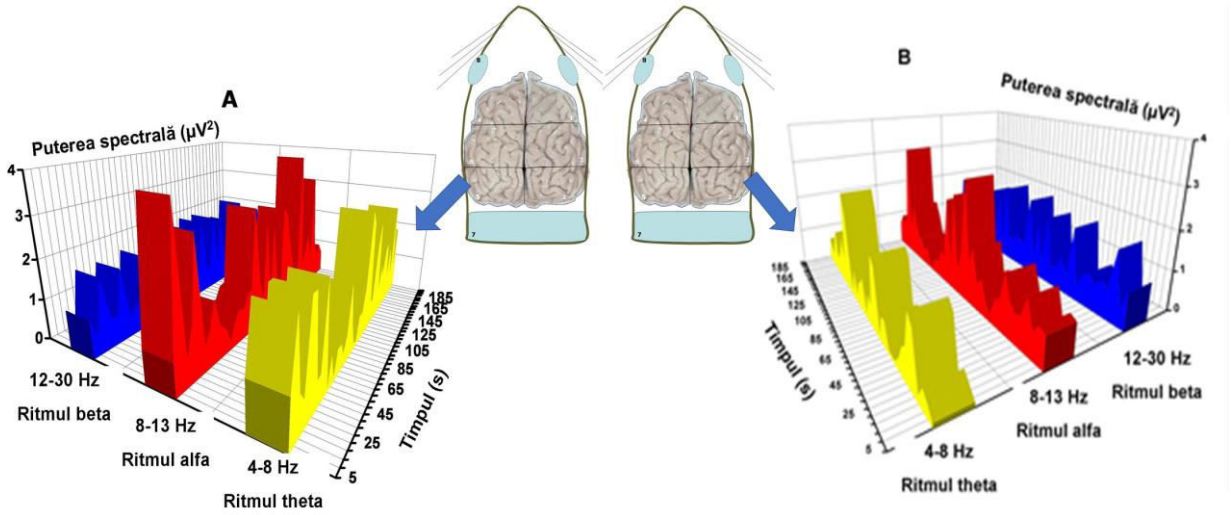



**Figura A.2.63 Revenirea puterii spectrale a ritmului teta și alfa în zonele central-parietale ale emisferei stângă la stimulare senzorială bimodală (visual, sonor)** (A - emisfera stângă; B - emisfera dreaptă)

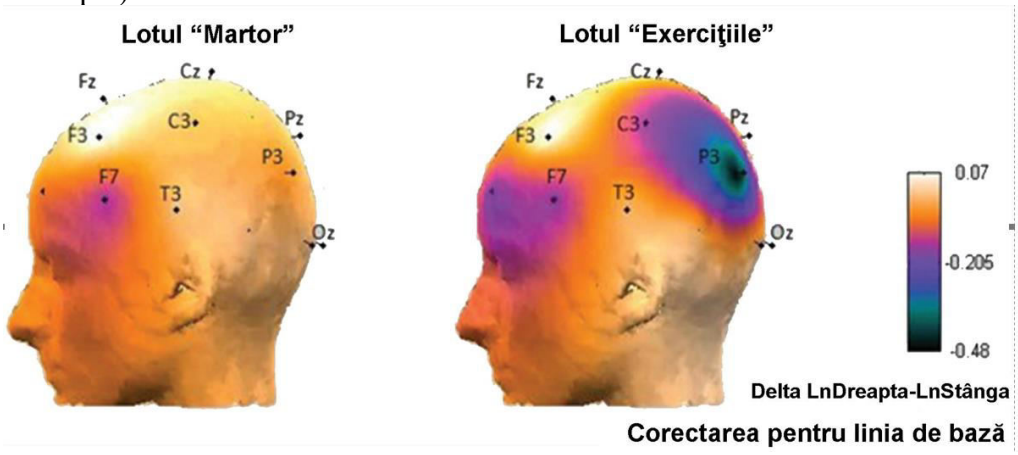



**Figura A.2.64 Indicele de creştere a asimetriei în lobii frontali (F4-F3; F8-F7) și scăderea în regiunile parietale (P4-P3) ale craniului sunt în concordanță cu ameliorarea simptomelor depresive după un efort fizic aerob** [Deslandes A.C.,et al., 2010]

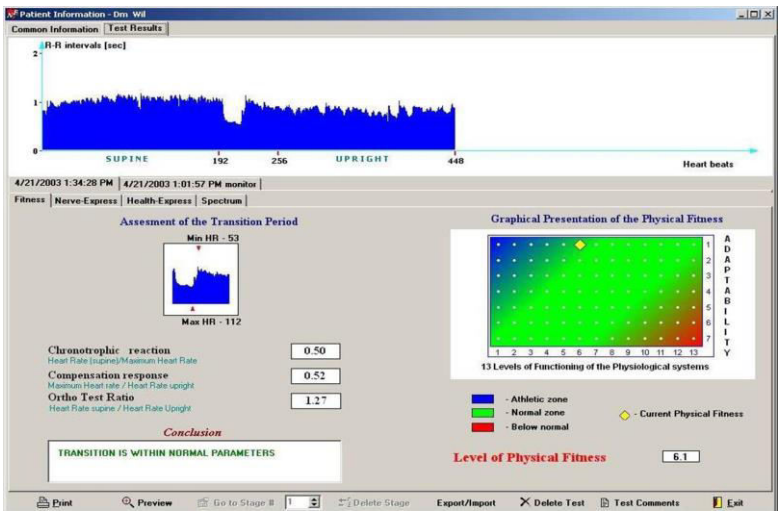



**Figura A.2.65 Un exemplu de analiză spectrală software a variabilității ritmului cardiac (Heart Rate Variability, HRV) și o reprezentare grafică a aptitudinii fizice a unui individ**

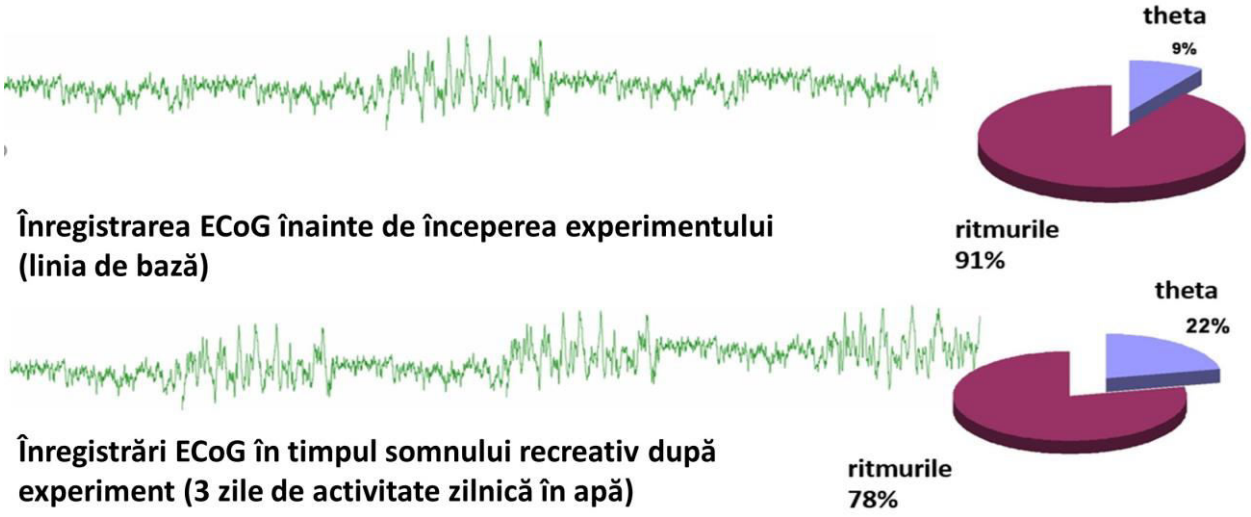



**Figura A.2.66 Sporirea frecvenței relative de apariție a episoadelor de ritm theta în zonele parietale ale neocortexului după experiment (3 zile de activitate în mediu acvatic) (%)**

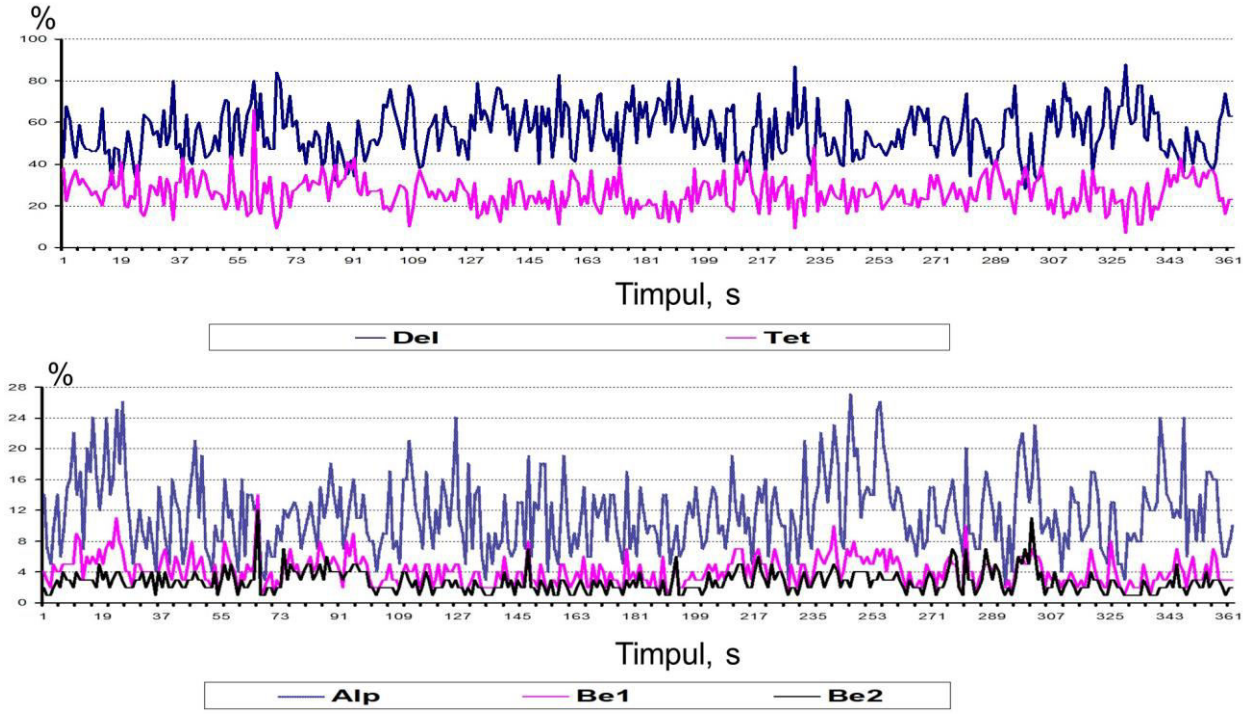



**Figura A.2.67 Dinamica variabilității ratei fiecăruia dintre ritmurile analizate în zonele parietale ale neocortexului după experiment (3 zile de activitate în mediu acvatic) (%)**

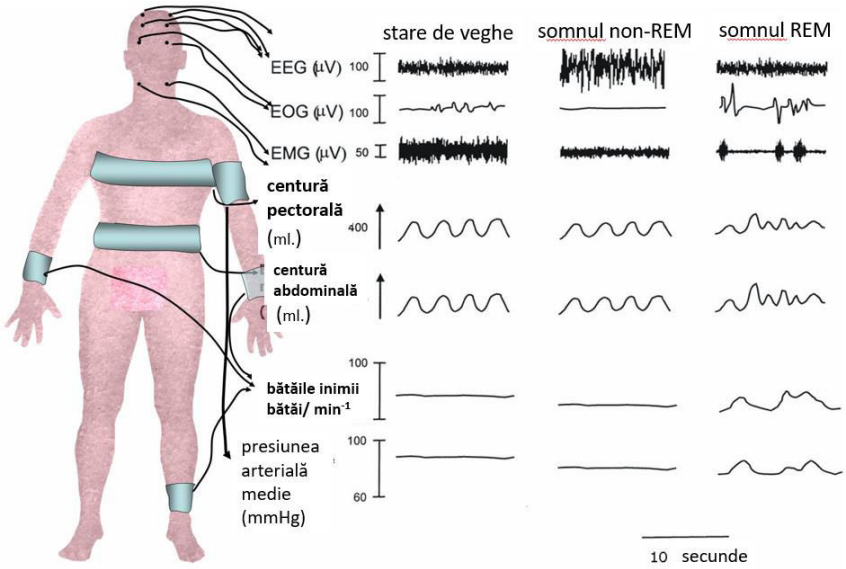



**Figura A.2.68 Reprezentarea schematică a punctelor cheie ale corpului uman și ale sistemelor funcționale care fac obiectul unui screening complet în timpul somnului folosind polisomnografie:** EEG – electroencefalografie (mkV); EOG – electrooculografie (mkV); EMG –electromiografie (mkV); stare de veghe; stare de somnul non-REM – somnul lent (somnul cu unde lente); stare de somnul REM – somnul rapid (somnul cu mișcăre rapidă a ochilor)




**Figura A.2.69 Un dispozitiv portabil îmbunătățit pentru înregistrarea EEG în timp real în timpul activității zilnice (EMOTIV)**

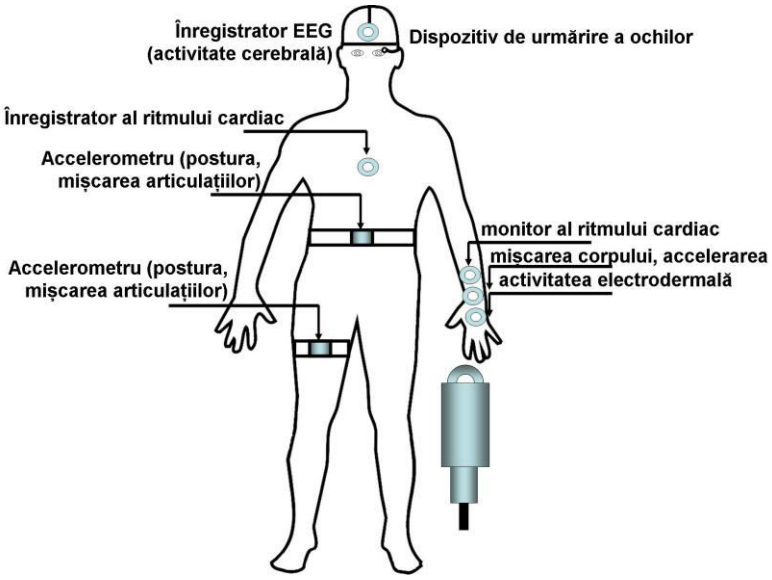



**Figura A.2.70 Posibile locații și utilizarea senzorilor portabili**




**Figura A.2.71 Aparat experimental:** (a) subiect de experiment; (b) cască EEG și cipurile de monitorizare EEG; (c) piulițe și șuruburi; (d) platformă cu scară [Wei B. et al., 2024]

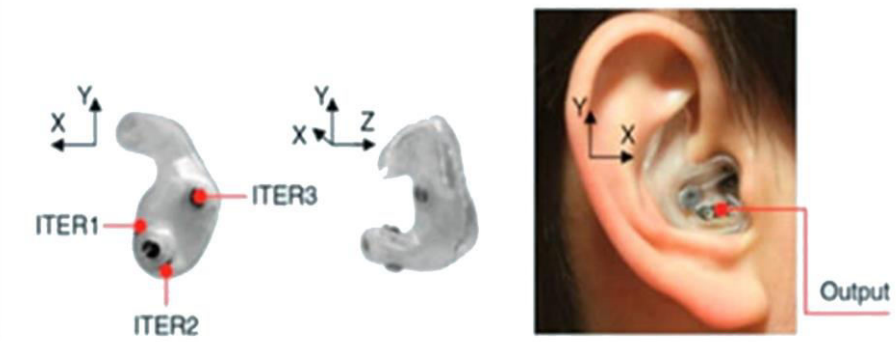



**Figura A.2.72 Primul prototip "EEG in-ear" (dispozitivului auricular)** [Wei B. et al., 2024]

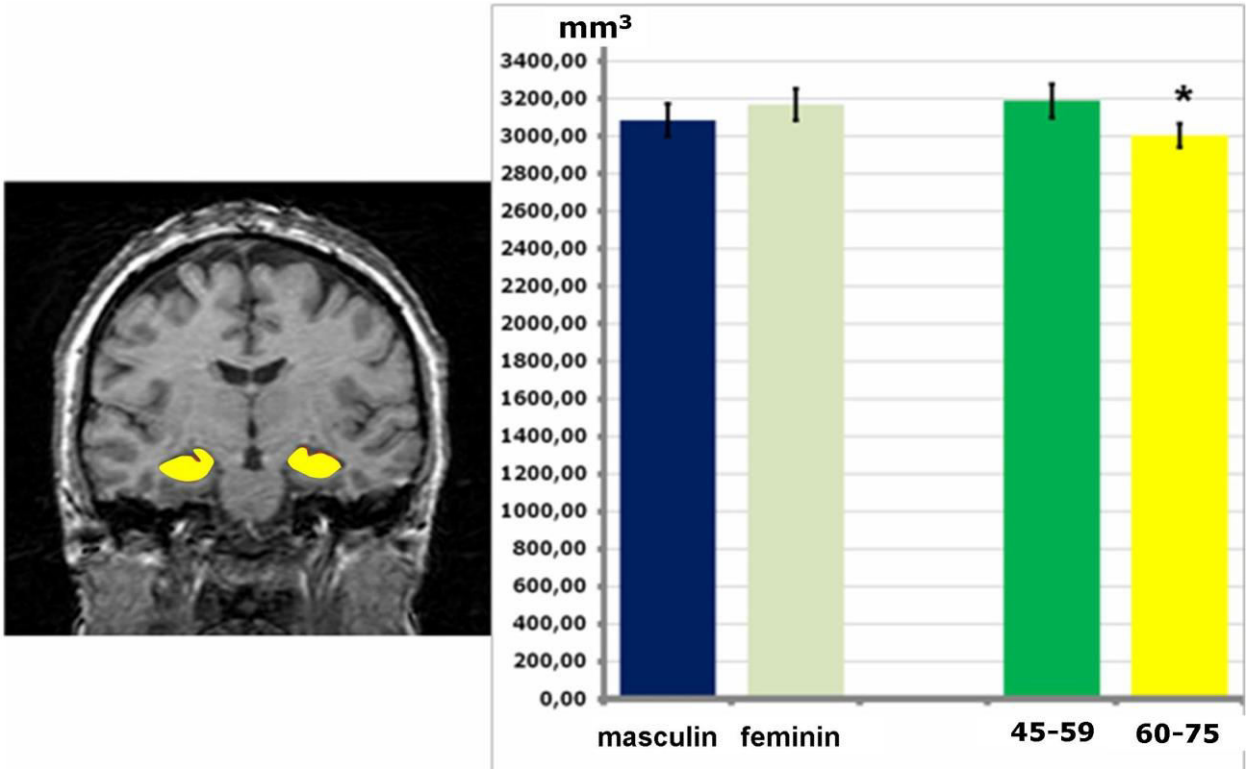



**Figura A.2.73 Volumul hipocampului ($mm^3$) în funcție de sex și vârstă conform rezultatelor conform scanării CT a creierului**

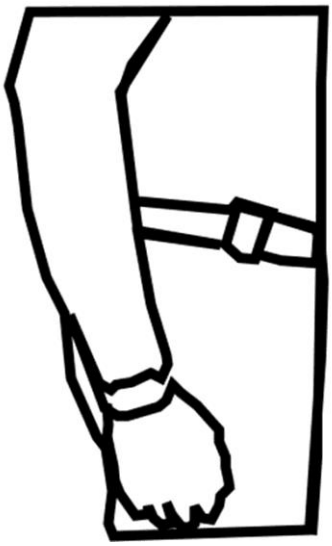


**Figura A.2.74 Locațiile accelerometrului în talie și încheietura mâinii drepte: GT1M și GT3X+** (accelerometrele adiacente și GENEA lipit de GT1M, poziționat deasupra soldul drept; GENEA la încheietura mâinii drepte) [Rowlands A.V., Stiles V.H. Accelerometer counts and raw acceleration output in relation to mechanical loading. Journal of Biomechanics 45 (2012)]



**Figura A.2.75 Aspectul senzorului de vibrații**

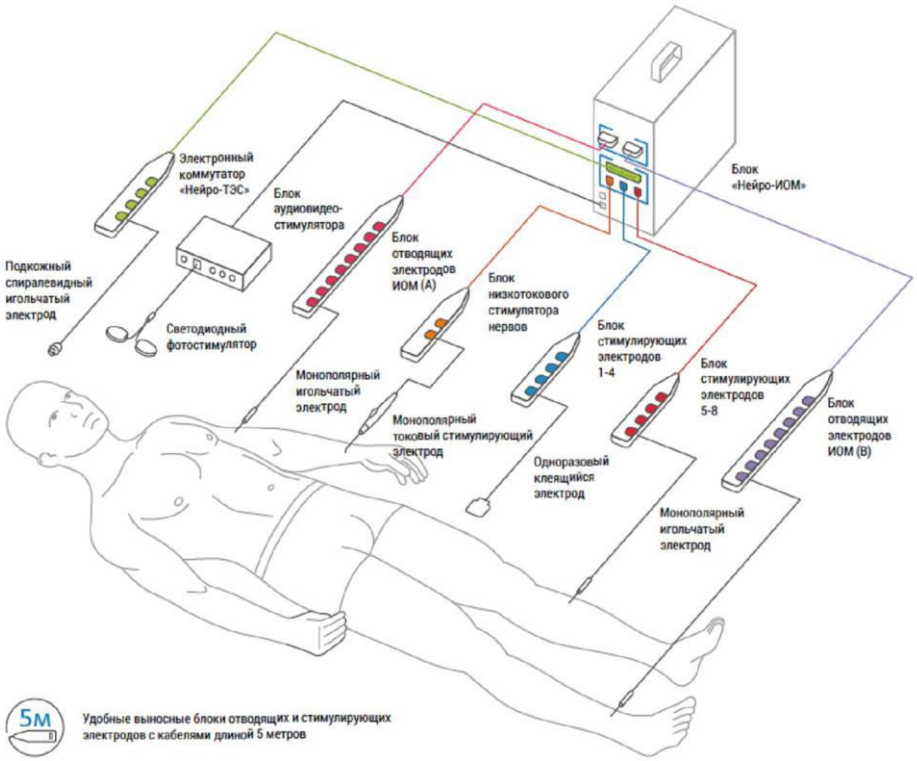



**Figura A.2.76 Schema de înregistrare multicomponentă a parametrilor fiziologici ai aparatului muscular și reglarea sa nervoasă (Unitatea “Neuro-IOM”, Neurosoft, Federaţia Rusă)**

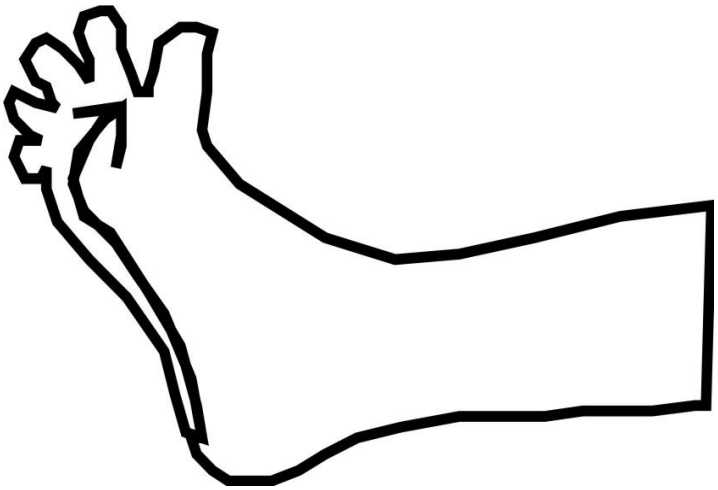


**Figura A.2.77 Reflexul Babinski la un adult (simptomul ventilatorului)**

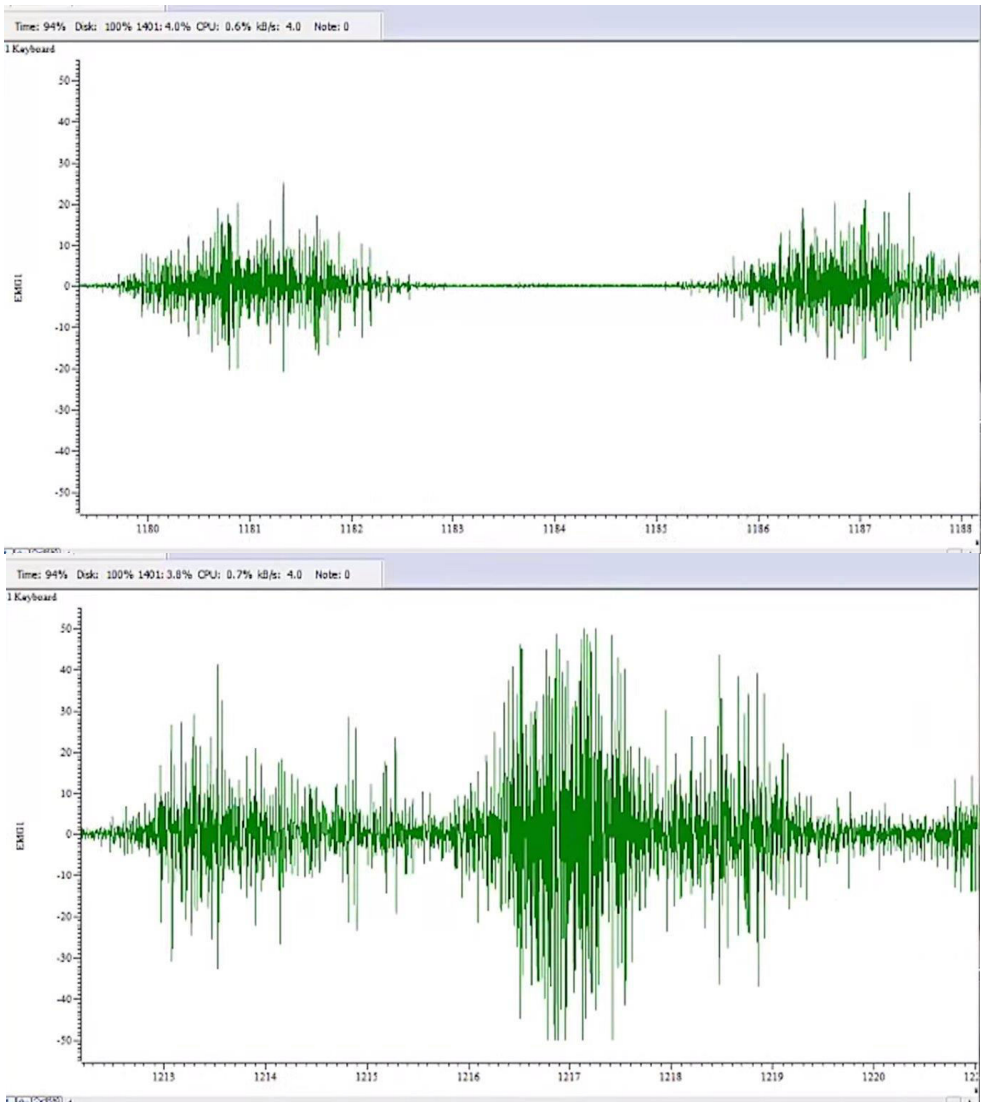



**Figura A.2.78 Dependenţa înregistrărilor EMG de efort fizic intensiv**

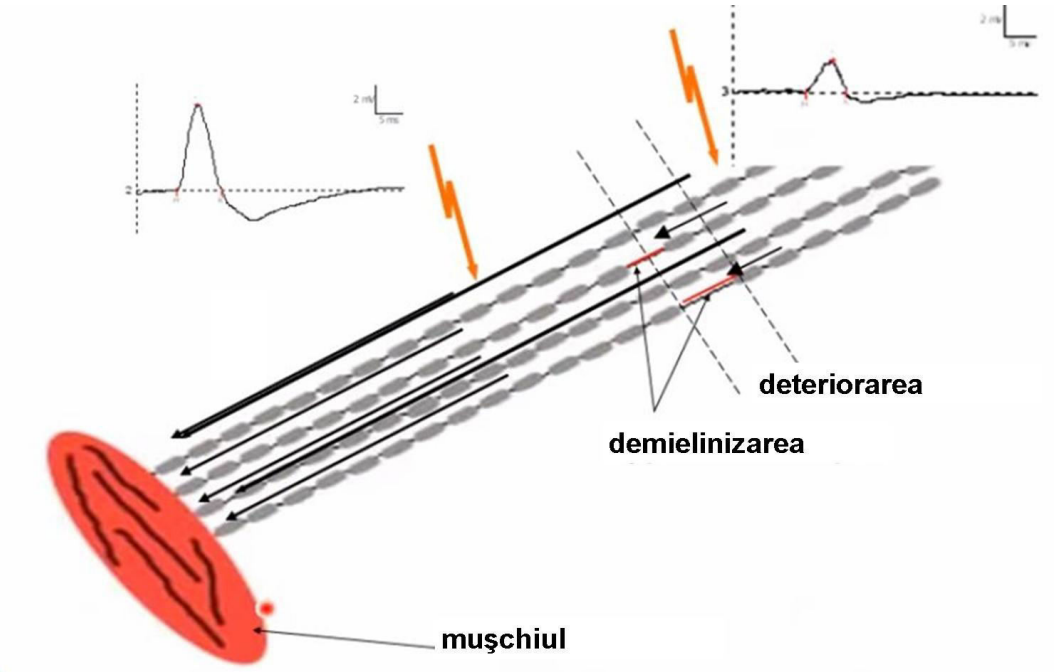



**Figura A.2.79 Diagrama care explică mecanismul de bloc ulnar ca urmare a demielinizării fibrelor nervoase motorii**

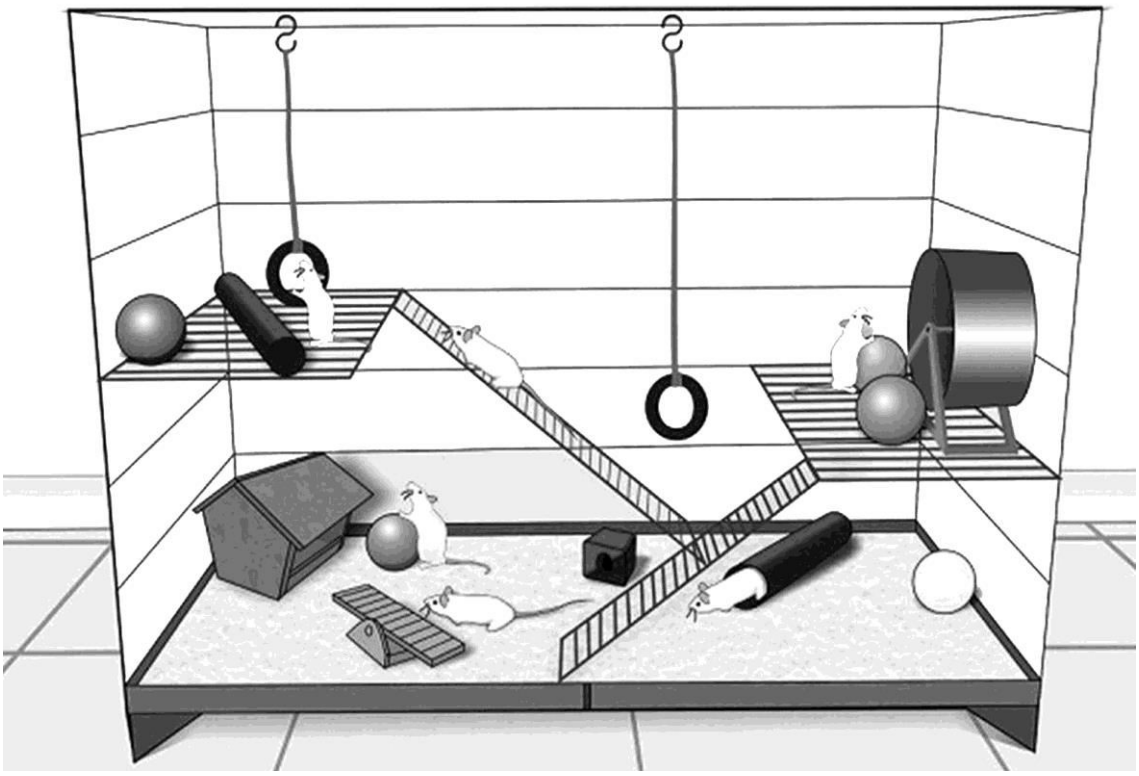


**Figura A.2.80 Schema proiectării „Mediului îmbogățit” pentru a promova o varietate de activități asociate cu dezvoltarea coordonării mișcărilor și orientării în spațiu la animale de laborator (șobolani)**



**Figura A.2.81 Un exemplu ilustrativ de „Mediului îmbogaţit" pentru a promova o varietate de activități asociate cu dezvoltarea coordonării mișcărilor și orientării în spațiu la copii** [Pieter Derycke Hanging and the environment - part 2 - environmental enrichment. 25 sep 2014]

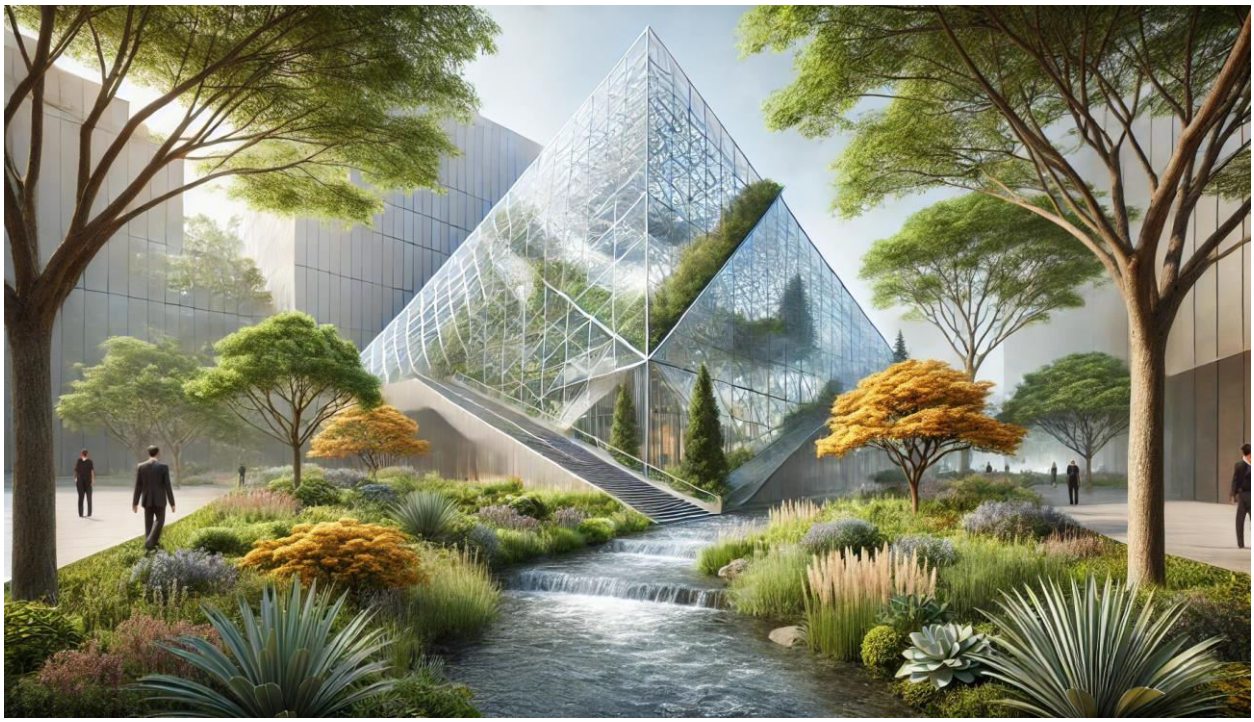


**Figura A.2.82 Vizualizarea conceptului de pătrundere a luminii în interior (realizat cu ajutorul inteligenței artificiale GPT).**



**Figura A.2.83 Soluție conceptuală pentru crearea unui sat într-un peisaj colinar, asigurând autonomie și pătrunderea luminii (realizat cu ajutorul inteligenței artificiale GPT).**



**Figura A.2.84 Soluție conceptuală pentru asigurarea unui spațiu unificat și armonizarea cu mediul înconjurător (realizat cu ajutorul GPT).**

4o

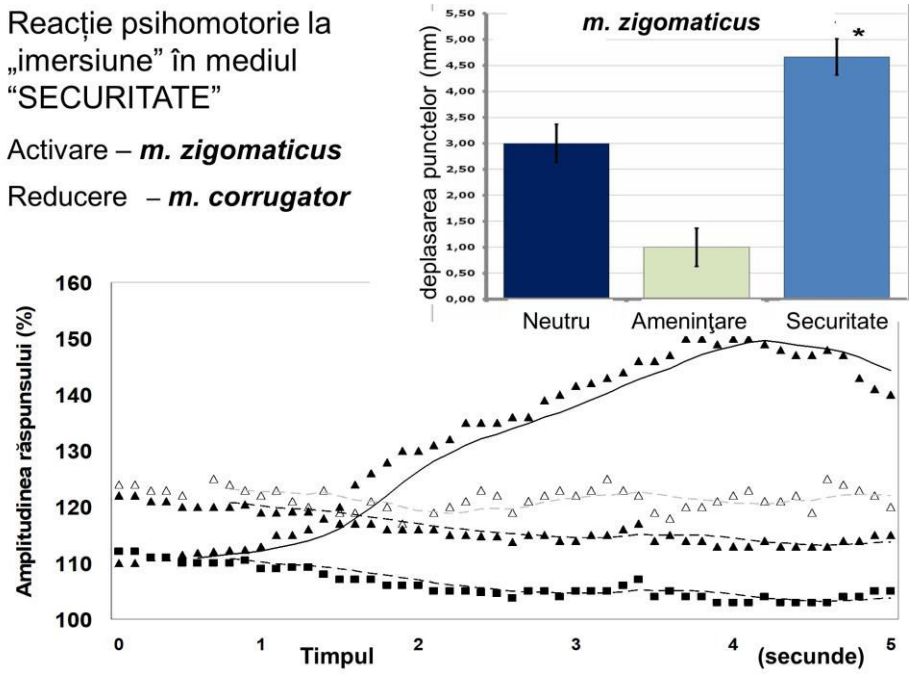



**Figura A.2.85 Reacții psihomotorii evaluate folosind Sistem de codificare pentru acțiuni faciale (*Facial Action Coding System, FACS*) la simularea unui mediu sigur**: - m. zigomaticus; - m. buccinator; - m. orbicularis; - m. corrugator

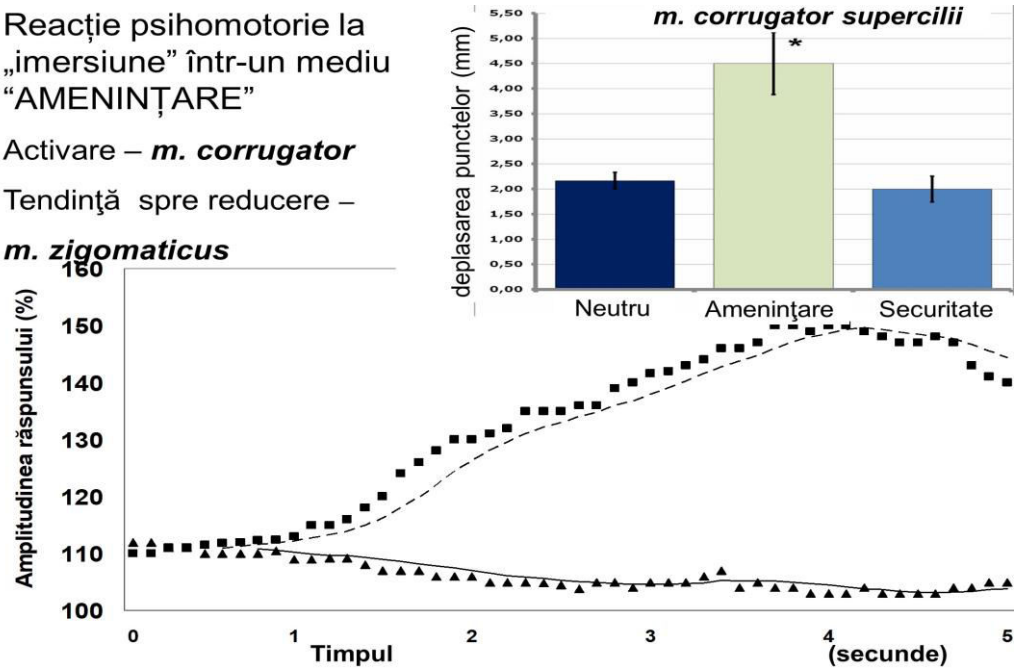



**Figura A.2.86 Reacții psihomotorii evaluate, folosind FACS la simularea unui mediu agresiv:** - m. corrugator; - m. zigomaticus



**Figura A.2.87 Un exemplu de construcție de case-capsule autonome deasupra apei de-a lungul fâșiei de coastă a lacului de acumulare (realizat cu ajutorul GPT)**



**Figura A.2.88 Importanţa amenajării unei zone rustice învecinate cu Centrul de Recreere (realizat cu ajutorul GPT)**



**Figura A.2.89 Un exemplu de creare a unui centru de agrement în zona de coastă a lacului de acumulare al râului (realizat cu ajutorul GPT)**

## Anexa 3. Brevete de invenţie

MD 1655 Z 2023.07.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1655** (13) **Z**
(51) **Int.Cl:** ***A23L 33/00*** (2016.01)
***A61K 36/00*** (2016.01)
***A61P 39/06*** (2016.01)

# (12) BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

**(21) Nr. depozit:** s 2022 0019
**(22) Data depozit:** 2022.03.18

**(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:**
2022.12.31, BOPI nr. 12/2022

**(71) Solicitant:** INSTITUŢIA PUBLICĂ INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ŞI SANOCREATOLOGIE AL MEC, MD
**(72) Inventatori:** BACIU Anatolie, MD; MEREUŢĂ Ion, MD; CARAUŞ Vladimir, MD; FEDAŞ Vasile, MD
**(73) Titular:** INSTITUŢIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

MD 1655 Z 2023.07.31

## (54) Supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă şi adaptogenă

**(57) Rezumat:**

1

Invenţia se referă la industria alimentară şi sanocreatologie, şi anume la un supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă şi adaptogenă.

Suplimentul, conform invenţiei, conţine, în % mas: extract uscat din seminţe de amarant 12, extract uscat din frunze de pelin 10, extract uscat de dihidroquercetină 8, extract uscat din coajă de nuci 9, extract uscat din

2

rădăcină de păpădie 7, extract uscat din seminţe de griffonie 7, extract uscat din rădăcină de răculeţ 11, extract uscat din rădăcină de rodiolă 15, extract uscat din iarbă de busuioc 10, extract uscat din frunze de salvie 6 şi extract uscat din iarbă de rozmarin 5.

Revendicări: 1

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII

# Supliment alimentar biologic active cu activitate antioxidantă și adaptogenă

**Brevet MD 1655**

**BACIU Anatolie, MEREUȚĂ Ion, CARAUȘ Vladimir, FEDAȘ Vasile**

**Institutul de Fiziologie și Sanoceatologie, Republica Moldova**

**Rezumat:**

Invenţia se referă la industria alimentară, sanocreatologie şi medicină, şi anume la un supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă şi adaptogenă. Suplimentul alimentar activ cu activitate antioxidantă și adaptogenă, conform invenţiei, conţine în % mas. extract uscat din semințe de amaranth 12, extract uscat din frunze de pelin 10, extract uscat di dihidroquercetină 8, extract uscat din coajă de nuci 9, extract uscat din rădăcină de păpădie 7, extract uscat din rădăcină de griffonie 7, extract uscat din rădăcină de răculeț 11, extract uscat din rădăcină de rodiola 15, extract uscat din iarbă de busuioc 10, extract uscat din frunze de salvie 6 și extract uscat din iarbă de rozmarin 5. Suplimentul alimentar propus manifestă un efect antioxidant net superior comparativ cu soluția apropiată, inhibă eficient radicalii liberi cu ulterioara lor reducere, poseda activitate adaptogenă.

Suplimentul poate fi recomandat ca un remediu profilactic sau poate fi inclus în componența produselor alimentare funcționale predestinate pentru sporirea potențialului adaptiv și antioxidant al organismului. Componentele suplimentului sunt accesibile și necostisitoare

**Summary:**

The invention relates to the food industry, health care and medicine, namely to a biologically active food supplement with antioxidant and adaptogenic activity.The active food supplement with antioxidant and adaptogenic activity, according to the invention, contains in wt.%: amaranth seed dry extract 12, wormwood leaf dry extract 10, dihydroquercetin dry extract 8, walnut shell dry extract 9, dandelion root dry extract 7, griffonia root dry extract 7, root dry extract of horsetail 11, dry extract of rhodiola root 15, dry extract of basil herb 10, dry extract of sage leaves 6 and dry extract of rosemary herb 5.

The proposed food supplement shows a clearly superior antioxidant effect compared to the nearby solution, effectively inhibits free radicals with their subsequent reduction, possesses adaptogenic activity. The supplement can be recommended as a prophylactic remedy or can be included in the composition of functional food products predestined to increase the body's adaptive and antioxidant potential. The components of the supplement are accessible and inexpensive.

**Domeniul de aplicabilitate:** **Medicină, farmacologie, sanocreatologie și fiziologie, industria alimentară**

**Date de contact: Republica Moldova, Chișinău, str. Academiei 1, MD-2028**

**Phone: (373) 22725155 E-mail: ion.mereuta@usmf.md**

REPUBLICA MOLDOVA

**Agenția de Stat pentru**
**Proprietatea Intelectuală**

# BREVET
## DE INVENȚIE
## DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **1500**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect antihipertensiv**

Titular: **INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE, MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD**

Data depozit: **2020.08.26**

Durata brevetului : **6 ani**

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată

AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ • REPUBLICA MOLDOVA •

**Director General**

REPUBLICA MOLDOVA

**Agenţia de Stat pentru**
**Proprietatea Intelectuală**

# BREVET
## DE INVENŢIE
## DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **1499**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecţia invenţiilor

Titlul: **Compoziţie fitoterapeutică pentru obţinerea infuziei apoase cu efect de reducere a lipoproteinelor cu densitate joasă**

Titular: **INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ŞI SANOCREATOLOGIE, MINISTERUL EDUCAŢIEI, CULTURII ŞI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD**

Data depozit: **2020.08.26**

Durata brevetului : **6 ani**

Descrierea invenţiei, revendicările şi desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenţie de scurtă durată

AGENŢIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ • REPUBLICA MOLDOVA •

**Director General**

CHIŞINĂU

REPUBLICA MOLDOVA

**Agenția de Stat pentru**
**Proprietatea Intelectuală**

# BREVET
## DE INVENȚIE
## DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **1498**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducere a masei corporale**

Titular: **INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE, MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD**

Data depozit: **2020.08.26**

Durata brevetului : **6 ani**

Descrierea invenției, revendicările şi desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată

AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ • REPUBLICA MOLDOVA •

**Director General**

## Anexa 4. Certificate de implementare şi de inovator

INTERVENȚII ACTIVE ÎN ATMOSFERĂ

IAA Secretariat
INTRARE/IEȘIRE 313/01.04.2024

**INTERVENȚII ACTIVE ÎN ATMOSFERĂ S.A.**

**Act de implementare**

Prin prezentul, se confirmă că rezultatele lucrării **„Program de neuroprotecție și neuroreabilitare bazat pe acțiunea multimodală combinată a factorilor de mediu, activitate zilnică individuală și alimentație ecologică”**,(Proiect ANCD, cifrul proiectului 22.00208.7007.08/PD I. Republica Moldova), executate de către **Baciu Anatolie,** doctor în științe biologice, consultant științific Mereuță Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova, au fost implementate în practica și activitatea instituției „Intervenții Active în Atmosferă S.A.”, România.

Director General,
doctor inginer Emil SÎRBU

SOCIETATEA COMERCIALĂ INTERVENȚII ACTIVE IN ATMOSFERA S.A. 4

INTERVENTII ACTIVE IN ATMOSFERA SA
Nr.Reg.Com: J40/26045/1994; Str. Racari nr. 5, bloc CO ,corp 51B, et.2, sect.3, Bucuresti; Cod Fiscal: RO6637100
Tel:004.021.346.65.95, 004.021.346.65.96; 0040.744.384.433 , e-mail: office@iaa.eu ; www.iaa.eu
Cont bancar: RO42BUCU1051304240101RON Banca: Alpha Bank sucursala Libertatii

INTERVENȚII ACTIVE ÎN ATMOSFERĂ

IAA Secretariat
INTRARE/IESIRE 312/01.04.2024

## INTERVENȚII ACTIVE ÎN ATMOSFERĂ S.A.

### Act de implementare

Prin prezentul, se confirmă că rezultatele lucrării **„Program de neuroprotecție și neuroreabilitare bazat pe acțiunea multimodală combinată a factorilor de mediu, activitate zilnică individuală și alimentație ecologică”**, executate de către **Baciu Anatolie,** doctor în științe biologice, consultant științific Mereuță Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova, au fost implementate în practica și activitatea instituției „Intervenții Active în Atmosferă S.A.”, România.

Director General,
doctor inginer Emil SÎRBU

SOCIETATEA COMERCIALA INTERVENTII ACTIVE IN ATMOSFERA S.A. 4

**PROSANFAM SRL**
Cod fiscal 1011606002814
Str. Dragoş Vodă, 12, or. Orhei, Republica Moldova
Tel. +373(235)31113
prosanfam@gmail.com

## ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ŞTIINŢIFICE

Prin prezentul act CM Prosanfam confirmă implementarea rezultatelor investigaţiilor ştiinţifice şi a recomandărilor practice la tema **„Metodă de modulare şi coordonare a sistemelor monoaminergice centrale"** realizată de doctorul în ştiinţe biologice, postdoctorand al Institutului de Fiziologie şi Sanocreatologie al USM, **Anatolie Baciu**. Rezultatele studiului efectuat, postulatele teoretice, elaborările inovaţionale şi recomandările sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialişti.

Director CM Prosanfam
Dr.şt.med. Rotaru Ghenadie

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA

Academia de Studii Economice din Moldova

Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

# CERTIFICAT de INOVATOR

## Pentru inovația cu titlul

**Impactul economico-social al programului neuroprotecție și neuroreabilitare bazat pe acțiunea multimodală combinată a factorilor de mediu, activitate zilnică individuală și alimentație ecologică**
**Proiectul 22.00208.7007.08/PDII**

Inovația a fost înregistrată la data de 12.03.2024
la Academia de Studii Economice din Moldova

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Baciu Anatolie**

Rector ASEM,
dr. hab., prof. univ.,
membru corespondent al AȘM
**Alexandru STRATAN**

Directorul Centrului
Dr. conf. univ.
**Lilia ȘARGU**

L.Ș.

**Nr.130**

Data eliberării:
18.03.2024

Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie — Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

# CERTIFICAT de INOVATOR

**№ 12**

**Pentru inovația cu titlul**

**Metodă de modulare și coordonare a sistemelor monoaminergice centrale**

**Inovația a fost înregistrată la data de 26.12.22**
**la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

**Se recunoaște calitatea de autor(i)**

**Baciu Anatolie**

**Director, doctor habilitat în științe medicale,**
**profesor universitar Ion Mereuța**

L.Ș.

**Data eliberării:**
**28 decembrie 2022**

Republica Moldova

ASMM
Academia de Ştiinţe Medicale
din Republica Moldova
MJ nr. 1088 din 20.06.17

Centrul de Inovare
şi Transfer Tehnologic
"TOPMEDTEHNOLOGY"

# CERTIFICAT
## DE INOVATOR

Pentru inovaţia cu titlul

**Program integral de neuroprotecție și neuroreabilitare**

Inovaţia a fost înregistrată la data de **06.06.2022**
în Academia de Ştiinţe Medicale

Se recunoaşte calitatea de autori

**Baciu Anatolie**

Preşedinte al AŞMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Gheorghe ŢÎBÎRNĂ

Directorul Centrului AŞMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Ion MEREUŢĂ

L. Ş.

Nr. 10

Data eliberării
**07.06.2022**

## Anexa 5. Diplome şi premii

EACCME

European Accreditation Council for Continuing Medical Education

ARB-SRMFRB Nr. 034 / 06.09.2023

# Certificate

**Romanian National Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology**

Timisoara, Romania, 01/09/2023-05/09/2023

has been accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME®) for a maximum of **40** European CME credits (ECMEC®s).

Each medical specialist should claim only those credits that he/she actually spent in the educational activity.

The EACCME® is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS), www.uems.eu. Through an agreement between the European Union of Medical Specialists and the American Medical Association, physicians may convert EACCME® credits to an equivalent number of AMA PRA Category 1 Credits™. Information on the process to convert EACCME® credits to AMA credits can be found at www.ama-assn.org/education/earn-credit-participation-international-activities.

Live educational activities occurring outside of Canada, recognised by the UEMS-EACCME® for ECMEC® credits are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1) as defined by the Maintenance of Certification Program of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

Biolog, biochimist, cercetator **Anatolie BACIU**

has been awarded **[40]** European CME Credits (ECMEC®s)
for his/her attendance at this event

**UNIVERSITY OF CALIFORNIA, LOS ANGELES** **UCLA**

BERKELEY • DAVIS • IRVINE • LOS ANGELES • RIVERSIDE • SAN DIEGO • SAN FRANCISCO

SANTA BARBARA • SANTA CRUZ

OLEG LYAMIN, Ph.D.
Research Neurophysiologist
PHONE (818) 891-7711 ext. 7380
FAX (818) 895-9575
E-MAIL Olyamin@ucla.edu

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY
UCLA SCHOOL OF MEDICINE
NEUROBIOLOGY RESEARCH 151A3
SEPULVEDA VA MEDICAL CENTER
NORTH HILLS, CA 91343

August 6, 2006

This is to confirm that Mr. Anatolie BACIU, Doctor of Sciences in Biology, Professor Assistant, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Natural and Geographic Sciences, Taras Shevchencko Transdniestrian State University was trained at The Marine Biological Station of A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences in October-November 2005 and in July –August 2006 (a total is 3 months). During his stay and training at the Utrish Marine Station he participated in studies of sleep in marine mammals (dolphins and seals) conducted in the framework of join studies of The Sleep Research Center UCLA, CA, USA and Research Unit of The Utrish Dolphinarium, Russia. Those studies included electrophysiological (polysomnography), neurochemical (microdialysis combined with high performance liquid chromatography) and surgical (chronic electrode implantation) methods. Personal scientific interest of Anatolie Baciu was concentrated on the determination of arousal threshold during different sleep-wake cycle stages.

Oleg Lyamin



**Congresul Național de Medicină Fizică, de Recuperare și Balneologie**

*Se acordă*

***MENȚIUNE***

***Autori**: Anatolie Baciu, Ion Mereuță, Liudmila Listopadova, Vasile Fedaș, Constantin Ionescu-Tîrgoviște, Simona Carniciu*

***Lucrarea**: Hippocampal theta rhythm in recovery rem sleep after experimental modeling of extreme working*

**Congresul Național de Medicină Fizică, de Recuperare și Balneologie cu participare internațională**

organizat de **Societatea Română de Medicină Fizică, Recuperare și Balneoclimatologie (SRMFRB) și Asociația Română de Balneologie (ARB)**

**Timișoara, 01 – 05 Septembrie 2023**

Director al Programului de creditare cu puncte EMC de la UEMS:
Prof. dr. Gelu Onose

Președinte al Congresului
Președinte al SRMFRB
Conf. dr. Corneliu Dan Blendea

Președinte al ARB
Conf. Dr., CSII, Biol. pr. Constantin Munteanu

Diploma SERIA ARB-SRMFRB sp M Nr. 7 / 05.09.2023











# Congresul Național de Medicină Fizică, de Recuperare și Balneologie

*Se acordă*

***PREMIUL III***

*Autori: Anatolie Baciu, Vasile Fedaș, Ion Mereuță, Constantin Ionescu-Tîrgoviște, Simona Carniciu, Liudmila Listopadova*

*Lucrarea: ENVIRONMENTAL AND LIFESTYLE FACTORS IN NEUROMODULATION OF CENTRAL MONOAMINERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEMS*

**Congresul Național de Medicină Fizică, de Recuperare și Balneologie cu participare internațională**

organizat de **Societatea Română de Medicină Fizică, Recuperare și Balneoclimatologie (SRMFRB) și Asociația Română de Balneologie (ARB)**

**Slănic Moldova / Techirghiol, 03 – 10 Septembrie 2022**

**Președinte de Onoare al Congresului**
**Președinte de Onoare al SRMFRB**
**Prof. dr. Gelu Onose**

**Președinte al Congresului**
**Președinte al SRMFRB**
**Conf. dr. Corneliu Dan Blendea**

**Președinte al ARB**
**Șef Lucrări, CSIII,dr., Biol. pr. Constantin Munteanu**

**Diploma SERIA ARB-SRMFRB sp Nr.001 / 05.09.2022**



# DIPLOMĂ
## DE EXCELENȚĂ

## Al 13-lea Congres Anual al Asociației Medicale Române

*București, 18 - 20 Aprilie, 2019*

*Se acordă PREMIUL pentru Posterul:*

**Promoting of hypoxia tolerance of the motor respiratory centre and sensorimotor cortex during repetitive underwater diving by the adaptation to hypobaric hypoxia**

*Anatolie Baciu, Vasile Fedaș, Simona Carniciu*

*Acad. Constantin* ***IONESCU-TÎRGOVIȘTE***
*Președinte*

*Data eliberării: 19.04.2019*

SALONUL INTERNAŢIONAL AL CERCETĂRII ŞTIINŢIFICE, INOVĂRII ŞI INVENTICII

# PRO INVENT

EDIŢIA XIX, 20-22 OCTOMBRIE 2021
CLUJ-NAPOCA

# DIPLOMA

## DE EXCELENŢĂ
## ŞI MEDALIA DE AUR

Se acordă **Fedaş Vasile, Mereuţă Ion, Carauş Vladimir, Baciu Anatol**

De la **Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie Ministerul Educaţiei şi Cercetării al Republicii Moldova**

Pentru **COMPOZIŢIE FITOTERAPEUTICĂ PENTRU OBŢINEREA INFUZIEI APOASE CU EFECT ANTIHIPERTENSIV**

PREŞEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE ŢOPA
Rector al Universităţii Tehnice din Cluj-Napoca

PREŞEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

EURO INVENT
13 EDITION
EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION
2021 ONLINE
IAŞI - ROMÂNIA

MINISTERUL CERCETĂRII, INOVĂRII ŞI DIGITALIZĂRII

# DIPLOMA

OF **GOLD MEDAL** is awarded to:

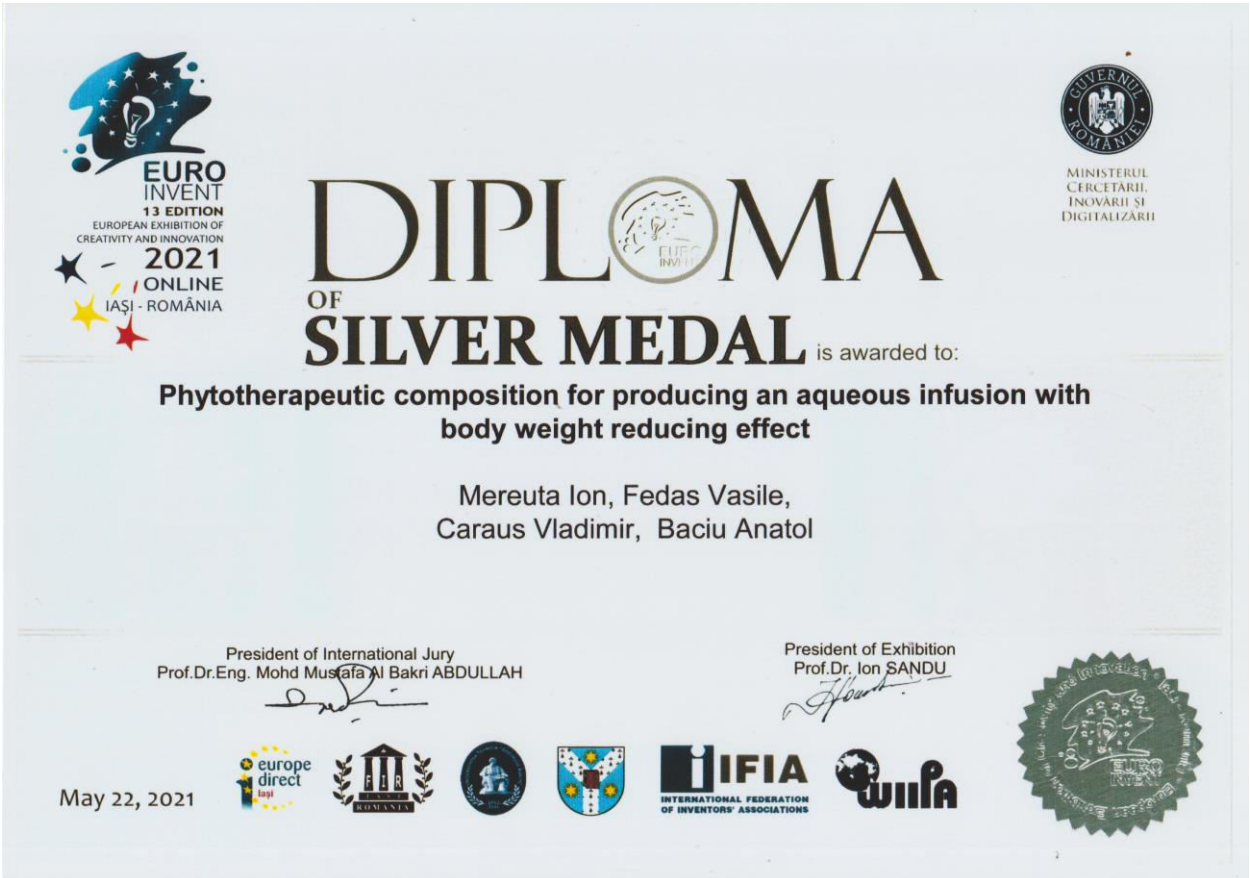
**Phytotherapeutic composition for producing an aqueous infusion with low density lipoprotein reducing effect**

Caraus Vladimir, Fedas Vasile,
Mereuta Ion, Baciu Anatol

President of International Jury
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
Prof.Dr. Ion SANDU

May 22, 2021


EURO INVENT
13 EDITION
EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION
2021
ONLINE
IAȘI - ROMÂNIA
MINISTERUL CERCETĂRII, INOVĂRII ȘI DIGITALIZĂRII
DIPLOMA
OF
SILVER MEDAL is awarded to:
Phytotherapeutic composition for producing an aqueous infusion with body weight reducing effect
Mereuta Ion, Fedas Vasile,
Caraus Vladimir, Baciu Anatol
President of International Jury
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH
President of Exhibition
Prof.Dr. Ion SANDU
May 22, 2021
IFIA
INTERNATIONAL FEDERATION OF INVENTORS' ASSOCIATIONS
WIIPA


EURO INVENT
EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION
EXPOZIȚIA EUROPEANĂ A CREATIVITĂȚII ȘI INOVĂRII
DIPLOMA
of
EXCELLENCE
is awarded to
IAȘI - ROMÂNIA
Phytotherapeutic composition for producing an aqueous infusion with antihypertensive effect
Fedas Vasile, Mereuta Ion, Caraus Vladimir, Baciu Anatol
President of International Jury
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH
President of Exhibition
Prof.Dr. Ion SANDU
IFIA
INTERNATIONAL FEDERATION OF INVENTORS' ASSOCIATIONS
EUROINVENT 2021
WIIPA
May 20, 2021



# Diploma of EXCELLENCE

**INTERNATIONAL EXHIBITION OF INNOVATION AND TECHNOLOGY TRANSFER**

**EXCELLENT IDEA -2022, 1-st edition**

**Is awwarded to BACIU Anatolie, MEREUŢĂ Ion, CARAUŞ Vladimir, FEDAŞ Vasile**

**For inovation Biologically active food supplement with antioxidant and adaptogenic activity**

**President of Jury**
**Profesor doctor ISTUDOR Nicolae**

**President of Organization Commite**
**Correspondent Member of ASM, Habilitation in economics, Professor STRATAN Alexandru**

**CHISINAU – REPUBLIC OF MOLDOVA**

**23 SEPTEMBER 2022**



# Diploma of EXCELLENCE

**INTERNATIONAL EXHIBITION OF INNOVATION AND TECHNOLOGY TRANSFER**

**EXCELLENT IDEA -2022, 1-st edition**

**Is awwarded to MEREUŢĂ Ion, CARAUŞ Vladimir, FEDAŞ Vasile, BACIU Anatolie**

**For inovation Phytotherapeutic compositions for obtaining aqueous infusions**

**President of Jury**
**Profesor doctor ISTUDOR Nicolae**

**President of Organization Commite**
**Correspondent Member of ASM, Habilitation in economics, Professor STRATAN Alexandru**

**CHISINAU – REPUBLIC OF MOLDOVA**

**23 SEPTEMBER 2022**


"GHEORGHE ASACHI"
TEHNICAL UNIVERSITY, IAŞI
NATIONAL INSTITUTE
OF INVENTICS, IAŞI
Diploma of Excellence
SILVER MEDAL
Offered to
MEREUTA ION, FEDAS VASILE, CARAUS VLADIMIR,
BACIU ANATOL
The Institute of Physiology and Sanocreatology of Moldova
PHYTOTHERAPEUTIC COMPOSITION FOR PRODUCING AN
AQUEOUS INFUSION WITH BODY WEIGHT REDUCING
EFFECT (patents no. MD 1498, 1499, 1500)
in recognition of high scientific contribution and loyalty to
the XXV-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS
INVENTICA 2021
Iasi, Romania
23-25 June 2021
GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai-Eugen SEGHEDIN PhD



SALONUL INTERNAȚIONAL DE

INVENTII INOVAȚII

„TRAIAN VUIA" TIMIȘOARA

# Diplomă

SE ACORDĂ

MEDALIA DE AUR

*pentru invenția*

**Compozitie fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducerea masei corporale**

*autori*

Mereuță Ion, Fedaș Vasile, Carauș Vladimir, Baciu Anatol

*instituția*

**Institute of Physiology and Sanocreatology Chișinău**

*Președinte juriu*
*Andrei SON*

*Președinte salon*
*Remi RĂDULESCU*

*Data 14 octombrie 2021*

*ASOCIAȚIA DE ACUPUNCTURĂ ŞI HOMEOPATIE*
*DIN REPUBLICA MOLDOVA*

# DIPLOMĂ
## de menţiune

Prin Hotărârea Comitetului de Experți al AAH RM pentru decernarea Premiilor în domeniul medicinii tradiționale nr.2 din 17 decemrie 1999.

Domnul Anatol Baciu

este menționat cu Diplomă pentru participarea la etapa finală a concursului celor mai valoroase lucrări ştiințifice ale anului 1999 în domeniul medicinii tradiționale.

***Membri***

T. Furdui, academician

D. Gherman, academician

Gh.Ghidirim, academician

***Preşedinte***

V. Lacusta, profesor universitar

***Secretar***

P. Boțolin, conferențiar

**DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnatul, *BACIU Anatolie* declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor habilitat sunt rezultatul propriilor cercetări şi realizări ştiinţifice.

Conştientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecinţele în conformitate cu legislaţia în vigoare.

Data 19.11.2024 Semnătura

**CV-ul candidatului**



• ***BACIU Anatolie***;
• **Cetăţenie**: *Republica Moldova*;
• **Studii:** *licenţă, masterat, doctorat, postdoctorat (Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea Biologie şi Pedologie, Catedra Fiziologia omului şi animalelor, 1988-1993, Biologie, Biolog; Institutul de Fiziologie al AŞM, Laboratorul Fiziologie mobilizatoare, 1993-1996, 165.01 – Fiziologia omului şi animalelor; Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, 2022-2023, 165.01 – Fiziologia omului şi animalelor)*;
• **Stagii:** (instituţie, perioada): *Asociaţia Internaţională a Păstrătorilor Râului Eco-TIRAS. Participare la expediţie ecologică cu caiacuri „Nistru-Dniester 2024” (ruta Vadul Raşcov-Molovata Nouă) – 2024. European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME®). Accreditation for 44 European CME credits (ECMEC®s) for attendance at the Romanian Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology – 2022; Asociaţia Internaţională a Păstrătorilor Râului Eco-TIRAS. Participare la expediţie ecoligică cu caiacuri „Dniester-Black Sea 2021” (ruta Naslavcea-Soroca) – 2021. European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME®). Accreditation for 40 European CME credits (ECMEC®s) for attendance at the Romanian Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology – 2021; European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME®). Accreditation for 32 European CME credits (ECMEC®s) for attendance at the Romanian Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology – 2020; Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie „Deomid Gherman”. Stagiu de asistenţă în domeniului Electrodiagnosticului clinic prin electroneurografie – 2019; M. Lomonosov Moscow State University. Open Education at Certification for passing of course „Neurophysiology” – 2019; Institutului de Fiziologie şi Biochimia Evolutive „I.M. Secenov” al AŞR, Sankt-Petersburg. Perfecţionare de specialitate – 2012; Problemele actuale a veterinariei referitoare la maladii infecţioase şi parazitare (Universitatea de Stat din Tiraspol (cu sediul în Tiraspol) – 2009; Stagiu de specialitate în domeniul Particularităţile somnului mamiferelor marine (Staţiunea biologică marină din Utriş a Institutului de probleme ale evoluţiei şi ecologiei „A.N. Severţov” al AŞR, Novorossiisk) – 2006; Stagiu de specialitate în domeniul Particularităţile somnului mamiferelor marine (Staţiunea biologică marină din Utriş a Institutului de probleme ale evoluţiei şi ecologiei „A.N. Severţov” al AŞR, Novorossiisk) – 2005; Modelare matematică şi metodele statisticii în procesul de cercetări ştiinţifice (Universitatea de Stat din Tiraspol (cu sediul în Tiraspol) – 2003; Tehnologiile informaţionale contemporane în instituţiile de învăţământ (Universitatea de Stat din Tiraspol (cu sediul în Tiraspol) – 2002*
**Domenii de interes ştiinţific***: neuroştiinţe, fiziologie ecologică, fiziologie ocupaţională; somnologie şi cronobiologie*;
•**Participări în proiecte ştiinţifice naţionale şi internaţionale:** *Proiectul: 15.817.04.01F: Sănătatea psihică, exteriorizarea ei, teste şi tehnologie de estimare, dezvoltarea sistemului de clasificare a acesteia*; *Proiectul: 20.80009.7007.25. „Metode şi procedee de menţinere şi conservare a biodiversităţii în funcţie de integritatea gametogenezei şi variabilitatea alimentară”; Project of The Sleep Research Center, University of California Los Angeles (UCLA) and A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution problems “Particularities of marine mammals sleep”*
•**Participări la manifestăris ştiinţifice (naţionale şi internaţionale):** *Congresul Naţional, cu participare internaţională, de Medicină Fizică, de Recuperare şi Balneologie, Timişoara, 2023; Congresul Naţional, cu participare internaţională, de Medicină Fizică, de Recuperare şi*

*Balneologie, Slănic Moldova-Techirghiol, 2022; Congresul Naţional, cu participare internaţională, de Medicină Fizică, de Recuperare şi Balneologie, Iaşi, 2021; Al XIV-lea Congres anual al Asociaţiei Medicale Romane. Bucureşti. 2020; Congresul Naţional, cu participare internaţională, de Medicină Fizică, de Recuperare şi Balneologie, Iaşi, 2020; Congresul Naţional, cu participare internaţională, de Medicină Fizică, de Recuperare şi Balneologie, Galaţi, 2019; Al XIII-lea Congres anual al Asociatiei Medicale Romane. Bucureşti. 2019; The 20th Congress of the Unkranian Physiological Society with International Participation devoited to the 95th anniversary of the birth of Academician Platon Grigorovich Kostyuk. Kyiv, 2019; The VIII International scientific conference "Psychophysiological and visceral functions in a norm and pathology" dedicate to 175-years anniversary of Department Human and Animal Physiology and Anatomy of The Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2017; The International Conference "Hydropower Impact on River Ecosystem Functioning". "Eco-Tiras" International Association of River Keepers. Tiraspol, 2019; The International Conference dedicated to the 70th anniversary of the foundation of the first institutes of the Academy of Sciences of Moldova "Life Sciences in the dialogue of generations: Connections between Universities, Academia and Business community". Chişinau, 2016; Всероссийский симпозиум с международным участием, посвященный 90-летию со дня рождения академика А.М. Уголева «Фундаментальные и прикладные аспекты физиологии пищеварения и питания». Санкт-Петербург, 2016; Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН «Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем». Санкт-Петербург, 2015; VI International Congress of the Ukrainian Society for Neuroscience. Bogomoletz Institute of Physiology. The Congress is dedicated to 90-years anniversary of great Ukrainian scientist Platon Kostyuk. Kyiv, Ukraine, 2014*

•**Lucrări ştiinţifice şi ştiinţifico-metodice publicate**: *număr de monografii – 4, articole – 33, materiale ale comunicărilor ştiinţifice – 26, brevete de invenţii – 4;*

•**Premii, menţiuni, distincţii, titluri onorifice etc**.:

•**Apartenenţă la societăţi/asociaţii ştiinţifice naţionale şi internaţionale:** *Asociaţia Română de Balneologie (ARB)*

•**Cunoaşterea limbilor (cu indicarea gradului de cunoaştere**): limba română – B2; limba engleză – B1/B2

•**Date de contact de serviciu** (adresă, telefon, e-mail): *MD-3300, str. Karl Liebknecht, 207, ap. 20, Tiraspol, Republica Moldova, +37368185223, +37377796092, anatolikbacio@gmail.com anatolie.baciu@sti.usm.md*