CREŞTEREA EFICIENŢEI PROGRAMELOR DE PROFILAXIE, TRATAMENT ANTICANCERIGEN ŞI REABILITARE PRIN PREVENIREA SAU ATENUAREA SEVERITĂŢII TULBURĂRILOR NEUROLOGICE ŞI MINTALE

INCREASING THE EFFECTIVENESS OF PROPHYLAXIS, ANTICANCER TREATMENT, AND REHABILITATION PROGRAMS THROUGH THE PREVENTION OR MITIGATION OF THE SEVERITY OF NEUROLOGICAL AND MENTAL DISORDERS

CZU: 616.8 **https://doi.org/10.59295/spd2025e.40**

Ion MEREUȚĂ
ORCID: 0000-0002-9711-5351
E-mail: ion.mereuta@sti.usm.md
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Anatolie BACIU
ORCID: 0000-0003-1966-4176
E-mail: anatolikbacio@gmail.com
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Summary. *A systemic synthesis based on a review of scientific literature, revealing an attempt to improve the program of cancer prevention, treatment, and rehabilitation through targeted intervention in daily lifestyle, aimed at correcting circadian biorhythm desynchronization caused by occupational activity. The general objective was to develop conceptual and strategic solutions for the potential development of prevention, cancer treatment, and rehabilitation programs, based on the prevention and mitigation of the severity of neurological, mental, and emotional disorders in individuals.The priority measure proposed for anticancer programs is based on minimizing the risk of developing neurological and mental disorders through a chronotherapeutic approach to correcting circadian desynchronization caused by professional activity. The next measure, implemented within the programs, targets an adaptogenic training intervention focused on gas exchange processes, which enhance the tolerance of neural structures to hypoxia/hypercapnia.*

Keywords: *mental, circadian, shift work, hypoxia/hypercapnia, cancer.*

INTRODUCERE

Conform datelor Institutului de Măsurare și Evaluare a Sănătății, tulburările mintale și maladiile neurologice se numără printre primele 10 afecțiuni care cauzează pierderea sănătății, reducerea capacității de muncă și a funcționalității comunității umane.

Împreună cu anxietate și depresie, acestea sunt cele mai frecvente în diferite grupe de vârstă din diverse regiuni la nivel mondial. Conform datelor din anul 2021, 13,9% din populația mondială suferă de boli mintale, iar 17,2% dintre persoanele cu dizabilități au tulburări mintale. Mai mult decât atât, bolile neurologice reprezintă a treia cauză de dizabilitate și deces prematur în țările Uniunii Europene, iar proporția persoanelor afectate crește odată cu înaintarea în vârstă. Conform datelor din 2017, în țările Uniunii Europene, „povara maladiilor neurologice" (morbiditate, prevalență, mortalitate, ani de viață ajustați pentru dizabilitate – DALY) a afectat 21 de milioane de persoane. În regiunea europeană a OMS (Europa de Vest, Centrală și de Est), numărul a ajuns la 41 de milioane de persoane, iar la nivel mondial – 280 de milioane de persoane [1, p.13]. Principala cauză este accidentul vascular cerebral ischemic și hemoragic, asociat cu degenerarea malignă a țesutului cerebral, precum și tumorile cerebrale și tulburările mintale în timpul terapiei anticancerigen.

Aceste date sunt extrem de alarmante și impun luarea unor măsuri concrete pentru a identifica toate legăturile cauzale de natură epidemică ale acestor afecțiuni, precum și pentru a promova și implementa programe inovatoare de prevenție, neuroprotecție și neuroreabilitare. Activitatea forțată și intensă și comportamentul alimentar în perioada somnului (pe timpul nopții), asociate cu activitatea profesională în schimburi, contribuie la procesul de cancerogeneză în țesutul glandei mamare, de exemplu, la femeile care lucrează în industria textilă sau la personalul medical aflat în serviciu permanent [2, p.385]. Având în vedere răspândirea largă a acestui tip de activitate profesională, devine evidentă necesitatea stringentă de elaborare și fundamentare științifică a unor recomandări, precum și a unui set de măsuri preventive, programe recreaționale și de reabilitare, bazate pe soluții raționale moderne și inovații. Studiile experimentale și epidemiologice oferă o oportunitate reală pentru elaborarea detaliată a programelor de prevenție, menite să împiedice efectele nocive ale activității profesionale și ale comportamentului alimentar nocturn asupra țesuturilor hormonodependente (glanda mamară la femei și prostata la bărbați) [3, p.2408]. Obiectivul general a constat în elaborarea unor soluții conceptuale și strategice pentru posibilă dezvoltare a programelor de prevenție, tratament a cancerogenezei și reabilitare, bazate pe prevenirea și atenuarea gradului de severitate a tulburărilor neurologice, mintale și emoționale la indivizi.

MATERIAL ŞI METODĂ

A fost realizată o sinteză sistematizatoare pe baza unei analize a surselor disponibile din literatura științifică, accesate din baze de date globale: PubMed Central® (National Library of Medicine, NLM); Scopus; Web of Science; Google Scholar.

Pentru realizarea căutării au fost utilizate cuvinte-cheie și expresii-cheie precum: „manufactory circadian cancer"; „textile circadian cancer"; „shift work breast cancer"; „circadian oscillator hormone-dependent cancer genesis"; „neuron neuroglia hypoxia cancer". Nu au fost aplicate restricții de căutare, precum „animal", „human", „research", „original data", „review" – toate sursele disponibile au fost incluse în căutare. Au fost

consultate în total 117 de surse, a fost realizată o analiză a datelor disponibile și a fost elaborată o sinteză care reprezintă o încercare de a atinge obiectivele propuse.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru a asigura fundamentarea formulării ideilor și conceptelor, precum și adecvarea abordării metodologice, a fost selectat un volum considerabil de date din publicații științifice moderne, care analizează în profunzime mecanismele subtile ale acțiunii benefice sau distructive a factorilor de mediu și activității cotidiene asupra mecanismelor de neuroplasticitate, neuroregenerare și, invers, de neurodegenerare. Lucrătoarele angajate în industria lânii, bumbacului, fibrelor mixte și întreținerii mașinilor au un risc ridicat de a dezvolta cancerul glandei mamare [4, p.353]. În rândul femeilor de diferite calificări în producția de textile, riscul crescut de apariție a cancerogenezei în țesutul glandei mamare se datorează programului de lucru de noapte și expunerii la diferiți compuși chimici utilizați în industria ușoară. Acești compuși chimici sunt foarte toxici, mutageni și cancerigeni, care își exercită acțiunea prin intermediul mecanismelor de reglare nervoasă și neuroendocrină, provocând neurodegenerare [5, p. 3]. Industria ușoară (textile, mătase, îmbrăcăminte, încălțăminte) este una dintre cele mai importante industrii din Lume și tradițional din Republica Moldova. Expunerea la munca în ture și alimentație nocturnă, asociate cu impactul iluminării artificiale și câmpului electromagnetic sunt factori de risc pentru dezvoltarea desincronozei circadiene și cancerului glandei mamare în rândul lucrătorilor din industria ușoară și angajaților care își îndeplinesc atribuțiile în regim de lucru permanent (24/24). În special, industria textilă este un mediu deosebit de potrivit pentru studierea acestor relații, deoarece implică cele mai înalte niveluri de expunere la câmpul electromagnetic care apar în medii industriale sau rezidențiale. Măsura prioritară în cadrul programului care reglementează activitatea cotidiană pentru prevenirea tulburărilor neurologice și mintale – și, prin aceasta, pentru prevenirea transformărilor neoplazice ale țesuturilor – constă în limitarea muncii și a îndeplinirii atribuțiilor de serviciu în timpul nopții. Având în vedere că munca nocturnă are un caracter forțat, este necesară organizarea unor perioade de recreere, cu aplicarea corectă a procedurilor recreaționale. Toate eforturile de prevenție ar trebui să țină cont și de alte riscuri de sănătate cunoscute și suspectate asociate cu cancerul glandei mamare. 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 ritmicitate circadiană sunt mai profunde și crește riscul de carcinogeneză în țesutul glandei mamare. Cu toate acestea, acest impact 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 [6, p.29, 7, p.219, 8. p.231]. În program luăm în considerare cu strictețe faptul că progresia cancerogenezei în cancerul mamar și apariția metastazelor sunt influențate de desincronizarea internă a ritmurilor circadiene și de reacția de stres declanșată de perturbarea mediului luminos, ie

ciclicităţii lumină/întuneric. Există deja dovezi convingătoare că terapia anticancer distruge desfășurarea naturală a ritmurilor circadiene endogene și, în special, mecanismele de inițiere și menținere a somnului profund cu unde delta (faza a 4-a, somnul non-REM) și a somnului REM. Un astfel de efect secundar se caracterizează prin slăbirea mecanismelor de generare a ritmului delta (0,5–4,0 Hz) și a ritmului theta (4,0–8,0 Hz). Mai mult decât atât, studiile morfologice confirmă afectarea proliferării neuronilor sănătoși din hipocamp și a proceselor de neurogeneză [9. p.3525, 10. p.378]. Aplicarea procedurilor de chimioterapie este însoțită de declinul capacităților cognitive şi echilibrării stării emoţionale, genezei anxietății şi depresiei [11. p.110].

Pentru a asigura individualizarea programelor destinate prevenirii tulburărilor neurologice și mintale, este acceptabilă aplicarea *screening*-ului în timp real al dinamicii zilnice a activității bioelectrice a centrilor de reglare nervoasă centrali și periferici. În ultimii ani, au fost introduse îmbunătățiri în procedura electroencefalografiei (EEG) care permit transmiterea semnalelor neuroelectrice de procesare a informației în formaţiunile cortexului cerebral în câteva milisecunde. Rezoluția temporală şi spaţială ridicată a EEG permite estimarea activității cerebrale spontane și legate de evenimente. După cum se știe, coerența spectrală a EEG este un criteriu normalizat de definire a împerecherii semnalelor electroencefalografice de anumite frecvențe transmise din diferite regiuni ale cortexului cerebral. Coerența spectrală poate servi drept indice al coordonării funcționale a regiunilor cerebrale, al unui bun schimb reciproc de informații și al integrității rețelelor neuronale corticale [13. p.100, 14. p.168]. Un grad scăzut de coerență, în general, reflectă slăbirea conexiunilor funcționale și a transmiterii reciproce de informații între ariile corticale. Detectarea în înregistrările EEG a unei asimetrii a ritmului alfa în regiunile frontale ale cortexului cerebral permite identificarea prezenței depresiei, care se dezvoltă frecvent la pacienți după chimioterapie și radioterapie și împiedică desfășurarea eficientă a programului de reabilitare. În creierul îmbătrânit sau epuizat, chiar și în EEG-ul de repaus, se observă schimbări graduale în profilul și magnitudinea puterii spectrale: o scădere pronunțată a amplitudinii ritmului alfa (8,0-13,0 Hz); o „încetinire" globală a oscilaţiilor în EEG-ul de fond, care se manifestă ca o creștere a puterii și distribuției spațiale a ritmului delta lent (2,0-4,0 Hz) și a ritmului theta (4,0-8,0 Hz) [14. p.163]. Subiecții sănătoși cu vârste cuprinse între 18 și 85 de ani prezintă o scădere dependentă de vârstă a puterii ritmului alfa de frecvență joasă $alfa_1$ (8,0-10,5 Hz) în regiunea occipitală și a ritmului delta. EEG înregistrată în perioada somnului non-REM (somnului cu unde lente) este caracterizat prin prezența unor unde de amplitudine mare (>75 μV) și de frecvență joasă (<4 Hz), precum și a fusiunilor carotidieni (11-15 Hz, >0,25 s). Astfel de oscilații în EEG în timpul somnului non-REM joacă un rol-cheie în plasticitatea neuronală. Atenuarea mecanismelor de neuroplasticitate, de exemplu, odată cu îmbătrânirea sau geneza tulburărilor mintale, este însoțită de modificări ale oscilațiilor din perioada somnului nonREM [14. p.165].

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare ține cont cu strictețe de faptul că schimbările în activitatea bioelectrică EEG reflectă, de asemenea, starea fluxului sanguin cerebral. De exemplu, o creștere anormală a amplitudinii ritmului theta din anumite zone

poate indica prezența unei demențe cerebrovasculare (demență). O astfel de anomalie 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 [12. p.6, 13, 14]. Este evident că, pentru prevenirea tulburărilor neurologice, mintale şi emoţionale o importanţă determinantă are respectarea regimului circadian şi asigurarea schimbului de gaze, circulației sangvine cerebrale și minimizării probabilității unui accident vascular cerebral. Adaptarea la hipoxie sau combinația hipoxie/hipercapnie intermitente; la un efort fizic aerobic; precum și împădurirea teritoriilor; proiectarea zonelor de parc forestier; refacerea complexelor fluviale, lacustre; proiectarea centrelor de recreere în peisaje naturale au o importanță primordială. În programele de prevenție, tratament a cancerogenezei și reabilitare luăm în considerare că oscilatoarele circadiene interne, centrale din hipotalamus și periferice tisulare, sunt în mod specific sensibile la influențele multimodale ale condițiilor de mediu şi activitate cotidiană, datorită cărora se realizează o coordonare extrem de precisă a acestora în organismul individului [15, p.1015, 16. p.1430].

Este important de menționat că formarea creșterii vasculare dezordonate, necroza, hipoxia și migrația celulară determină natura infiltrativă și prognosticul slab al cancerogenezei, de exemplu, al glioblastoamelor. Luăm în vedere, că glioblastoamele se caracterizează printr-o proliferare vasculară sever afectată și necroză pseudopalisadă. Focarele necrotice hipoxice sunt înconjurate de celule tumorale dense, migratoare, care evită hipoxia. Angiogeneza este necesară pentru o aprovizionare adecvată şi a celulelor tumorale cu oxigen și substanțe nutritive în condițiile predominanței hipoxiei și a migrației lor crescute. Glioblastoamele se numără printre cele mai dependente tipuri de tumori de endoteliu. Prin urmare, utilizarea agenților antiangiogenici în tratamentul tumorilor refractare, în special a inhibitorilor factorului de creștere endotelial vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF) este justificată.

Din păcate, tumorile inițial sensibile dezvoltă în cele din urmă rezistență la terapia antiangiogenică, oferind cel puțin o creștere a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu glioblastom. În celulele proliferative maligne cu creștere tumorală recurentă în condiții hipoxice, se formează o scădere a dependenței de ciclul acidului citric și de fosforilarea oxidativă în procesele de producere a energiei, precum și o creștere a dependenței de glicoliză și de producția de acid lactic. Condițiile hipoxice din micromediul tumoral determină instabilitatea genomului celular din cauza intensificării producției de specii reactive de oxigen (reactive oxygen species, ROS) și a apariției modificărilor în mecanismele de reparare a ADN-ului deteriorat. Agresivitatea neoplasmelor maligne în timpul hipoxiei crește datorită selecției clonale. În general, sistemul imunitar este susceptibil la acțiunea hipoxiei prin diverse căi, ceea ce conduce la slăbirea răspunsului antitumoral. Creșterea expresiei factorilor induși de hipoxie (hypoxia-inducible factors, HIFs) mediază efectul condițiilor hipoxice asupra celulelor neoplazice. Se știe, că factorii induși de hipoxie declanșează, la rândul lor, expresia a peste 150 de gene ale căror produse coordonează răspunsurile adaptive la hipoxie. Factorul de creștere endotelial vascular, eritropoietina, transferina și receptorii pentru transferină, enzimele necesare pentru glicoliză, factorii

antiapoptotici și mulți factori de creștere sunt transcriși sub influența HIF. Analiza metabolomică a neoplasmelor maligne ale țesutului nervos, cu diferite grade de severitate a hipoxiei în microambientul tumoral, permite identificarea gradului de adaptare hipoxică a celulelor și, prin urmare, a probabilului grad de agresivitate și rezistență la tratament al acestora. Prin urmare, în crearea programelor de prevenție, tratament și reabilitare propunem să se țină strict cont de necesitatea dezvoltării adaptării la hipoxie, pentru a atenua consecințele grave la nivel molecular și celular-tisular, care agravează cancerogeneza și complică terapia anticancer și reabilitarea.

CONCLUZII

Măsura prioritară propusă pentru programele anticancerigene se bazează pe minimizarea riscurilor de dezvoltare a tulburărilor neurologice și mintale printr-o abordare cronoterapeutică în corectarea desincronizării circadiene cauzate de activitatea profesională.

Măsura următoare, aplicată în cadrul programelor, vizează o intervenție adaptogenă prin antrenament asupra proceselor de schimbul de gaze, care sporesc toleranța structurilor nervoase la hipoxie/hipercapnie și astfel modifică semnificativ microambientul tumorii în dezvoltare, prevenind metastazarea.

REFERINȚE:

1. International Agency for research on Cancer. Painting, firefighting and shift work. Lyon: IARC; 2010. p. 9–764. Disponibil: https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Painting-Firefighting-And-Shiftwork-2010 (Accesat: 02.02.2024).
2. BONDE, J.P., HANSEN, J., KOLSTAD, H.A., MIKKELSEN, S., OLSEN, J.H., BLASK, D.E., HÄRMÄ, M., KJUUS, H., DE KONING, H.J., OLSEN, J., MØLLER, M., SCHERNHAMMER, E.S., STEVENS, R.G., ÅKERSTEDT, T. Work at night and breast cancer – report on evidence-based options for preventive actions. In: *Scand J Work Environ Health*. 2012. nr.38, vol.4, pp. 380-390.
3. GRUNDY, A., TRANMER, J., RICHARDSON, H., GRAHAM, C.H., ARONSON, K.J. The Influence of Light at Night Exposure on Melatonin Levels among Canadian Rotating Shift Nurses. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011. nr.20, vol.11, pp. 2404-12.
4. CAMP, J.E., SEIXAS, N.S., WERNLI, K., FITZGIBBONS, D., ASTRAKIANAKIS, G., THOMAS, D.B., GAO, D.L., CHECHOWAY, H. Development of a cancer research study in the Shanghai textile industry. In: *Int J Occup Environ Health*. 2003. nr.9, pp. 347-356.
5. SINGH, Z. & CHADHA, P. Textile industry and occupational cancer. In: *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2016. vol.11, Article number: 39 (2016).

6. ERREN, T.C., MORFELD, P., GROS, J.V., WILD, U., LEWIS, P. IARC 2019: "Night shift work" is probably carcinogenic: What about disturbed chronobiology in all walks of life? In: *J Occup Med Toxicol*. 2019. nr.14, p. 29.
7. SALAMANCA-FERNÁNDEZ, E., RODRÍQUEZ-BARRANCO, M., GUEVARA, M., ARDANAZ, E., OLRY DE LABRY LIMA, A., SÁNCHEZ, M.J. Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies [Trabaho nocturno por turnos y el riesgo de cancer de mama y próstata: actualizando la evidencia a partir de estudios epidemiológicos]. In: *An Sist Sanit Navar*. 2018. nr.41, vol.2, pp. 211-226.
8. FRITSCHI, L., GROS, J.V., WILD, U., HEYWORTH, J.S., GLASS, D.C., ERREN, T.C. Shift work that involves circadian disruption and breast cancer: a first application of chronobiological theory and the consequent challenges. In: *Occup Environ Med*. 2018. nr.75, vol.3, pp. 231-234. Epub 2017 Aug 3.
9. MIRIAM, S., NOKIA, M.L., ANDERSON, T.J. Shors Chemotherapy disrupts learning, neurogenesis and theta activity in the adult brain. In: *Eur J Neurosci*. 2012. nr.36, vol,11, pp. 3521-3530.
10. MONJE, M. & DIETRICH, J. Cognitive side effects of cancer therapy demonstrate a functional role for adult neurogenesis. In: *Behav. Brain Res*. 2012. nr.227, pp. 376-379.
11. LACEFIELD, C.O., ITSKOV, V., REARDON, T., HEN, R. & GORDON, J.A. Effects of adult-generated granule cells on coordinated network activity in the dentate gyrus. In: *Hippocampus*. 2012, nr.22, pp. 106-116.
12. LIZIO, R., VECCHIO, F., FRISONI, G.B., FERRI, R., RODRIGUEZ, G., and BABILONI, C. Electroencephalographic Rhythms in Alzheimer's Disease. In: *Int J Alzheimers Dis*. 2011. nr.2011, Article number: 927573.
13. SAUSENG, P., KLIMESCH, W., SCHABUS, M., DOPPELMAYR, M. Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. In: *International Journal of Psychophysiology*. 2005. nr.57, vol.2, pp. 97-103.
14. VECCHIO, F., BABILONI, C., FERRERI, F., et al. Mobile phone emission modulates inter-hemispheric functional coupling of EEG alpha rhythms in elderly compared to young subjects. In: *Clinical Neurophysiology*. 2010. nr.121, vol.2, pp. 163-171.
15. JAMES, F.O., BOIVIN, D.B., CHARBONNEAU, S., BELANGER, V., CERMAKIAN, N. Expression of clock genes in human peripheral blood mononuclear cells throughout the sleep/wake and circadian cycles. In: *Chronobiol Int*. 2007a. nr.24, pp. 1009-1034.
16. JAMES, F.O., CERMAKIAN, N., BOIVIN, D.B. Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression during simulated night shift work. In: *Sleep*. 2007b. nt.30, pp. 1427-1436.