MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ŞI SANOCREATOLOGIE

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: [612.017.1:615.322:582.232]-092.9(043.2)

BULAT OLGA

SPECIFICUL ACTIVITĂȚII SISTEMULUI IMUN ÎN PERIOADELE DE FUNCȚIONARE STABILĂ ȘI DIMINUARE A FUNCȚIILOR

165.01 FIZIOLOGIA OMULUI ŞI ANIMALELOR

Teză de doctor în științe biologice

Conducător științific: FURDUI Teodor,
doctor habilitat în științe biologice,
profesor universitar, academician

Autor:

CHIŞINĂU, 2025

© Bulat Olga, 2025

CUPRINS

ADNOTARE **5**
АННОТАЦИЯ **6**
ANNOTATION **7**
LISTA FIGURILOR **8**
LISTA ABREVIERILOR **9**
INTRODUCERE **11**
1. SPECIFICUL ACTIVITĂŢII SISTEMULUI IMUN ÎN PERIOADELE DE FUNCȚIONARE STABILĂ ŞI DIMINUARE A FUNCȚIILOR **17**
1.1. Sistemul imun în perioadele de funcționare stabilă și diminuare a funcțiilor **17**
1.2. Teoriile moderne ale diminuării funcţiilor organelor şi sistemelor de organe legate de vârstă **25**
1.3. Rolul alimentației în reglarea sistemului imun **28**
1.3.1. Proteinele şi sistemul imun **30**
1.3.2.Carbohidraţii şi sistemul imun **33**
1.3.3. Lipidele şi sistemul imun **36**
1.3.4. Micronutrienții şi sistemul imun **40**
1.4. Concluzii la capitolul 1 ..... **43**
2. MATERIALE ŞI METODE DE CERCETARE **45**
2.1. Obiectul de studiu și schema experimentelor **45**
2.2. Elaborarea rațiilor alimentare cu diversă structură a macronutrienților **46**
2.3. Imunomodulatorul BioR și caracteristicile **47**
2.4. Prelevarea probelor de sânge și prepararea pentru analizele imunologice **48**
2.5. Metodele de determinare a indicilor statutului imun **48**
2.5.1. Determinarea procentului limfocitelor T și a subpopulațiilor **48**
2.5.2. Determinarea conținutului imunoglobulinelor și interleukinelor **49**
2.6. Metoda de prelucrare statistică a rezultatelor obținute **50**
2.7. Concluzii la capitolul 2 ..... **50**
3. IMPACTUL RAȚIILOR ALIMENTARE ŞI A IMUNOMODULATORULUI BIOR ASUPRA UNOR INDICI AI SISTEMULUI IMUN ȘI A MASEI CORPORALE LA ȘOBOLANII MATURI **52**
3.1. Impactul rației alimentare și a imunomodulatorului BioR asupra masei corporale la șobolanii maturi **52**
3.2. Variabilitatea statutului interleukinelor la șobolanii maturi în dependență de rația alimentară și la administrarea imunomodulatorului BioR **54**
3.3. Modificarea statutului imunoglobulinelor la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea imunomodulatorului BioR **61**
3.4. Specificul modificării T limfocitelor la administrarea diferitor rații alimentare și a imunomodulatorului BioR la șobolanii maturi **65**
3.5. Concluzii la capitolul 3..... **68**
4. SPECIFICUL MODIFICĂRII UNOR INDICI AI SISTEMULUI IMUN ȘI A MASEI CORPORALE LA ȘOBOLANII SENILI SUB INFLUENȚA

DIFERITOR RAȚII ALIMENTARE ȘI A IMUNOMODULATORULUI BIOR 70
4.1. Influența rațiilor alimentare și a imunomodulatorului BioR asupra masei corporale la șobolanii senili **70**
4.2. Variabilitatea statutului interleukinelor la șobolanii senili în administrarea diferitor rații alimentare și a imunomodulatorului BioR **72**
4.3. Modificarea statutului imunoglobulinelor la șobolanii senili la administrarea diverselor rații alimentare și a imunomodulatorului BioR **77**
4.4. Specificul modificării T limfocitelor la administrarea diferitor rații alimentare și a imunomodulatorului BioR la șobolanii senili **80**
4.5. Concluzii la capitolul 4 ..... **83**
5. SPECIFICUL MODIFICĂRILOR COMPARATIVE ALE STATUTULUI IMUN ȘI A MASEI CORPORALE LA ȘOBOLANII MATURI ȘI SENILI ÎN DEPENDENȚĂ DE RAȚIA ALIMENTARĂ ȘI IMUNOMODULATORUL BIOR 85
5.1. Particularitățile modificărilor comparative în masa corpului șobolanilor maturi și senili la administrarea rațiilor alimentare cu diversă structură și a imunomodulatorului BioR **85**
5.2. Modificările comparative ale interleukinelor la șobolanii maturi și senili la administrarea diferitor rații alimentare și a imunomodulatorului BioR **87**
5.3. Specificul comparativ al statutului imunoglobulinelor la șobolanii maturi și senili în diverse rații alimentare și la administrarea imunomodulatorului BioR **91**
5.4. Variabilitatea comparativă a T limfocitelor la șobolanii maturi și senili în diverse rații alimentare și la administrarea imunomodulatorului BioR **95**
5.3. Concluzii la capitolul 5 ..... **98**
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI 99
Concluzii generale 99
Propuneri și recomandări 100
BIBLIOGRAFIE 101
ANEXE 127
Anexa 1 ..... **129**
Anexa 2 ..... **131**
Anexa 3 ..... **133**
Anexa 4. Certificate de participare la seminare, școli, training-uri **134**
Anexa 5. Diplome **137**
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII 138
CURRICULUM VITAE A CANDIDATULUI 139

ADNOTARE

Bulat Olga, „Specificul activităţii sistemului imun în perioadele de funcţionare stabilă şi diminuare a funcţiilor", teză de doctor în ştiinţe biologice, Chişinău, 2025.

Structura tezei: introducere, cinci capitole, concluzii generale şi recomandări, bibliografie din 259 de titluri, 5 anexe, 100 de pagini de text de bază, 23 figuri. Rezultatele obţinute sunt publicate în 15 lucrări ştiinţifice.

Cuvinte-cheie: statut imun, citokine, interleukine, imunoglobuline, T-limfocite, raţii alimentare bogate în proteine, raţii alimentare bogate în glucide, raţii alimentare bogate în lipide.

Scopul lucrării constă în stabilirea specificului modificării statutului imun la şobolanii din perioadele de funcţionare stabilă şi diminuare a funcţiilor la influenţa raţiilor alimentare cu diferită structură a macronutrienţilor fără şi în asociere cu imunomodulatorul BioR.

Obiectivele lucrării. Studierea influenței raţiilor alimentare preponderent bogate în proteine, glucide şi lipide fără şi în asociere cu BioR asupra masei corporale la şobolanii din perioada de funcţionare stabilă a organelor şi sistemelor vitale; Determinarea modificării masei corporale la şobolanii din perioada de diminuare a funcţiilor şi degradării organismului întreţinuţi cu raţii alimentare preponderent bogate în proteine, glucide şi lipide fără şi în asociere cu BioR; Stabilirea impactului diferitor raţii alimentare fără şi în asociere cu BioR asupra statutului imun la şobolanii maturi; Evidenţierea variabilităţii statutului imun la şobolanii senili la administrarea diverselor raţii alimentare fără şi cu BioR; Elucidarea comparativă a manifestărilor de vârstă a statutului imun la şobolanii din perioadele de funcţionare stabilă şi diminuare a funcţiilor.

Noutatea şi originalitatea ştiinţifică constă în stabilirea datelor noi referitor la: efectul diferit al influenței uneia şi aceleiaşi structuri a raţiilor alimentare în diverse perioade ontogenetice ale animalului, cu excepţia celor bogate în lipide; impactul imunomodulatorului BioR asupra intensificării proceselor antiinflamatorii prin creşterea conţinutului de IL-10 şi inhibarea celor proinflamatorii prin scăderea IL-1 şi IL-6; raţiile alimentare preponderent bogate în glucide şi lipide fără şi în asociere cu BioR cu efect esenţial la sporirea IgM şi IgG la şobolanii din perioada de diminuare a funcţiilor şi de degradare a organismului şi neesenţial pentru acestea la cei din perioada funcţionării stabile; conţinutul de T-limfocite la şobolanii maturi dependent de raţiile preponderent bogate în glucide şi lipide şi de conţinutul lor de proteine (7-10 %), care provoacă inhibarea semnificativă a sintezei acestora şi sporirea conţinutului lor prin administrarea BioR; activarea esenţială a imunităţii celulare la animalele din perioada de diminuare a funcţiilor şi de degradare a organismului prin administrarea atât a raţiei alimentare preponderent bogate în proteine, cât şi a celor bogate în glucide şi lipide.

Rezultatele obţinute de către autor, care contribuie la soluţionarea unei probleme ştiinţifice importante. Stabilirea efectului influenței raţiilor alimentare cu diversă structură a macronutrienţilor (proteine, glucide şi lipide) asupra statutului imun – conţinutului citokinelor, imunoglobulinelor şi T-limfocitelor în sânge în diferite perioade ontogenetice permite evidenţierea particularităţilor sistemului imun în perioadele de funcţionare stabilă a organelor şi sistemelor vitale şi de diminuare a funcţiilor şi degradare a organismului şi argumentarea posibilităţii de stimulare sau inhibare a verigilor sistemului imun prin administrarea imunomodulatorului BioR şi aplicarea raţiilor alimentare personalizate.

Semnificaţia teoretică a lucrării constă în evidenţierea interrelaţiilor dintre raţiile alimentare cu diferită structură a macronutrienţilor în asociere şi fără imunomodulatorul BioR şi statutul imun al organismului în perioadele de funcţionare stabilă şi de diminuare a funcţiilor şi degradare a organelor şi sistemelor de importanţă vitală, care servesc ca bază ştiinţifică în elaborarea raţiilor alimentare specifice vârstei.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele obţinute extind cunoştinţele ştiinţifice privind modificările activităţii componentelor statutului imun în perioadele de funcţionare stabilă şi de diminuare a funcţiilor şi degradare a organelor şi sistemelor de importanţă vitală prin includerea raţiilor alimentare cu diferită structură a macronutrienţilor şi a imunomodulatorului BioR şi permit elaborarea raţiilor alimentare personalizate în dependenţă de tipul de activitate şi metabolismul bazal pentru diferite perioade de vârstă ale organismului în scopul sporirii impactului lor asupra sistemului imun.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice. Rezultatele ştiinţifice sunt folosite în procesul de cercetare în Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie.

АННОТАЦИЯ

Булат Ольга «Особенности активности иммунной системы в периоды функциональной стабильности и диминуации функций», диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук, Кишинев, 2025.

Структура диссертации: введение, 5 глав, выводы и рекомендации, библиография 259 источника, 5 приложения, 100 страниц основного текста, 23 рисунков. Результаты опубликованы в 15 научных работах.

Ключевые слова: иммунный статус, цитокины, интерлейкины, иммуноглобулины, Т-лимфоциты, рацион питания с преобладанием белка, рацион питания с преобладанием углеводов, рацион питания с преобладанием липидов.

Цель работы состоит в идентификации особенностей изменения иммунного статуса крыс в периоды функциональной стабильности и диминуации функций под влиянием рационов питания с различным содержанием макронутриентов в ассоциации и без иммуномодулятора BioR.

Задачи исследования. Изучение влияния рационов питания с преобладанием белков, углеводов и жиров в ассоциации и без иммуномодулятора BioR на массу тела крыс в период функциональной стабильности жизненоважных органов и систем; определение влияния рационов питания с преимущественным содержанием белков, углеводов и жиров в ассоциации и без иммуномодулятора BioR на массу тела крыс в период диминуации функций и деградации организма; идентификация влияния различных рационов питания в ассоциации и без BioR на иммунный статус зрелых крыс; выявление вариабельности иммунного статуса старых крыс содержащихся на различных рационах питания в ассоциации и без BioR; сравнительное исследование возрастных изменений иммунного статуса крыс в периоды функциональной стабильности и диминуации функций.

Научная новизна и оригинальность. Были установлены новые данные относительно: разнообразного эффекта влияния идентичного состава пищевых рационов в различные периоды онтогенеза животного, за исключением рациона с преобладанием липидов; действия иммуномодулятора BioR проявляется усилением противовоспалительных процессов за счет повышения содержания IL-10 и угнетением провоспалительных за счет снижения IL-1 и IL-6; рационов питания, преимущественно богатыми углеводами и липидами, без и в сочетании с BioR с существенным эффектом к повышению IgM и IgG у крыс в период диминуации функций и деградации организма, и с несущественным в период функциональной стабильности; содержания Т-лимфоцитов у половозрелых крыс зависит от рационов, преимущественно богатых углеводами и липидами, и содержания в них белка (7-10 %), которое вызывает угнетение их синтеза, и активацию их при введении BioR; существенной активации клеточного иммунитета у животных в период диминуации функций и деградации организма, путем администрирования как рационов с преобладанием белка, так и с преобладанием углеводов и липидов.

Полученные результаты, способствующие решению важной научной задачи. Идентификация влияния пищевых рационов с различным составом макронутриентов (белков, углеводов и липидов) на иммунный статус – содержание цитокинов, иммуноглобулинов и Т-лимфоцитов в периферической крови на разных этапах онтогенеза, позволяет выявить особенности иммунной системы в периоды стабильного функционирования жизненоважных органов и систем и диминуации функций и деградации жизненно важных органов и систем, а также обосновать возможность стимуляции или угнетения звеньев иммунной системы путем введения иммуномодулятора BioR и применение персонализированных рационов.

Теоретическая значимость заключается в выявлении взаимосвязей между рационами питания с различным составом макронутриентов в сочетании, и без иммуномодулятора BioR и иммунным статусом организма в функциональной стабильности и животных в период диминуации функций и деградации организма, что служит научной основой при разработке рационов питания в зависимости от возраста.

Практическая значимость работы. Полученные результаты расширяют научные знания об изменении активности компонентов иммунного статуса в периоды функциональной стабильности и диминуации функций и деградации жизненно важных органов и систем за счет включения рационов питания с различным составом макронутриентов и иммуномодулятора BioR и позволяют разрабатывать персонализированные рационы питания в зависимости от вида деятельности и основного обмена для разных возрастных периодов с целью увеличения их воздействия на иммунную систему.

Внедрение полученных результатов. Научные результаты используются в научно-исследовательском процессе Института Физиологии и Санокреатологии.

ANNOTATION

Bulat Olga, „The specificity of immune system activity during periods of functional stability and diminution of functions", doctoral thesis in biological sciences, Chișinău, 2025.

Thesis structure: Introduction, five chapters, general conclusions and recommendations, bibliography with 259 titles, 5 appendices, 100 pages of main text, 23 figures. The obtained results have been published in 15 scientific papers.

Key words: immune status, cytokines, interleukins, immunoglobulins, T-lymphocytes, protein-rich diets, carbohydrate-rich diets, lipid-rich diets.

The aim of the study is to determine the specific modifications of immune status in rats during stable functioning and functional decline periods and the influence of diets with different macronutrient compositions without and in association with the immunomodulator BioR.

Objectives of the study. Studying the influence of predominantly protein, carbohydrate, and lipid rich diets without and in association with BioR on body mass in rats during the period of stable functioning of vital organs and systems; Determining body mass changes in rats during the period of functional decline and degradation of the organism maintained on predominantly protein, carbohydrate, and lipid rich diets without and in association with BioR; Establishing the impact of different diets without and in association with BioR on the immune status of mature rats; Highlighting the variability of immune status in senile rats upon administration various diets without and with BioR; Comparative elucidation of age-related manifestations of immune status in rats during the stable functioning and functional decline periods.

The scientific novelty of the obtained results lies in establishing new data regarding: the different effects of the same dietary structure during various ontogenetic periods of the animal, with the exception of lipid-rich diets; the impact of the immunomodulator BioR in enhancing anti-inflammatory processes by increasing IL-10 levels and inhibiting pro-inflammatory processes by reducing IL-1 and IL-6 levels; the predominantly carbohydrate and lipid-rich diets, both alone and in combination with BioR, having a significant effect in increasing IgM and IgG levels in rats during the period of functional decline and organismal degradation, while having an insignificant effect in those during the period of stable functioning; the T-lymphocyte content in mature rats depending on predominantly carbohydrate and lipid-rich diets and their protein content (7–10 %), which significantly inhibits their synthesis, with an increase in T-lymphocytes following BioR administration; the substantial activation of cellular immunity in animals during the period of functional decline and organismal degradation through the administration of either predominantly protein-rich diets or those rich in carbohydrates and lipids.

The results obtained by the author contribute to solving an important scientific problem. Determining the effect of diets with varying macronutrient structures (proteins, carbohydrates, and lipids) on immune status-reflected in cytokine, immunoglobulin, and T-lymphocyte contents in the blood during different ontogenetic periods-allows for the identification of immune system characteristics during both stable functioning and periods of functional decline and degradation of vital organs and systems. It also supports the rationale for stimulating or inhibiting components of the immune system through the administration of the immunomodulator BioR and the use of personalized diets.

The theoretical significance of the work lies in highlighting the interrelationships between diets with different macronutrient compositions in association with and without the immunomodulator BioR, and the immune status of the organism during periods of stable functioning and during the decline and degradation of vital organs and systems. These findings serve as a scientific basis for the development of age-specific dietary rations.

The practical value of the work. The obtained results expend scientific knowledge regarding the changes in the activity of immune status components during periods of stable functioning and during the decline and degradation of vital organs and systems, through the inclusion of diets with varying macronutrient compositions and the immunomodulator BioR and enable the development of personalized dietary plans based on activity type and basal metabolism for different age periods of the organism with the aim of enhancing their impact on the immune system.

The practical value of the study. The obtained results expand scientific knowledge regarding changes in immune system activity during different periods of ontogenesis by including various diets and the immunomodulator BioR, and allow the development of personalized dietary regimens aimed at enhancing their impact on the immune system.

Implementation of the scientific results. The scientific results are used in the research process at the Institute of Physiology and Sanocreatology.

LISTA FIGURILOR

Figura 2.1 Schema experimentelor..... 45
Figura 3.1 Modificarea masei corporale la șobolanii maturi la administrarea diferitor rații alimentare (g)..... 53
Figura 3.2. Modificarea masei corporale la șobolanii maturi la administrarea diferitor rații alimentare în asociere cu BioR (g)..... 54
Figura 3.3. Modificarea conținutului IL-1 (pg/ml) la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR..... 56
Figura 3.4. Modificarea conținutului IL-6 (pg/ml) la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR 58
Figura 3.5. Modificarea conținutului IL-10 (pg/ml) la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR 60
Figura 3.6. Variabilitatea IgA, IgM și IgG la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea imunomodulatorului BioR..... 63
Figura 3.7 Modificarea T limfocitelor la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare cu și fără BioR..... 66
Figura 4.1. Specificul modificării masei corporale la șobolanii senili în dependență de rația administrată 70
Figura 4.2. Specificul modificării masei corporale la șobolanii senili în dependență de rația administrată în asociere cu BioR 71
Figura 4.3. Modificarea conținutului IL-1 (pg/ml) la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR 73
Figura 4.4 Modificarea conținutului IL-6 (pg/ml) la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR 75
Figura 4.5 Modificarea conținutului IL-10 (pg/ml) la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea imunomodulatorului BioR 76
Figura 4.6 Modificarea conținutului IgA, IgM și IgG (mg/ml) la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR 78
Figura 4.7 Modificarea conținutului T limfocitelor la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare cu și fără BioR 81
Figura 5.1. Specificul modificării masei corpului la șobolanii maturi și senili în dependență de rația administrată și BioR 86
Figura 5.2 Variabilitatea interleukinei IL-1 în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR..... 88
Figura 5.3 Variabilitatea interleukinei IL-6 în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR..... 89
Figura 5.4 Variabilitatea interleukinei IL-10 în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR..... 91
Figura 5.5 Modificarea IgA în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR..... 92
Figura 5.6 Modificarea IgM în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR..... 93
Figura 5.7 Modificarea IgG în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR..... 94
Figura 5.8 Modificarea T limfocitelor în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR..... 96

LISTA ABREVIERILOR

ADN – acid dezoxiribonucleic

AMP – peptide antimicrobiene

AP-1 – (*Activator Protein-1*) factor proinflamator de transcripție

APC – celule prezentatoare de antigen

ARN – acid ribonucleic

CD – clase de diferenţiere

CEA – antigen carcinoembrionar

Celulele CD – *Cluster of Differentiation*

Celulele K – celulele killer

DC – celulele dendritice

DHA – acid dehidroascorbic

Egr-1 – *(Early Growth Response-1)* factor proinflamator de transcripție

ERK – (*Extracellular signal-Regulated Kinase)* cascadă de semnalizare MAPK

Fc – fragment cristalizabil

HDL – lipoproteine cu densitate mare

HLA-I – Antigene leucocitare umane clasa I)

HLA-II – Antigene leucocitare umane clasa II

IFN – inretferon

IFN-γ – Interferon-gama

Ig – imunoglobulină

IKK – *IκB Kinase*

IL – interleukină

JKK – *JNK Kinase Kinase*

JNK – *(c-Jun N-terminal Kinase)* cascadă de semnalizare MAPK

LDL – lipoproteine cu densitate joasă

MAPK – *Mitogen-Activated Protein Kinase*

MHC – *Complex Major de Histocompatibilitate*

MIF – Factorul inhibitor al migrației macrofagelor

NAD+ – *Nicotinamid Adenin Dinucleotid*

NADPH – *Nicotinamid Adenin Dinucleotid Fosfat*

NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NK – natural killer

NLRP3 – complex macromolecular intracelular Nod-like receptor protein 3

NO – oxid nitric

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PAI-1 – inhibitorul activatorului plasminogenului de tip 1

PEM – malnutriție proteico-energetică

PKC – proteinkinaza C

ROS – specii reactive de oxigen

RS – rație standard

RP – rație preponderent bogată în proteine

RG – rație preponderent bogată în glucide

RL – rație preponderent bogată în lipide

TCR – receptorilor specifici ai celulelor T

TF – factor tisular

Ta – limfocitele T active

Tc – limfocitele T citotoxice

Th – limfocitele T helper

Tk – limfocitele T killer (citotoxice)

Ts – limfocitele T supresor

Tt – limfocitele T totale

TLR – receptorilor Toll-like

TNF-α – Factorul de necroză tumorală alfa

Treg – celule T reglatoare antiinflamatorii (limfocitele T supresor)

VLDL – lipoproteine cu densitate foarte joasă

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. În prezent, este bine cunoscut rolul sistemului imun în determinarea rezistenței organismului la acțiunea diferiților factori invazivi (Xu, Y., et al., 2022; Paludan, S.R., et al. 2021; Delves, P. J., et al. 2017; Sattler, S. 2017; Brodin, P., et al. 2017; Fulop, T., et al. 2016, 2018; Abbas, A., et al. 2004; Olinescu, A. 1995; Andrieș L., et al. 1992).

În același timp, există publicații care atestă diminuarea activității sistemului imun în condiții de malnutriție, în special în cazul unui regim alimentar sărac în proteine (Mazzucca, C.B., et al. 2024; Dunbar, C.L., et al. 2023; Nobs, S.P., et al. 2020; Marcova, M., et al. 2019; Childs, C.E., Chandra, R. 1991, 1997, 2004; Hughes, S., et al. 2006; Daly, J.M., et al. 1990; Grimble, R. 2001). Totuși, până în prezent, nu există suficiente date privind starea funcțională a sistemului imun în perioada de diminuare a funcțiilor și degradare a organismului. Cele mai multe studii referitoare la impactul nutriției asupra sistemului imun au fost efectuate fie pe copii, fie pe adulți. Cu toate acestea, dezvoltarea teoriei alimentare de către fondatorul științei Sanocreatologie, academicianul Furdui T. și colaboratorii (2011a, b, c, 1999) s-a confruntat cu problema determinării structurii optime a componentelor rației alimentare în perioada de diminuare și degradare biologică a organismului.

Perioada de diminuare și degradare a organismului se asociază cu multiple modificări ale sistemului imun, reunite sub denumirea de imunosenescență. Aceasta implică afectarea atât a răspunsului imun umoral, cât și a celui celular și determină un risc crescut pentru complicații infecțioase și neoplazii (Tran Van Hoi, E., et al. 2023; Arauna, D., et al. 2021; Lu, Y., et al. 2021; Yin, M.J., et al. 2020; Franceschi, C., et al. 2017, 2018 a, b; Хавинсон, В.Х. 2012, 2009; Фролькс, В.В. 1988). De aceea, este nevoie de o nouă abordare non-medicamentoasă a reglării funcției sistemului imun în perioada de diminuare a funcțiilor și degradare a organismului.

Diminuarea prematură a funcțiilor și degradarea organelor și sistemelor vitale este una din cauze esențialele ale îmbătrânirii patologice. În procesul de îmbătrânire a organismului, imunitatea joacă un rol cheie. Îmbătrânirea este considerată de mulți oameni de știință drept o imunodeficiență, deoarece există o scădere semnificativă a activității sistemului imun.

Problema îmbătrânirii și prelungirii vieții a ocupat oamenii de știință de secole, dar până în prezent rămâne actuală. În contextul îmbătrânirii populației mondiale, în Republica Moldova, conform Biroului Național de Statistică, se observă aceeași tendință.

Studiul parametrilor statutului imun în perioada de degradare, precum și a posibilității modificării proceselor legate de vârstă ale sistemului imun, prin rații personalizate, prezintă un

interes științific și practic.

Astfel, cele menționate mai sus argumentează noi perspective de studiere în continuare a specificului variabilității statutului imun în diferite perioade ale ontogenezei postnatale cu scopul de a contribuie la stoparea diminuării precoce a funcțiilor și a degradării prematură a organismului.

Scopul lucrării constă în stabilirea specificului modificării statutului imun la șobolanii din perioadele de funcționare stabilă și diminuare a funcțiilor la influența rațiilor alimentare cu diferită structură a macronutrienților fără și în asociere cu imunomodulatorul BioR.

Obiectivele lucrării:

1. Studierea influenței rațiilor alimentare preponderent bogate în proteine, glucide și lipide fără și în asociere cu BioR asupra masei corporale la șobolanii din perioada de funcționare stabilă a organelor și sistemelor vitale.

2. Determinarea modificării masei corporale la șobolanii din perioada de diminuare a funcțiilor și degradării organismului întreținuți cu rații alimentare preponderent bogate în proteine, glucide și lipide fără și în asociere cu BioR.

3. Stabilirea impactului diferitor rații alimentare fără și în asociere cu BioR asupra statutului imun la șobolanii maturi.

4. Evidențierea variabilității statutului imun la șobolanii senili la administrarea diverselor rații alimentare fără și cu BioR.

5. Elucidarea comparativă a manifestărilor de vârstă a statutului imun la șobolanii din perioadele de funcționare stabilă și diminuare a funcțiilor.

Ipoteza de cercetare. Rațiile alimentare cu diferită structură a macronutrienților în asociere cu imunomodulatori pot fi utilizate pentru a influența verigile sistemului imun în diverse perioade de vârstă prin activarea și / sau inhibarea indicilor acestuia, ceea ce ar permite stoparea diminuării premature a funcțiilor organismului.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese. În cercetare au fost folosite metode, ce permit obținerea datelor științifice obiective și adecvate scopului și obiectivelor:

– de întreținere a animalelor de laborator în condiții conform standardelor naționale și internaționale;

– fiziologice clasice: cântărirea animalelor de laborator pentru evaluarea modificării masei corporale a șobolanilor, administrarea intramusculară a preparatelor (soluția fiziologică și imunomodulatorul BioR), elaborarea rațiilor alimentare cu diversă structură a macronutrienților în scopul studierii influenței acestora asupra statutului imun;

– imunologice clasice: metoda ELISA – pentru studierea variabilității indicilor imuni (Il-1, Il-6, Il-10, imunoglobulinelor A, M și G); metoda de rozetare – în scopul aprecierii limfocitelor T și subpopulațiilor;

– metoda statistică clasică a diferențelor indirecte.

În cercetări au fost aplicate principii și utilizate scheme de montare a experimentelor pe animale de laborator, care au fost realizate în conformitate cu Legea nr. 211 din 19.10.2017 „Privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice". Experimentele științifice au fost aprobate de Comisia Metodică a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute constă în stabilirea datelor noi referitor la:

– efectul diferit al influenței uneia și aceleiași structuri a rațiilor alimentare în diverse perioade ontogenetice ale animalului, cu excepția celor bogate în lipide;

– impactul imunomodulatorului BioR asupra intensificării proceselor antiinflamatorii prin creșterea conținutului de IL-10 și inhibarea celor proinflamatorii prin scăderea IL-1 și IL-6;

– rațiile alimentare preponderent bogate în glucide și lipide fără și în asociere cu BioR cu efect esențial la sporirea IgM și IgG la șobolanii din perioada de diminuare a funcțiilor și de degradare a organismului și neesențial pentru acestea la cei din perioada funcționării stabile;

– conținutul de T-limfocite la șobolanii maturi dependent de rațiile preponderent bogate în glucide și lipide și de conținutul lor de proteine (7-10 %), care provoacă inhibarea semnificativă a sintezei acestora și sporirea conținutului lor prin administrarea BioR;

– activarea esențială a imunității celulare la animalele din perioada de diminuare a funcțiilor și de degradare a organismului prin administrarea atât a rației alimentare preponderent bogate în proteine, cât și a celor bogate în glucide și lipide.

Rezultatele obținute de către autor, care contribuie la soluționarea unei probleme științifice importante. Stabilirea efectului influenței rațiilor alimentare cu diversă structură a macronutrienților (proteine, glucide și lipide) asupra statutului imun – conținutului citokinelor, imunoglobulinelor și T-limfocitelor în sânge în diferite perioade ontogenetice permite evidențierea particularităților sistemului imun în perioadele de funcționare stabilă a organelor și sistemelor vitale și de diminuare a funcțiilor și degradare a organismului și argumentarea posibilității de stimulare sau inhibare a verigilor sistemului imun prin administrarea imunomodulatorului BioR și aplicarea rațiilor alimentare personalizate.

Semnificaţia teoretică a lucrării constă în evidențierea interrelațiilor dintre rațiile alimentare cu diferită structură a macronutrienților în asociere și fără imunomodulatorul BioR și

statutul imun al organismului în perioadele de funcționare stabilă și de diminuare a funcțiilor și degradare a organelor și sistemelor de importanță vitală, care servesc ca bază științifică în elaborarea rațiilor alimentare specifice vârstei.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele obținute extind cunoștințele științifice privind modificările activității componentelor statutului imun în perioadele de funcționare stabilă și de diminuare a funcțiilor și degradare a organelor și sistemelor de importanță vitală prin includerea rațiilor alimentare cu diferită structură a macronutrienților și a imunomodulatorului BioR și permit elaborarea rațiilor alimentare personalizate în dependență de tipul de activitate și metabolismul bazal pentru diferite perioade de vârstă ale organismului în scopul sporirii impactului lor asupra sistemului imun.

Implementarea rezultatelor obținute. Rezultatele științifice sunt folosite în procesul de cercetare în Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Aprobarea rezultatelor. Materialele tezei au fost prezentate și discutate la: Congresul VII al fiziologilor din Republica Moldova *„Fiziologia şi sănătatea”* (Chişinău, 2012); IV Съезд физиологов СНГ (Сочи-Дагомыс, Россия, октября 2014); Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare” (Chișinău, 2013, 2014, 2015, 2019, 2020, 2024); Conferința națională cu participare internațională „Științele vieții în dialogul generațiilor: conexiuni între universități, mediul academic și comunitatea de afaceri” (Chișinău, 2016, 2019); Conferința științifică națională consacrată jubileului de 90 de ani din ziua nașterii acad. Boris Melnic (Chișinău, 2018); Congresul VIII al fiziologilor din Republica Moldova cu participare internațională *„Fiziologia şi sănătatea”* (Chișinău, 2024).

Rezultatele obținute pe în anii de studiu în doctorantură au fost discutate și aprobate de Consiliul științific al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie (2010-2012).

Volumul şi structura lucrării. Conținutul lucrării este expus pe 100 pagini de text de bază şi cuprinde: adnotări în limba română, engleză şi rusă, introducere, 5 capitole de bază, concluzii, recomandări practice, bibliografie 259 titluri, 5 anexe. Teza este ilustrată cu 23 figuri, 8 formule.

Sumarul capitolelor

Capitolul 1 **„SPECIFICUL ACTIVITĂŢII SISTEMULUI IMUN ÎN PERIOADELE DE FUNCȚIONARE STABILĂ ȘI DIMINUARE A FUNCȚIILOR”** conține reviul literaturii bazat pe surse bibliografice, în care se reflectă analiza profundă a materialelor științifice și sinteza cunoștințelor acumulate în domeniul cercetat. Sunt expuse opiniile actuale privind particularitățile dezvoltării ontogenetice postnatale a sistemului imun. Dezvoltarea sistemului imun este un proces

complex, fiecare perioadă este caracterizată prin anumite trăsături ontogenetice, care au la bază restructurarea genomică, funcțională, structurală, neuroumorală, determinată de vârstă și dezvoltarea organismului. Reacționarea sistemului imun la factorii endogeni și exogeni determină manifestarea și intensitatea răspunsului imun.

Sunt descrise teoriile moderne ale diminuării funcțiilor organelor şi sistemelor vitale caracteristice vârstei. Unul dintre primele concepte privind îmbătrânirea prematură este teoria uzurii, care consideră că procesul de îmbătrânire este rezultatul deteriorării progresive a celulelor și țesuturilor. Conceptul de reglare a genelor a devenit destul de răspândit, conform căruia apar modificări primare în genele de reglare – cele mai active și mai puțin protejate structuri ale acidului dezoxiribonucleic. Conceptul radicalilor liberi, ce pot provoca daune grave membranelor celulare, precum și moleculelor de acid dezoxiribonucleic și acid ribonucleic, ceea ce devine un factor determinant în degradarea biologică și îmbătrânire. Conceptul adaptiv-reglator al îmbătrânirii, dezvoltat de V. V. Frolkis în anii 1960-1970, se bazează pe ideea generală a modificărilor în autoreglarea organismului la diferite niveluri de organizare.

Sunt analizate datele din literatura de specialitate privind rolul factorilor alimentari asupra funcționării imunității umorale și celulare. O atenție deosebită se acordă influenței factorilor alimentari în perioada de diminuare a organismului și mecanismelor care stau la baza acestora. Condițiile nutriționale pot influența componentele imune importante ale imunității celulare și umorale. Funcționarea sistemului imun necesită o cantitate adecvată de aport de macro- și micronutrienți.

În Capitolul 2 „**MATERIALE ŞI METODE DE CERCETARE”** este descris obiectul cercetării, prezentate metodele imunologice clasice – metoda ELISA pentru studierea variabilității indicilor imuni (Il-1, Il-6, Il-10, imunoglobulinele A, M și G) și metoda de rozetare pentru aprecierea procentului limfocitelor T și al subpopulațiilor, analizată structura rațiilor alimentare. De asemenea, sunt descrise schemele experimentelor cu administrarea diferitor rații alimentare elaborate și a imunomodulatorului BioR în scopul elucidării impactului rațiilor alimentare bogate în proteine, glucide și lipide fără și în asociere cu BioR asupra statutului imun la șobolanii din perioadele de funcționare stabilă și de diminuare a funcțiilor și degradare a organismului. Un subcapitol separat este dedicat metodelor statistice de prelucrare a datelor experimentale.

Capitolul 3 **„IMPACTUL RAȚIILOR ALIMENTARE ȘI A IMUNOMODULATORULUI BIOR ASUPRA UNOR INDICI AI SISTEMULUI IMUN ȘI A MASEI CORPORALE LA ȘOBOLANII MATURI”** conține rezultatele cercetărilor științifice privind impactul rațiilor alimentare preponderent bogate în proteine, glucide și lipide cu

și fără administrarea imunomodulatorului BioR asupra masei corporale la șobolanii din perioada de funcționare stabilă.

Trei subcapitole sunt consacrate studierii influenței rațiilor alimentare preponderent bogate în proteine, glucide și lipide fără și în asociere cu preparatul BioR asupra modificării parametrilor statutului imun: Il-1, Il-6, Il-10, IgA, IgM, IgG, limfocitelor T și subpopulațiilor la șobolanii maturi.

În Capitolul 4 **„SPECIFICUL MODIFICĂRII UNOR INDICI AI SISTEMULUI IMUN ȘI A MASEI CORPORALE LA ȘOBOLANII SENILI SUB INFLUENȚA DIFERITOR RAȚII ALIMENTARE ȘI A IMUNOMODULATORULUI BIOR”** sunt incluse rezultatele investigațiilor privind impactul rațiilor alimentare preponderent bogate în proteine, glucide și lipide cu și fără administrarea imunomodulatorului BioR asupra masei corporale la șobolanii din perioada de diminuare a funcțiilor organelor și sistemelor și degradare a organismului.

În subcapitolele 4.2, 4.3 și 4.4 sunt analizate și descrise rezultatele impactului rațiilor alimentare preponderent bogate în proteine, glucide și lipide fără și în asociere cu preparatul BioR asupra variabilității indicilor statutului imun: Il-1, Il-6, Il-10, IgA, IgM, IgG, limfocitelor T și subpopulațiilor la șobolanii senili.

În capitolul 5 **„SPECIFICUL MODIFICĂRILOR COMPARATIVE ALE STATUTULUI IMUN ȘI A MASEI CORPORALE LA ȘOBOLANII MATURI ȘI SENILI ÎN DEPENDENȚĂ DE RAȚIA ALIMENTARĂ ȘI IMUNOMODULATORUL BIOR”** este prezentată analiza comparativă amplă a indicilor statutului imun (Il-1, Il-6, Il-10, IgA, IgM, IgG, limfocitelor T și subpopulațiilor) și a masei corporale la șobolanii din perioadele de funcționare stabilă comparativ cu aceștia la animalele din perioada de diminuare a funcțiilor organelor și sistemelor și degradare a organismului la întreținerea acestora cu rații alimentare bogate în proteine, glucide și lipide cu și fără administrarea preparatului BioR.

În **„CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI”** sunt expuse concluzii concise, care redau esența tezei printr-o reflectare structurată a rezultatelor științifice obținute cu evidențierea contribuțiilor proprii. De asemenea, sunt prezentate recomandări practice.

BIBLIOGRAFIA reprezintă 258 de sursele bibliografice analizate și citate în teză.

ANEXELE conțin materiale care completează capitolele 3-5, certificate și diplome.

1. SPECIFICUL ACTIVITĂŢII SISTEMULUI IMUN ÎN PERIOADELE DE FUNCȚIONARE STABILĂ ȘI DIMINUARE A FUNCȚIILOR

1.1. Sistemul imun în perioadele de funcționare stabilă și diminuare a funcțiilor

Sistemul imun este unul dintre cele mai importante sisteme homeostatice, care determină, în mare măsură, nivelul de rezistență al organismului, precum și capacitatea acestuia de adaptare. Funcția principală este de a menține coerența identității genetice a organismului, de a elimina antigenele care conțin informații genetice străine și de a preveni sau limita infecțiile produse de microorganisme, cum ar fi bacteriile, virusurile, fungii și paraziții. Protecția este asigurată, în primul rând, de mecanismele mediate celular și umoral ale sistemului imun, precum și de sistemul complement și celulele fagocitare (Xu, Y. et al. 2020, 2022; Paludan, S.R. et al. 2021; Delves, P. J. et al. 2017; Sattler, S. 2017; Brodin, P. et al. 2017; Fulop, T. et al. 2016, 2018; Abbas, A. et al. 2004; Olinescu, A. 1995; Andrieș L. et al. 1992).

Sistemul imun reprezintă un sistem deschis, strâns legat de alte sisteme ale organismului (nervos, endocrin, sangvin etc.), care nu doar că determină condițiile sale de activitate, dar și participă la reglarea funcționării acestuia. Activitatea funcțională a sistemului imun este determinată de prezența și intensitatea agenților iritanți, care acționează atât din mediul intern al organismului, cât și din mediul extern.

Sistemul imun este format din două componente: imunitatea înnăscută sau naturală și imunitatea dobândită sau adaptativă. Atât imunitatea înnăscută, cât și cea adaptativă protejează organismul de agenții patogeni de natură antigenică, atât exogeni (microbi, viruși), cât și endogen (celule modificate și canceroase). Dar această protecție se realizează prin diferite mecanisme. Mecanismele de protecție ale imunității înnăscute se bazează pe sistemul complement, fagocitoză, natural killer (NK), celule naturale reglatoare și citokine proinflamatorii produse de celulele imune înnăscute: neutrofile, monocite, macrofage și, parțial, celule dendritice. Mecanismele de protecție ale imunității adaptive se bazează pe anticorpi produși de celulele B, precum și pe celulele T efectoare și reglatoare specifice antigenului (Delves, P. J. et al. 2017; Sattler, S. 2017; Brodin, P. et al. 2017; Fulop, T. et al. 2016, 2018; Abbas, A. et al. 2004; Olinescu, A. 1995; Andrieș L. et al. 1994).

Bazele imunologiei moderne sunt atribuite lui Louis Pasteur și Robert Koch. Pasteur, spre deosebire de credința de la acea vreme, a sugerat că boala era cauzată de germeni, iar Robert Koch a confirmat acest concept în 1891 cu postulatele și dovezile sale, pentru care a primit Premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină în 1905. Pe 3 octombrie 2011, Comitetul Nobel de la

Stockholm a acordat Premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină lui Bruce A. Beutler și Jules A. Hoffmann pentru descoperirile lor privind mecanismele de activare a imunității înnăscute și lui Ralph M. Steinman pentru descoperirea celulelor dendritice și rolul lor în imunitatea dobândită, ei au revoluționat înțelegerea asupra sistemului imun, descoperind principiile cheie ale activării acestuia (Volchenkov, R. et al. 2012).

Sistemului imun uman în mod normal se formează pe deplin până în a 15-a săptămână de dezvoltare intrauterină, cu toate acestea, sistemul imun al copilului este imatur și necesită expunere la antigen și „antrenament" pentru formarea sa finală. Celulele care determină rezistența înnăscută, fagocitele și celulele NK, au o activitate redusă la nou-născuți. Fagocitoza se caracterizează printr-un volum limitat ale leucocitelor polimorfonucleare, capacitatea redusă de aderare și chemotaxia neutrofilelor și monocitelor, ratei reduse de activitate microbicidă și lezarea intracelulară a bacteriilor de către granulocite, în special în perioada neonatale. Această perioadă se caracterizează prin deficiență a componentelor umorale ale imunității înnăscute, aceasta se referă, în primul rând, la sistemul complement, a cărui activitate citolitică la nou-născuți reprezintă aproximativ 50% din activitatea adulților. La nou-născuți, procesele de activare a sistemului complement și a căii alternative ale acestuia sunt scăzute (deficit de factor B și properdină). În același timp, conținutul de lizozimă din serul sanguin la naștere este mare și chiar depășește nivelul la adulți. O reflectare a imaturității sistemului imun la copii este, de asemenea, numărul diferit de populații și subpopulații de limfocite, în comparație cu adulții, dinamica de vârstă a expresiei markerilor membranari și sinteza citokinelor (Delves, P. J. et al. 2017).

Sistemul imun este parte integră a proceselor fiziologice fundamentale, cum ar fi dezvoltarea, reproducerea și regenerarea, și este evidentă interacțiunea strânsă între sistemul imun și alte sisteme ale corpului, cum ar fi metabolismul, sistemul nervos central, endocrin, cardiovascular și alte sisteme.

Timusul este unul dintre organele centrale ale sistemului imun, responsabil de formarea și menținerea funcției biologice de protecție a organismului. Ca organ imun central, în timus are loc diferențierea, dezvoltarea și maturarea celulelor T naive. Odată cu senescența timică, rețeaua epitelială se micșorează și este înlocuită cu țesut adipos, ceea ce duce la scăderea funcției sale imune. Între timp, țesutul adipos bej joacă un rol cheie în metabolism. S-a demonstrat, că țesutul adipos timic care se formează la senescență este de fapt țesut adipos bej, care reprezintă o punte între organul imun și țesutul metabolic. Celulele T se dezvoltă în timus și joacă un rol central în imunitatea adaptativă. Sirtuinele sunt implicate în metabolismul celular și reglează imunitatea adaptivă (Warren JL. et al. 2019).

Glucocorticosteroizii și hormonii sexuali estrogeni, progesteron și androgeni produși sub controlul axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale respectiv hipotalamo-hipofizo-gonadal, printr-o cale steroidogenă comună din colesterol, sunt cruciali în selectarea repertoriului de transcripție pentru receptorul celulelor T în timus. Prin atenuarea puterii semnalelor receptorul celulelor T, celulele epiteliale timice corticale, glucocorticoizii previn selecția negativă a celulelor T. Pe de altă parte, timocitele dublu pozitive sunt cele mai sensibile la apoptoza indusă de glucocorticoizi și într-adevăr răspunsul la stres care induce producția de glucocorticoizii (inclusiv stres psihologic, post, leziuni și infecții) determină o reducere acută a dimensiunii timusului. Glucocorticoizii reglează, de asemenea, etapele ulterioare independente de timus ale dezvoltării celulelor T (Quatrini, L. et al. 2018, 2020, 2021; Brown, MA. et al. 2019; Acharya, N. et al. 2020; Hong JY. et al. 2020).

Axa hipotalamică-pituitară-tiroidiană este o rețea de hormoni de importanță critică pentru menținerea metabolismului bazal, creșterea, dezvoltarea, starea de spirit și cunoașterea. S-a demonstrat că hormonii tiroidieni exercită efecte pleiotropice asupra răspunsului inflamator. Studiile timpurii au demonstrat că peptidele timice, cum ar fi timopoietina, timulina și timozina, produse de epiteliul timic, pot avea efecte pozitive asupra secreției de hormoni din adenohipofiză. S-a dovedit că tiroida este implicată intens în maturarea timusului, iar hormonii tiroidieni reglează secreția de timulină. Influența de scurtă durată a hormonilor tiroidieni duc la suprimarea proliferării și apoptoză, iar pe termen lung induce proliferarea celulelor T. Acest lucru pare să fie reglat cel puțin parțial prin activarea sintetazei de oxid nitric inductibil. Hormonii tiroidieni induc dezvoltarea și proliferarea celulară a celulele B *in vivo*. Triiodtironina reglează maturarea macrofagelor (Klein, JR. 2021; Klein, JR. et al. 2019).

Hormonii adipoși precum adiponectina și leptina, care reglează metabolismul și eficiența energetică, influențează asupra funcției imunologice prin receptorii exprimați pe celulele imune, în special pe macrofagele diferențiate cu M2. Adiponectina are activitate imunoreglatoare directă prin inhibarea secreției de citokine proinflamatorii și creșterea citokinelor imunosupresoare. Șoarecii cu deficit de adiponectină nu reușesc să moduleze eficient homeostazia metabolică. Leptina crește dezvoltarea celulelor imune, chemotaxia și secreția de citokine. Mai mult, macrofagele M1 și M2 din țesuturile adipoase au efecte opuse asupra răspunsurilor la insulină, deoarece macrofagele M1 promovează rezistența la insulină, în timp ce macrofagele M2 sporesc sensibilitatea la insulină. Celulele NKT invariante și mastocitele sunt prezente în țesuturile adipoase. Ambele se disting prin capacitatea lor de a răspunde rapid la semnalele de pericol și de a produce citokine proinflamatorii și reglatoare. Celulele NKT invariante, în special, sunt o sursă

semnificativă de IFN-g, IL-2, IL-4, IL-13, IL-17 și IL-21 și TNFa (Quatrini, L. et al. 2018, 2020, 2021; Brodin, P. et al. 2016; Klein JR. et al. 2021; Wensveen, FM. et al. 2019; Saucillo, D.C. et al. 2014).

Răspunsul imun trebuie să fie proporțional cu starea inflamatorie. În cazuri extreme, răspunsul imun poate fi mult mai distructiv decât agentul care l-a declanșat și în unele situații acest lucru poate duce la o stare susținută de activare imună cronică, în care sistemul imun nu recunoaște celulele „self" și „nonself" și generează răspunsuri împotriva propriilor țesuturi (numite autoimunitate). Mecanismele de reglare imună (sau punctele de control imun) stabilesc praguri pentru desfășurarea răspunsurilor imune și sunt vitale pentru funcționarea corectă a sistemului imun. După cum vom vedea în capitolele următoare, multe boli sunt cauzate de insuficiența sistemului imun (Delves P., et al. 2017).

S-a dovedit că, odată cu înaintarea în vârstă, are loc suprimarea progresivă a tuturor funcțiilor sistemului imun, inclusiv a funcției hemostatice, care vizează menținerea constantei antigenice a mediului intern al organismului. Această diminuare este însoțită de o creștere paralelă a tendințelor autoagresive (Бутенко, Г. et al. 1993; Макинодан, Т. et al. 1980), ceea ce contribuie la creșterea incidenței neoplasmelor maligne, la scăderea rezistenței contra infecțiilor și la apariția mai frecventă a dereglărilor autoimune (Анисимов, В. 2009; Пальцев, М. et al. 2009; Хавинсон, В. et al. 2009).

Cercetările experimentale și clinice în gerontologie au arătat că sistemul imun este primul sistem afectat în procesul de îmbătrânire (Valiathan, R. et al. 2016; Weyand, C.M. et al. 2016). Aceste schimbări se datorează involuției timusului, modificărilor în măduva osoasă și în organele limfoide. Cel mai consecvent indicator al modificărilor imunologice asociate vârstei este creșterea nivelului de autoanticorpi (Franceschi, C. et al. 2018, 2017; Molony, R.D. et al. 2018; Fulop, T. et al. 2016, 2018; Булат, О. 2015).

Involuția timusului, care începe la pubertate, stă la baza modificărilor sistemului imun legate de vârstă. Aceasta constă în pierderea progresivă a structurii celulare, epuizarea fondului de celule limfoide în zonele corticale și apariția modificărilor chistice în celulele epiteliale. Aceste celule sunt o sursă de diverse peptide implicate în diferențierea celulelor limfoide (celule T), iar randamentul celulelor T diferențiate scade odată cu înaintarea în vârstă.

Peste 70% dintre celulele ganglionilor limfatici sunt reprezentate de limfocite T, dintre care 30% sunt limfocite T citotoxice (T-killeri), iar aproximativ 40% sunt limfocite T helper. În schimb, în organele care au rol principal în producția de anticorpi (splina, plăcile lui Peyer din intestin), numărul limfocitelor T este redus, reprezentând cel mult 30% din totalul limfocitelor.

Sinteza și secreția hormonilor polipeptidici ai timusului, cum ar fi timozina, timopoietina și timolina, scad progresiv. S-a dovedit că scăderea activității endocrine a timusului joacă un rol cheie în disfuncțiile sistemului imun legate de vârstă, deoarece terapia de substituție hormonală poate restabili diverse funcții imune la bătrânețe (Анисимов, В. 2009; Пальцев, М. et al. 2009; Хавинсон, В. et al. 2009; Bulat, O. 2019).

Modificările involuționale ale timusului și ale structurilor limfoide periferice se manifestă prin schimbări ale arhitecturii elementelor morfologice, perturbarea sintezei și secreției moleculelor de semnalizare și scăderea potențialului proliferativ al celulelor imune. Aceste modificări sunt însoțite de o reducere a numărului de imunocite în fluidele biologice (Альтман, Э. et al. 2011).

Odată cu îmbătrânirea și degradarea prematură, răspunsul imun scade ca urmare a reducerii numărului de producători de anticorpi acumulați, însă sinteza anticorpilor de către plasmocite nu este afectată. Funcțiile sistemului imun sunt afectate, în special suferind cel mai mult sistemul T-limfocitar. Numărul total de celule T din sângele periferic scade, iar în același timp se observă modificări ale proporției subtipurilor de celule T (Molony, R.D. et al. 2018; Fulop, T. et al. 2016, 2018).

Numărul de limfocite T imature progenitoare crește odată cu vârsta, la fel ca și procentul de limfocite T parțial activate, care poartă markeri ai fenotipului timic imatur. Se constată o creștere relativă a celulelor T supresoare citotoxice și o scădere a numărului de celule T helper. Defectele funcționale ale imunității mediate celular se corelează cu o reducere a populației de celule helper/inductor. Limfocitele T joacă un rol esențial în imunitatea adaptativă, având funcții variate în recunoașterea antigenelor, eliminarea acestora și reglarea proceselor imune și homeostatice (Shirakawa, K. et al. 2021).

Una dintre funcțiile fundamentale ale limfocitelor T este recunoașterea determinanților antigenici (epitopi), proces realizat datorită prezenței receptorilor specifici ai celulelor T (TCR) pe membrana lor plasmatică. Această recunoaștere este esențială pentru inițierea unui răspuns imun eficient. Eliminarea antigenelor este asigurată de limfocitele T citotoxice sensibilizate (killer), care distrug celulele infectate sau modificate patologic. Acest proces are un rol crucial în combaterea infecțiilor virale și în supravegherea oncologică (Shirakawa, K. et al. 2021).

În plus, limfocitele T sunt implicate în reglarea răspunsului imun, funcție îndeplinită de subpopulații specializate care pot fie activa, fie suprima reacțiile imune. Aceste mecanisme sunt esențiale pentru menținerea unui echilibru între apărarea eficientă a organismului și prevenirea reacțiilor autoimune. O altă funcție importantă a limfocitelor T este reglarea hematopoiezei,

realizată prin eliberarea de factori hematopoietici ce influențează dezvoltarea și maturarea celulelor sanguine. De asemenea, limfocitele T contribuie la reglarea proliferării celulelor non-limfoide și menținerea homeostaziei structurale, acest proces fiind mediat de secreția de citokine. Aceste molecule semnalizatoare joacă un rol esențial în coordonarea răspunsurilor celulare și în menținerea echilibrului funcțional al organismului (Olinescu, A. 1995).

Celulele obținute de la organismele senile sunt mai puțin capabile să răspundă la testele cu limfocite alogene, fitohemaglutinina, concanavalina A și antigen solubil (Анисимов, В. 2009; Змушко, Е. et al. 2001; Коротяев, А. et al. 2008; Пальцев, М. et al. 2009; Парахонский, А. et al. 2011). Reducerea funcțiilor efectoare și helper ale celulelor T duce la creșterea susceptibilității la infecții (Парахонский, А. et al. 2005; Сергеева, Е. et al. 2010).

Creșterea conținutului de colesterol din membrana celulelor T, asociată înaintării în vârstă, determină tulburări ale funcției și ale răspunsului acestora la semnalele reglatoare (Анисимов, В. 2009).

Mecanismul principal al îmbătrânirii țesuturilor somatice este scăderea capacității de autoînnoire (self-renewal) a celulelor. Reducerea potențialului de creștere celulară a țesuturilor somatice în timpul îmbătrânirii este determinată de modificări în sistemul de reglare a creșterii și diviziunii limfocitelor T (Парахонский, А. et al. 2011).

Odată cu înaintarea în vârstă, are loc o reducere a potențialului proliferativ al limfocitelor, asociată cu scurtarea lungimii telomerilor – fragmente terminale de ADN necesare pentru replicarea genomului celular în procesul diviziunii (Альтман Э. et al., 2011).

Imunitatea celulară este caracterizată prin multiple modificări ale celulelor T și involuția timusului: scade numărul celulelor CD3+, CD4+ și CD8+; uneori se observă celule CD8+ gigante, purtătoare de receptori pentru citomegalovirus; scade numărul limfocitelor T naive (CD45RA+CD4+), în timp ce celulele T cu fenotip activat devin mai numeroase. Funcționalitatea celulelor T este considerabil diminuată, iar reducerea limfocitelor T naive contribuie la scăderea IL-2 (Perdaens, O. et al. 2021).

S-a demonstrat că aceste celule pot prolifera doar în prezența IL-2 și că, odată activate, suprimă proliferarea limfocitelor naive CD4+ și CD8+, a limfocitelor efectoare T, a limfocitelor citotoxice, a celulelor T de memorie, a celulelor NK și a limfocitelor B. De asemenea, s-a stabilit că intensitatea expresiei receptorului CD25 pentru IL-2 este corelată cu expresia factorului de transcripție nuclear Foxp3, responsabil pentru funcția imunosupresivă a acestor celule (Haynes, L. et al. 1999).

Conținutul mediu de T-limfocite și celule B la vârstnici se încadrează în limitele fiziologice. Nivelul mediu al T-helperilor CD3+, CD4+ și al limfocitelor citotoxice CD3+, CD8+ la vârstnici nu diferă semnificativ față de cel al persoanelor de vârstă medie. Cu toate acestea, frecvența deficienței de T-helperi este semnificativ mai mare (50,9 %), iar concentrațiile crescute de limfocite citotoxice apar de aproape două ori mai frecvent (Сергеева, Е.В. 2010).

Majoritatea T-limfocitelor aparțin celulelor cu durată lungă de viață, motiv pentru care, odată cu înaintarea în vârstă, crește numărul de CD3+, CD4+ și celule de memorie (CD45RO+), iar numărul celulelor naive (CD45RA+) scade. Reînnoirea populației de T-limfocite cu durată lungă de viață se realizează pe parcursul mai multor ani, uneori comparabil cu durata de viață a organismului (Delves P. et al., 2017).

Odată cu vârsta, numărul T-limfocitelor din măduva osoasă crește, atingând 46% în aspiratul acesteia. În același timp, se înregistrează un efect de homing selectiv al celulelor mature CD3+, CD8+ (Трошина, Е.А. 2021).

Se știe că interacțiunea CD3+, CD8+ cu celulele-țintă este mediată de moleculele Complexului Major de Histocompatibilitate (MHC) de clasa I, care includ antigenele non-clasice HLA I, responsabile pentru funcția de diferențiere. Activarea T-limfocitelor citotoxice reflectă necesitatea crescută de distrugere a celulelor alogene modificate. Această funcție litică este realizată fără participarea obligatorie a moleculelor costimulatoare. Cu toate acestea, aceste celule sunt capabile să producă diferite interleukine și să îndeplinească funcții non-litice (Lerner, E.C. et al. 2023; Трошина, Е.А. 2021).

La persoanele în vârstă, nivelul limfoproliferării este mai ridicat decât la persoanele de vârstă medie, conform conținutului de CD10+, T-limfocite CD25+, CD71+, HLA DR+II și celule NK CD16+ (Сергеева, Е.В. 2010).

Modificările imunității umorale legate de vârstă (funcția celulelor B) sunt mai dificil de detectat. Studiile privind efectele îmbătrânirii asupra producției de anticorpi au oferit rezultate contradictorii, posibil din cauza variabilității mari a acestor parametri, caracteristică persoanelor în vârstă. Cu toate acestea, este bine stabilit că îmbătrânirea este asociată semnificativ cu prezența unor anticorpi specifici, în special împotriva antigenelor nucleare. De asemenea, există dovezi că îmbătrânirea afectează rata producției de anticorpi de către celulele B activate (Blanco, E. et al. 2018; Анисимов, В. 2009).

O serie de factori sunt considerați că cresc riscul de infecții la vârstnici: alterarea funcțională severă, demența, sechelele accidentului vascular cerebral cu deficite de înghițire sau pierderea reflexului de tuse, imobilizarea prelungită la pat, utilizarea îndelungată a sondelor

urinare permanente, afecțiunile obstructive biliare sau ale tractului urinar, precum și comorbiditățile cardiovasculare, pulmonare, boala cronică de rinichi, malnutriția și tratamentele imunosupresoare concomitente (Maijo, M. et al. 2014).

Deși numărul total de limfocite B rămâne stabil, producția de anticorpi la antigene heterologe este semnificativ redusă, iar răspunsul la antigenele dependente de timus suferă modificări importante (Blanco, E. et al. 2018; Змушко, Е. et al. 2001; Парахонский, А. et al. 2011).

De asemenea, se înregistrează o creștere a numărului de celule NK, însă funcționalitatea acestora este redusă din cauza scăderii producției de IFN-gamma și chemokine, ca răspuns la interleukinele IL-2 și IL-6 (Brauning, A. et al. 2022).

Funcția macrofagelor și granulocitelor este alterată la vârstnici. Macrofagele produc cantități inadecvat de mari de mediatori proinflamatori (IL-1, IL-6, IL-8). Granulocitele prezintă o scădere a capacității de fagocitoză și chemotactism, precum și o reducere a producției de superoxid. Creșterea IL-6 – numită și citokina gerontologilor – este cu atât mai pronunțată cu cât vârsta este mai înaintată, survenind chiar și la persoanele sănătoase (Hammami, S. et al.2020).

S-a stabilit că, la vârstnici, concentrațiile citokinelor proinflamatorii cresc. Această creștere a concentrațiilor citokinelor proinflamatorii, poate fi cauzată de procese inflamatorii, al căror nivel este mult mai ridicat la această vârstă, precum și de scăderea activității receptorilor (sensibilității celulare). La persoanele în vârstă, nivelurile de TNF-α, IFN-γ și IL-6 sunt mai ridicate. Nivelurile crescute de citokine proinflamatorii stimulează limfoproliferarea, activarea și diferențierea celulelor imune competente. În plus, ele contribuie la creșterea chimiotaxiei, infiltrării tisulare, redistribuirii celulelor sanguine, interacțiunii acestora și permeabilității peretelui vascular (Quiros-Roldan, E. et al. 2024).

Concentrația citokinei antiinflamatorii IL-10 în sânge rămâne constantă odată cu vârsta –. Se știe că IL-10 este produs de T-regulatorii de clasă 1 sau de T-helperii de clasă 3 (Th3), care joacă un rol esențial în suprimarea autoreactivității și menținerea toleranței la autoantigene. Aceste celule controlează autoimunitatea, toleranța la transplant și reacțiile alergice, inhibând totodată imunitatea antitumorală (Бурмакина, В.В. et al. 2023; Сергеева, Е.В. 2010).

În sângele periferic, până la 95% dintre celulele NK prezintă un nivel ridicat de expresie a CD16 și un conținut scăzut de CD56. Acesta este un tip de celule NK cu activitate citolitică ridicată, dar cu o capacitate redusă de secreție a TNF-α, IFN-γ, IL-5, IL-8 și a factorilor coloniestimulatori (Сергеева, Е.В. 2010).

Astfel, scăderea concentrației celulelor NK în sângele periferic la vârstnici nu influențează semnificativ conținutul și profilul citokinelor proinflamatorii, însă reduce eficiența mecanismelor

de apărare împotriva infecțiilor intracelulare și a neoplaziilor (Beregnay, N.M. 1997). În plus, concentrațiile antigenului carcinoembrionar (CEA) cresc semnificativ odată cu înaintarea în vârstă (Bjerner, J. et al. 2008).

Odată cu îmbătrânirea, activitatea fagocitară a neutrofilelor din sângele locuitorilor nordici practic nu se modifică – ponderea fagocitelor active nu scade semnificativ, iar intensitatea fagocitozei chiar crește. Indicele fagocitar la vârstnici este ușor mai ridicat decât la persoanele de vârstă active. Acest fapt este confirmat și de menținerea activității enzimelor lizozomale la vârstnici, care nu doar că nu scade, dar poate fi chiar crescută (Сергеева, Е.В. 2010).

Odată cu înaintarea în vârstă, se dezvoltă și un dezechilibru al principalelor clase de imunoglobuline, manifestat prin scăderea concentrației de IgM în sânge și tendința de creștere a IgA și IgG. Ca urmare, mecanismele de eliminare a antigenului sunt perturbate la persoanele în etate, iar protecția antimicrobiană este redusă (Khan, S.R., et al. 2021; Парахонский, А., et al. 2011; Сергеева, Е. et al. 2010; Bulat, O. 2020).

Creșterea conținutului de IgE este corelată cu scăderea concentrației IgA serice. Având în vedere că IgE sunt, în esență, anticorpi locali, se poate presupune că reaginele compensează deficitul de IgA, al cărui nivel continuă să scadă odată cu înaintarea în vârstă. Frecvența nivelurilor scăzute de IgA este de 75,67 % la vârstnici, comparativ cu 52,01 % la persoanele de vârstă medie (Сергеева Е.В., 2010).

Pe fondul deficitului de IgA, vârstnicii prezintă o frecvență mai mare a tulburărilor biocenotice ale mucoaselor, ceea ce duce la colonizarea acestora de către agenți patogeni și condiționat patogeni, crescând astfel riscul de infecție și dezvoltarea proceselor inflamatorii. În aceste condiții, o reacție compensatorie locală a mucoaselor este creșterea capacității de adsorbție a epiteliului. S-a constatat că nivelurile acestei capacități sunt mai ridicate la vârstnici. Această creștere poate fi asociată fie cu o concentrație mai mare de microorganism pe mucoase, fie cu creșterea conținutului de mucopolizaharide neutre în epiteliul de suprafață la vârstnici, ceea ce sporește ușor rezistența mucoasei atrofiate (Lock, R.J. et al. 2003).

1.2. Teoriile moderne ale diminuării funcțiilor organelor și sistemelor de organe legate de vârstă

Problema diminuării premature a funcțiilor și a degradării organelor și sistemelor vitale are multe în comun cu problema îmbătrânirii, care preocupă oamenii de știință de secole. Încă din cele mai vechi timpuri, oamenii au încercat să prevină slăbirea prematură a funcțiilor și apariția bătrâneții. De exemplu, regina Cleopatra făcea băi în lapte de capră pentru acest scop; în Roma

Antică, după terminarea luptelor gladiatorilor, bătrânii se grăbeau în arenă pentru a-și unge corpul cu sângele proaspăt al tinerilor învinși; alchimiștii căutau să creeze un elixir magic al tinereții sau să descopere piatra filosofală.

În zilele noastre, lucrările în domeniul sanocreatologiei au arătat că umanitatea este supusă degradării și îmbătrânirii biologice generale, precum și îmbătrânirii mentale premature. Această problemă a căpătat o relevanță deosebită. Încă din anul 1980, V. I. Levinson, în prefața monografiei colective „Imunologie și îmbătrânire", a scris: „Statisticile demografice arată că problema îmbătrânirii nu a avut niciodată o asemenea semnificație în viața umanității ca astăzi".

Fără îndoială, bătrânețea poate fi considerată o degradare morfofiziologică prematură, agravată de boli, decrepitudine și deformarea organismului. Conform lui F.I. Furdui (1999, 2011a), oamenii nu mor de bătrânețe, ci din cauza bolilor. Dacă la prevalența bolilor neinvazive adăugăm incidența ridicată a bolilor infecțioase, complicațiile acestora și tendința previzibilă de creștere a patologiilor cronice, devine evident că sănătatea populației este afectată prematur, iar societatea în ansamblu este bolnavă (Фурдуй, Ф. et al. 1999, Фурдуй, Ф. et al. 2011 a, b).

Soluționarea problemei degradării biologice generale și a diminuării premature a organismului este abordată de un nou domeniu în biomedicină – Sanocreatologia, al cărui fondator este academicianul F.I Furdui. Scopul Sanocreatologiei este formarea și menținerea dirijată a sănătății fiziologice, mintale, fizice și sociale în conformitate cu condițiile de viață, atât la nivel individual, cât și la nivel de populație. Trebuie subliniat faptul că autorii sanocreatologiei înșiși consideră că mecanismele de degradare biologică generală prematură a corpului uman au multe în comun cu cele care determină bătrânețea (Фурдуй, Ф. et al. 1999, Фурдуй Ф. et al. 2011a, b). Pe baza acestui fapt, vom atinge câteva concepte și date care sunt de natură generală atât pentru degradarea prematură, cât și pentru îmbătrânirea organismului.

Teoriile sunt grupate după natura mecanismelor care generează procesele de degradare și îmbătrânire prematură a organismului, în funcție de importanța și vulnerabilitatea sistemelor fiziologice, acordând o atenție deosebită rolului sistemului imun.

Unul dintre primele concepte privind îmbătrânirea prematură este teoria uzurii, care consideră că procesul de îmbătrânire este rezultatul deteriorării progresive a celulelor și țesuturilor din cauza factorilor externi și interni, cum ar fi stresul oxidativ, inflamația cronică și acumularea de produse metabolice reziduale. Această teorie sugerează că, pe măsură ce organismul este supus unui număr tot mai mare de agresiuni, capacitatea sa de regenerare scade, ceea ce duce la îmbătrânirea accelerată și la apariția bolilor asociate vârstei (Karlsson, E.A. et al. 2020; Прощаев, К. et al. 2008, Чаплинская, Е. et al. 2014, Михеев, Р. et al. 2023).

Conceptul de reglare a genelor a devenit destul de răspândit, conform căruia apar modificări primare în genele de reglare – cele mai active și mai puțin protejate structuri ale acidului dezoxiribonucleic (ADN). Se presupune că aceste gene pot determina rata și secvența de activare și dezactivare a genelor structurale, care influențează modificările legate de vârstă în structura și funcția celulelor. Cu toate acestea, există puține dovezi directe ale modificărilor ADN-ului legate de vârstă. Se admite că îmbătrânirea este legată de anumite regiuni ale ADN-ului, dintre care unele se micșorează în dimensiune odată cu înaintarea în vârstă. Un concept similar este cel genetico-molecular, conform căruia modificările legate de vârstă în aparatul genetic sunt considerate fie programate ereditar, fie aleatorii. Astfel, degradarea prematură și îmbătrânirea pot fi o consecință a unui proces natural programat sau rezultatul acumulării de erori aleatorii în sistemul de stocare și transmitere a informațiilor genetice (Прощаев, К. et al. 2008, Чаплинская, Е. et al. 2014, Михеев, Р. et al. 2023).

Pe baza lucrărilor fundamentale privind studiul rolului radicalilor liberi și al factorilor care provoacă formarea lor în organism, a fost dezvoltat așa-numitul concept al radicalilor liberi. Radicalii liberi pot provoca daune grave membranelor celulare, precum și moleculelor de acid dezoxiribonucleic (ADN) și acid ribonucleic (ARN), ceea ce devine un factor determinant în degradarea biologică și îmbătrânire (Михеев, Р. et al. 2023, Прощаев, К. et al. 2008).

În domeniul gerontologiei, conceptul adaptiv-reglator al îmbătrânirii, dezvoltat de V. V. Frolkis în anii 1960-1970, a devenit larg răspândit. Acesta se bazează pe ideea generală a modificărilor în autoreglarea organismului la diferite niveluri de organizare. Ca rezultat al acestor procese, apar schimbări în capacitatea de adaptare a sistemelor vitale și a organismului în ansamblu. Datorită caracterului neuniform al acestor transformări legate de vârstă, mecanismele de adaptare evoluează la diverse niveluri ale funcțiilor vitale, începând de la genele reglatoare. Un rol esențial în procesul de îmbătrânire a întregului organism îl au modificările în reglarea neuroumorală. Se consideră că, alături de conceptul de reglare genetică, aceste principii pot constitui baza teoriei adaptive-reglatoare a îmbătrânirii (Якушин, С. et al. 2023, Прощаев, К. et al. 2008).

Este necesară evidențierea rolului factorilor genetici în procesul de degradare prematură și îmbătrânire a organismului. În structura acestuia, sub influența numeroșilor factori de mediu, se acumulează defecte la nivelul structurilor care sintetizează proteine, ceea ce, în cele din urmă, duce la diverse tulburări în structura și funcțiile organismului.

Luând în considerare importanța sistemelor endocrin și imun în menținerea vieții organismului, era de așteptat, în mod firesc, dezvoltarea unui concept despre rolul acestor sisteme

în procesul de degradare și îmbătrânire prematură a organismului. Acest fenomen a fost asociat cu modificări ale funcțiilor nu doar ale unei singure glande, ci ale întregului sistem endocrin, în ansamblu, și în combinație cu sistemul imun. Dereglarea funcțiilor acestor sisteme duce la scăderea potențialului organismului. Diminuarea funcției sistemului imun, în special a limfocitelor, determină scăderea capacității celulare de diviziune. Funcția reglatoare îi este atribuită hipotalamusului, care exercită un efect de reglare primară atât asupra sistemului endocrin, cât și asupra sistemului imun (Михеев, P. et al. 2023, Чаплинская, E. et al. 2014).

1.3. Rolul alimentației în reglarea sistemului imun

Alimentația este unul dintre cele mai importante aspecte care determină calitatea vieții și una dintre necesitățile fiziologice esențiale încă din momentul nașterii.

Potrivit experților OMS, malnutriția este cea mai frecventă cauză a deficienței imune. În țările dezvoltate, bolile cronice și problemele de sănătate sunt influențate, parțial sau complet, de alimentație. Astfel, malnutriția reprezintă o problemă globală.

Alimentația se bazează pe triada macronutrienților esențiali: proteine, grăsimi și carbohidrați, fără de care funcțiile vitale ale organismului nu ar fi posibile, precum și pe micronutrienți – vitamine și minerale – al căror rol esențial este menținerea activității funcționale, trofice, plastice și energetice a organismului, inclusiv a sistemului imun.

Componentele alimentelor pot avea proprietăți modificatoare asupra imunității celulare și umorale, precum și asupra imunității nespecifice și native. Acestea pot fi considerate antigeni, mitogeni sau alergeni alimentari, capabili să influențeze atât răspunsurile imune sistemice, cât și pe cele locale.

Aportul adecvat al tuturor nutrienților joacă un rol vital în funcționarea optimă a sistemului imun. Pe de altă parte, aportul insuficient sau excesiv de nutrienți poate avea consecințe negative asupra stării imune și a susceptibilității la o varietate de agenți patogeni.

Nu doar compoziția și calitatea nutrienților, ci și cantitatea acestora sunt de mare importanță în funcția imunomodulatorie a nutriției. Astfel, supraalimentarea și, implicit, obezitatea pot duce la boli cronice, inclusiv ateroscleroză, diabet zaharat, boli inflamatorii ale tractului respirator și steatoză hepatică, având un impact negativ asupra răspunsului imun al organismului și reducând rezistența acestuia la infecții (Hunsche, C. et al. 2016; Maki, P.A. et al. 1992; Трошина, И.А. et al. 2007).

În cazul obezității, numărul absolut de limfocite T și activitatea lor funcțională scad, în timp ce nivelul leucocitelor, TNF-α, IFN-γ, leptinei și insulinei în ser crește. De asemenea, apare

un dezechilibru al imunității umorale, iar expresia antigenelor este afectată (Aida, X.M.U. et al. 2024; Трошина, Е.А. et al. 2021).

La rândul lor, foametea și malnutriția pot suprima funcția imună și pot crește susceptibilitatea la infecții (Schaible, U.E. et al. 2007; savinoТрошина, И.А. et al. 2007). Scăderea valorii energetice a rației sau a conținutului de nutrienți esențiali poate duce la epuizarea masei organelor limfoide și la tulburări funcționale ale sistemului imun. Acest lucru se manifestă printr-o scădere a activității celulelor T-helper, determinată de reducerea producției de citokine, întreruperea legăturilor intercelulare și perturbarea ciclului celular, ceea ce duce la o capacitate de proliferare redusă a celulelor (Мартынова, Е.А. et al. 2001).

Foamea timp de o săptămână determină o scădere a numărului absolut de leucocite și limfocite, precum și a T-helperilor, afectând raportul dintre T-helperi și limfocitele T citotoxice, al căror conținut relativ crește. Baza efectului imunosupresor al foametei constă în scăderea generării de anioni superoxid de către neutrofile ca răspuns la factorii externi, reducerea numărului și densității receptorilor moleculelor de adeziune de pe neutrofile și limfocite, suprimarea producției de chemokine și diminuarea fagocitozei. În perioada de reabilitare după foamete, parametrii imunologici și rezistența nespecifică la infecții se restabilesc extrem de lent (Cohen, S. et al. 2017).

Efectul de modulare al nutrienților se realizează la nivel subcelular, celular și intercelular. Efectul nutriției asupra celulelor constă în modificarea proprietăților membranei plasmatice, activarea enzimelor membranare, reglarea expresiei receptorilor și a afinității acestora, activarea căilor de semnalizare dependente de receptori sau inițierea unor semnale suplimentare în celulă, modularea factorilor de transcripție, activarea proto-oncogenelor și participarea la ciclul celular. De asemenea, nutriția influențează expresia genelor implicate în producerea citokinelor și imunoglobulinelor și reglează procesul de apoptoză. Influența nutrienților asupra celulelor sistemului imun se manifestă la nivelul receptorilor și al căilor lor de semnalizare, având un impact ulterior asupra interacțiunilor intercelulare și, în general, asupra dezvoltării răspunsului imun (Мартынова, Е.А. et al. 2001).

Astfel, toate componentele alimentare – proteinele, grăsimile, carbohidrații, microelementele și vitaminele – prezintă, într-o măsură mai mare sau mai mică, proprietăți imunomodulatoare, influențând toate componentele răspunsului imun, inclusiv reacțiile de protecție nespecifice și imunitatea înnăscută. Atât supranutriția, cât și subnutriția pot influența funcțiile sistemului imun.

Unul dintre obiectivele principale ale științei nutriționale la începutul secolului al XXI-lea este prelungirea vieții umane. O parte importantă a acestui proces o constituie evaluarea potențialului intervențiilor dietetice antiinflamatorii, având ca scop reducerea activării imunității înnăscute. Cu toate acestea, nu trebuie neglijate posibilele consecințe negative, deoarece o astfel de reducere ar putea compromite apărarea organismului împotriva agenților patogeni.

1.3.1. Proteinele şi sistemul imun

Proteinele sunt componente esențiale ale rației alimentare. Acestea nu pot fi înlocuite cu alte substanțe, iar rolul lor în organismul uman este extrem de important. Proteinele joacă un rol cheie în viața unei celule, constituind baza materială a activității sale chimice. Proteinele furnizate prin alimentație sunt utilizate în primul rând în scopuri plastice (reînnoirea celulelor și țesuturilor organismului, sinteza hormonilor, enzimelor etc.). De asemenea, ele sunt implicate în procesul de producere a energiei în cazul unui consum excesiv sau al epuizării rezervelor de glicogen, fenomen care poate fi cauzat de diverși factori, inclusiv exerciții fizice prelungite sau cu efort intens, precum și un deficit de carbohidrați în alimentație.

Deficitul de proteine duce la modificări extrem de nefavorabile ale organelor limfoide. Astfel, dimensiunea timusului și a ganglionilor limfatici la copiii care suferă de deficit proteic este, de regulă, redusă drastic. În splină și în ganglionii limfatici, deficitul de proteine determină epuizarea limfocitelor în zonele dependente de timus, scăderea numărului și dimensiunii foliculilor limfoizi, precum și a centrilor germinali.

Diferiți compuși proteici prezenți în hemolimfă și hemocite contribuie la conservarea mai multor componente ale sistemului imun, cum ar fi metaloproteinele, glicoproteinele, acizii amino sulfonici, peptidele antimicrobiene (AMP), inhibitorii de protează și factorii de coagulare. Peptidele bioactive eliberate din proteine interacționează cu receptori specifici, ducând la stimularea sau inhibarea sistemului imun, ceea ce, în cele din urmă, are un impact asupra sănătății (Kiewiet, MBG. et al. 2018).

Majoritatea hidrolizatelor proteice, precum cele din soia, ouă, grâu și cazeină, măresc capacitatea de fagocitoză a macrofagelor și ajută la prevenirea unei game largi de tulburări asociate sistemului imun (Kiewiet, MBG. et al. 2018). Hidroliza glicomacropeptidei (GMP) de către pepsină a dus la o activitate proliferativă și fagocitară mai pronunțată, având efecte imunostimulatoare (Li, P. et al. 2007).

Experimentele *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că proteinele din zer îmbunătățesc răspunsurile imune nespecifice și specifice, oferind protecție împotriva tumorilor de colon și

mamare (Kumar, N.G. et al. 2019). Substanțele izolate din ciuperci (proteine fungice), cum ar fi polizaharidele, polizaharopeptidele și proteinele polizaharide, prezintă activități imunomodulatoare in vivo și in vitro, stimulând activarea celulelor efectoare imune, precum celulele mononucleare din sângele periferic uman și diferențierea hematopoietică a celulelor stem (Ejike, UC. et al. 2020).

S-a demonstrat că proteinele, peptidele și hidrolizatele proteice derivate din fructele de mare au funcții antimicrobiene, anticancerigene, antioxidante, antihipertensive, antiinflamatorii și antitumorale, în timp ce glutamina crește eficiența răspunsului imun (Calder, P.C. et al. 2002). Arginina contribuie la creșterea numărului de macrofage și celule NK, având efecte benefice asupra răspunsului imunității înnăscute (Martí I Líndez, A.A. et al. 2021). Aspartatul și glutamatul au un rol important în proliferarea, metabolismul și funcționarea leucocitelor, celule esențiale ale sistemului imun (Shah, AM. et al. 2021).

Atrofia limfoidă este o caracteristică dramatică a malnutriției proteico-energetice (PEM). Dimensiunea și greutatea timusului sunt reduse. Histologic, există o pierdere a diferențierii cortico-medulare, un număr redus de celule limfoide, iar corpurile Hassall sunt mărite, degenerate și, uneori, calcificate. Aceste modificări sunt ușor de diferențiat de cele observate în deficiențele imune primare, cum ar fi sindromul DiGeorge (Savino, W. 2002).

În PEM, de asemenea, se constată o pierdere de celule limfoide în jurul vaselor mici de sânge din splină, iar în ganglionii limfatici, zonele paracorticale dependente de timus prezintă o epuizare a limfocitelor. În această afecțiune, majoritatea mecanismelor de apărare ale gazdei sunt afectate. Răspunsurile cutanate de hipersensibilitate întârziată, atât la antigenele cunoscute, cât și la cele noi, sunt semnificativ deprimate. Nu este neobișnuită anergia completă la o baterie de antigeni diferiți. Aceste modificări se observă și în deficiențele moderate. Reacțiile cutanate sunt restabilite după o terapie nutrițională adecvată timp de câteva săptămâni sau luni (Savino, W. 2002).

Proteinele joacă un rol-cheie în activitatea funcțională a sistemului imun, deoarece toate citokinele, receptorii și enzimele reglatoare sunt molecule proteice. Cele mai imunogene sunt peptidele formate din 8-10 aminoacizi, ceea ce este optim pentru asigurarea interacțiunii dintre lanțurile moleculelor din clasa MHC II în vederea prezentării antigenului limfocitelor T. Descompunerea proteinelor până la peptide absorbabile, fără modificarea structurii lor funcționale, are un efect favorabil asupra stimulării sistemului imun (Петров, И.М. et al. 2006).

Un impact semnificativ asupra stării sistemului imun este exercitat de scăderea nivelului de proteine din dietă sub o anumită limită critică, care variază în funcție de specie. Astfel, deficitul

proteico-energetic este însoțit de o reducere a numărului de limfocite din sângele periferic. Se observă o scădere predominantă a limfocitelor T CD3+, în timp ce numărul de limfocite B rămâne relativ stabil, iar numărul celulelor nule crește (Петров, И.М. et al. 2006).

S-a constatat că, dintre limfocitele T, limfocitele CD4+ sunt cele mai sensibile la deficitul proteic. De asemenea, se înregistrează o diminuare a activității proliferative a limfocitelor în prezența mitogenilor specifici celulelor T, precum și o reducere a sintezei unor citokine importante (IL1, IL2, IFN, MIF). Malnutriția proteică este frecvent întâlnită în stadiile terminale ale afecțiunilor oncologice, în imunodeficiența secundară și în sindroamele de malabsorbție (Вологанин, Д.А. et al. 2005).

Scăderea severă a aportului proteic în dietă crește susceptibilitatea la infecții, inhibând sinteza citokinelor de către celulele T-helper, sinteza anticorpilor și a imunoglobulinelor nespecifice antigen-dependente. Aceste procese duc la suprimarea răspunsului imun atât la nivel general, cât și local, față de antigenele bacteriene. Malnutriția timp de o săptămână determină o scădere a numărului absolut de leucocite și limfocite, inclusiv a limfocitelor T-helper, precum și o modificare a raportului dintre limfocitele T-helper și limfocitele T citotoxice, al căror conținut relativ crește. În perioada de reabilitare, parametrii imunologici și rezistența nespecifică la infecții se refac extrem de lent. Rezumatul influenței proteinelor asupra răspunsului imun evidențiază următoarele aspecte esențiale: deficitul proteic afectează toate componentele răspunsului imun; chiar și un aport redus de proteine poate slăbi răspunsul imun, fără însă a-i compromite complet specificitatea; deficitul proteic pe termen scurt reprezintă un stres pentru organism, determinând creșterea sintezei hormonilor adaptogeni; deficitul proteic este, de regulă, asociat cu un deficit de vitamine și microelemente, ceea ce amplifică impactul negativ al carenței nutriționale combinate asupra sistemului imun (Петров, И.М. et al. 2006).

Limitarea bruscă a nivelului de proteine din rație duce la creșterea sensibilității față de infecții. Aceasta inhibă sinteza citokinelor Th2, sinteza de anticorpi și a imunoglobulinelor nespecifice dependente de antigen, ceea ce provoacă suprimarea răspunsului imun general și local la antigene bacteriene. Atunci când nivelul de proteine din rația alimentară a șoarecilor scade la 3%, infectarea organismului cu nematozi este însoțită de un răspuns slab al eozinofilelor, de scăderea proliferării limfocitelor mucoasei gastrice ca răspuns la antigene și de reducerea sintezei de IL-4 și IFN (Tourkochristou, E. et al. 2021).

Un impact semnificativ asupra stării imune este exercitat de scăderea proteinelor din dietă sub o anumită limită critică, diferită pentru fiecare specie animală, precum și pentru om. Experimentele pe animale au arătat că, atunci când nivelul de proteine din dietă scade sub 4%,

sinteza interleukinei-2 (IL-2) se reduce, interacțiunile de cooperare între limfocite sunt afectate, proliferarea celulară încetinește, iar numărul de celule producătoare de anticorpi și de limfocite citotoxice scade. Totuși, aceste tulburări nu conduc la suprimarea completă a răspunsului imun sau la dezvoltarea toleranței imunologice (Мартынова, Е.А. et al. 2001).

În același timp, s-a demonstrat că o creștere semnificativă a conținutului de proteine din dietă este, de asemenea, însoțită de tulburări ale reactivității imune, manifestate prin degradarea imunității naturale și inhibarea reacțiilor de tip întârziat. Experimentele au arătat că activitatea maximă a complementului și a fagocitozei este observată atunci când proteinele reprezintă 13-23% din conținutul caloric al dietei. Un aport mai mic sau mai mare de proteine determină o scădere a acestor indicatori (Вологанин, Д.А. et al. 2005; Булат, О. 2024).

Nu doar proteinele în ansamblu, ci și aminoacizii din care acestea sunt constituite au un rol esențial în funcționarea sistemului imun. S-a dovedit experimental că o dietă cu un conținut ridicat de arginină, în perioada postoperatorie, sporește răspunsul imun prin creșterea numărului de celule T-helper și prin normalizarea funcțiilor celulelor T în această etapă (Daly, J.M. et al. 1990).

Metabolismul triptofanului contribuie la sinteza cofactorului NAD+, care este implicat în reacțiile redox și în transferul de electroni. Degradarea argininei a fost asociată cu inducerea căii non-canonice NF-kB și cu reglarea transcripției genelor în contextul toleranței imune. Metabolizarea argininei și a metioninei duce la sinteza poliaminelor, care sunt compuși organici implicați în reglarea proliferării celulare. Poliaminele sunt asociate cu inducerea și reglarea inflamației, precum și cu recunoașterea patogenului prin afectarea interacțiunii receptor-ligand (Markova, M. et al. 2019).

Degradarea metioninei duce la sinteza glutationului, un compus organic antioxidant implicat în prevenirea stresului oxidativ, în reglarea citotoxicității celulelor NK și T, în activitatea macrofagelor și în activarea celulelor T. Astfel, aminoacizii exercită roluri multiple în sistemul imun , inclusiv reglarea activării celulelor imune adaptative și înnăscute (celule B și T, celule NK, macrofage), proliferarea limfocitelor și producerea de anticorpi, citokine și factori citotoxici (Tourkochristou, E. et al. 2021; Markova, M. et al. 2019; Whelan R., 2019; Grohmann, U. et al. 2017; Rubio-Patino, C. et al. 2018).

1.3.2. Carbohidraţii şi sistemul imun

Carbohidrații reprezintă cea mai mare parte a dietei și asigură 50-60 % din valoarea sa energetică. Aceștia sunt esențiali pentru sinteza acizilor nucleici, acizilor grași și a aminoacizilor. În combinație cu proteinele, carbohidrații fac parte din membranele biologice, unii hormoni,

secreţiile glandelor salivare şi mucusul, care protejează mucoasa internă a stomacului, intestinelor şi organelor urinare de acţiunea enzimelor proteolitice şi a agenţilor iritanţi.

Carbohidraţii sunt prezenţi în molecule complexe, cum ar fi pentozele (riboză şi dezoxiriboză), şi sunt implicaţi în structura ATP, ADN şi ARN. Oligozaharidele fac parte din componentele receptive ale multor receptori celulari sau molecule ligand.

Aproape toate moleculele-cheie implicate în răspunsul imun înnăscut şi adaptiv sunt glicoproteine. În sistemul imun celular, glicoformele specifice joacă un rol important în plierea, controlul şi „asamblarea" antigenelor complexului major de histocompatibilitate (MHC) încărcate cu peptide, precum şi în formarea complexului receptor al celulelor T. Deşi unele antigene glicopeptidice sunt prezentate de către MHC, generarea de antigene peptidice din glicoproteine poate necesita îndepărtarea enzimatică a glucidelor înainte ca proteina să fie scindată. Oligozaharidele ataşate la glicoproteine, în joncţiunea dintre celulele T şi celulele prezentatoare de antigen, contribuie la orientarea corectă a suprafeţelor de legare, oferă protecţie împotriva proteazelor şi restricţionează interacţiunile laterale nespecifice proteină-proteină (Bacurau, R.F. et al. 2002).

În sistemul imun umoral, toate imunoglobulinele şi majoritatea componentelor complementului sunt glicozilate. Deşi o funcţie majoră a carbohidraţilor este de a contribui la stabilitatea proteinelor de care sunt ataşaţi, glicoformele specifice sunt implicate în procesele de recunoaştere. De exemplu, în artrita reumatoidă, o boală autoimună, glicoformele agalactozilate ale imunoglobulinei G agregate se pot asocia cu lectina de legare a manozei şi pot contribui la dezvoltarea patologiei (Rudd, PM. et al. 2001).

Cu excepţia monozaharidelor, toţi ceilalţi carbohidraţi (derivaţi de monozaharide, oligozaharide şi polizaharide) reprezintă o sursă inepuizabilă de alergeni, mitogeni şi imunomodulatori (Петров, И.М. et al. 2006; Мартынова, Е.А. et al. 2001).

Carbohidraţii participă la procesele enzimatice de glicozilare a proteinelor, generând biopolimeri funcţionali importanţi. Peptidele glicozilate acţionează ca glicoantigene, influenţând legarea proteinelor de prezentare a antigenului din sistemele HLA-I şi HLA-II, precum şi recunoaşterea ulterioară a peptidelor antigenice de către celulele T. Glicoantigenele, procesate prin căi intracelulare în celulele prezentatoare de antigen (APC), sunt transmise către celulele Th, Tc şi NKT, modulând activarea acestora şi producţia de citokine (Bishop, N.C. et al. 2001).

Rolul inflamator al aportului de carbohidraţi a fost evidenţiat prin cercetări: consumul unor băuturi bogate în carbohidraţi a dus la o scădere a expresiei receptorilor TLR4 în monocitele persoanelor obeze/supraponderale, comparativ cu cele cu greutate normală. De asemenea, studiile

au arătat că aportul de carbohidrați a fost asociat cu un număr mai echilibrat de celule imune în sânge, o scădere a activității fagocitare a monocitelor și granulocitelor, precum și o reducere a producției de specii reactive de oxigen (ROS) și a nivelurilor de citokine inflamatorii (Reginald McDaniel, H. et al. 2020; Tourkochristou, E. et al. 2021; Niemiro, G.M. et al. 2019; Cummings, R.D. et al. 2019).

Printre derivații de monozaharide, un interes deosebit prezintă acidul ascorbic (vitamina C), care crește rezistența nespecifică a organismului și stimulează sinteza citokinelor de origine macrofagală. Vitamina C contribuie la apărarea imună prin susținerea diferitelor funcții celulare atât ale sistemului imun înnăscut, cât și ale celui adaptativ. Ea sprijină funcția de barieră epitelială împotriva agenților patogeni și promovează activitatea antioxidantă la nivelul pielii, protejând astfel împotriva stresului oxidativ din mediu (Мартынова, E.A. et al. 2001).

Vitamina C se acumulează în celulele fagocitare, precum neutrofilele, și poate favoriza chimiotaxia, fagocitoza, generarea de specii reactive de oxigen și, în final, distrugerea microbilor. De asemenea, este esențială pentru apoptoza și eliminarea neutrofilelor uzate din locurile de infecție de către macrofage, reducând astfel necroza/netoza și posibilele leziuni tisulare. Rolul vitaminei C în limfocite este mai puțin clar, dar s-a demonstrat că îmbunătățește diferențierea și proliferarea celulelor B și T, probabil prin efectele sale de reglare a expresiei genice. Deficitul de vitamina C duce la o imunitate compromisă și la o susceptibilitate crescută la infecții. La rândul lor, infecțiile afectează semnificativ nivelul vitaminei C, datorită creșterii inflamației și a cerințelor metabolice ridicate (Carr, A.C. et al. 2017).

Multe aminozaharuri sunt componente ale celulelor microbiene. Glucozamina este un produs al hidrolizei chitinei, principala componentă a exoscheletului animalelor marine, din care se obțin unele imunostimulante, inclusiv chitosanul. Polizaharidele pot fi polimeri liniari, ceea ce prezintă interes din punctul de vedere al activării celulare, deoarece situsurile de legare repetate cresc intensitatea răspunsului imun. Sursele de polizaharide includ fructele de mare, bacteriile (atât componentele pereților lor celulari, cât și toxinele secretate), precum și lectinele de origine vegetală. Un activator policlonal binecunoscut al celulelor B este lipopolizaharida (Мартынова, E.A. et al. 2001).

Polizaharidele solubile, cum ar fi polizaharidele capsulare bacteriene, sunt, de regulă, antigeni T-independenți. Ele provoacă activarea policlonală și sinteza anticorpilor și imunoglobulinelor nespecifice dependente de antigen ale subpopulației de limfocite B LyB5+. La copiii din primele luni de viață, care sunt hrăniți cu biberonul, propria lor IgA secretorie începe să fie sintetizată sub influența antigenelor capsulare ale bacteriilor intestinale. Restricția generală a

aportului de carbohidrați, cum ar fi dietele ketogenice utilizate în artrita reumatoidă, reduce numărul total de limfocite și nivelul IGF-1 (factor de creștere asemănător insulinei) din ser după 7 zile (Мартынова, Е.А. et al. 2001; Булат, О. 2019, 2014).

Raportul dintre limfocitele T-helper și limfocitele T citotoxice nu depinde direct de aportul de carbohidrați, ci se modifică doar odată cu scăderea valorii energetice a dietei și a nivelului de proteine (Мартынова, Е.А. et al. 2001).

1.3.3. Lipidele şi sistemul imun

Lipidele reprezintă una dintre cele mai importante clase de molecule complexe prezente în țesuturile și celulele unui organism viu. Alături de proteine și carbohidrați, acestea constituie un element esențial al nutriției și joacă un rol fiziologic important.

Lipidele îndeplinesc multiple funcții într-un organism viu: funcție structurală – membranele celulare sunt formate din fosfolipide; energie de rezervă – triacilglicerolii din grăsimea subcutanată reprezintă principala rezervă energetică în timpul malnutriției; funcție de semnalizare – participă la transmiterea semnalelor hormonale, îndeplinesc roluri de receptori și asigură reglarea funcțiilor celulare; funcție de protecție – contribuie la izolarea termică și protecția mecanică a corpului.

Lipidele, atât cele provenite din alimentație, cât și cele sintetizate endogen, sunt esențiale pentru menținerea homeostaziei întregului organism, inclusiv pentru activitatea sistemului imun. Toate clasele de lipide au un potențial imunomodulator activ, în special fosfolipidele, sfingolipidele și acizii grași (Петров, И.М. et al. 2006; Булат, О. 2015, 2018).

Esențialitatea acizilor grași polinesaturați (PUFA) omega-3 este determinată de rolul lor fiziologic: acidul eicosapentaenoic este necesar pentru sinteza eicosanoizilor, iar acidul docosahexaenoic este esențial pentru menținerea funcționării sistemului imun. Derivații PUFA omega-6, în special acidul arahidonic și metaboliții săi (prostaglandine, leucotriene, tromboxani, prostacicline), influențează expresia genelor limfocitelor timpurii și sunt, de asemenea, efectori direcți ai multor reacții din celulele sistemului imun (Banaszak, M. et al. 2024).

Unii cercetători oferă dovezi că un aport alimentar ridicat de PUFA cu lanț lung, în special PUFA omega-3, poate proteja persoanele supraponderale sau obeze de dezvoltarea sindromului metabolic și a inflamației încă de la o vârstă fragedă. Totuși, administrarea zilnică a unor doze mari de PUFA poate avea un efect negativ asupra activității antibacteriene a neutrofilelor (Петров, И.М. et al. 2006).

Acizii grași servesc ca precursori pentru sinteza compușilor lipidici implicați în reglarea răspunsurilor imune și a căilor inflamatorii. Derivații metabolici ai acizilor grași, inclusiv acidul eicosapentaenoic și acidul docosahexaenoic, sunt precursori ai moleculelor antiinflamatorii care contribuie la recrutarea monocitelor în locurile de inflamație, unde acestea fagocitează și elimină neutrofilele apoptotice. Acizii grași reglează activitatea fagocitară a macrofagelor, infiltrarea celulelor dendritice în ganglionii limfatici și activarea mastocitelor. De asemenea, interacționează cu receptorul de activare a proliferării peroxizomilor și cu TLR-urile (Mititelu, M. et al 2025).

Acizii grași pot avea un dublu efect asupra reglării inflamației, în funcție de prezența sau absența dublelor legături între atomii de carbon (acizi grași nesaturați și saturați). S-a demonstrat că acizii grași saturați stimulează, atât in vitro, cât și in vivo, inflamazomul complexului macromolecular intracelular Nod-like receptor protein 3 (NLRP3), promovând producerea citokinelor proinflamatorii IL-1β și IL-18. În schimb, acizii grași nesaturați exercită un efect inhibitor asupra inflamazomului NLRP3 prin limitarea activității factorului de transcripție NF-kB (Tourkochristou, E. et al. 2021; Kumar, N.G. et al. 2019; Radzikowska, U. et al. 2019; Baker, E.J. et al. 2018; kufer, T.A. et al. 2016).

Lipidele determină starea funcțională a membranei plasmatice a celulelor, influențând mobilitatea și acoperirea receptorilor pentru liganzi, precum și participând ca intermediari în transmiterea semnalelor de la receptori la nucleul celular. Recunoașterea receptorilor cuplați cu proteina G de pe membrana plasmatică a celulelor de către acizi grași, eicosanoizi, sfingolipide etc. declanșează o cascadă de mesageri secundari. Hidroliza fosfolipidelor membranare duce la activarea a cel puțin două căi de semnalizare: pe de o parte, formarea mesagerului secundar fosfoinozitol-3-fosfat, iar pe de altă parte, producerea acidului fosfatidic (Rehman, S. et al. 2023).

Un mesager universal pentru numeroase căi de semnalizare în celulă este proteinkinaza C (PKC). Activarea acesteia determină creșterea concentrației intracelulare de [Ca2+], activarea kinazelor MAPK (mitogen-activated protein kinase – cascadele ERK și JNK, implicate în răspunsurile mitogenice) și a factorilor de transcripție nucleari. Ulterior, semnalul este transmis către nucleu, unde sunt activate proto-oncogenele c-fos, c-myc, c-jun, inițiind ciclul celular și proliferarea celulară. De asemenea, sunt activate gene ale căror produse influențează activitatea ulterioară a celulei. Expresia așa-numitelor gene timpurii face parte din răspunsul limfocitelor la stimuli mitogeni sau inflamatori (Мартынова, Е.А. et al. 2001).

Datele din literatură privind influența lipidelor asupra limfocitelor T sunt contradictorii. Unii autori susțin că lipidele reduc funcțiile celulelor T, în timp ce alții sugerează efectul opus, și anume faptul că lipidele joacă un rol important în activitatea proliferativă a limfocitelor,

contribuind la creșterea numărului acestora (Muldoon, M.F. et al. 1997; Вологанин, Д.А. et al. 2005; Bulat, O. 2024, 2021, 2016).

S-a stabilit că nivelurile scăzute de colesterol în sângele periferic reduc conținutul de limfocite (Marshal, L.A. et al. 1985; Catcart, E.S. et al 1987; Kelley, D.S. et al. 1988), iar în condițiile creșterii nivelului de colesterol, conținutul relativ de limfocite se restabilește (Вологанин, Д.А. et al. 2005). Odată cu creșterea colesterolului total în sânge, nivelul total de limfocite T și T-helper crește (Доценко, Э.А. et al. 2001).

Nivelurile lipidelor serice sunt corelate cu producția de citokine. Cu cât nivelul trigliceridelor din sânge este mai mare, cu atât producția și exprimarea spontană a IL-4 sunt mai ridicate. Nivelurile de TNF sunt mai mici atunci când nivelurile de VLDL sunt scăzute, însă producția sa spontană crește atunci când nivelurile de colesterol LDL se reduc. Odată cu scăderea conținutului de HDL, se observă o creștere a producției induse de IFN (Вологанин, Д.А. et al. 2005). Pe fondul creșterii concentrației de acizi grași în serul sanguin, are loc o creștere a nivelului de IgG (Вологанин, Д.А. et al. 2005; Булат, О. 2012, 2013, 2014).

Toate celulele animale dispun de un sistem de control al factorilor de creștere și al căilor de semnalizare a apoptozei. Mesagerii secundari ai acestui sistem sunt ceramida și sfingozina, care fac parte din clasa sfingolipidelor, intens studiate în prezent. Hidroliza sfingolipidelor provenite din alimente are loc în jejun, iar sinteza celor endogene se desfășoară în ficat. De aici, asemenea majorității celorlalte lipide, sfingolipidele sunt transportate fie ca parte a LDL, fie în combinație cu albumina. În fiecare celulă de mamifer are loc, de asemenea, sinteza de novo a sfingolipidelor, ceea ce duce la formarea unei rețele complexe de căi metabolice, esențiale pentru reglarea activității funcționale a celulei (Мартынова, Е.А. et al. 2001).

Prin activarea sfingomielinazei și descompunerea sfingomielinei, se formează ceramida, care este ulterior hidrolizată în sfingozină. Aceste molecule pot fi apoi fosforilate, generând căi de semnalizare implicate direct în reglarea ciclului celular și inducerea apoptozei. Sfingolipidele modulează expresia antigenelor de suprafață ale limfocitelor, acționează ca inhibitori competitivi ai răspunsului imun la antigenul T-dependent și suprimă proliferarea limfocitelor ca reacție la activatorii policlonali. De asemenea, sfingolipidele induc apoptoza în limfocitele citotoxice activate. Fosfolipidele și acizii grași polinesaturați acționează ca factori de creștere și inhibă implementarea programului de apoptoză celulară. Majoritatea sfingolipidelor simple, precum ceramida sau sfingozina, activează apoptoza, în timp ce sfingolipidele complexe, cum ar fi gangliozidele și galactocerebrozidele, favorizează transmiterea unui semnal suplimentar în timpul activării limfocitelor și acționează sinergic cu factorii de creștere (Lee, M. et al. 2023).

Influența lipidelor asupra expresiei genelor reprezintă un răspuns adaptativ la modificările cantitative și calitative ale acestora în dietă. Nivelul crescut al lipidelor serice este caracteristic atât obezității, cât și inflamației cronice. Hiperlipidemia și dislipidemia joacă un rol important în apariția rezistenței la insulină și dezvoltarea aterosclerozei (Fedele, D., et al. 2021). În bolile infecțioase acute, modificările metabolice sunt și ele proaterogene. Astfel, schimbările observate în metabolismul lipidic, deși reprezintă un răspuns adaptativ în lupta împotriva infecțiilor, pot deveni dăunătoare sănătății dacă persistă pe termen lung din cauza unei alimentații incorecte (Das, U.N. 2001).

Obezitatea duce la activarea cronică a sistemului imun. Cu toate acestea, în perioada postprandială, chiar și după o singură creștere a concentrației de grăsimi în plasmă, se observă o creștere a concentrației citokinelor inflamatorii, a inhibitorului activatorului de plasminogen-1, a proteinei C-reactive și a leucocitelor, iar procesele de peroxidare a lipidelor se intensifică (Трошина, И.А. et al. 2007).

Pe lângă obezitate și aportul crescut de macronutrienți, factori genetici și de mediu pot contribui la activarea inflamației și a stresului oxidativ. Ținând cont de specificul alimentației contemporane, caracterizată printr-o stare postprandială prelungită, activarea cronică a sistemului imun înnăscut se poate manifesta chiar înainte de apariția obezității. Astfel, o stare proinflamatoare menținută prin nutriție reprezintă, de asemenea, un factor patogen în dezvoltarea obezității, ceea ce este susținut de studii care arată că nivelurile ridicate de markeri inflamatori sunt factori de risc pentru dezvoltarea și progresia acestei afecțiuni. Îndepărtarea unor cantități semnificative de țesut adipos subcutanat pe termen scurt nu determină o scădere a nivelului markerilor inflamatori și a rezistenței la insulină. Pe de altă parte, lipidele au și un efect antiinflamator, fiind liganzi ai receptorilor nucleari LXR și PPAR. Activarea acestor factori de transcripție inhibă expresia genelor inflamatorii în macrofage și adipocite. Există o strânsă interacțiune între macrofage și adipocite în cadrul răspunsului imun: macrofagele distrug agenții patogeni și eliberează citokine și chemokine, în timp ce adipocitele eliberează lipide în fluxul sanguin, menținând astfel o stare de inflamație subclinică și contribuind la neutralizarea agenților patogeni. Cu toate acestea, creșterea concentrației acizilor grași liberi în ser inhibă activarea limfocitelor T, ceea ce predispune acești pacienți la complicații infecțioase (Петров, И.М. et al. 2006).

1.3.4. Micronutrienții şi sistemul imun

Micronutrienții implicați în protecția imună includ vitaminele A, C, D, E, complexul vitaminic B, acidul folic, fierul, zincul, cuprul, seleniul, magneziul și altele (Zhao, S. et al. 2021; Keles, E.S. 2020; Tourkochristou, E. et al. 2021; Maggini, S. et al. 2018).

Vitamina A joacă un rol esențial în prima linie de apărare împotriva invaziei agenților patogeni prin stimularea secreției de mucine și prin participarea la morfologia și diferențierea celulară, în special la nivelul epiteliului respirator și intestinal. De asemenea, vitamina A este esențială pentru proliferarea și diferențierea celulelor imune înnăscute și adaptative. La niveluri normale de vitamina A, diferențierea celulelor imune duce la o populație echilibrată de celule T reglatoare antiinflamatorii sau supresoare (Treg) și celule T efectoare proinflamatorii, care pot produce interferon-gamma. Vitamina A reglează diferențierea celulelor dendritice (DC), care prezintă antigene celulelor CD4+ T, inducând răspunsuri inflamatorii Th17 și secretând IL-17. Pe de altă parte, în stările neinflamatorii, vitamina A mărește numărul celulelor Treg prin reducerea secreției de IL-6, ceea ce suprimă răspunsul Th17 și previne o reacție imună excesivă. Un echilibru între celulele T Helper și celulele T reglatoare este necesar pentru dezvoltarea adecvată a răspunsurilor imune. Deficitul de vitamina A reduce răspunsul imun înnăscut, afectând funcția de barieră mecanică a epiteliilor, ceea ce favorizează infecțiile respiratorii și intestinale. De asemenea, deficitul alterează activitatea fagocitară și bactericidă a altor celule ale sistemului imun înnăscut, precum neutrofilele și macrofagele, ceea ce duce la o inflamație suplimentară (Elmadfa, I. et al. 2019; Stephensen, C.B. et al. 2021; Huang, Z. et al. 2018; Renata R.N., 2023; Tourkochristou E. et al., 2021; Amimo, J.O. et al. 2022).

Vitaminele din grupa B sunt implicate în activarea, diferențierea și proliferarea celulelor T. De asemenea, au un rol antiinflamator și contribuie la producția de citokine proinflamatorii, care blochează activitatea componentelor NF-kB în citoplasmă și reduc nivelul TNF-α, în timp ce expresia citokinelor antiinflamatorii IL-10 și producția de oxid nitric (NO), un agent antibacterian și antiviral, cresc. Suplimentarea cu vitamine din grupa B scade nivelurile citokinelor IFN-γ, IL-6 și IL-1β, reglează expresia citokinelor antiinflamatorii și a factorilor de creștere, reducând astfel inflamația sistemică. În plus, prin promovarea creșterii celulelor NK și a celulelor T CD8+, aceste vitamine îmbunătățesc răspunsul imun și reglează răspunsul antiviral (Lindschinger, M. et al. 2019; Batista, K.S. et al. 2022; Jovic, T.H. et al. 2020; Renata, R.N. 2023; Tourkochristou, E. et al. 2021).

Vitamina C are efect antiinflamator ce se datorează activității sale antioxidante în citoplasmă, unde inhibă ROS și este oxidată la acid dehidroascorbic (DHA), eliberând electroni.

DHA inhibă direct kinaza IKKβ, blocând activarea NF-kB și expresia citokinelor proinflamatorii, ceea ce duce la scăderea secreției de TNF-α și IFN-γ și la creșterea secreției de IL-10 de către celule. Vitamina C ajută la menținerea integrității barierelor epiteliale tisulare și accelerează vindecarea rănilor prin promovarea sintezei, proliferării și migrării colagenului în fibroblaste. De asemenea, s-a demonstrat că vitamina C îmbunătățește imunitatea adaptivă prin stimularea diferențierii și proliferării celulelor T și B și prin creșterea producției de anticorpi (Tourkochristou, E. et al. 2021; Magrì, A. et al. 2020; Kouakanou, L. et al. 2020; Qi, T. et al. 2020).

Vitamina D stimulează imunitatea celulară înnăscută prin inducerea producerii de peptide antimicrobiene implicate în răspunsurile antivirale, cum ar fi catelicidinele, IL-37 și defensinele. De asemenea, reduce producția de citokine proinflamatorii (IFN-γ, IFN-β, TNF-α și IL-6), crește nivelul citokinelor reglatoare IL-10 și modulează funcția celulelor imune prin reglarea răspunsului imun adaptiv, suprimând răspunsul Th1 și promovând producția de citokine Th2. În ceea ce privește imunitatea înnăscută, s-a dovedit că vitamina D inhibă expresia IL-6 și a receptorilor Toll-like (TLR) 2, 4 și 9 în monocite, ceea ce poate duce la hiposensibilitate la modelele moleculare asociate agenților patogeni. Acest efect ar putea avea un impact negativ asupra eficacității sistemului imun în fața infecțiilor, dar și un impact pozitiv asupra unor afecțiuni acute, inclusiv sepsisul și bolile autoimune, unde activitatea TLR este excesivă (Carpagnano, G.E. et al. 2021; Vaghari-Tabari, M. et al. 2021; Zheng, S. et al. 2021; Renata, R.N. et al. 2023; Tourkochristou, E. et al. 2021; Srichomchey, P. et al. 2023).

Vitamina E joacă un rol important în menținerea integrității membranei celulare, în transducția semnalului și în gestionarea stresului oxidativ în celulele imune, deoarece membranele acestora sunt îmbogățite cu izoforme de vitamina E (α- și γ-tocoferol). Vitamina E este implicată în reglarea imunității celulare și în protecția împotriva infecțiilor, crescând interacțiunea celulelor prezentatoare de antigen (APC) cu celulele T, ceea ce duce la activarea acestora. De asemenea, poate influența funcția celulelor dendritice (DC) prin modularea migrației lor și reducerea producției de IL-12. În plus, vitamina E stimulează activitatea celulelor NK și acționează ca un modulator al diferențierii celulelor Th0 în celule Th1 sau Th2 (Tourkochristou, E. et al. 2021; Lee, G.Y. et al. 2018; Traber, M.G. et al. 2007).

Seleniul (Se) este esențial pentru celulele fagocitare, care constituie o componentă majoră a sistemului imun înnăscut. Aportul insuficient de Se reduce activitatea fagocitară, afectând explozia oxidativă, așa cum s-a observat la neutrofile. Deficiența de Se inhibă răspunsul fagocitar al macrofagelor prin creșterea semnificativă a expresiei factorilor inflamatori, cum ar fi iNOS, IL-1β, IL-12, IL-10, PGE și NF-κB. De asemenea, deficitul de seleniu restricționează producția de

TNF-α de către macrofage (Beck, M.A. et al. 2001; Avery, J.C. et al. 2018; Khatiwada S. et al. 2021; Taylor, E.W. et al. 2021; Laforge, M. et al. 2020; Xu, J. et al. 2020; Renata, R.N. 2023; Tourkochristou E. et al. 2021; Bulat, O. 2024).

Zincul (Zn) este un oligoelement primordial cu funcții fiziologice majore. S-a demonstrat că deficitul de Zn afectează funcția barierei epiteliale prin reglarea pozitivă a IFN-γ și TNF-α. În plus, zincul îmbunătățește semnalizarea FasR și reglează apoptoza, ceea ce sugerează că suplimentarea cu Zn ar putea preveni sau reduce apoptoza. Zincul este implicat în semnalizarea prin receptorul TLR4, inhibând activarea factorului de transcripție NF-κB și scăzând producția de citokine proinflamatorii, precum IL-1β, TNF-α și IL-6. In vitro, zincul mediază diferențierea celulelor progenitoare CD34+ în celule NK, iar in vivo, suplimentarea cu Zn determină o creștere a numărului de celule NK producătoare de IFN-γ. Zincul este, de asemenea, esențial pentru dezvoltarea și funcționarea celulelor imunității înnăscute, inclusiv monocitele, neutrofilele, celulele dendritice și celulele NK. Deficiența de Zn afectează funcția celulară și producția de anticorpi (Sadeghsoltani, F. et al. 2021; Bao, S. et al. 2006; Jarosz, M. et al. 2017; Wessels, I. et al. 2017; Livingstone, C. 2015; Renata, R.N. et al. 2023; Tourkochristou, E. et al. 2021).

Cuprul ca microelement este fundamental pentru funcționarea corectă a celulelor imune, cum ar fi celulele B, celulele T-helper, celulele NK, neutrofilele și macrofagele. Genele implicate în transportul Cuprului au fost asociate cu apărarea gazdei mediată de macrofage, iar deficiența acestuia reduce proliferarea IL-2 și a celulelor T, precum și numărul de neutrofile circulante și capacitatea acestora de a genera anion superoxid. În cazul infecțiilor virale și al inițierii răspunsului oxidativ de către ROS, Cuprul reglează în jos expresia NF-kB, determinând suprimarea citokinelor inflamatorii, a chemokinelor și a moleculelor de adeziune (Raha, S. et al. 2020; Rani, I. 2021; Puchkova, L.V. 2021; Govind, V. et al. 2021; Schwarz, M. 2020; Renata, R. N. 2023; Tourkochristou, E. et al. 2021).

Fierul poate influența ciclul celular și proliferarea, acționând ca un cofactor pentru o varietate de enzime implicate în sinteza și repararea ADN-ului. De asemenea, este esențial pentru reglarea proliferării celulelor imune și a răspunsului imun înnăscut. Receptorii transferinei, responsabili de captarea fierului, sunt exprimați în celulele imune (monocite, macrofage, celule T). Fierul reprezintă, totodată, un substrat important pentru creșterea patogenilor, iar o varietate de gene și proteine implicate în homeostazia fierului au fost asociate cu efecte imunomodulatoare, inclusiv semnalizarea TLR, reglarea diferențierii și activității celulelor T, precum și rezistența la infecții (Nairz, M. et al. 2020; Ni, S. et al. 2022).

1.4. Concluzii la capitolul 1

1. Procesul de degradare biologică și îmbătrânire prematură este influențat de factori genetici, metabolici și de mediu, iar mecanismele sale sunt studiate prin multiple teorii, incluzând teoria uzurii, conceptul genetico-molecular și teoria radicalilor liberi, care determină o scădere progresivă a capacității de regenerare și adaptare a organismului, favorizând apariția bolilor cronice și a imunosenescenței.

2. Sanocreatologia reprezintă o abordare inovatoare în biomedicină, având ca scop menținerea sănătății și prevenirea degradării premature a organismului prin intervenții asupra factorilor fiziologici, mentali și sociali. Studiile arată că îmbătrânirea poate fi încetinită prin strategii care reglează echilibrul endocrin și imun, contribuind la creșterea longevității și îmbunătățirea calității vieții.

3. Alimentația echilibrată reprezintă un factor esențial în menținerea homeostaziei sistemului imun, influențând atât imunitatea înnăscută, cât și cea dobândită, iar dezechilibrele nutriționale, fie sub forma malnutriției, care poate duce la imunosupresie și vulnerabilitate crescută la infecții, fie sub forma supranutriției, asociată cu inflamație cronică și risc crescut de boli metabolice, afectează semnificativ funcțiile imune prin mecanisme complexe ce includ modificări la nivel molecular, celular și sistemic.

4. Proteinele sunt indispensabile pentru menținerea sănătății sistemului imun, având un impact direct asupra producției de anticorpi, citokine și celule imune.

5. Aminoacizii precum arginina, glutamina și metionina joacă un rol-cheie în reglarea imunității. Arginina stimulează macrofagele și celulele NK, glutamina susține eficiența răspunsului imun, iar metionina contribuie la sinteza glutationului, un antioxidant esențial pentru activitatea celulelor imune. Dezechilibrul aportului proteic (deficit sau exces) afectează funcționarea normală a sistemului imun, iar un nivel optim de proteine în dietă este necesar pentru menținerea imunității eficiente.

6. Carbohidrații joacă un rol esențial în funcționarea sistemului imun, fiind implicați în structura și activitatea moleculelor-cheie ale răspunsului imun înnăscut și adaptiv, inclusiv glicoproteinele și glicoantigenele. Aceștia contribuie la stabilitatea și recunoașterea proteinelor imune, influențând activarea limfocitelor T, producția de citokine și răspunsul inflamator.

7. Micronutrienții joacă un rol esențial în reglarea și menținerea echilibrului imunologic prin influențarea directă a mecanismelor imune înnăscute și adaptive, susținerea funcției de barieră epitelială, reducerea stresului oxidativ și modularea inflamației, iar deficiențele acestora pot compromite răspunsul imun, crescând susceptibilitatea la infecții și afecțiuni inflamatorii.

8. Limfocitele T, imunoglobulinele și interleukinele joacă un rol esențial în reglarea sistemului imun, interacționând între ele pentru a asigura un răspuns imun eficient. Limfocitele T sunt implicate în imunitatea celulară, reglează imunitatea umorală și produc citokine ca răspuns la antigene. Interleukinele, precum IL-21, stimulează diferențierea limfocitelor B în celule de memorie și intensifică sinteza imunoglobulinelor de către plasmocite. Astfel, interacțiunea dintre limfocitele T, interleukine și limfocitele B producătoare de imunoglobuline asigură funcționarea coordonată a sistemului imun în fața agenților patogeni.

2. MATERIALE ŞI METODE DE CERCETARE

2.1. Obiectul de studiu și schema experimentelor

În calitate de obiect de studiu au fost șobolanii albi de laborator. În cercetare au fost folosiți 92 de șobolani – 44 de femele în vârstă de 22-24 luni (senile – perioada de diminuare a funcțiilor), cu masa corporală de 220-250 g, și 48 de femele cu vârsta de 2,5-3 luni (mature – perioada de funcționare stabilă), cu masa corporală de 100-150 g.

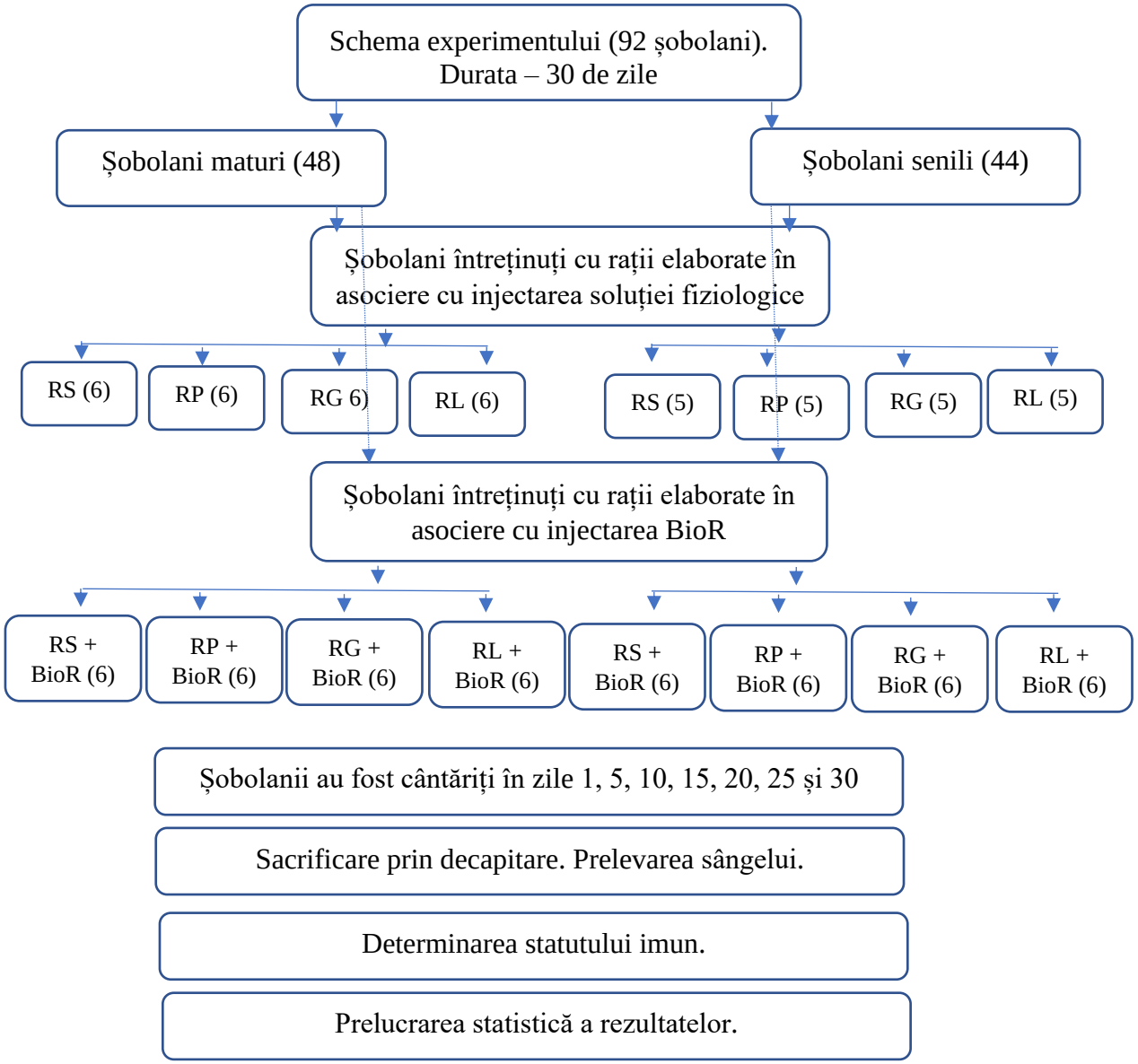


Fig. 2.1. Schema experimentelor

Animalele au fost întreținute în condiții standard de vivariu, conform Legii nr. 211 din 19.10.2017 „Privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice”, care transpune Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 22 septembrie 2010 privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 276 din 20 octombrie 2010 (Directiva citată în bibliografie). Experimentul științific a durat 30 de zile.

Animalele din lotul șobolanilor senili și cei maturi au fost repartizate în câte două grupuri, care, la rândul lor, au fost împărțite în patru subgrupuri, în funcție de conținutul rației alimentare. Animalelor din grupul I li s-a administrat soluție fiziologică, iar celor din grupul II li s-a administrat preparatul BioR în concentrație de 0,05 %. Administrarea se efectua în fiecare zi, timp de 30 de zile, dimineața între orele 9:00 – 10:00.

Cantitatea necesară de BioR și soluție fiziologică a fost calculată după formula:

N mg/kg × masa șobolanului în kilograme = doza eficientă în mg, ……(2.1)

unde N reprezintă doza recomandată de producător pentru 1 kilogram greutate corporală.

Pe tot parcursul experimentului, animalele au fost monitorizate pentru a determina starea de sănătate și posibilele reacții negative la preparatul utilizat.

La începutul experimentului și pe întreaga durată a acestuia, la un interval de cinci zile, fiecare animal a fost cântărit individual, utilizând un cântar electronic. La sfârșitul experimentului, s-au prelevat probe de sânge prin decapitare, în două eprubete: una fără anticoagulant (standard) și alta cu anticoagulant (heparină), pentru analizele imunologice.

2.2. Elaborarea rațiilor alimentare cu diversă structură a macronutrienților

În experiment au fost folosite patru rații alimentare.

Rația standard a avut un conținut standard de produse: amestec de cereale – 5 g, fulgi de ovăz – 3 g, brânză – 5 g, pâine – 5 g, legume – 5 g, ouă – ¼, carne – 5 g, pește – 5 g, ulei vegetal – 0,2 g, sare de bucătărie – 0,2 g, drojdie alimentară – 0,3 g (Западнюк, И.П. et al. 1983).

Rația preponderent bogată în proteine a avut un conținut de proteine de 70%, carbohidrați între 10-20% și lipide între 7-10 %. Componentele acesteia includ: amestec de cereale – 5 g, brânză – 5 g, legume – 10 g, ouă – 20 g, carne (degresată) – 5 g, pește – 10 g, ulei vegetal – 0,2 g, sare de bucătărie – 0,2 g și drojdie alimentară – 0,3 g.

Rația preponderent bogată în glucide cu un conținut de proteine de 10-15 %, carbohidrați de 60-70 % și lipide de 7-10 % includea: amestec de cereale – 10 g, fulgi de ovăz – 5 g, brânză –

3 g, pâine – 10 g, legume – 7 g, ulei vegetal – 0,2 g, sare de bucătărie – 0,2 g, drojdie alimentară – 0,3 g.

Raţia preponderent bogată în lipide cu conţinut de proteine 10-15%, carbohidraţi 10-20 %, lipide 60-70 % includea: amestec de cereale – 5 g, legume – 5 g, ouă – 10 g, ulei vegetal – 5 g, carne (grasă) – 10 g, sare de bucătărie – 0,2 g, drojdie alimentară – 0,3 g.

2.3. Imunomodulatorul BioR și caracteristicile

Preparatul BioR a fost obținut în Laboratorul Ficobiotehnologie al Institutului de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe a Moldovei, în conformitate cu brevetul de autor MD-545. Ca materie primă a fost utilizată tulpina cianobacteriei *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl CALU-835, conform certificatului de autor MD 169/1995.

Denumire: BioR soluție injectabilă 0,5 %.

Producător: Farmaco.

Descrierea preparatului: Lichid galben deschis, transparent, cu miros caracteristic. Este permisă o ușoară opalescență.

Proprietăți farmacologice: Medicamentul prezintă efecte citoprotectoare, regenerante, antiinflamatoare, hipolipemiante, hepatoprotectoare, imunomodulatoare și antivirale, datorită prezenței polizaharidelor sulfatate, care împiedică pătrunderea virusului în celulă. Are efect antioxidant, stabilizează membranele celulare și lizozomale prin normalizarea metabolismului glutationului. Conține aminoacizi, oligopeptide și microelemente esențiale (Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr etc.), stimulând procesele de regenerare tisulară și având un efect pozitiv asupra imunității celulare și umorale. Medicamentul acționează asupra celulelor imunocompetente, normalizând metabolismul energetic în limfocite și funcțiile enzimelor redox în neutrofile.

Contraindicații: Hipersensibilitate la componentele medicamentului.

Reacții adverse: Nu au fost raportate cazuri de reacții adverse.

Efecte secundare și supradozaj: Neidentificate.

BioR a fost testat pentru toxicitate pe animale de laborator, respectând cerințele moderne. Rezultatele studiilor au demonstrat că medicamentul nu conține elemente toxice, nu provoacă modificări ale parametrilor biochimici și hematologici și contribuie la reducerea nivelului de colesterol. În urma testelor, nu au fost identificate efecte iritante sau mutagene (Rudic, V. 2007; Macari, V., et al. 2024 a, b; Pistol, Gh., et al. 2021)

Înregistrare: Medicamentul BioR a fost înregistrat de Comisia de Medicamente a Ministerului Sănătății al Republicii Moldova sub codurile MFT 0388/09.02 și MFT 0391/09.02.

2.4. Prelevarea probelor de sânge și prepararea pentru analizele imunologice

Sângele a fost colectat prin metoda decapitării în orele dimineții, în două eprubete: una standard, fără anticoagulant, și alta cu heparină (25 U/ml). Prelucrarea sângelui s-a efectuat în primele 2 ore după colectare. Sângele colectat în eprubeta uscată a fost lăsat să se coaguleze, apoi centrifugat timp de 15 minute la 1000 rpm. Serul obținut a fost transferat într-o eprubetă curată. În cazul în care nu era posibilă testarea imediată a interleukinelor și imunoglobulinelor serul era congelat la temperatura de 20°C.

2.5. Metodele de determinare a indicilor statutului imun

2.5.1. Determinarea procentului limfocitelor T și a subpopulațiilor

Metoda de formare a rozetelor limfocitelor T se bazează pe capacitatea markerului limfocitar CD2 de a lega anumiți receptori membranari ai eritrocitelor ovine, ceea ce duce la fixarea acestora din urmă pe suprafața celulelor imunocompetente și la formarea de complexe limfocite-eritrocite, numite rozete, care sunt clar vizibile la microscopul optic.

Sângele heparinizat a fost diluat cu tampon fosfat pH 7,4 într-un raport de 1:2, iar amestecul a fost stratificat cu grijă pe o soluție Ficoll-Hypaque cu o densitate de 1,077 g/ml (12 părți 9 % Ficoll și 5 părți 33,9 % Hypaque cu densitatea de 1,077 g/ml). Eprubetele au fost centrifugate timp de 40 de minute la 1500 rpm.

După centrifugare, stratul de limfocite a fost îndepărtat cu grijă cu o pipetă într-o eprubetă care conținea 3 ml de soluție Hanks. Proba a fost spălată prin centrifugare de trei ori la 1500 rpm, timp de 5 minute. După ultima spălare, la sediment s-a adăugat 0,3-0,5 ml de mediu 199.

Pentru a determina reacția de formare a rozetei, s-au luat 0,1 ml de suspensie de limfocite și s-a adăugat 0,1 ml de suspensie de eritrocite ovine. Amestecul a fost incubat timp de 5-10 minute la 37°C într-un termostat, apoi a fost centrifugat timp de 5 minute la 1000 rpm și plasat în frigider pentru 1 oră la temperatura de +4...+8°C. Fixarea rozetelor s-a efectuat cu 0,05 ml de glutaraldehidă 0,6 % timp de 5 minute. După îndepărtarea supernatantului, s-a adăugat 2 ml de mediu 199 (Hanks), iar tuburile au fost centrifugate timp de 5 minute la 1000 rpm.

Măștile subțiri ale sedimentului fixat au fost aplicate pe lame de sticlă degresate și uscate la temperatura camerei. Fixarea frotiurilor s-a realizat cu alcool etilic timp de 20 de minute, iar colorarea s-a efectuat, utilizând metoda Romanovsky timp de 1-2 minute.

Rozetele au fost numărate prin microscopie luminoasă, utilizând un sistem de imersie (40×7), la 200 de celule per câmp vizual (Andrieș, L. et al. 1992; Коллинз, У. П. et al. 1991; Левковитс, И. et al. 1988).

2.5.2. Determinarea conținutului imunoglobulinelor și interleukinelor

Determinarea imunoglobulinelor și interleukinelor s-a efectuat prin metoda ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), utilizând reagenții producătorului „Vector Best", conform metodologiei indicate în instrucțiuni (Зупанец, И. А. et al. 2005; Andrieș, L. et al. 1992; Медведев, В. В. et al. 2006).

Înainte de efectuarea analizei, kiturile au fost scoase din frigider, ambalajul a fost deschis, iar toate componentele kitului, inclusiv pachetul sigilat cu microplacă și probele analizate, au fost păstrate la o temperatură de 18-25°C timp de cel puțin 30 de minute.

În godeuri s-au adăugat câte 100 µl de soluție tampon de lucru, preparată prin diluarea concentratului inițial de soluție salină tamponată cu fosfat cu Tween în raport de 1:25. Pentru aceasta, conținutul sticlei cu concentrat FSB-T a fost diluat la 700 ml cu apă distilată. Conținutul sticlei cu soluție de spălare a fost, de asemenea, diluat la 700 ml cu apă distilată.

În godeurile A-1, A-2, A-5, A-6, A-9 și A-10 s-a adăugat câte 20 µl din proba de calibrare. Apoi s-a adăugat câte 20 µl din probele de calibrare și probele de control. Godeurile rămase au fost umplute cu 20 µl de probe de ser sanguin, schimbând vârful micropipetei pentru fiecare probă de control.

Microplaca a fost acoperită cu un film adeziv și incubată timp de 20 de minute într-un *thermo-shaker* la 700 rpm și 37°C.

După incubare, folia adezivă a fost îndepărtată și plasată într-un recipient cu soluție dezinfectantă. Folosind spălătorul automat, godeurile plăcii au fost spălate de 5 ori cu soluția tampon de lucru, alternând între aspirare și umplere imediată. În fiecare ciclu de spălare, a fost adăugat cel puțin 350 µl de lichid în fiecare godeu, iar timpul dintre umplere și golire nu a fost mai mic de 30 de secunde. După spălare, umiditatea reziduală a fost îndepărtată prin lovirea ușoară a plăcii inversate pe hârtie de filtru.

S-a adăugat 100 µl de conjugat în fiecare godeu, plăcile au fost acoperite cu bandă adezivă și incubate timp de 20 de minute într-un *thermo-shaker* la 700 rpm și 37°C. După incubare, folia adezivă a fost îndepărtată și plasată într-un recipient cu soluție dezinfectantă.

Spălarea godeurilor s-a efectuat din nou de 5 ori cu soluția tampon de lucru, respectând același protocol de alternare între aspirare și umplere. După spălare, umiditatea reziduală a fost îndepărtată prin atingerea plăcii inversate pe hârtie de filtru.

În toate godeurile plăcii s-a adăugat 100 µl de soluție TMB-Plus, iar placa a fost acoperită cu film adeziv și incubată la întuneric timp de 15 minute la o temperatură de 18-25°C.

Pentru oprirea reacției, s-a adăugat 100 µl de soluție stop în fiecare godeu.

Rezultatele analizei au fost înregistrate cu ajutorul analizatorului biochimic semiautomat *Stat Fax 1904 Plus* (Awareness Technology INC, SUA).

2.6. Metoda de prelucrare statistică a rezultatelor obținute

Rezultatele cercetărilor au fost prelucrate statistic utilizând metoda diferențelor indirecte, descrisă de Монцевичюте-Эрингене Е. В. (1964).

Determinarea mediei aritmetice (M), care reprezintă suma algebrică a tuturor cifrelor seriei, împărțită la volumul seriei (n):

$$M = \frac{x_1+x_2+x_3+x_n}{n} \quad (2.2)$$

Calcularea erorii medii aritmetice (m) folosind formula specificată:

$$m = \pm\Sigma a * k \quad (2.3)$$

Determinare diferenței (D) a mediilor aritmetice ale grupelor experimentale și de control folosind formula:

$$D = M_2 - M_1 \quad (2.4)$$

Determinarea constante k pentru erorile medii, după formula:

$$k = \frac{1}{0{,}79788*n\sqrt{n}-1} \quad (2.5)$$

Determinarea erorii medii a diferenței ($m_{(D)}$):

$$m_d = \pm\sqrt{m_1^2 + m_2^2} \quad (2.6)$$

Determinarea coeficientul de veridicitate (t) al diferenței rezultate (D) folosind formula:

$$t = \frac{D}{m_{(D)}} \quad (2.7)$$

Calcularea numărului gradelor de libertate (L) folosind formula:

$$L = (n_1 - 1) + (n_2 - 1) \quad (2.8)$$

Pentru toate datele obținute, diferențele au fost considerate semnificative la un nivel de semnificație de $p<0{,}05$. Indicatorii cantitativi au stat la baza construirii diagramelor și tabelelor de evaluare. Datele sunt prezentate sub forma $M \pm m$, unde M este media aritmetică, iar m este eroarea mediei.

2.7. Concluzii la capitolul 2

1. Obiectul de studiu utilizat în cercetările experimentale a permis obținerea unor date esențiale, comparative și semnificative privind influența structurii rației alimentare asupra sistemului imun al organismului, evidențiind diferențele dintre perioada de funcționare stabilă și cea de diminuare a acestora la animalele de laborator.

2. Evaluarea statutului imun în perioadele de funcționare stabilă și diminuare a funcțiilor

s-a realizat prin determinarea limfocitelor T, a imunoglobulinelor și a interleukinelor, parametri esențiali pentru identificarea dezechilibrelor imune și inflamatorii specifice acestor perioade.

3. Metodele de cercetare utilizate s-au dovedit a fi eficiente și adecvate scopului și obiectivelor științifice stabilite, permițând obținerea unor rezultate relevante din punct de vedere științific și deschizând noi direcții de cercetare privind menținerea echilibrului imunologic și reducerea consecințelor imunosenescenței.

3. IMPACTUL RAȚIILOR ALIMENTARE ȘI A IMUNOMODULATORULUI BIOR ASUPRA UNOR INDICI AI SISTEMULUI IMUN ȘI A MASEI CORPORALE LA ȘOBOLANII MATURI

3.1. Impactul rației alimentare și a imunomodulatorului BioR asupra masei corporale la șobolanii maturi

Inițial, s-a studiat influența diferitor rații alimentare și a asocierii acestora cu imunomodulatorul BioR asupra masei corporale la șobolanii maturi. În acest scop au fost formate opt grupe de șobolani (patru grupe martor și patru experimentale) a câte șase șobolani în grupele întreținute cu diverse rații alimentare și câte șase în grupele întreținute cu diferite rații alimentare în asociere cu BioR. Animalele au fost cântărite la începutul experimentului, la fiecare cinci zile și înainte de sacrificare.

Analiza masei corporale la șobolanii întreținuți cu rația standard denotă despre sporirea mai intensivă a acesteia la ziua a cincea și a zecea (cu 27,4 % și 22,4 %), o sporire moderată în zilele a 15-a, a 20-a și a 25-a (cu 10,8 %, 10,3 % și 11,8 %, respectiv) și o creștere mai mică la finele experimentului (ziua a 30-a) cu 5,8 %. Deci, masa corporală a șobolanilor în perioada experimentului a crescut cu 127,4 %, adică s-a modificat veridic de la 84,8 ± 23,0 g la 192,8 ± 24,1 g ($p<0,05$) (Figura 3.1, Tabelul A1.1.).

Rația preponderent bogată în proteine produce o creștere veridică a masei corporale pe întreg experimentul cu 85,4 %, adică a sporit de la 98,0 ± 30,6 g până la 181,7 ± 30,7 g ($p<0,05$). Mai semnificativ a crescut masa la ziua a cincea – cu 24 %, urmată de o majorare stabilă în următoarele 20 de zile cu 8-13 % și o sporire mai nesemnificativă în ziua a 30-a – cu 1,7 % (Figura 3.1, Tabelul A1.1.).

Așadar, șobolanii întreținuți cu rația alimentară preponderent bogată în proteine au adăugat mai puțin în greutate, comparativ cu cei întreținuți cu rația standard – cu 42% mai puțin ($p<0,05$), fapt explicat prin utilizarea, posibil, a proteinelor în metabolismul energetic și mai puțin în creșterea masei.

Întreținerea șobolanilor cu rația alimentară preponderent bogată în glucide duce la creșterea masei corporale relativ uniform (cu 16,2 %, 14,8 %, 11,8 %, 13 %, 8,9 % și 7,2 %) pe toată perioada experimentului de la 98,7 ± 32,9 g până la 193,8 ± 34,0 g ($p<0,05$), adică cu 96,4 % (Figura 3.1, Tabelul A1.1.).

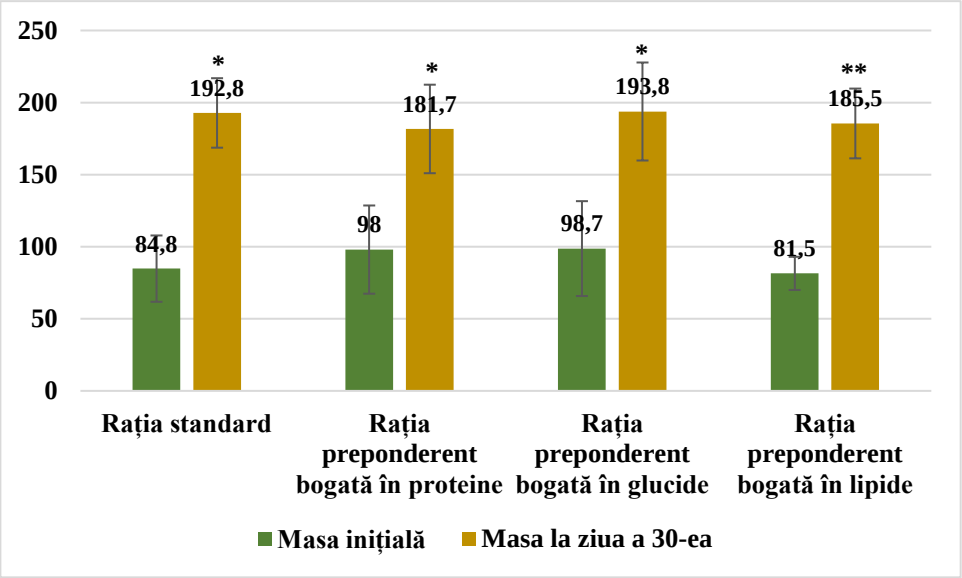


Fig. 3.1. Modificarea masei corporale la șobolanii maturi la administrarea diferitor rații alimentare (g)

Notă: diferența statistică dintre masa inițială și la finele experimentului * – $p<0,05$; ** – $p<0,005$.

Rația bogată în lipide are un impact mai pronunțat asupra masei corpului șobolanilor maturi, sporind-o autentic pe ansamblu cu 127,6 % ($p<0,005$) de la 81,5 ± 11,5 până la 185,5 ± 24,2. Astfel, în creșterea masei corporale a șobolanilor din perioada de funcționare stabilă cea mai mare influență o exercită rația preponderent bogată în lipide (Figura 3.1, Tabelul A1.1.).

Ulterior, în experimente pe șobolani maturi a fost testată influența acelorași rații alimentare în asociere cu BioR asupra modificării masei corporale. Includerea BioR în rația alimentară standard a determinat o creștere semnificativă a masei corporale pe toată durata experimentului, cu 52,8 %, însă această creștere a fost cu 74,6 % mai mică comparativ cu grupa martor ($p<0,005$) (Figura 3.2, Tabelul A1.1.).

O acțiune similară s-a observat și la administrarea rațiilor preponderent bogate în proteine, glucide și lipide în asociere cu BioR – creșterea masei corporale a fost de 30,9 % ($p<0,05$), 46,3% ($p<0,05$) și 45,5 % ($p<0,005$), respectiv, ceea ce reprezintă cu 54,5 %, 50,7 % și 82,1 % mai puțin comparativ cu animalele din grupele alimentate doar cu rații preponderent bogate în proteine, glucide și lipide (Figura 3.2, Tabelul A1.1.).

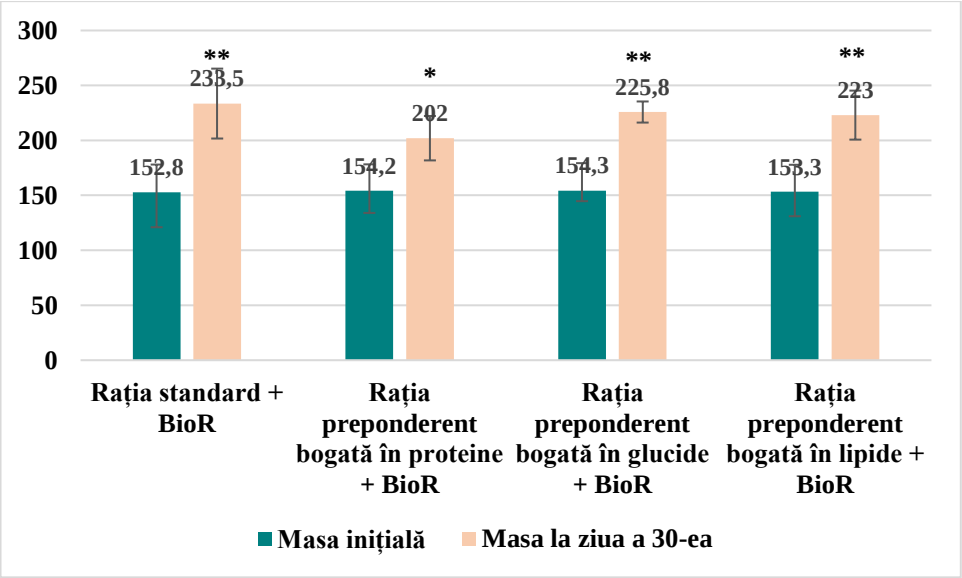


Fig. 3.2. Modificarea masei corporale la șobolanii maturi la administrarea diferitor rații alimentare în asociere cu BioR (g)

Notă: diferența statistică dintre masa inițială și la finele experimentului ***** – $p<0,05$; ** – $p<0,005$.

Așadar, administrarea BioR în perioada de funcționare stabilă provoacă intensificarea proceselor metabolice și, prin urmare, diminuează creșterea masei corporale. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele obținute anterior de producătorii BioR, Rudic V. și colaboratorii (2007), care afirmă că „...preparatele testate pe șobolani, influențează unele verigi implicate în metabolismul lipidelor, probabil prin intensificarea sintezei hormonilor steroizi”.

3.2. Variabilitatea statutului interleukinelor la șobolanii maturi în dependență de rația alimentară și la administrarea imunomodulatorului BioR

Interleukinele au un rol deosebit în procesele imune ale organismului. Activitatea lor se intensifică, în special în patologiile inflamatorii, autoimune și neoplazice. Descifrarea mecanismelor de reglare a proceselor imune de către interleukine a permis elaborarea terapiilor țintă de tratament. Interleukina-1 este una dintre principalele citokine cu o varietate mare de activități biologice care reglează procesul imun. Ea este de două tipuri – Interleukina-1 alfa și interleukina-1 beta. Un efect major al interleukinei-1 este de a induce expresia altor gene, inclusiv gene pentru alte interleukine (IL-6), factori de stimulare a coloniilor (GM-CSF și G-CSF), factori de creștere (PDGFA) și proteine de adeziune (ELAM-1, ICAM-1) (Bagby, GC Jr. 1989).

Interleukina-1 este o citokină cu o multitudine de funcții: stimulează și reglează procesele inflamatorii și imune, activează neutrofilele, limfocitele T și B, stimulează sinteza proteinelor de fază acută, crește fagocitoza, hematopoieza, permeabilitatea pereților vasculari, activitatea citotoxică și bactericidă, stimulează producerea hormonului adrenocorticotrop, contribuie la creșterea temperaturii corpului, induce febra. Interleukina-1 este capabilă să afecteze direct hipotalamusul, provocând o creștere a temperaturii corpului. Chiar și o ușoară creștere a temperaturii duce la activarea proliferării limfocitelor, care la rândul lor accelerează dezvoltarea răspunsului imun la agentul patogen. Această citokină activează, de asemenea, aderența leucocitelor la endoteliul vascular, limfocitele T și B și stimulează fagocitoza. Supraproducția de IL-1 poate duce la astfel de efecte nedorite, cum ar fi scăderea bruscă a tensiunii arteriale, anorexie (lipsa poftei de mâncare) și distrugerea țesutului cartilajului. Determinarea nivelului de interleukină-1-beta permite concluderea despre activarea sintezei acestei citokine de către limfocite, precum și evaluarea rolului IL-1 în reacțiile corespunzătoare ale sistemului imun celular.

În experimente pe șobolanii maturi s-a studiat influența structurii rației alimentare asupra conținutului diferitelor tipuri de citokine – IL-1, IL-6 și IL-10. Au fost utilizate patru rații alimentare: rația cu conținut standard de produse (grupa martor); rația cu un conținut preponderent bogat în proteine (60-70 %), rația cu un conținut preponderent bogat în carbohidrați (60-70 %) și rația cu un conținut preponderent bogat în lipide (60-70 %). În studiu a fost folosită o soluție de 0,5 % BioR ca imunomodulator în asociere cu diferite rații alimentare pentru a studia variabilitatea statutului celular și umoral al organismului șobolanului matur.

Șobolanilor hrăniți cu rații alimentare fără BioR li s-a injectat soluție fiziologică, câte 0,1 ml per 100 g masă corporală, pentru a asigura condiții echitabile în toate loturile experimentale.

Grupele de șobolani întreținute cu rația standard fără BioR și cu BioR au fost considerate ca grupe martor în analiza datelor experimentale, respectiv: 1) grupa martor RS și 2) grupa martor RS+BioR.

Conținutul IL-1 la șobolanii maturi întreținuți cu rație standard fără BioR a fost de 449,9 ± 79,5 pg/ml, iar la cei, cărora li s-a administrat imunomodulatorul BioR – de 493,8 ± 76,9 pg/ml, ceea ce a constituit cu 9,8 % mai mult, fapt ce demonstrează o stimulare nesemnificativă a sistemului imun de către imunomodulator (Figura 3.3, Tabelul A1.2.).

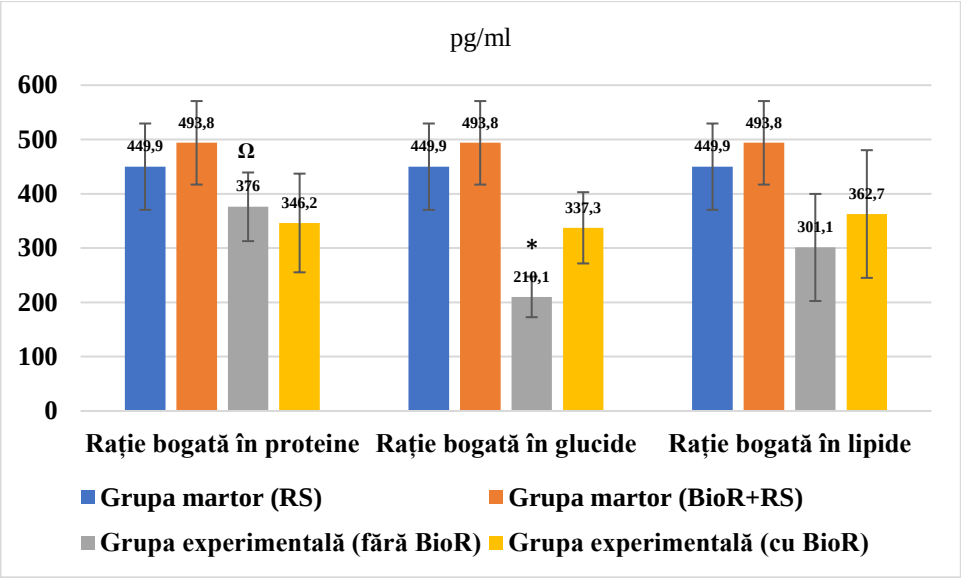


Fig. 3.3. Modificarea conținutului IL-1 (pg/ml) la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor (RS) și celelalte rații fără BioR * – ($p<0,05$);

2) diferența statistică dintre grupa martor (BioR+RS) și celelalte rații cu BioR $^{\Omega}$ – ($p<0,05$).

Rația alimentară preponderent bogată în proteine (RP) duce la scăderea conținutului Il-1 atât în grupa experimentală RP, cât și în grupa experimentală cu rație bogată în proteine în asociere cu BioR (RP+BioR), comparativ cu ambele loturi martor respectiv până la: 376,5 ± 63,2 pg/ml ($p<0,05$) și 346,2 ± 90,9 pg/ml ($p>0,05$), ceea ce constituie o scădere cu 16,3 % și 23 % față de grupa martor RS și respectiv cu 23,8 % și 29,9 % față de grupa martor RS+BioR (Figura 3.3, Tabelul A2.2.). Aceste date sunt confirmate și de Rodrigo-Carbó C. ș.a. în investigații la oameni, cărora li s-a administrat rație bogată în proteine și, care a avut un efect antiinflamator, ceea ce s-a manifestat prin scăderea IL-1 și a TNF-α (Rodrigo-Carbó, C. et al. 2025).

Modificările IL-1 la întreținerea șobolanilor maturi cu rație alimentară preponderent bogată în glucide au fost de ordin statistic veridic la animalele din grupa experimentală fără BioR – 210 ± 37,4 pg/ml ($p<0,05$) în comparație cu cele din grupa martor (RS), ceea ce constituie cu 114,1% mai puțin și statistic neveridice în grupa experimentală cu BioR – 337 ± 65,6 pg/ml ($p>0,05$), comparativ cu cei din grupa martor RS +BioR, respectiv cu 42,6 % mai puțin, însă cu 60,5 % mai mult comparativ cu cei din grupa experimentală întreținuți cu rație preponderent bogată în glucide (RG) (Figura 3.3, Tabelul A1.2.).

Așadar, rația alimentară preponderent bogată în glucide scade conținutul IL-1, rezultate care contravin datelor din literatură și, care denotă despre o creștere a conținutului acesteia (Ulutas, M.S., et al. 2024). Scăderea IL-1 în RG, posibil este motivată și de faptul, că sinteza IL-1 are loc în celulele Langerhans la impulsurile celulelor T, care în acest grup experimental, de asemenea sunt scăzute (Murakami, I., et al. 2015; Cumberbatch, M., et al. 1997). În același timp, unii autori (Ehses, G., et al 2009; Aye, IL., et al. 2014) sugerează, că scăderea conținutului de IL-1 este provocat de sporirea nivelului de insulină. După datele lui Ballak D. B. et al. (2015) scăderea semnificativă a IL-1, poate să fie provocată și de micșorarea masei corporale, care la animalele din acest grup a scăzut în perioada experimentului.

Rația alimentară preponderent bogată în lipide (RL) produce scăderea IL-1 la șobolanii maturi până la 301,1 ± 98,6 pg/ml ($p>0,05$) comparativ cu cei din grupa martor RS (449,9 ± 79,5 pg/ml), ceea ce constituie cu 49,5 % mai puțin. Includerea în RL a imunomodulatorului BioR micșorează conținutul IL-1 cu 36,1 %, comparativ cu șobolanii din grupa martor RS+BioR, respectiv de la 493,8 ± 76,9 pg/ml până la 362,7 ± 117,6 pg/ml ($p>0,05$) și crește conținutul acesteia comparativ cu șobolani întreținuți cu rație preponderent bogată în lipide cu 20,5 %, corespunzător de la 301,1 ± 98,6 pg/ml până la 362,7 ± 117,6 pg/ml ($p>0,05$) (Figura 3.3, Tabelul A1.2.). Rezultatele obținute, privind scăderea nivelului IL-1 la administrarea imunomodulatorului BioR sunt confirmate de către Diniz A. ș. a. în experimente pe șobolani albi de laborator de opt luni, cărora li s-a administrat *Spirulina platensis* și ca rezultat s-a obținut o suprimare a producției și eliberării de citokină proinflamatoare IL-1β și o îmbunătățire a activității antioxidante a ileonului prin reducerea stresului oxidativ (Diniz, A., et al. 2023).

Interleukina-6 (IL-6) este o citokină proinflamatorie, care prezintă unul dintre cei mai importanți mediatori ai fazei acute a inflamației și deține un rol central în patogeneza bolilor imunoinflamatorii. IL-6 stimulează sinteza hepatică a proteinelor în fază acută, proliferarea și diferențierea celulelor B și T și producerea de imunoglobuline. IL-6 este secretată de macrofage, fibroblaste, celule endoteliale, celule T și alte câteva tipuri de celule. Producerea IL-6 este indusă de factori, precum IL-1, TNF-α, proteina bazică eozinofilă, componenta complementului C5a, endotoxine, LPS etc.

IL-6 se leagă pe suprafața celulei de un complex de receptori heterodimerici numiți receptori de citokine de tip I, care constă din două proteine transmembranare – receptorul de interleukină 6 (IL6R) și gp130 (sau CD130), declanșând semnalizarea intracelulară. IL-6 este produsă în zonele de inflamație acută și cronică și este eliberată în circulația sistemică, afectând diferite organe și țesuturi.

Conținutul IL-6 la întreținerea șobolanilor maturi cu rație standard fără BioR a fost de 10,2 ± 2,5 pg/ml, iar la șobolanii din grupa cu rație standard în asociere cu BioR era de 11,6 ± 2,8 pg/ml (p>0,05), adică cu 13,7 % mai mare, fapt care denotă o activitate neesențială a imunomodulatorului asupra șobolanilor maturi (Figura 3.4, Tabelul A1.2.).

Administrarea rației preponderent bogată în proteine provoacă reducerea de IL-6 în ambele grupe de șobolani comparativ cu rația standard. Astfel, IL-6 la șobolanii fără BioR și cu BioR manifesta niveluri aproximativ similare, respectiv 6,9 ± 2,6 pg/ml (p>0,05) și 6,8 ± 1,8 pg/ml (p>0,05) sau cu 32,4 % și cu 41,4 % mai scăzut comparativ cu cei din grupa martor RS și grupa martor RS+BioR (Figura 3.4, Tabelul A1.2.). Scăderea IL-6 la animalele din ambele loturi experimentale, posibil, se explică prin faptul, că însăși proteinele, având proprietăți imunomodulatorii manifestă rol de antiinflamator și reduc proinflamatorul IL-6.

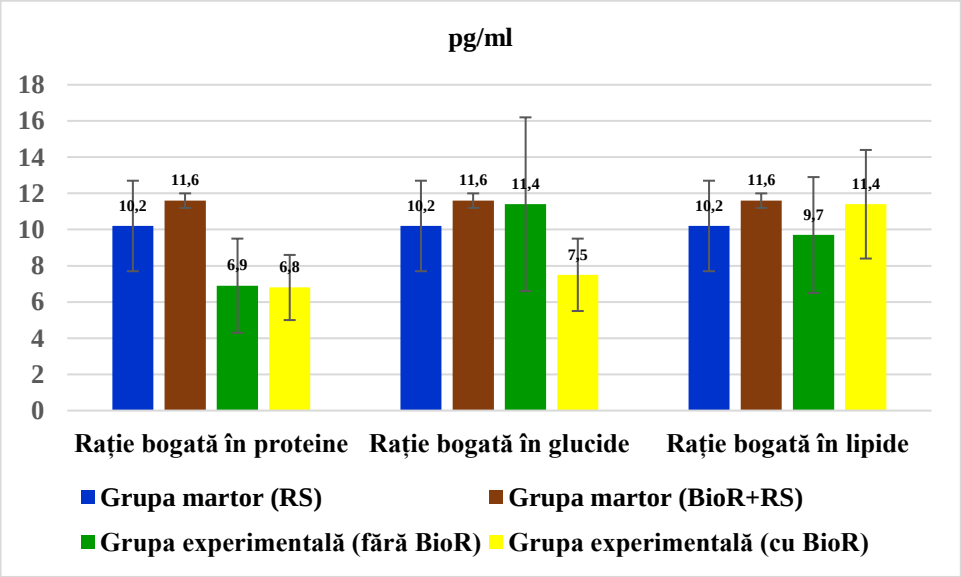


Fig. 3.4. Modificarea conținutului IL-6 (pg/ml) la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR

Rația cu conținut preponderent bogată în glucide fără BioR crește conținutul IL-6 cu 11,8% față de animalele din lotul martor RS și scade neesențial (cu 1,8 %) față de cele din grupa martor RS+BioR, iar aceeași rație în asociere cu BioR scade IL-6 cu 54,7 %, comparativ cu animalele din grupa martor RS+BioR și cu 36,0 % față de cele din grupa martor RS. Comparând șobolanii din grupele experimentale întreținute cu rație preponderent bogată în glucide, s-a atestat nivelul IL-6 micșorat cu 3,9 pg/ml la cei din grupa experimentală cu BioR, ceea ce se explică prin faptul că BioR manifestă proprietăți de agent antiinflamator, reducând nivelul proinflamatorului IL-6

(Figura 3.4, Tabelul A1.2.). Rezultatele obținute sunt confirmate și de experimentele cu ficocianobilină din *Spirulina platensis* pe șobolani de către Yi Li (2022) și de Atilgan H. I. cu coautorii (2023) pentru a evalua efectul radioprotector al acesteia asupra glandelor lacrimale după tratamentul cu iod radioactiv (Li, Y. 2022; Atilgan, H.I. et al. 2023).

Specificul modificării IL-6 la șobolanii maturi a fost studiat și la administrarea rației preponderent bogată în lipide fără administrarea BioR și cu BioR. La animalele din ambele grupe experimentale conținutul IL-6 s-a schimbat neesențial, având tendințe de scădere. Dacă la cele din grupa fără BioR s-a redus până la 9,7 ± 3,2 pg/ml ($p>0,05$) comparativ cu cele din grupa martor RS, atunci în grupa cu BioR – până la 11,4 ± 3,0 pg/ml ($p>0,05$) în comparație cu șobolanii din grupa martor RS + BioR, respectiv cu 5,2 % și 1,8 %. La animalele din grupa întreținută cu rație preponderent bogată în lipide în asociere cu BioR s-a observat o creștere a IL-6 spre deosebire de cele din grupa fără BioR întreținută cu aceeași rație alimentară – cu 17,5 % (Figura 3.4, Tabelul A1.2.). Aceste date sunt contrare celor raportate în literatura de specialitate pe șobolani diabetici, care sugerează că microalgele *Spirulina platensis*, ca antioxidanți naturali, pot preveni peroxidarea lipidelor și hiperglicemia (Nasirian, F. et al. 2018).

Interleukina-10 (IL-10) aparține unui grup de citokine antiinflamatorii. Funcția fiziologică principală a IL-10 este de a reduce răspunsul inflamator, deoarece un răspuns imun inflamator excesiv poate duce la deteriorarea țesuturilor. IL-10 inhibă sinteza excesivă a citokinelor proinflamatorii – IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNFα, GM-CSF, INFγ de către macrofage și celulele T-helper de tip I. În același timp, IL-10 crește activitatea celulelor helper de tip II T și sinteza citokinelor pe care le produc, adică determină o modificare a răspunsului imun de la TH1 la TH2. În același timp, IL-10 induce proliferarea și diferențierea terminală a celulelor B în celule plasmatice, ceea ce duce la producerea de anticorpi. De asemenea interleukina-10 are efect apirogen (contribuie la reducerea temperaturii). Interleukina-10 stimulează sinteza IgE, astfel, poate juca un rol în dezvoltarea reacțiilor alergice și a protecției antiparazitare. IL-10 are activitate de autoreglare și inhibă sinteza ARNm de IL-10 (mecanism de feedback negativ).

Un efect secundar al producției în exces de IL-10 și alte citokine antiinflamatoare poate fi dezvoltarea inflamației cronice și a infecțiilor cronice din cauza incapacității mecanismelor imune de a suprima complet inflamația.

Analiza conținutului citokinelor în administrarea rației standard a relevat că la administrarea rației standard IL-10 a manifestat cantități de 15,11 ± 1,7 pg/ml și de 10,8 ± 1,9 pg/ml la șobolani întreținuți cu rația standard în asociere cu imunomodulatorul BioR, ceea ce

constituie cu 39,8 % mai puțin în comparație cu grupul mator RS (p>0,05), astfel confirmând acțiunea imunomodulatoare a BioR-ului (Figura 3.5, Tabelul A1.2.).

Întreținerea șobolanilor maturi cu rație preponderent bogată în proteine a condus la o creșterea a IL-10 respectiv până la 17,4 ± 1,7 pg/ml în grupul de șobolani fără BioR și până la 19,5 ± 2,6 pg/ml în grupul cu BioR, ceea ce respectiv constituie cu 15,2 % și cu 29,1 % mai mult față de grupa martor RS și cu 61,1 % și cu 80,6 % mai mult comparativ cu grupa martor RS+BioR (p>0,05) (Figura 3.5, Tabelul A1.2.).

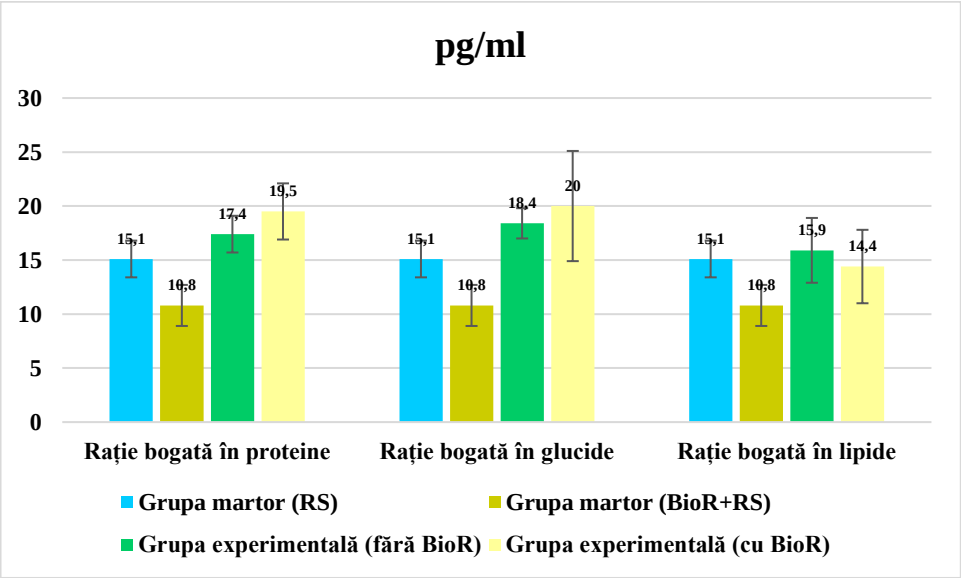


Fig. 3.5. Modificarea conținutului IL-10 (pg/ml) la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR

Includerea BioR-ului în rația preponderent bogată în proteine duce la sporirea cu 12,1 % a IL-10 până la 19,5 ± 2,6 pg/ml (p>0,05) comparativ cu grupa fără BioR, care a constituit numai 17,4 ± 1,7 pg/ml.

Rația alimentară preponderent bogată în glucide sporește și mai mult conținutul de IL-10. Astfel, nivelul IL-10 în grupa fără BioR crește până la 18 ± 1,7 pg/ml, iar în grupa cu BioR până la 20,0 ± 5,1 pg/ml, ceea ce reprezintă o creștere cu 21,9 % și, respectiv, cu 32,5 % față de grupa martor RS (p>0,05) și cu 70,4 % și 85,2 % față de grupa martor RS+BioR (p>0,05) (Figura 3.5, Tabelul A1.2.). Compararea conținutului de IL-10 în grupa cu BioR și fără, denotă că în grupa cu BioR acesta este cu 8,7 % mai înalt. Creșterea IL-10 în rația bogată în glucide se datorează, posibil, faptului că aceasta stimulează imunoactivitatea, iar includerea BioR sporește imunostimularea.

Datele sunt în concordanță și cu datele obținute de către Xueyan Wu și coautorii (Wu, X. et al. 2020) în studii *in vivo* pe șoareci a *Spirulinei platensis*, care datorită fracțiilor de polizaharidă (PSP-L și PSP-H), ca sistem complex cu mai multe componente, ar putea crește semnificativ indicele splinei și timusului, numărul de globule albe periferice (PWBC) și de limfocite din sângele periferic (PBL), fapt demonstrat prin teste imunostimulatoare. Aceasta sugerează că polizaharidele din *Spirulina platensis* pot crește, în funcție de doză, producția de TNF-α, IL-10 și IFN-γ în ser.

De asemenea, de către Yi Li a fost demonstrat în experimente pe șobolani, că ficocianobilina din *Spirulina platensis* crește nivelul de citokină antiinflamatoare IL-10, fapt confirmat și în experimentele noastre că la administrarea BioR în rațiile bogate în glucide sporește nivelul de IL-10 până la 20,0 ± 5,1 pg/ml pe fondalul micșorări nivelului de IL-6 cu 3,9 pg/ml în comparație cu grupa cu BioR (Yi, Li. 2022).

Administrarea rației alimentare preponderent bogată în lipide scade IL-10 în ambele grupe experimentale: aproximativ la nivelul acesteia din grupa martor RS la șobolanii fără BioR (15,11 ± 1,7 pg/ml) ($p>0,05$) și mai jos de acesta la cei cu BioR (14,4 ± 3,4 pg/ml) ($p>0,05$) și sporește la ambele grupe comparativ cu grupa martor RS+BioR ($p>0,05$), respectiv cu 47,2 % și 33,3 % (Figura 3.5, Tabelul A1.2.).

Comparând între ele grupele de animale întreținute cu rație preponderent bogată în lipide atestă o cantitate mai sporită de IL-10 în grupa fără BioR, ceea ce constituie cu 10,4 % mai mult în comparație cu grupa cu BioR ($p>0,05$). Nivelul mai scăzut al IL-10 în grupa cu BioR, posibil, se datorează efectului imunomodulator al BioR în stresul oxidativ al lipidelor, fapt confirmat și de datele din literatură de către Hosam Toughan și coautorii (2018) (Toughan, H. et al. 2018) în experimente pe crapul comun, în care suplimentele alimentare cu *Spirulina platensis* au redus răspunsurile hepatotoxice și inflamatorii provocate de stresul oxidativ.

3.3. Modificarea statutului imunoglobulinelor la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea imunomodulatorului BioR

Următorii indicatori ai imunității umorale incluși în studiu au fost imunoglobulinele IgA, IgM și IgG. Imunoglobuline sunt glicoproteine care reprezintă anticorpi de clasa A care asigură imunitate locală, anticorpii de clasa M sunt primi care sunt produși ca răspuns la infecția acută, oferind imunitate primară și, respectiv IgG clase de imunoglobuline care cresc în infecțiile cronice și recurente.

IgA în organismul uman este prezentă sub formă de două fracții: ser, care asigură imunitate locală, și secretorie (se conținute în lapte, secreții intestinale și respiratorii, salivă, lichid lacrimal),

care, împreună cu factorii imuni nespecifici, creează protecția mucoaselor împotriva microorganismelor și virușilor. Prin legarea de microorganisme, anticorpii IgA inhibă atașarea lor la suprafața celulelor. O scădere a conținutului indică o deficiență a imunității umorale și locale. O creștere a concentrației poate indica procese infecțioase acute și cronice (parazitare, fungice, bacteriene), boli hepatice, lupus eritematos sistemic, mielom, gammapatie monoclonală. Scăderea IgA indică despre boli care duc la epuizarea sistemului imun, infecție virală acută.

IgM prima apare în fluxul sanguin, atunci, când apar bacterii, oferind imunitate antibacteriană. O scădere a conținutului ei indică o deficiență a imunității umorale. O creștere a concentrației se observă în procesele infecțioase acute de diferite origini (boli virale, bacteriene, parazitare, fungice), hepatită virală acută, boli autoimune, lupus eritematos sistemic, mielom, pielonefrită. Conținutul de IgM scade odată cu infecțiile virale cronice și bolile care duc la epuizarea sistemului imun.

IgG se determină în diferite tipuri de procese infecțioase, boli hepatice acute și cronice, boli autoimune, pielonefrită cronică, reumatism, colagenoze, boli de mielom, boli care duc la epuizarea sistemului imun.

Inițial s-a studiat influența diferitor rații alimentare (standard, preponderent bogată în proteine, preponderent bogată în glucide și preponderent bogată în lipide) asupra conținutului IgA, IgM și IgG.

Șobolanilor maturi din cele patru loturi, care au fost întreținuți cu cele patru rații alimentare li s-a injectat soluție fiziologică, a câte 0,1 ml per 100 gr masa corpului animalului, pentru a crea condiții echitabile cu loturile de animale întreținute cu aceleași rații alimentare în asociere cu administrarea BioR.

Analiza conținutului imunoglobulinelor în administrarea rației standard la șobolanii maturi a relevat următoarele valori ale IgA – 1,8 ± 0,4 mg/ml, IgM – 0,7 ± 0,2 mg/ml și IgG – 1,7 ± 0,3 mg/ml. În grupele de șobolani întreținuți cu aceeași rație în asociație cu imunomodulatorul BioR valorile imunoglobulinelor erau respectiv scăzute și constituiau: 1,0 ± 0,14 mg/ml, 0,6 ± 0,1 4 mg/ml și 1,2 ± 0,34 mg/ml, ceea ce reprezentau cu 80 %, cu 16,7 % și cu 41,7 % mai puțin comparativ cu grupul mator (Figura 3.6, Tabelul A1.2.).

Conținutul IgA în rațiile preponderent bogate în proteine, glucide și lipide scade esențial, corespunzător, de la 1,8 ± 0,4 mg/ml până la 1,2 ± 0,2 mg/ml; l,3 ± 0,1 mg/ml și 1,4 ± 0,4 mg/ml, adică cu 50 %, 38,5 % și 28,6 % mai puțin față cu acesta la șobolanii din lotul martor RS ($p>0,05$) (Figura 3.6, Tabelul A1.2.).

Administrarea imunomodulatorului BioR scade esențial nivelul IgA în toate rațiile alimentare comparativ cu grupa martor RS de la 1,8 ± 0,4 mg/ml până la 1,0 ± 0,1 mg/ml la șobolanii întreținuți cu rația preponderent bogată în proteine, până la 1,2 ± 0,2 mg/ml la cei – cu rația cu bogată în glucide și până la 1,4 ± 0,4 mg/ml la cei hrăniți cu rația bogată în lipide, fapt ce constituie o scădere cu 80 %, 50% și 28,6 %, respectiv (p>0,05) (Figura 3.6, Tabelul A1.2.).

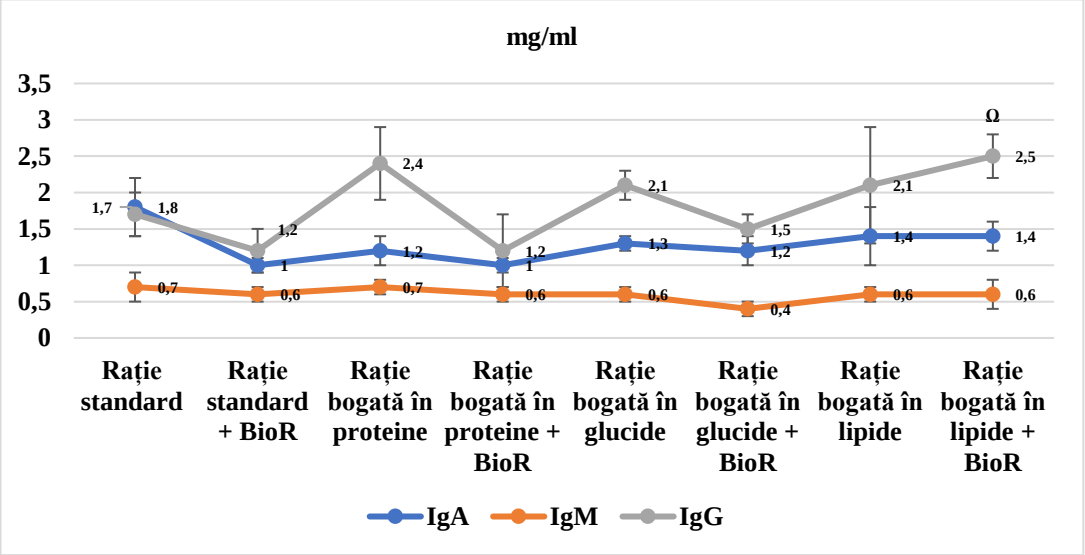


Fig. 3.6. Variabilitatea IgA, IgM și IgG la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea imunomodulatorului BioR

Notă: diferența statistică dintre grupa martor RS+Bior și celelalte rații cu BioR $^{\Omega}$ – (p<0,05).

Compararea conținutului IgA la animalele mature întreținute cu rații preponderent bogate în proteine, glucide și lipide în asociere cu administrarea BioR cu grupa martor RS+BioR a stabilit o creștere a acestuia în grupele întreținute cu rații bogate în glucide și lipide respectiv de la 1,0 ± 0,1 mg/ml până la 1,2 ± 0,2 mg/ml și 1,4 ± 0,2 mg/ml, adică o creștere cu 20 % și 40 % și o menținere la același nivel la cei întreținuți cu rație bogată în proteine (p>0,05) (Figura 3.6, Tabelul A1.2.).

Rațiile bogate în proteine și glucide în asociere cu administrarea BioR scad conținutul IgA la șobolanii întreținuți cu aceleași rații fără BioR, respectiv cu 20 % și 8,3 %, pe când rația bogată în lipide în asociere cu BioR nu modifică nivelul acesteia.

Rația preponderent bogată în proteine, practic nu modifcică conținutul IgM, iar cea bogată în glucide și lipide produce modificări neesențiale ale acesteia, cu mici tendințe de scădere de la

0,7 ± 0,2 mg/ml până la 0,6 ± 0,1 mg/ml, ceea ce prezintă 16,7 % mai puțin comparativ cu lotul martor RS ($p>0,05$) (Figura 3.6, Tabelul A1.2.). Administrarea BioR scade nivelul IgM, comparativ cu grupa martor RS de la 0,7 ± 0,2 mg/ml până la 0,6 ± 0,1 mg/ml, 0,4 ± 0,1 mg/ml și 0,6 ± 0,2 mg/ml respectiv în grupele întreținute cu rații bogate în proteine, glucide și lipide, adică micșorându-l cu 16,7 %, 70 % și 16,7 % corespunzător ($p>0,05$) (Figura 3.6, Tabelul A1.2.).

Compararea conținutului IgM la șobolanii întreținuți cu aceste trei rații în asociere cu BioR cu acesta la animalele din grupul martor RS+BioR atestă o scădere a nivelului acesteia la animalele din grupa întreținută cu rație bogată în glucide în asociere cu BioR cu 50 % ($p>0,05$), pe când în celelalte grupe nu influențează. Diferențe dintre nivelul de IgM dintre grupele de animale întreținute cu aceeași rație cu și fără BioR au fost atestate în rația bogată în proteine și în rația bogată în glucide – scăderea IgM cu 16,7 % și 50 %, respectiv ($p>0,05$) (Figura 3.6, Tabelul A1.2.).

Impactul cel mai pronunțat îl exercită rațiile alimentare studiate asupra IgG, conținutul, căreia crește în toate cele trei rații bogate în proteine, glucide și lipide. Nivelul acesteia se majorează, respectiv cu 41,2 %, 23,5 % și 23,5 %, adică valoarea ei sporește de la 1,7 ± 0,3 mg/ml până la 2,4 ± 0,5 mg/ml, 2,1 ± 0,2 mg/ml și 2,1 ± 0,8 mg/ml ($p>0,05$) (Figura 3.6, Tabelul A1.2.). Imunomodulatorul BioR scade nivelul IgG la șobolanii întreținuți cu rațiile bogate în proteine și glucide comparativ cu cei din grupa martor RS cu 41,7 % și 13,3 %, respectiv, adică micșorând-o de la 1,7 ± 0,3 mg/ml până la 1,2 ± 0,5 mg/ml și 1,5 ± 0,2 mg/ml, pe când la cei hrăniți cu rație bogată în lipide îl sporește cu 47,1 % ($p>0,05$).

Compararea conținutului IgG la șobolanii întreținuți cu rații alimentare bogate în proteine, glucide și lipide în asociere cu BioR cu acesta la șobolanii martor RS+BioR relevă o creștere a acestuia la animalele întreținute cu rația bogată în glucide cu 25,0 % și la cei întreținuți cu rație bogată în lipide cu 108,3 %, ceea ce constituie 1,5 ± 0,2 mg/ml ($p>0,05$) și 2,5 ± 0,3 mg/ml ($p<0,05$). Diferența nivelului IgG la animalele din grupele întreținute cu rații bogate în proteine, glucide și lipide în asociere cu BioR față de cele fără BioR denotă o scădere a acestuia de cele întreținute cu rații bogate în proteine și glucide cu 100 % și 40,0 %, și o creștere față de cele întreținute cu rația bogată în lipide cu 19,1 % (Figura 3.6, Tabelul A1.2.).

Modificările neesențiale ale conținutului IgA și IgM, posibil, sunt influențate de faptul, că acești anticorpi se formează în perioada inițială a reacției sistemului imun, pe când IgG – la etapele finale, fapt, ce și demonstrează schimbări mai esențiale ale nivelului acesteia.

3.4. Specificul modificării T limfocitelor la administrarea diferitor raţii alimentare şi a imunomodulatorului BioR la şobolanii maturi

Limfocitelor T le aparţine unul dintre rolurile principale în formarea supravegherii imune în rândul limfocitelor. În sânge, limfocitele T reprezintă 0 – 70 % din toate limfocitele. Activitatea celulelor T este orientată împotriva celulelor corpului infectate cu virus, precum şi pentru a proteja organismul de ciuperci şi paraziţi. Celulele T au un rol activ în procesul de respingere a ţesuturilor străine şi contribuie la formarea unui răspuns imun umoral, iar celulele T reglatoare apără sistemul imunitar al organismului să-şi atace propriile ţesuturi. Folosirea direcţionată a lor va permite tratarea unei game largi de boli şi, în special, va rezolva problema respingerii organelor transplantate. Limfocitele T asigură imunitatea celulară, participă la reglarea imunităţii umorale şi produc citokine, atunci, când sunt expuse la antigene. În populaţia de limfocite T-totale (Tt) se disting mai multe grupuri funcţionale de celule: limfocite citotoxice (Tc) sau T-killer (Tk), T helper (Th), T-supresori (Ts), T-active (Ta).

Modificarea conţinutului T limfocitelor a fost studiată în aceleaşi condiţii ca şi citokinele şi imunoglobulinele – la întreţinerea şobolanilor maturi cu diferite raţii alimentare (standard, bogată în proteine, bogată în glucide şi bogată în lipide) în asociere cu administrarea BioR şi fără. Analiza conţinutului Tt la întreţinerea şobolanilor maturi cu raţie standard a relevat valori de 20,0 ± 3,26 % la cei fără administrarea BioR şi de 25,75 ± 5,9 % la animalele hrănite cu raţie standard în asociere cu imunomodulatorul BioR, ceea ce constituie cu 28,75 % mai mult comparativ cu grupul mator ($p>0,05$). De asemenea, raţia standard în asociere cu BioR creşte procentul limfocitelor Ta, Tc, Th şi Ts la şobolanii maturi comparativ cu acesta la animalele întreţinute cu raţia standard, respectiv de la 11,6 ± 3,7 %, 9,6 ± 4,2 %, 17,0 ± 4,2 %, 3,2 ± 0,8 % până la 14,5 ± 5,1 %, 16,0 ± 3,3 %, 19,5 ± 3,9 %, 6,2 ± 2,7 %, ceea ce constituie cu 25,0 %, 66,7 %,14,7 % şi 93,8 mai mult ($p>0,05$) (Figura. 3.7, Tabelul A1.2.). Aşadar, administrarea BioR în asociere cu raţia standard produce activarea atât a Tt, cât şi tuturor subpopulaţiilor studiate, date confirmate şi de alţi autorii privind proprietăţile imunomodulatorii ale preparatului BioR (Rudic, V. 2007; Ghinda, S., 2010, 2011a, b, 2013). De asemenea, Buturov V. ş. a. a demonstrat activitatea imunomodulatorie a preparatului BioR în studiu pe 65 de pacienţi cu vârsta medie – 46,8 ± 2,5 ani, cu ulcer cronic duodenal în acutizare, la care iniţial limfocitele erau scăzute, iar după tratament s-au mărit veridic (Buturov, V. et al. 2010).

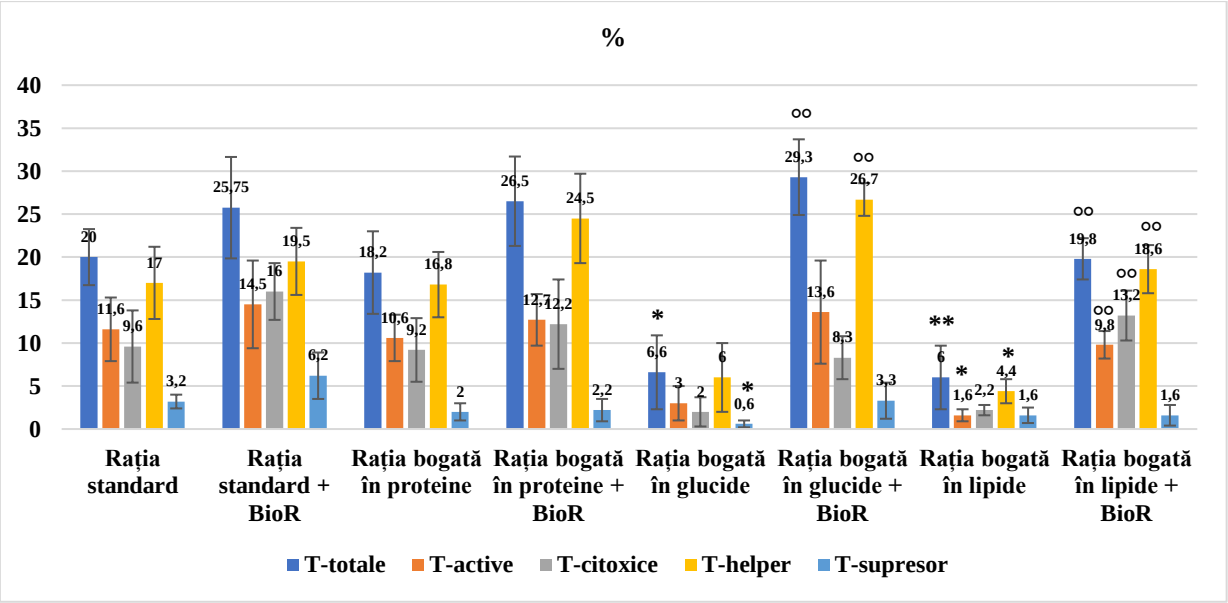


Fig. 3.7. Modificarea T limfocitelor la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare cu și fără BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR
***** – ($p<0,05$); ****** – ($p<0,005$); 2) diferența statistică dintre grupele întreținute cu aceeași rație
°° – ($p<0,005$).

Administrarea rației preponderent bogate în proteine la șobolanii maturi duce la scăderea neesențială a Tt, cât și a tuturor grupelor de T limfocite, adică manifestă proprietăți supresorii a T limfocitelor și, corespunzător scad: Tt – cu 9,9 %, Ta – cu 9,4 %, Tc – cu 4,3 %, Th – cu 1,2 % și Ts – cu 60,0 % ($p>0,05$). Scăderea T limfocitelor în rația bogată în proteine se explică prin faptul, că posibil, excesul de proteine și cantități scăzute de carbohidrați în rație provoacă starea de stres cu o probabilitate de sinteză a hormonului stresului, care are capacitatea de inhibare a proliferării T limfocitelor. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele Januszkiewicz A. și coautorii (2001), care în investigații la voluntari sănătoși au demonstrat, că sinteza proteinelor *in vivo* cu perfuzia hormonului stresului scade concentrația T limfocitelor.

Procentul T limfocitelor la animalele din perioada de funcționare stabilă crește la injectarea imunomodulatorului BioR în asociere cu rația bogată în proteine după cum urmează Tt – de la 18,2 ± 4,8 % la 26,5 ± 5,2 % (cu 45,6 %), Ta – de la 10,6 ± 2,7 % la 12,7 ± 3,0 % (cu 19,8 %), Tc – de la 9,2 ± 3,7 % la 12,2 ± 5,2 % (cu 32,6 %), Th de la 16,8 ± 3,8 % la 24,5 ± 5,2 % (cu 45,8) și Ts de la 2,0 ± 1,0 % la 2,2 ± 1,3 % (cu 10,0 %) ($p>0,05$) (Figura 3.7, Tabelul A1.2.). Sporirea concentrației T limfocitelor la administrarea preparatului BioR la șobolanii maturi întreținuți cu

rația preponderent bogată în proteine (care au creat o imunodificiență în organismul animalelor) se datorează proprietăților imunomodulatorii ale BioR. Aceste date sunt confirmate și de cercetările altor cercetători în investigații la oamenii bolnavi de tuberculoză, care au fost tratați cu BioR și conținutul limfocitelor T (scăzute inițial) a crescut autentic (Ghinda, S. et al. 2006; Calenda, O. et al. 2015).

Rația preponderent bogată în glucide are o acțiune de supresiune semnificativă a limfocitelor T, inclusiv a subpopulațiilor la șobolanii maturi. Astfel, Tt scad cu 203,0 % (de la 20,0 ± 3,26% până la 6,6 ± 4,3%) ($p<0,05$), Ta se micșorează cu 286,7 % (de la 11,6 ± 3,7 % până la 3,0 ± 2,0 %) ($p>0,05$), Tc diminuează cu 380,0 (de la 9,6 ± 4,2 % până la 2,0 ± 1,7 %) ($p>0,05$), Th scad cu 183,3 % (de la 17,0 ± 4,2 % până la 6,0 ± 4,0 %) ($p>0,05$) și Ts cu 433,3 % (de la 3,2 ± 0,8 % până la 0,6 ± 0,4 %) ($p<0,05$) în comparație cu lotul martor (RS) (Figura 3.7, Tabelul A1.2.).

Scăderea considerabilă a T limfocitelor în rația preponderent bogată în glucide, posibil, este argumentată de raportul scăzut al proteinelor pe fondalul excesului de carbohidrați în rația nominalizată, fapt, care influențează proliferarea T limfocitelor, ceea ce a fost demonstrat de către Kumar S. și colaboratori (2020) în experimente pe șoareci în vârstă de 8 săptămâni, întreținuți cu dietă bogată în glucide, că deja după 5 zile avea loc diminuarea concentrației T limfocitelor, Ts și Th. Date similare privind micșorarea concentrației T limfocitelor la rația bogată în glucide au fost obținute de Duan Ni și colaboratorii (2024) în studiul pe șoareci, cărora li s-a administrat rații cu diferit conținut de macroelemente și anume rația preponderent bogată în glucide (glucide 75 %, lipide 20 % și proteine 5%).

Administrarea BioR șobolanilor maturi hrăniți cu rație bogată în glucide majora substanțial concentrația T limfocitelor comparativ cu lotul întreținut cu aceeași rație fără BioR. Deci, procentul Tt, Ta, TC, Th și Ts a sporit comparativ cu grupa fără BioR cu 343,9 % ($p<0,005$), 353,3 % ($p>0,05$), 315,0 % ($p>0,05$), 345,0 % ($p<0,005$) și 450,0 % ($p>0,05$) respectiv. Creșterea concentrației T limfocitelor la administrarea preparatului BioR, care era scăzut la grupul de șobolani cărora li s-a administrat rația preponderent bogată în glucide, dar fără BioR, se datorează proprietăților imunomodulatorii ale acestuia (Rudic, V. 2007; Ghinda, S. 2010, 2011, 2013).

Întreținerea șobolanilor maturi cu rație preponderent bogată în lipide scade considerabil conținutul T limfocitelor și al subpopulațiilor. Astfel, se micșorează concentrația Tt de la 20 ± 3,26% până la 6,0 ± 3,7 % (cu 233,3 %) ($p<0,005$), a Ta – de la 11,6 ± 3,7 % până la 1,6 ± 0,7 % (cu 625,0 %) ($p<0,05$), a Tc – de la 9,6 ± 4,2 % până la 2,2 ± 0,6 % (cu 336,4 %) ($p>0,05$), a Th –

de la 17,0 ± 4,2 % până la 4,4 ± 1,4 % (cu 286,4 %) ($p<0,05$) și a Ts – de la 3,2 ± 0,8 % până la 1,6 ± 0,9 % (cu 100,0 %) ($p>0,05$) (Figura 3.7, Tabelul A1.2.).

Diminuarea concentrației limfocitelor totale în rația preponderent bogată în lipide se datorează proprietăților imunomodulatorii ale acestora: atât lipidele ingerate, cât și sintetizate endogen, sunt extrem de importante pentru menținerea homeostaziei întregului organism și a activității sistemului imun. Nivelurile crescute ale lipidelor serice mențin o stare de activare imună cronică și inflamație subclinică ce duce la inhibarea activării T limfocitelor (Calder, P. et al. 2006; Calder, P. et al 2002).

Investigațiile efectuate pe oameni (Stulnig, T. M. 2000) au demonstrat, că acizii grași inhibă activarea T limfocitelor totale cât și a subpopulațiilor *in vitro* și, prin urmare, pot exercita efecte imunosupresoare (Stulnig, T. M. 2000).

Injectarea BioR la șobolanii maturi în asociere cu rația preponderent bogată în lipide provoacă creșterea relevantă a T limfocitelor și a subpopulațiilor, cu excepția Ts, care rămân nemodificate. Compararea valorilor T limfocitelor la animalele întreținute cu rație bogată în lipide cu BioR cu ale celor fără BioR denotă sporirea cu 230,0 % a Tt (de la 6,0 ± 3,7 % la 19,8 ± 2,4 %) ($p<0,005$), cu 512,5 % a Ta (de la 1,6 ± 0,7 % la 9,8 ± 1,6 %) ($p<0,005$), cu 500,0 % Tc (de la 2,2 ± 0,6 % la 13,2 ± 2,9 %) ($p<0,005$) și cu 322,7 % Th (de la 4,4 ± 1,4 % la 18,6 ± 2,81 %) ($p<0,005$).

Creșterea concentrației T limfocitelor la animalele întreținute cu rație bogată în lipide în asociere cu preparatul BioR, demonstrează proprietățile imunomodulatorii ale *Spirulinei platensis*, ceea ce a fost confirmat și în studiile pe iepuri albi masculi în vârstă de 5-6 săptămâni, cărora li s-a administrat aceasta (Seyidoglu, N. et al. 2021).

Scăderea concentrației limfocitelor Ts la șobolani întreținuți cu rația bogată în lipide, în comparație cu cei hrăniți cu rația standard și nemodificarea acesteia la injectarea BioR, posibil, a fost provocată de inflamația hepatică, fapt confirmat prin culoarea galbenă a ficatului la cinci șobolani din șase. Datele obținute sunt confirmate și de experimentele de Ma, Xiong și colaboratorii (2007) efectuate pe șoarecii de tip sălbatic, care au fost hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi pentru a induce steatoza și s-a obținut o epuizare a Ts, o dezvoltare a inflamației hepatice și apoptoza Ts (Xiong, M. et al. 2007).

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Rațiile alimentare indiferent de structura lor produc o creștere esențială a masei corporale la șobolanii maturi, iar includerea BioR reduce sporirea acesteia prin intensificarea proceselor metabolice.

2. Rațiile preponderent bogate în proteine, glucide și lipide în asociere cu BioR și fără, stimulează procesele antiinflamatorii prin creșterea conținutului IL-10 la șobolanii maturi și scăderea nivelurile interleukinelor proinflamatorii IL-1 și IL-6.

3. Impactul rațiilor alimentare preponderent bogate în proteine, glucide și lipide asupra conținutului IgM la șobolanii maturi este neesențial, scad nivelul IgA și sporesc conținutul IgG, iar administrarea imunomodulatorului BioR în asociere cu aceste rații produce scăderea în continuare a IgA, IgM și IgG în rațiile bogate în proteine și glucide, sporirea IgG și menținerea la același nivel a IgA și IgM la animalele întreținute cu rație bogată în lipide.

4. Rațiile preponderent bogate în proteine, glucide și lipide reduc concentrația T limfocitelor și a subpopulațiilor la șobolanii maturi, iar injectarea BioR în asociere cu aceste rații stimulează proliferarea acestor celule.

4. SPECIFICUL MODIFICĂRII UNOR INDICI AI SISTEMULUI IMUN ȘI A MASEI CORPORALE LA ȘOBOLANII SENILI SUB INFLUENȚA DIFERITOR RAȚII ALIMENTARE ȘI A IMUNOMODULATORULUI BIOR

4.1. Influența rației alimentare și a imunomodulatorului BioR asupra masei corporale la șobolanii senili

Ulterior studiului diferitelor rații alimentare pe șobolani maturi, aceleași rații au fost cercetate pe animale din perioada de diminuare a funcțiilor și degradării organelor și sistemelor. Astfel, masa corporală se modifică veridic ($p<0,005$), crescând cu 20,6 % de la 242 ± 9,4 g până la 292,2 ± 9,3 g la șobolanii întreținuți cu rația standard (Figura 4.1, Tabelul A2.1.).

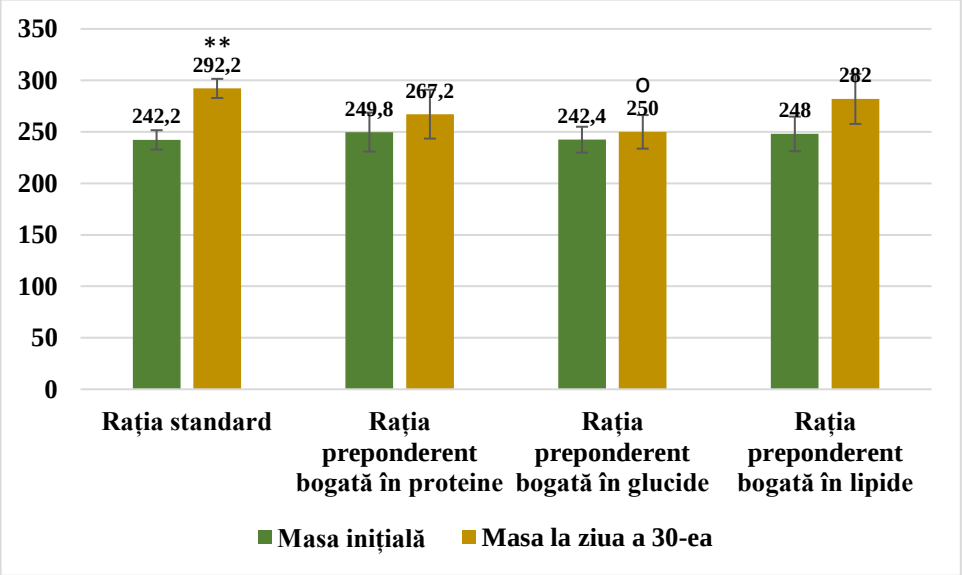


Fig. 4.1. Specificul modificării masei corporale la șobolanii senili în dependență de rația administrată

Notă: 1) diferența statistică a masei inițiale și finale la animalele din aceeași grupă ** – ($p<0,005$); 2) diferența statistică a masei corporale la animalele din grupele experimentale cu grupa martor ° – ($p<0,05$).

Rația preponderent bogată în proteine crește neesențial masa corporală (cu 7,0 %) de la 249,8 ± 18,9 g până la 267,2 ± 23,7 g, rezultate statistic neveridice și în comparație cu greutatea inițială și cu grupa martor (Figura 4.1, Tabelul A2.1.).

Masa șobolanilor senili crește la întreținerea cu rație alimentară preponderent bogată în glucide neesențial, comparativ cu greutatea inițială (cu 3,1%), de la 242,4 ± 12,6 g la 250,0 ± 16,3 g (p>0,05). Totuși, aceasta scade semnificativ comparativ cu grupa martor, de la 292,2 ± 9,3 g până la 250,0 ± 16,3 g (p<0,05), ceea ce poate fi explicat prin toleranța redusă la glucoză a organismului senil (Figura 4.1, Tabelul A2.1.). Aceste rezultate confirmă datele obținute anterior de DeFronzo, R. A. (1981).

Includerea unei rații preponderent bogate în lipide în întreținerea animalelor duce la creșterea masei corporale cu 13,7 %, de la 248,0 ± 16,8 g la 282,0 ± 24,3 g (p > 0,05) (Figura 4.1, Tabelul A2.1.). Așadar, pentru perioada de diminuare a funcțiilor și degradare a organelor și sistemelor vitale pentru sporirea masei corporale este necesar de inclus în alimentație o rație alimentară echilibrată de macronutrienți.

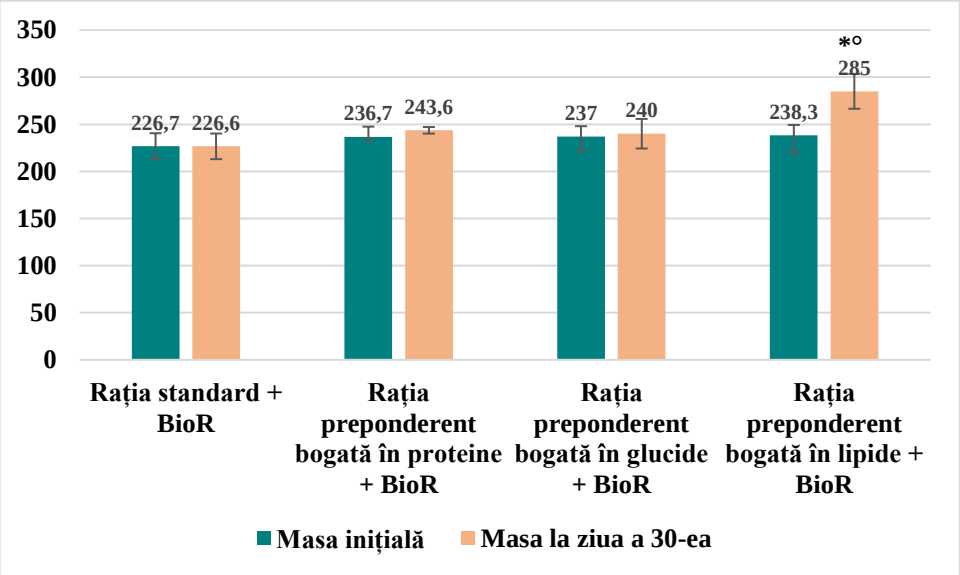


Fig. 4.2. Specificul modificării masei corporale la șobolanii senili în dependență de rația administrată în asociere cu BioR

Notă: 1) diferența statistică a masei inițiale și finale la animalele din aceeași grupă * – (p<0,05); 2) diferența statistică a masei corporale la animalele din grupele experimentale cu grupa martor ° – (p<0,05).

Includerea în rația standard a imunomodulatorului BioR nu produce schimbări semnificative ale masei corporale la șobolanii senili, dar, pe parcursul experimentului, provoacă modificări oscilatorii ale acesteia: în primele zile, masa crește de la 226,7 ± 13,8 g până la 242,7 ± 14,4 g (cu 7,1 %), apoi, la sfârșitul zilei a 10-a, scade până la 234,3 ± 15,1 g (cu 3,4 %). În ziua

a 15-a, masa rămâne neschimbată, iar în ziua a 20-a crește nesemnificativ (cu 1,5 %), ajungând la 237,8 ± 10,7 g, urmată de o scădere în ziua a 25-a până la 229,2 ± 18,1 g (cu 3,6 %) și o scădere nesemnificativă în ziua a 30-a (cu 1,1 %), până la 226,6 ± 13,6 g (Tabelul A2.1.).

Rațiile preponderent bogată în proteine și glucide în asociere cu BioR sporesc masa corporală neesențial la șobolanii senili (respectiv: cu 2,9 % și cu 1,4 %) de la 236,7 ± 10,8 g la 243,6 ± 3,5 g și de la 237,0 ± 16,8 g la 240,0 ± 15,7 g ($p>0,05$), cu toate că, sunt observate modificări similare cu grupa martor în creșterea masei corporale (Figura 4.1, Tabelul A2.1.).

Masa corporală la șobolanii senili întreținuți cu rația preponderent bogată în lipide sporește veridic cu 19,6 % de la 238,3 ± 11,0 g la începutul experimentului până la 285,0 ± 18,5 g ($p<0,05$) și scade autentic comparativ cu grupa martor de la 292,2 ± 9,3 g la 285,0±18,5 g ($p<0,05$).

Așadar, includerea în diverse rații alimentare la șobolanii senili a imunomodulatorului BioR nu produce schimbări esențiale în modificarea masei corporale a acestora.

4.2. Variabilitatea statutului interleukinelor la șobolanii senili în administrarea diferitor rații alimentare și a imunomodulatorului BioR

În seria următoare de experimente, s-a studiat statutul interleukinelor la șobolanii senili întreținuți cu aceleași rații alimentare. În rația standard, conținutul IL-1 a fost de 252,1 ± 59,4 pg/ml la șobolanii din grupa fără BioR și de 100,2 ± 11,3 pg/ml la șobolanii din grupa cu BioR, ceea ce reprezintă o scădere de 151,6 % în comparație cu grupa RS ($p<0,05$). Datele obținute sunt în concordanță cu rezultatele anterioare și cu alte studii (Istrati, N. et al. 2013; Rudic, V. 2007), care demonstrează că preparatul BioR posedă proprietăți antiinflamatorii, ceea ce, posibil, a condus la scăderea semnificativă a citokinei proinflamatorii IL-1 (Figura 4.3, Tabelul A2.2.).

Rația preponderent bogată în proteine conduce la scăderea IL-1 la șobolanii din grupa fără BioR și creșterea la cea cu BioR până la 218,6 ± 34,2 pg/ml și 223,7 ± 59,4 pg/ml respectiv, ceea ce constituia la grupa fără BioR cu 15,3% mai puțin comparativ cu grupa martor RS ($p>0,05$), iar la cei din grupa cu BioR cu 138,2 % mai mult în comparație cu grupa martor RS+BioR ($p<0,05$). Sporirea conținutului de IL-1 în lotul cu BioR sugerează ideea, că *Spirulina platensis*, care se conține în preparatul BioR îmbunătățește răspunsul imun, în special răspunsul primar, prin stimularea funcțiilor macrofagelor, fagocitozei și producției de IL-1, fapt confirmat în studii de către Hayashi O. și coautorii (1994) în experimente pe șoareci, folosind *Spirulina platensis* alimentară (Hayashi, O. et al. 1994).

La compararea nivelului de IL-1 la șobolanii din grupa preponderent bogată în proteine cu administrarea BioR (238,7 ± 25,4 pg/ml) cu cel la animalele din grupa martor RS (252,1 ± 59,4

pg/ml), se observă un conținut mai scăzut cu 5,6 % în grupa experimentală față de grupa martor RS.

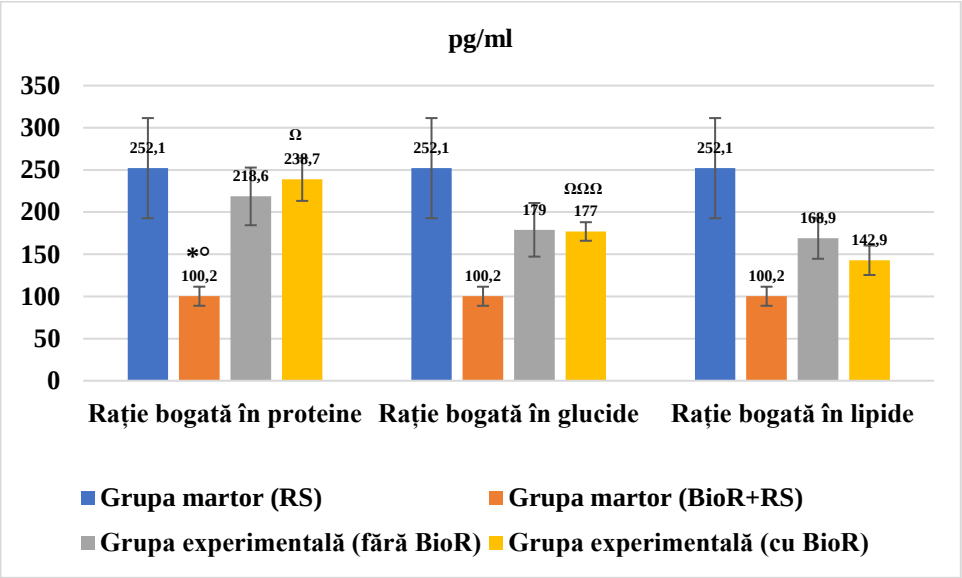


Fig. 4.3. Modificarea conținutului IL-1 (pg/ml) la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR
* – ($p<0,05$); 2) diferența statistică dintre grupa martor RS+Bior și celelalte rații cu BioR
$^{\Omega}$ – ($p<0,05$); $^{\Omega\,\Omega\,\Omega}$ – ($p<0,0001$); 3) diferența statistică dintre grupele întreținute cu aceeași rație
° – ($p<0,05$).

Se atestă o creștere cu 9,2 % a conținutului de IL-1 la șobolanii senili din grupa cu rație alimentară preponderent bogată în proteine și cu administrarea BioR, comparativ cu cei din grupa întreținuți doar cu rație preponderent bogată în proteine. Nivelul IL-1 a fost de 238,7 ± 25,4 pg/ml în grupa cu BioR și 218,6 ± 34,2 pg/ml în grupa fără BioR, fapt, datorat preparatului BioR, care ameliorează răspunsul imun.

Rația preponderent bogată în glucide în asociere cu BioR și fără la șobolanii senili, practic, egalează conținutul de IL-1 în grupele experimentale, dar manifestă acțiune antagonistă în comparație cu grupele martor: la cei cărora li s-a administrat BioR, nivelul IL-1 crește cu 76,7 %, comparativ cu grupa martor RS+BioR de la 100,2 ± 11,3 pg/ml până la 177,0 ± 11,0 pg/ml ($p<0,001$), iar la cei fără BioR scade cu 40,4 % în comparație cu grupa martor RS, de la 252,1 ± 59,4 pg/ml până la 179,6 ± 31,8 pg/ml ($p>0,05$) (Figura 4.3, Tabelul A2.2.).

Conținutul IL-1 scade la șobolanii senili întreținuți cu rație preponderent bogată în lipide, fără BioR, până la 168,9 ± 24,3 pg/ml ($p>0,05$), comparativ cu grupa martor RS (252,1 ± 59,4

pg/ml), provocând o reducere cu 49,3 %, pe când la cei întreținuți cu aceeași rație alimentară în asociere cu BioR, acesta crește până la 142,9 ± 17,5 pg/ml ($p>0,05$) în comparație cu grupa martor RS+BioR (100,2 ± 11,3 pg/ml), ducând la o sporire cu 42,6 % (Figura 4.3, Tabelul A2.2.).

Comparația dintre grupele experimentale de șobolani întreținute cu rație preponderent bogată în lipide denotă o acțiune dual a acestei rații: la șobolanii cărora li s-a administrat BioR, nivelul IL-1 crește, iar la cei fără BioR, conținutul scade cu 18,2 %.

Rațiile alimentare preponderent bogate în proteine, glucide și lipide în asociere cu preparatul BioR în experimentele pe șobolanii senili conduc la efect negativ, producând creșterea conținutului interleukinei IL-1 cu mult mai mult decât în grupa martor RS+BioR, unde BioR a avut efect pozitiv – scăzând nivelul acesteia. Astfel, se sugerează că, în perioada de diminuare a funcțiilor, este de dorit ca rațiile alimentare să fie echilibrate în structură, fără exces și extreme în macronutrienți.

La șobolanii senili administrarea rației standard fără BioR conduce la sporirea conținutului de IL-6 (10,2 ± 3,1 pg/ml), iar la cei întreținuți cu aceeași rație în asociere cu administrarea BioR – scăzut (3,2 ± 0,6 pg/ml) ($p<0,05$), ceea ce constituie cu 218,8 % mai puțin comparativ cu grupul mator RS (Figura 4.4, Tabelul A2.2.). Scăderea considerabilă a citokinei proinflamatorii IL-6 în grupa martor RS+BioR se datorează mecanismelor antiinflamatorii ale preparatului BioR, fapt dovedit anterior și în alte studii (Istrati N. et al. 2013, Rudic, V. 2007).

Rația preponderent bogată în proteine crește nivelul IL-6 în ambele grupe experimentale: în grupa fără BioR până la 11,8 ± 4,0 pg/ml ($p>0,05$), în comparație cu lotul martor RS cu 15,7 %, iar în grupa cu BioR, până la 3,9 ± 0,5 pg/ml ($p>0,05$) – cu 21,9 %. Diferența dintre nivelurile de IL-6 în loturile experimentale alimentate cu rație bogată în proteine rămâne semnificativă, influența BioR, fiind evidentă și, conducând la scăderea citokinei cu 202,6% în lotul care a primit BioR.

Efectul rației preponderent bogate în glucide sporește și mai mult procesul de creștere a conținutului de IL-6 în ambele grupe, în special la grupa cu BioR. Astfel, nivelul de IL-6 a crescut cu 49,0 % în grupa fără BioR, de la 10,2 ± 3,1 pg/ml la grupa martor RS la 15,2 ± 1,0 pg/ml la șobolanii hrăniți cu rație bogată în glucide. În schimb, în lotul cu BioR, nivelul de IL-6 a crescut semnificativ cu 221,9 %, ajungând la 10,3 ± 4,5 pg/ml ($p>0,05$), de la 3,2 ± 1,0 pg/ml în grupa martor RS+BioR.

Administrarea unei rații preponderent bogate în lipide crește în mod nesemnificativ IL-6 în grupa de șobolani fără BioR ($p>0,05$), cu doar 5,9 %, comparativ cu grupa martor RS, dar sporește considerabil în grupa cu BioR, cu 143,8 % ($p<0,005$), față de grupa martor RS+BioR. Totuși,

nivelul IL-6 din această grupă rămâne mai scăzut decât în grupa martor RS, respectiv 7,8 ± 1,0 pg/ml față de 10,2 ± 3,1 pg/ml, ceea ce reprezintă o scădere cu 30,8 % (p>0,05). Comparând grupele de șobolani întreținuți cu rație preponderent bogată în lipide cu și fără BioR, observăm o creștere a nivelului IL-6 în grupa experimentală fără BioR cu 3,58 %.

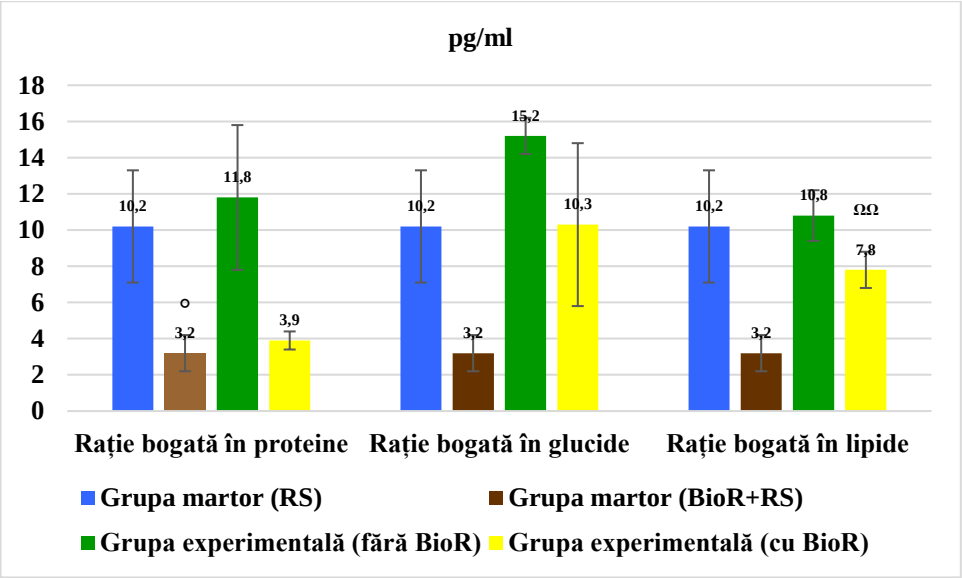


Fig. 4.4. Modificarea conținutului IL-6 (pg/ml) la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS+BioR și celelalte rații cu BioR $^{\Omega\Omega}$ – (p<0,005); 2) diferența statistică dintre grupele întreținute cu aceeași rație $^{\circ}$ – (p<0,05).

Reducerea semnificativă a nivelului de IL-6 în toate rațiile alimentare la administrarea preparatului BioR se datorează mecanismelor antiinflamatorii ale imunomodulatorului BioR, stabilit anterior și de alți autori, care au studiat în experimente extractul de apă din *Spirulina platensis* și au demonstrat eliberarea LDH indusă de lipopolizaharidă și expresia ARNm-urilor iNOS, COX-2, TNF-α și IL-6 (Chen, JC. et al. 2012).

Ulterior, pe animale senile s-a studiat influența acelorași rații alimentare asupra conținutului de IL-10. Analiza conținutului citokinei IL-10 în administrarea rației standard a relevat: în grupa fără BioR conținutul Il-10 era cu 164,3 % mai sporit decât în grupa cu BioR și constituia 7,4 ± 1,1 pg/ml și 2,8 ± 0,4 pg/ml (p<0,005) (Figura 4.5, Tabelul A2.2.).

Posibil, că conținutul interleukinei IL-10 scade, pe de o parte, datorită influenței imunomodulatorului BioR, care micșorează, practic, și IL-1 și IL-6, iar pe de altă parte, datorită scăderii nivelului de citokine proinflamatorii IL-1 și IL-6, care provoacă și scăderea IL-10, a cărei

funcție principală este inhibarea producerii de citokine proinflamatorii, date confirmate în lucrări și de alți autori (Chang, JS. et al. 2013; Серебреникова, С. Н. et al. 2012; Трошина, И. А. 2021).

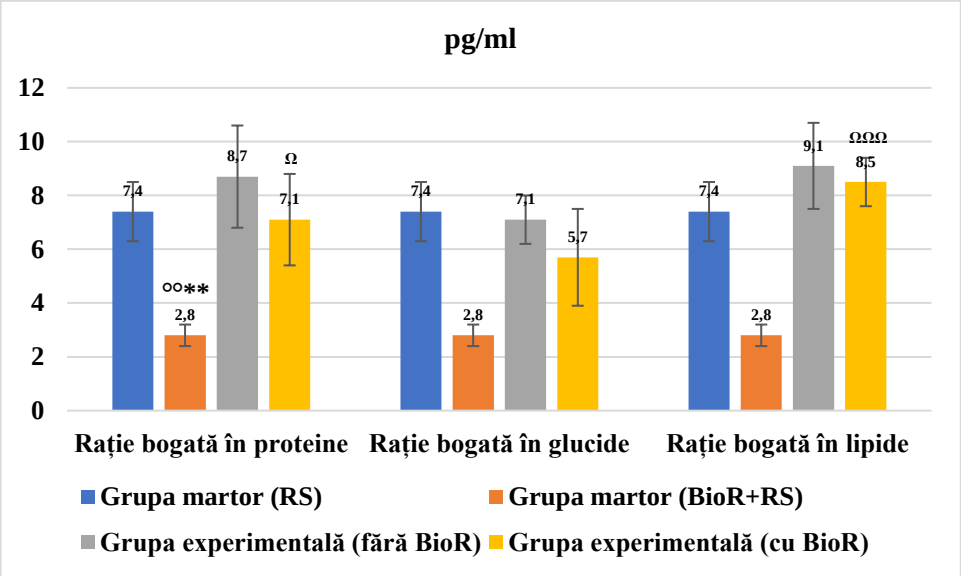


Fig. 4.5. Modificarea conținutului IL-10 (pg/ml) la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR ** – ($p<0,005$); 2) diferența statistică dintre grupa martor RS+BioR și celelalte rații cu BioR Ω – ($p<0,05$); ΩΩΩ – ($p<0,001$); 3) diferența statistică dintre grupele întreținute cu aceeași rație °° – ($p<0,005$).

Rația alimentară preponderent bogată în proteine produce creșterea IL-10 atât la grupa fără BioR cu 17,6 %, ajungând la 8,7 ± 1,9 pg/ml ($p>0,05$), comparativ cu grupa martor RS (7,4 ± 1,1 pg/ml), cât și la grupa cu BioR cu 153,6 %, ajungând la 7,1 ± 1,7 pg/ml ($p<0,05$), în comparație cu grupa martor RS+BioR (2,8 ± 0,4 pg/ml).

Compararea grupelor întreținute cu o rație bogată în proteine indică faptul că, la grupa fără BioR nivelul IL-10 (8,7 ± 1,9 pg/ml) este cu 22,5 % mai mare ($p>0,05$) comparativ cu grupa cu BioR (7,1 ± 1,7 pg/ml). Conținutul de IL-10 la șobolanii senili fără BioR crește cu 17,6 % față de grupa martor RS, în timp ce, la cei din grupa cu BioR crește semnificativ cu 153,6 %, comparativ cu grupa martor RS+BioR ($p<0,05$).

Rația preponderent bogată în glucide scade IL-10 neesențial (cu 4,2 %) ($p>0,005$) la șobolanii fără BioR comparativ cu grupa martor RS și o sporește considerabil la grupa cu BioR (cu 102,6 %), respectiv până la 7,1 ± 0,9 pg/ml și 5,7 ± 1,8 pg/ml. Diferența dintre grupa de animale

fără BioR și cele din grupa cu BioR este cu 24,6 % mai mare, conținutul IL-10 fiind mai scăzut la cei din grupa căreia i s-a administrat BioR.

La administrarea rației cu un conținut preponderent bogat în lipide, IL-10 crește în ambele grupe experimentale: la animalele din grupa fără BioR sporea cu 30,0 % în comparație cu grupa martor RS, de la 7,4 ± 1,1 pg/ml la 9,1 ± 1,6 pg/ml, iar la cei din grupa cu BioR – cu 203,6 % comparativ cu grupa martor RS+BioR, de la 2,8 ± 0,4 pg/ml la 8,5 ± 0,9 pg/ml ($p<0,001$). Compararea nivelului IL-10 la animalele din grupele fără BioR și cu BioR denotă o creștere a acestuia în ambele grupuri experimentale, însă în grupa fără BioR nivelul este cu 7,1 % mai ridicat.

4.3. Modificarea statutului imunoglobulinelor la șobolanii senili la administrarea diverselor rații alimentare și a imunomodulatorului BioR

Modificarea conținutului imunoglobulinelor la șobolanii senili s-a studiat la aplicarea acelorași rații alimentare cu și fără administrarea imunomodulatorului BioR.

La întreținerea șobolanilor senili cu rația alimentară standard au fost evidențiate următoarele valori ale IgA, IgM și IgG – 1,4 ± 0,4 mg/ml, 0,3 ± 0,1 mg/ml și 2,5 ± 0,5 mg/ml. Administrarea imunomodulatorului BioR a influențat diferit conținutul imunoglobulinelor studiate: IgA a scăzut până la 1,3 ± 0,02 mg/ml, adică cu 7,7 %, IgM – n-a fost influențată, iar IgG a sporit până la 3,0 ± 0,3 mg/ml, ceea ce constituie cu 20,0 % mai mult ($p>0,05$).

Nivelul sporit al IgG în serul sanguin la șobolanii întreținuți cu rația standard se explică prin faptul, că odată cu înaintarea în vârstă sporește concentrația acestora. Datele obținute de noi corelează cu cele din literatură și a altor cercetători (Yu, L. et al. 2024; Paganelli, R. et al. 1994; Ptak, W. et al. 1998).

Conținutul IgA scade la întreținerea șobolanilor senili cu rațiile preponderent bogate în proteine, glucide și lipide comparativ cu grupa martor RS, respectiv de la 1,4 ± 0,4 mg/ml până la 1,3 ± 0,3 mg/ml, 0,8 ± 0,03 mg/ml și 1,1 ± 0,2 mg/ml, ceea ce constituie cu 7,7 %, 75,0 % și 27,3% mai puțin. Administrarea BioR în asociere cu rațiile nominalizate influențează diferit nivelul IgA: rațiile bogate în proteine și lipide scad nivelul acesteia cu 27,3 % și cu 16,7 % față de grupul martor RS și cu 18,2 % și 8,3 % față de grupul martor RS+BioR ($p>0,05$), iar rația bogată în glucide sporește IgA cu 14,3 % față de grupul martor RS și cu 23,1 % față de grupul martor RS+BioR ($p>0,05$) (Figura 4.6, Tabelul A2.2.).

Rațiile alimentare bogate în proteine, glucide și lipide în asociere cu BioR au impact diferit asupra IgA la șobolanii senili comparativ cu acestea fără BioR. Dacă rația bogată în proteină scade nivelul IgA de la 1,3 ± 0,3 mg/ml la șobolanii întreținuți cu rația fără BioR până la 1,1 ± 0,2 mg/ml

(p>0,05) la cei, cărora li s-a administrat BioR, atunci rațiile bogate în glucide și lipide sporesc nivelul acesteia în grupul rațiilor în asociere cu BioR, respectiv de la 0,8 ± 0,03 mg/ml și 1,1 ± 0,2 mg/ml până la 1,6 ± 0,2 mg/ml (p<0,005) și 1,2 ± 0,3 mg/ml (p>0,05).

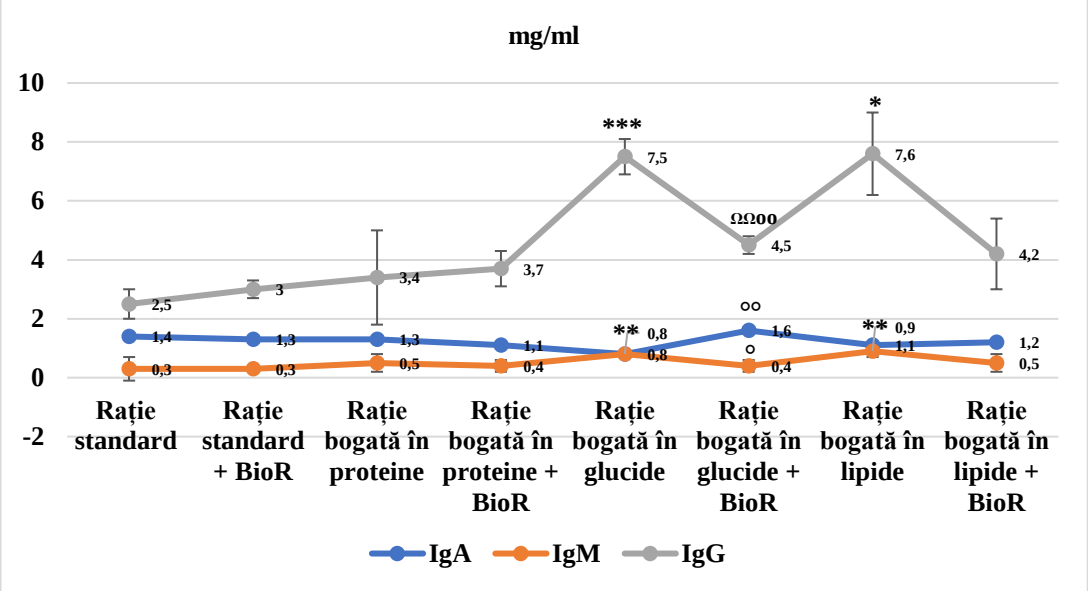


Fig. 4.6. Modificarea conținutului IgA, IgM și IgG (mg/ml) la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR * – (p<0,05); ** – (p<0,005); *** – (p<0,001); 2) diferența statistică dintre grupa martor RS+BioR și celelalte rații cu BioR ΩΩ – (p<0,005); 3) diferența statistică dintre grupele întreținute cu aceeași rație ° – (p<0,05); °° – (p<0,005)

Analiza datelor privind nivelul IgA în serul sanguin, nu a evidențiat diferențe semnificative în toate grupele de șobolani senili cu sau fără administrarea imunomodulatorului BioR în comparație cu grupele martor, fapt, confirmat și de datele din literatură, precum că concentrația IgA nu se modifică esențial în perioada senilă (Zhang, W.D. et al. 2007; Lock, RJ. et al. 2003; Senda, S. et al. 1988).

Rațiile alimentare indiferent de structura macronutrienților cu sau fără administrarea BioR sporesc nivelul IgM la șobolanii senili. Astfel, rațiile bogate în proteine, glucide și lipide cresc IgM comparativ cu lotul martor de la 0,3 ± 0,1 mg/ml până la 0,5 ± 0,1mg/ml (p>0,05), 0,8 ± 0,1 mg/ml (p<0,005) și 0,9 ± 0,1 mg/ml (p<0,005), adică, respectiv cu 66,7 %, 166,7 % și 200,0 %. Administrarea BioR în asociere cu aceleași rații alimentare cresc neesențial conținutul IgM comparativ cu loturile martor RS și RS+BioR de la 0,3 ± 0,1 mg/ml până la 0,4 ± 0,1 mg/ml, 0,4

± 0,1 mg/ml și 0,5 ± 0,1 mg/ml (p>0,05), respectiv cu 33,3 %, 33,3 % și 66,7 % (Figura 4.6, Tabelul A2.2.).

Compararea modificărilor în grupele de animale întreținute cu diferite rații alimentare în asociere și fără BioR s-a observat o scădere a IgM în toate grupele întreținute cu rații bogate în proteine, glucide și lipide în asociere cu BioR de la 0,5 ± 0,1 mg/ml la 0,4 ± 0,1 mg/ml (p>0,05), de la 0,8 ± 0,1 mg/ml la 0,4 ± 0,1 mg/ml (p<0,05) și de la 0,9 ± 0,1 mg/ml la 0,5 ± 0,1 mg/ml (p>0,05).

Sporirea IgM în rația preponderent bogată în glucide, poate fi explicată prin faptul, că majorarea cantității de carbohidrați în rație (derivați de monozaharide, oligozaharide și polizaharide) sunt o sursă inepuizabilă de alergeni, mitogeni și imunomodulatori, ce duc la activarea imunității umorale, fapt confirmat și de alți autori (Петров, И.М. et al. 2006; Мартынова, Е.А. et al. 2001). De asemenea, sunt studii (Rakab, A. et al. 2022), care arată că în stările de prediabet și diabet are loc majorarea IgM.

Creșterea esențială a nivelului IgM în rația cu aport sporit de lipide, posibil, se poate de explicat prin activarea imunității umorale, ca răspuns la formarea inflamației sistemice, cauzată atât de lipidele din alimentație, cât și de masa supraponderală a corpului. Aceste date sunt confirmate și de cercetările altor autori (Lourdudoss, C. et al. 2018; Трошина, Е. А. 2021).

Nivelul imunoglobulinei IgG crește în toate rațiile alimentare (bogate în proteine, glucide și lipide) comparativ cu grupa martor RS. Așadar, IgG se majorează în rațiile bogate în proteine, glucide și lipide comparativ cu grupa martor RS, respectiv cu 36,0 %, 200,0 % și 204,0 %, adică de la 2,5 ± 0,5 mg/ml până la 3,4 ± 1,6 mg/ml (p>0,05), 7,5 ± 0,6 mg/ml (p<0,001) și 7,6 ± 1,4 mg/ml (p<0,05).

Administrarea BioR în asociere cu rațiile alimentare bogate în proteine, glucide și lipide provoacă sporirea IgG în comparație cu grupele martor RS și RS+BioR. Astfel, în comparație cu grupa martor RS IgG sporește cu 48,0 %, 80,0 % și 68,0 %, respectiv în rațiile preponderent bogate în proteine, glucide și lipide, adică se majorează de la 2,5 ± 0,5 mg/ml până la 3,7 ± 0,6 mg/ml, 4,5 ± 0,3 mg/ml și 4,2 ± 1,2 mg/ml. Compararea nivelului IgG din loturile întreținute cu rații bogate în proteine, glucide și lipide cu lotul martor RS+BioR denotă o creștere a acesteia de la 3,0 ± 0,3 mg/ml până la 3,7 ± 0,6 mg/ml (p>0,05), 4,5 ± 0,3 mg/ml (p<0,005) și 4,2 ± 1,2 mg/ml (p>0,05), ceea ce constituie, respectiv cu 23,3 %, 50,0 % și 40,0 % mai mult.

Compararea conținutului IgG la șobolanii întreținuți cu rație preponderent bogată în proteine, glucide și lipide fără BioR cu cele hrănite cu aceleași rații în asociere cu BioR atestă o sporire cu 8,8 % la cei întreținuți cu rație bogată în proteine în asociere cu imunomodulatorul BioR

și o scădere la cei întreținuți cu rațiile bogate în glucide și lipide, respectiv cu 66,7 % ($p<0,005$) și 80,9 % ($p>0,05$).

Nivelul sporit al IgG în serul sanguin la șobolanii întreținuți cu rații alimentare bogate în glucide și lipide se datorează, posibil, creșterii concentrației de acizi grași serici și obezității organismului, cât și grăsimii viscerale la animalele din aceste loturi, date, confirmate și de rezultatele multor autori (Lourdudoss, C. et al. 2018; Трошина, Е. А. 2007; Paganelli, R. et al. 1994).

4.4. Specificul modificării T limfocitelor la administrarea diferitor rații alimentare și a imunomodulatorului BioR la șobolanii senili

Modificarea T limfocitelor s-a studiat și la șobolanii senili întreținuți cu aceleași rații (standard, preponderent bogate în proteine, glucide și lipide) cu și fără administrarea imunomodulatorului BioR.

La întreținerea șobolanilor senili cu rația standard conținutul T limfocitelor a manifestat următoarele valori: Tt – 12,5 ± 1,7 %, Ta – 11,4 ± 5,1 %, Tc – 5,5 ± 2,3 %, Th – 9,8 ± 1,4 % și Ts – 2,8 ± 1,0 % ($p>0,05$). Administrarea BioR în asociere cu rația standard crește conținutul Tt până la 15,0 ± 7,8 % (cu 20,0 %), Tc până la 8,4 ± 1,45 % (cu 52,7 %), Rh până la 10,2 ± 1,7 % (cu 4,1 %) și Ts până la 7,0 ± 2,7 % (cu 150,0 %), iar al Ta – îl scade până la 10,0 ± 2,7 (cu 14,0 %) (Figura 4.7, Tabelul A2.2.).

Administrarea preparatului BioR în rația standard la animalele din perioada de diminuare a funcțiilor sporește conținutul T limfocitelor, fapt, care, posibil, se explică prin stimularea producerii de T limfocite. Aceste rezultate sunt confirmate și de alți autori în cercetările pe animale și oameni (Rudic, V. 2007).

Scăderea Ta în rația standard la șobolanii senili, posibil, se explică prin faptul, că cu vârsta conținutul T limfocitelor active se reduce. Confirmarea acestor presupuneri o întâlnim și la alți autori (Анисимов, В. М. 2008; Михеев, Р. К. et al. 2023; Парахонский, А. П. 2011).

Rația preponderent bogată în proteine crește nivelul Tt cu 80,8 % (de la 12,5 ± 1,7 % până la 22,6 ± 1,7 %), Th cu 85,7 % (de la 9,8 ± 1,4 % până la 18,2 ± 5,3 %) și Ts cu 57,1 % (de la 2,8 ± 1,0 până la 4,4 ± 1,45 %) ($p>0,05$) și îl scade semnificativ pe al Ta cu 103,6 % (de la 11,4 ± 5,1% până la 5,6 ± 1,8 %) și pe al Tc cu 44,7 % (de la 5,5 ± 2,3 % până la 3,8 ± 1,4 %) ($p>0,05$) (Figura 4.7).

Sporirea conținutului Tt, Th și Ts la șobolanii senili întreținuți cu rația bogată în proteine se datorează, posibil, proprietăților aminoacizilor care activează procesul de proliferare a T

limfocitelor, fapt, demonstrat în experimente și de Daly J.M. cu Foote M.R, precum că arginina posedă capacități de activare a funcției T limfocitelor (Daly, J.M. et al. 1990; Foote, M.R. et al. 2005).

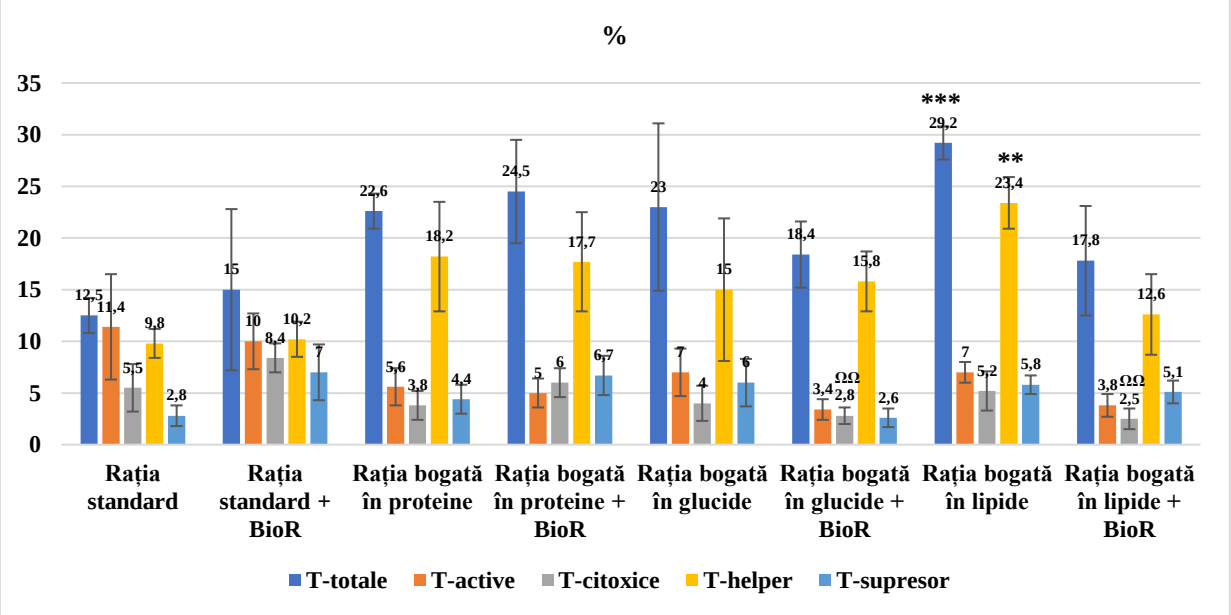


Fig. 4.7. Modificarea conținutului T limfocitelor la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare cu și fără BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR ** – ($p<0,005$); *** – ($p<0,001$); 2) diferența statistică dintre grupa martor RS+BioR și celelalte rații cu BioR ΩΩ – ($p<0,005$).

Scăderea Ta și Tc în rația bogată în proteine la animalele senile se datorează, probabil, rolului imunomodulator al proteinelor, care manifestă proprietăți antiinflamatoare.

Administrarea BioR în asociere cu rația bogată în proteine la șobolanii din perioada de diminuare a funcțiilor crește nivelul T limfocitelor și a subpopulațiilor, cu excepția Ta, comparativ cu cei din lotul martor RS. Astfel, Tt sporesc cu 96,0 % (de la 12,5 ± 1,7 % până la 24,5 ± 5,0 %) ($p>0,05$), Tc cresc cu 9,1 % (de la 5,5 ± 2,3 % până la 6,0 ± 1,4 %) ($p>0,05$), Th se majorează cu 80,6 % (de la 9,8 ± 1,4 % până la 17,7 ± 4,8 %) ($p>0,05$) și Ts sporesc cu 139,3 % (de la 2,8 ± 1,0% până la 6,7 ± 1,9 %) ($p>0,05$), iar Ta scad cu 128,0 % (de la 11,4 ± 5,1 % până la 5,0±1,4) ($p>0,05$) (Figura 4.7, Tabelul A2.2.).

Sporirea Tt, Tc, Th și Ts în rația bogată în proteine în asociere cu administrarea BioR se datorează proprietăților imunomodulatorii ale BioR, rezultate confirmate și de alți autorii (Rudic,

V. 2007; Ghinda, S. et al. 2010, 2011a, b, 2013; Youssef, I.M.I. et al. 2023; Winter, F.S. et al. 2014; Salgado, M.T.S.F. et al. 2024) (Figura 4.7).

Ração preponderent bogată în glucide provoacă creșterea concentrației T limfocitelor la șobolanii senili și, anume a Tt cu 84,0 % ($p>0,05$), Th cu 53,1 % ($p>0,05$) și Ts cu 114,3 % ($p>0,05$) și scădere Ta cu 62,9 % ($p>0,05$) și Tc cu 37,5 ($p>0,05$) în comparație cu ração standard. Injectarea BioR în asociere cu aceeași rație la șobolanii senili sporește Tt cu 61,4 % ($p>0,05$) și Th cu 61,2 % ($p>0,05$) și scade Ta cu 235,3 % ($p>0,05$), Tc cu 99,9 % ($p>0,05$) și Ts cu 7,7 % ($p>0,05$) față de grupa martor RS. Comparând conținutul T limfocitelor la animalele întreținute cu ração bogată în glucide în asociere cu BioR cu cele din grupa martor RS+BioR denotă o sporire a Tt cu 22,7 % ($p>0,05$) și a Th cu 54,9 % ($p>0,05$) și o scădere a Ta cu 194,1 % ($p>0,05$), Tc cu 200,0 % ($p<0,005$) și a Ts cu 169,2 % ($p>0,05$) (Figura 4.7, Tabelul A2.2.).

Administrarea BioR în asociere cu ração bogată în glucide la șobolanii senili produce scăderea T limfocitelor și a subpopulațiilor, cu excepția Th comparativ cu animalele hrănite cu ração bogată în glucide. Astfel, se micșorează conținutul Tt de la 23,0 ± 8,13 % până la 18,4 ± 3,2% (cu 25,0 %) ($p>0,05$), Ta de la 7,0 ± 2,3 % până la 3,4 ± 1,0 % (cu 105,9 %) ($p>0,05$), Tc de la 4,0 ± 1,7 % până la 2,8 ± 0,8 % (cu 42,8 %) ($p>0,05$) și a Ts de la 6,0 ± 2,3 % până la 2,6 ± 0,9% (cu 130,8 %) ($p>0,05$) și crește nivelul Th de la 15,0 ± 6,9 % până la 15,8 ± 2,9 % (cu 5,3%).

Creșterea concentrației T limfocitelor, în special a Tt, Th și Ts în ração cu conținut preponderent bogat în glucide la șobolanii senili se datorează, posibil excesului de glucide în alimentație, care manifestă rol de antigene, fapt dovedit și de alți autori (Sun, L. et al. 2016; Avci, F.Y. et al. 2013; Carbone, F.R. et al. 1997), că glucidele din ração alimentară, atât de sine stătător, cât și în combinație cu lipidele si proteinele se prezintă în calitate de antigene și stimulează direct funcția T limfocitelor, producând creșterea numărului acestora.

Ração bogată în lipide mărește și mai mult conținutul Tt cu 133,6 % ($p<0,001$), Th cu 138,8% ($p<0,005$) și al Ts cu 107,1 % ($p>0,05$) și îl scad pe cel al Ta cu 62,9 % ($p>0,05$) și Tc cu 5,8 % ($p>0,05$), față de grupa martor RS. Administrarea BioR în asociere cu ração bogată în lipide sporește Tt cu 42,4 % ($p>0,05$), Th cu 28,6 % ($p>0,05$), Ts cu 82,1 % ($p>0,05$) și scade nivelul Ta cu 200,0 % ($p>0,05$) și Tc cu 120,0 % ($p>0,05$) comparativ cu grupa martor RS, iar în raport cu grupa martor RS+BioR cresc Tt cu 18,7 % ($p>0,05$) și Th cu 23,5 % ($p>0,05$) și descresc Ta cu 163,1 % , Tc cu 236,0 % ($p<0,005$) și Ts cu 32,7 % ($p>0,05$) (Figura 4.7, Tabelul A2.2.).

Creșterea concentrației T limfocitelor totale în ração bogată în lipide la șobolanii senili, poate fi argumentată prin faptul, că activarea celulelor T are loc în țesutul adipos și care poate modifica fenotipul macrofagilor țesutului. Rezultatele obținute sunt confirmate de Nishimura S.

ș.a., care prin inducerea obezității cu rații bogate în lipide au obținut același efect (Nishimura, S. et al. 2009). Rezultate similare au fost căpătate și de Lumeng CN și colaboratori (2011) în experimente pe șoareci tineri și senili întreținuți cu dietă bogată în grăsimi, în special au observat o creștere de două ori a T limfocitelor.

Sporirea mai mult de două ori a limfocitelor Th în rația bogată în lipide se explică, posibil, prin faptul, că activarea celulelor Th are loc în țesutul adipos visceral. Datele sunt în concordanță cu rezultatele obținute de Lumeng CN și colaboratorii (2011) pe șoareci tineri și senili hrăniți cu dietă bogată în lipide și ca rezultat a crescut nivelul Th de 4 ori (Lumeng, CN. et al. 2011).

Injectarea BioR șobolanilor senili întreținuți cu rația bogată în lipide produce scăderea T limfocitelor și a subpopulațiilor comparativ cu acestea la cei fără BioR din aceeași rație, în special Tt cu 64,0 % (de la 29,2 ± 1,65 % până la 17,8 ± 5,3 %) ($p>0,05$), Ta cu 84,2 % (de la 7,0 ± 2,3 % până la 3,8 ± 1,1 %) ($p>0,05$), Tc cu 108,0 % (de la 5,2 ± 1,9 % până la 2,5 ± 1,0 %) ($p>0,05$), Th cu 85,7 % (de la 23,4 ± 2,5 % până la 12,6 ± 3,9 %) ($p>0,05$) și Ts cu 13,7 % (de la 5,8 ± 0,9 % până la 5,1 ± 1,1 %) ($p>0,05$).

Sporirea concentrației T limfocitelor și a subpopulațiilor la administrarea preparatului BioR în asociere cu rația bogată în lipide se datorează proprietăților imunomodulatorii ale BioR, fapt confirmat și de alți autori (Rudic, V. 2007; Ghinda, S. 2010, 2011a, b, 2013).

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. Modificările masei corpului la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare practic sunt neesențiale, iar includerea BioR în rație reduce și mai mult creșterea acesteia, cu excepția rației preponderent bogată în lipide, fapt, datorat intensificării unor verigi ale metabolismului lipidic.

2. Nivelul sporit de IL-10 în toate grupele preponderent bogate în proteine, glucide și lipide la șobolanii senili se datorează, posibil, intensificării proceselor inflamatorii la excesul de macronutrienți, care provoacă creșterea interleukinelor proinflamatorii IL-1 și IL-6.

3. Rațiile alimentare bogate în proteine, glucide și lipide în asociere cu BioR sau fără administrarea acestuia cresc conținutul imunoglobulinelor IgM și IgG comparativ cu rația standard și îl modifică neesențial pe al IgA.

4. Impactul rațiilor preponderent bogate în proteine, glucide și lipide la șobolanii senili se manifestă prin sporirea, preponderent a conținutului Tt, Th și Ts și scăderea acestuia la Ta și Tc.

5. Administrarea BioR în asociere cu rația bogată în lipide diminuează nivelul atât al T limfocitelor, cât și al subpopulațiilor, iar în asociere cu rația bogată în glucide manifestă același

efect, cu excepția Th – care crește, iar cu rația bogată în proteine – sporește conținutul acestora, cu excepția Ta.

5. SPECIFICUL MODIFICĂRILOR COMPARATIVE ALE STATUTULUI IMUN ȘI A MASEI CORPORALE LA ȘOBOLANII MATURI ȘI SENILI ÎN DEPENDENȚĂ DE RAȚIA ALIMENTARĂ ȘI IMUNOMODULATORUL BIOR

5.1. Particularitățile modificărilor comparative în masa corpului șobolanilor maturi și senili la administrarea rațiilor alimentare cu diversă structură și a imunomodulatorului BioR

Analiza comparativă a masei corporale la șobolanii maturi și senili la întreținerea cu rația standard a demonstrat deosebiri statistice veridice atât în greutatea corporală la inițierea experimentului ($p<0,001$), cât și în modificarea greutății corporale la finele lui ($p<0,001$) (Figura 5.1, Tabelul A3.1., A3.2.).

Deosebirea în sporirea masei corporale la animalele din perioada stabilă de funcționare comparativ cu cele din perioada de diminuare a funcțiilor și de degradare a organismului este de un raport de circa 6:1, ceea ce se poate de argumentat prin dominarea anabolismului la animalele mature, pe când la cele senile – a catabolismului.

Includerea imunomodulatorului BioR în asociere cu rația standard provoacă încetinirea creșterii masei corporale la șobolanii maturi practic de 2,4 ori, pe când la cei senili – chiar o stopează total, fapt explicat prin intensificarea proceselor metabolice în ambele grupe experimentale. Astfel, dacă la inițierea experimentului era prezentă o deosebire statistic veridică dintre greutatea corpului la animalele mature și senile ($p<0,005$), atunci la sfârșitul experimentului această diferență dispare și masa corporală practic se egalează.

Rația alimentară preponderent bogată în proteine reduce și mai mult creșterea masei corpului la șobolanii senili, astfel încât raportul de adăugare în greutate dintre șobolanii maturi și senili devine de 12,2:1 ($p<0,05$).

Raportul dintre masa corpului șobolanilor maturi și senili la întreținerea lor cu rație preponderent bogată în proteine în asociere cu BioR este de 10,7:1 ($p<0,05$), însă sporirea în greutate la animalele din ambele grupe este de trei ori mai mică comparativ cu cele care au fost întreținute numai cu rație preponderent bogată în proteine. Aceasta se explică prin faptul, că BioR stimulează toate tipurile de metabolism și, că proteinele pentru digerare necesită o cantitate mai mare de energie.

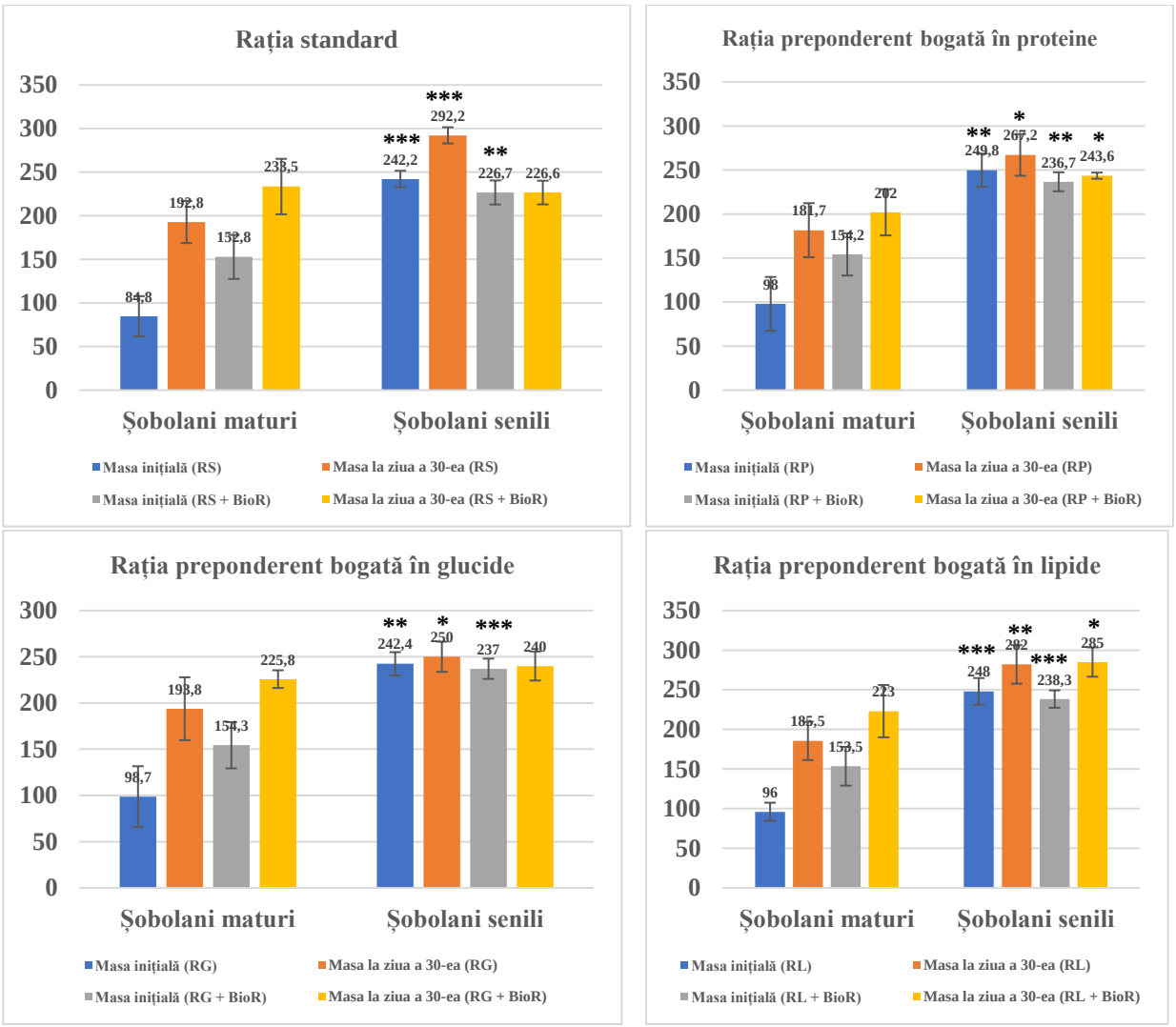


Fig. 5.1. Specificul modificării masei corpului la şobolanii maturi şi senili în dependenţă de raţia administrată şi BioR

Notă: diferenţa statistică a masei dintre animalele mature şi senile * – ($p<0,05$); ** – ($p<0,005$); *** – ($p<0,001$).

Creşterea masei corpului la şobolanii maturi în raport cu sporirea acesteia la şobolanii senili întreţinuţi cu raţia preponderent bogată în glucide este de 31:1 ($p<0,05$), iar includerea în raţie a BioR modifică acest raport – 35,6:1. La compararea sporirii masei corpului în raţia preponderent bogată în glucide cu cea la şobolanii întreţinuţi cu raţia standard s-a constatat că, la şobolanii maturi creşterea este de 1,3 ori mică, iar la şobolanii senili de 6,6 ori mai mică. În raţia preponderent bogată în glucide cu BioR modificarea greutăţii corpului la şobolanii maturi este de 1,1 ori mai mică, iar la şobolanii senili de 1,3 mai mare, fapt explicat prin intensificarea proceselor catabolice la şobolanii senili.

Modificările masei corpului la animalele mature și senile întreținute cu rația alimentară preponderent bogată în lipide sunt în raport de 9,3:1 ($p<0,005$), iar includerea BioR în rație schimbă acest raport – 2,3:1 ($p<0,05$). Rația preponderent bogată în lipide, practic nu modifică creșterea în greutate la șobolanii maturi comparativ cu rația standard, pe când la cei senili această sporire este de 1,5 ori mai mică comparativ cu rația standard. Creșterea masei corpului la șobolanii maturi în rația preponderent bogată în lipide în asociere cu BioR este de 1,2 ori mai scăzută comparativ cu rația standard, iar la cei senili această rație sporește greutatea corpului de 19,6 ori, față de rația standard. Sporirea esențială a masei corporale la șobolanii senili în rația preponderent bogată în lipide în asociere cu BioR permite de a confirma presupunerile acad. Rudic V. (2007), că BioR influențează unele verigi implicate în metabolismul lipidelor prin intensificarea sintezei hormonilor steroizi.

5.2. Modificările comparative ale interleukinelor la șobolanii maturi și senili la administrarea diferitor rații alimentare și a imunomodulatorului BioR

Analiza indicatorilor statutului imun în funcție de perioada ontogenetică, structura rației alimentare și administrarea imunomodulatorului BioR a demonstrat că, conținutul citokinelor (IL-1, IL-6 și IL-10) a suportat modificări evidente.

Astfel, rația alimentară standard are o influență diferită asupra nivelului IL-1 în serul sanguin al șobolanilor: la cei maturi este de 449,9 ± 79,5 pg/ml, iar la cei senili – de 252,1 ± 59,4 pg/ml ($p>0,05$), ceea ce constituie de 2 ori mai puțin comparativ cu cei maturi (Figura 5.2, Tabelul A3.3.).

Administrarea rației standard în asociere cu BioR conduce la rezultate contrar opuse în conținutul IL-1 la șobolanii maturi și cei senili: la cei maturi mărește IL-1 neveridic de 1,1 ori, iar la cei senili o scade veridic de 2,5 ori ($p<0,001$), astfel, BioR are o influență imunomodulatorie la animalele senile, în special antiinflamatorie (Figura 5.2.).

Conținutul foarte scăzut al IL-1 în grupa șobolanilor senili, posibil ține de faptul, că la 3 din 5 animale (grupa fără BioR) și trei din șase (grupa cu BioR) au fost depistate formațiuni și modificări ale țesutului pulmonar. Această presupunere este în concordanță cu datele din literatură obținute de Zhibin Hu și colaboratorii (Hu, Z., et al. 2006) în investigarea cancerului pulmonar la om a demonstrat, că antagonistul receptorului IL-1 (o variantă structurală a IL-1) se leagă de același receptor IL-1 și acționează ca un inhibitor competitiv al bioactivității IL-1.

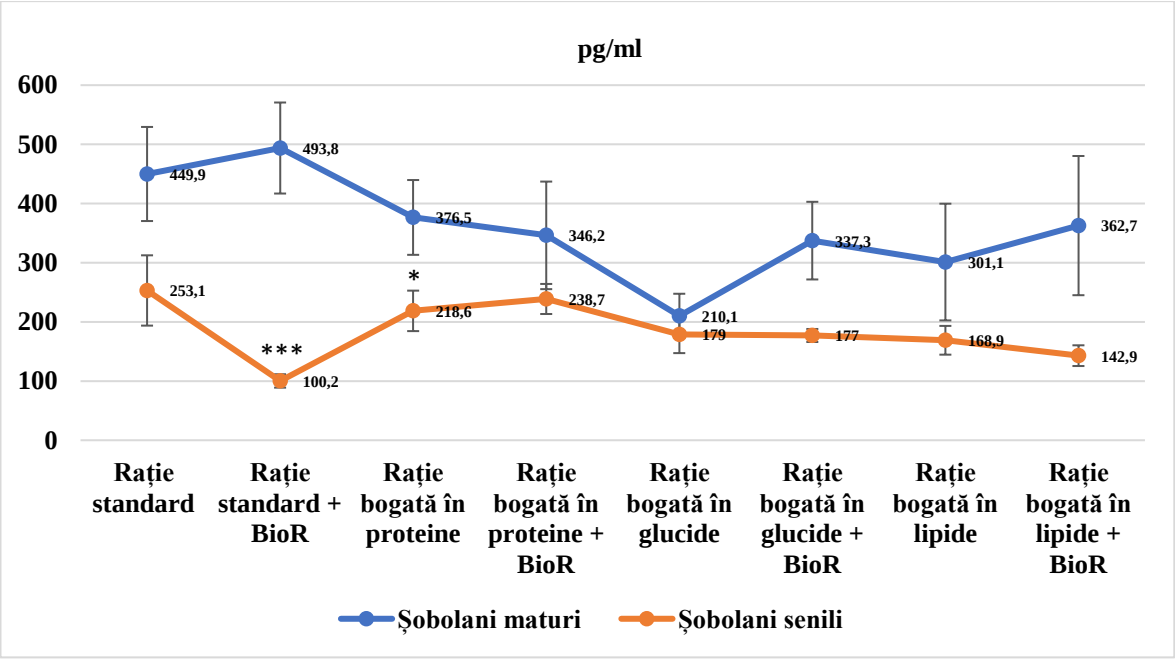


Fig. 5.2. Variabilitatea interleukinei IL-1 în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor (RS) și celelalte rații fără BioR
* – ($p<0,05$); *** – ($p<0,001$).

Compararea impactului rației preponderent bogate în proteine asupra conținutului IL-1 la animalele mature și senile denotă despre o scădere a IL-1 în ambele grupe în lipsa BioR, o scădere la administrarea BioR în grupa animalelor mature și o sporire la cele senile.

Scăderea concentrației IL-1 în ambele grupe este motivată prin faptul, că introducerea cantităților mari și bruște de proteină în rația alimentară inhibă producerea de citokine, ceea ce a fost demonstrat și confirmat și de Петров И. (2006) în lucrările sale (Figura 5.2, Tabelul A3.3.).

Atât rația bogată în glucide, cât și cea bogată în lipide în lipsa BioR produce scăderea IL-1 în ambele grupe de animale. În grupa de animale senile IL-1 este de 1,2 ori mai scăzută în rația preponderent bogată în glucide, iar în cea cu lipide – de 1,8 ori decât în grupele animalelor mature ($p>0,05$) (Figura 5.2).

La administrarea BioR în ambele rații (bogate în glucide și lipide) interleukina IL-1 la șobolanii maturi crește, dar nu atinge valorile din rația standard, pe când la senili – scade. Compararea conținutului IL-1 la șobolanii maturi și senili întreținuți cu rațiile nominalizate și la administrarea BioR, atunci acesta este de 1,9 ori mai scăzut la animalele senile comparativ cu cele mature în rația cu glucide și de 2,5 ori mai mic în rația cu lipide, respectiv.

În contextul studierii interleukinelor proinflamatoare a fost cercetat în comparație și conținutul IL-6 la șobolanii maturi și senili la administrarea aceleași rații alimentare cu și fără administrarea BioR. Conținutul IL-6 în rația standard, practic nu diferă la șobolanii din perioada de funcționare stabilă cu acesta la cei din perioada de diminuare (10,2 ± 2,5 pg/ml și 10,2 ± 3,1 pg/ml, respectiv) (Figura 5.3, Tabelul A3.3.).

Administrarea BioR în asociere cu rația standard crește conținutul IL-6 la șobolanii maturi (11,6 ± 2,8 pg/ml) și scade esențial la cei senili (3,2 ± 0,6 pg/ml) ($p<0,05$), ceea ce constituie de 3,6 ori mai puțin comparativ cu animalele mature. Scăderea considerabilă a citokinei proinflamatorii IL-6 la șobolanii senili se datorează mecanismelor antiinflamatorii ale imunomodulatorului BioR, ceea ce a fost demonstrat și în alte studii anterioare (Istrati, N. et al. 2013; Rudic, V. 2007).

Rezultatele obținute în administrarea rației preponderent bogate în proteine denotă nivel de 1,7 ori mai înalt al IL-6 la șobolanii senili (11,8 ± 4,0 pg/ml), comparativ cu cei maturi (6,9 ± 2,6 pg/ml) ($p>0,05$), fapt, ce posibil, demonstrează despre creșterea proceselor inflamatorii la animalele senile și scăderea lor la cele mature (Figura 5.3, Tabelul A3.3.).

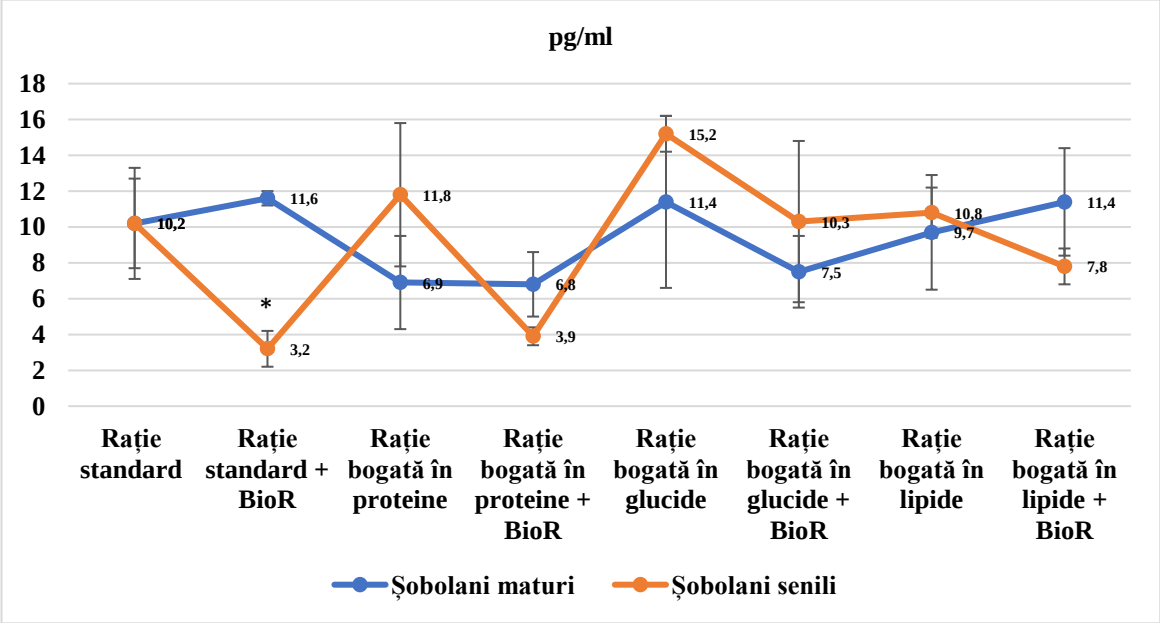


Fig. 5.3. Variabilitatea interleukinei IL-6 în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR

***** – ($p<0,05$).

La administrarea BioR la șobolanii maturi conținutul IL-6 practic rămâne neschimbat, pe când la animalele senile scade esențial, de 1,7 ori ($p>0,05$) comparativ cu acesta la cele mature, fapt, ce denotă influența antiinflamatorie a imunomodulatorului asupra organismului din perioada de diminuare a funcțiilor, unde, posibil, acestea sunt mai mult exprimate.

După opinia unor autori (Тополянская, С.В. 2020) nivelurile de IL-6 din sânge corelează și cu dezvoltarea asteniei senile, diminuarea performanței fizice, pierderea forței musculare și scăderea abilităților cognitive.

Rația bogată în glucide sporește nivelul IL-6 atât la animalele mature, cât și la cele senile, însă majorarea la cele senile este de 1,3 ori mai mare comparativ cu cele mature ($p>0,05$), pe când administrarea BioR scade IL-6 la animalele senile de 1,4 ori comparativ cu cele mature ($p>0,05$).

Conținutul interleukinei IL-6 are o tendință de scădere în grupul animalelor mature întreținute cu rație preponderent bogată în lipide, iar la cele senile crește de 1,1 ori comparativ cu cele mature, pe când administrarea BioR provoacă o reacție adversă – scade IL-6 la animalele senile de 1,6 ori comparativ cu cele mature la care crește ($p>0,05$).

Compararea interleukinei IL-10 s-a efectuat în aceleași condiții de experiment ca și IL-1 și IL-6: în administrarea a patru rații alimentare cu și fără BioR. Analiza efectelor administrării rației standard fără BioR la animalele mature și senile a relevat o diferență statistică în conținutul IL-10: la șobolanii maturi acesta era de 2 ori mai sporit comparativ cu cei senili ($p<0,005$) (Figura 5.4, Tabelul A3.3.). Rația alimentară standard în asociere cu BioR scade IL-10 în ambele loturi, însă mai semnificativ – la animalele mature, care este de 3,9 mai mare comparativ cu cele senile ($p<0,005$).

Rația preponderent bogată în proteine produce o creștere a IL-10 în ambele loturi studiate, însă nivelul acesteia în lotul șobolanilor maturi este de două ori mai mare în comparație cu cel de la animalele senile ($p<0,05$) (Figura 5.4, Tabelul A3.3.). Administrarea BioR sporește și mai mult IL-10 în lotul animalelor din perioada de funcționare stabilă și o scade în lotul animalelor senile, astfel încât diferența dintre cele două loturi este de 2,7 ori ($p<0,05$).

Conținutul IL-10 crește la întreținerea animalelor mature cu rație alimentară bogată în glucide și are o tendință de scădere la cele senile, dar deosebirea dintre cele două loturi este, că în lotul animalelor mature acesta este de 2,6 ori mai sporit ($p<0,001$). La administrarea BioR în asociere cu această rație crește și mai mult IL-10 la animalele mature și scade la cele senile ($p<0,05$). Compararea conținutului IL-10 dintre animalele mature cu cele senile denotă o scădere de 3,5 ori la cele senile comparativ cu cele mature.

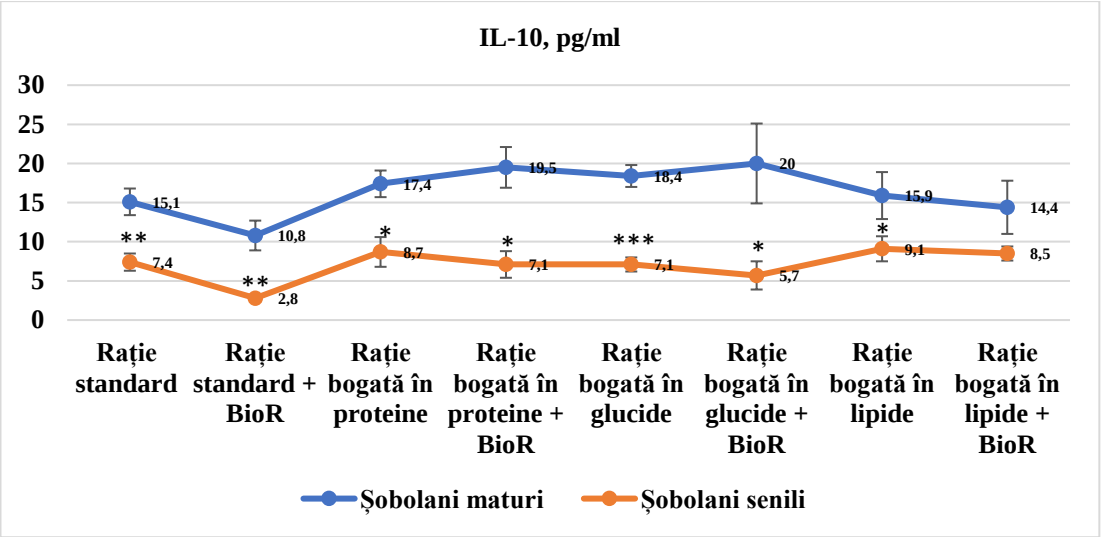


Fig. 5.4. Variabilitatea interleukinei IL-10 în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR

***** – ($p<0,05$); ****** – ($p<0,005$); ******* – ($p<0,001$).

Influența rației bogate în lipide este neesențială privind modificarea nivelului IL-10 la animalele din perioada de funcționare stabilă și majorează nivelul acesteia la cele senile ($p<0,05$), raportul dintre loturi constituind 1:1,7. Includerea imunomodulatorului BioR în asociere cu rația dată provoacă o scădere a IL-10 în ambele loturi, iar raportul este de 1:1,7 ($p>0,05$).

Nivelul scăzut al IL-10 la animalele senile întreținute cu diferite rații alimentare comparativ cu cele mature întreținute cu aceleași rații, posibil, că este o dovadă a concluziilor și a altor cercetători, că citokinele antiinflamatorii cu înaintarea în vârstă scad considerabil (Толмачева, A.B. et al. 2022; Шавловская, O.A. et al. 2020, Зенков, Н. К. et al. 2010). Micșorarea conținutului IL-10 la șobolanii senili întreținuți cu aceleași rații alimentare în asociere cu BioR comparativ cu loturile șobolanilor maturi denotă o influență esențială a imunomodulatorului BioR asupra organismului senil.

5.3. Specificul comparativ al statutului imunoglobulinelor la șobolanii maturi și senili în diverse rații alimentare și la administrarea imunomodulatorului BioR

În cercetările ulterioare s-a realizat analiza comparativă a statutului imunoglobulinelor în funcție de vârstă, rația alimentară și administrarea imunomodulatorului BioR la șobolanii din perioadele de funcționare stabilă și diminuare a funcțiilor și degradare a organismului.

În acest scop pentru început s-a efectuat compararea nivelului IgA la șobolanii maturi și senili la întreținerea cu diferite rații alimentare în asociere și fără BioR. În rația standard fără BioR nivelul IgA la animalele mature este de 1,3 ori mai ridicat comparativ cu cele senile (p>0,05) (Figura 5.5, Tabelul A3.3.).

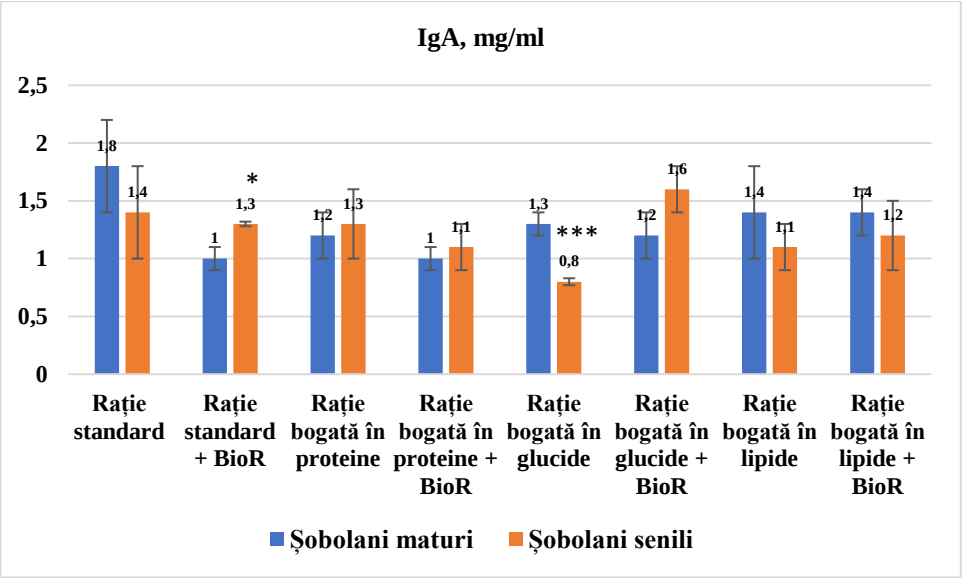


Fig. 5.5. Modificarea IgA în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR
***** – (p<0,05); ******* – (p<0,001).

Rațiile preponderent bogate în proteine, glucide și lipide produc o scădere a IgA atât la animalele mature, cât și la cele senile, micșorând diferența dintre aceste grupe. Așadar, rațiile bogate în proteine și lipide scad raportul dintre conținutul IgA la animalele mature și cele senile, încât el este de 1,1 ori mai scăzut la șobolanii maturi comparativ cu cei senili în rația bogată în proteine (p>0,05) și de 1,3 ori mai ridicat în rația bogată în lipide (p>0,05). Rația bogată în glucide crește raportul IgA în grupele experimentale, astfel, încât IgA la șobolanii maturi este de 1,6 ori mai mare (p<0,001).

La administrarea rației standard în asociere cu imunomodulatorul BioR raportul IgA este mai ridicat la animalele senile de 1,2 ori comparativ cu animalele mature (p<0,05). Rațiile preponderent bogate în proteine și glucide în asociere cu BioR mențin ridicat conținutul IgA la șobolanii senili comparativ cu cei maturi, respectiv de 1,1 ori (p>0,05) și 1,3 ori (p>0,05), pe când rația bogată în lipide în asociere cu BioR scade IgA la animalele senile de 1,2 ori comparativ cu cele mature (p>0,05) (Figura 5.5, Tabelul A3.3.).

În continuare a fost studiat în comparație conținutul IgM la animalele mature și senile. Astfel, în rația standard, IgM la animalele mature manifesta nivel de 2,3 ori mai sporit ($p<0,05$) (Figura 5.6, Tabelul A3.3.).

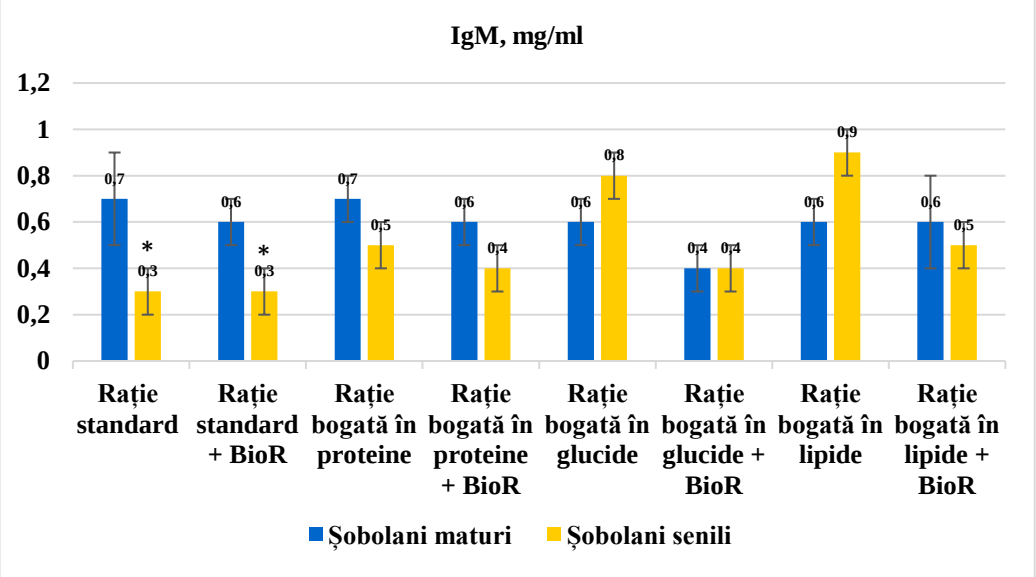


Fig. 5.6. Modificarea IgM în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR

***** – ($p<0,05$).

Rația preponderent bogată în proteine nu modifică conținutul IgM la șobolanii maturi și îl sporește la cei senili în raport cu grupul martor RS+BioR, dar oricum rămâne mai scăzut comparativ cu cei maturi de 1,4 ori ($p>0,05$). Rațiile bogate în glucide și lipide scad nesemnificativ nivelul IgM la animalele mature și îl sporesc la cele senile, astfel, încât el devine de 1,3 și 1,5 ori mai mare comparativ cu acesta la animalele mature ($p>0,05$).

Administrarea BioR în asociere cu rația alimentară standard neesențial scade IgM la animalele mature și nu o modifică la cele senile, astfel la cele mature fiind de 2 ori mai mare ($p<0,05$). Rațiile preponderent bogate în proteine și lipide în asociere cu BioR nu modifică nivelul IgM la animalele mature și îl sporesc neesențial la cele senile, astfel raportul devine de 1,5 și 1,2 mai mare la cele mature, pe când rația bogată în glucide scade IgM la animalele mature și îl sporesc la cele senile, raportul devenind de 1:1 ($p>0,05$).

Conținutul IgG în rația standard era de 1,5 ori mai sporit la animalele senile comparativ cu acesta la cele mature ($p>0,05$) și contrar IgA și IgM, care aveau nivelul sporit la șobolanii maturi.

Rațiile preponderent bogate în proteine, glucide și lipide sporeau și mai mult conținutul IgG atât la animalele senile, cât și la cele mature, astfel încât prezinta valori de 1,4 ori ($p>0,05$), de 3,6 ori ($p<0,001$) și de 3,6 ori ($p<0,001$) mai mari la animalele senile (Figura 5.5, Tabelul A3.3.).

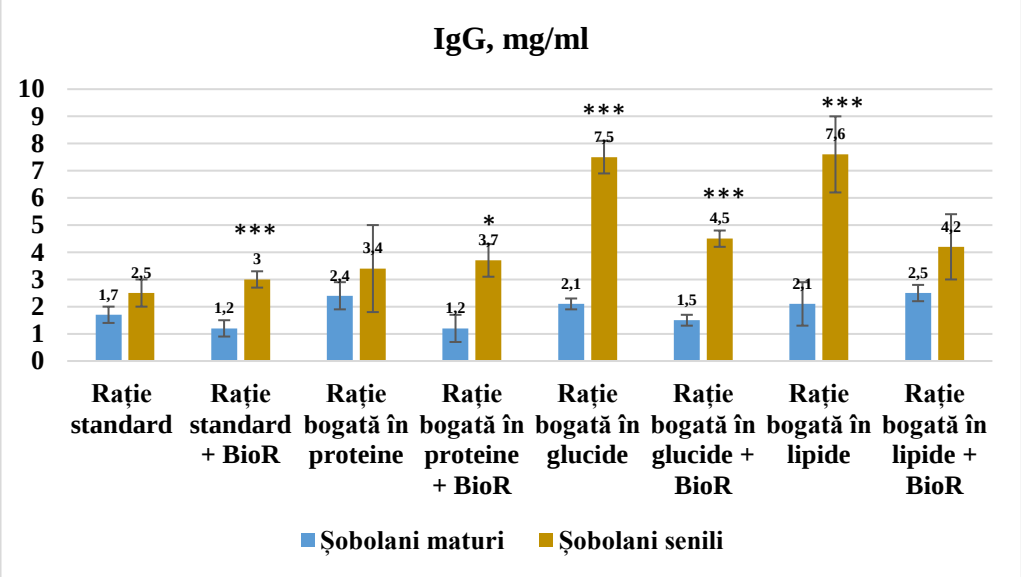


Fig. 5.7. Modificarea IgG în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR

***** – ($p<0,05$); ******* – ($p<0,001$).

Administrarea BioR în asociere cu rația standard scădea nivelul IgG la animalele mature și îl sporea la cele senile, încât era de 2,5 ori mai mare ($p<0,001$). Rațiile alimentare bogate în proteine, glucide și lipide în asociere cu BioR provocau o sporire a IgG la șobolanii senili în toate grupele experimentale, o creștere la cei maturi întreținuți cu rații bogate în glucide și lipide și fără vreun oarecare efect la cei maturi hrăniți cu rația bogată în proteine. Așadar, IgG prezintă valori mai sporite la șobolanii senili de 3,1 ori în rația bogată în proteine ($p<0,05$), de 3 ori – în rația bogată în glucide ($p<0,001$) și de 1,7 ori – în cea bogată în lipide comparativ cu șobolanii maturi (Figura 5.7, Tabelul A3.3.).

Rezultatele obținute privind cercetările imunoglobulinelor la șobolanii întreținuți cu diverse rații alimentare atestă concentrații sporite de IgG și scăzute de IgA la animalele senile, ceea ce sunt contrare cu cele din literatura de specialitate, precum că, odată cu vârsta producția de imunoglobuline IgA serice crește, iar concentrația de IgG rămâne nemodificată (Day, M.J. 2010). Posibil, că rezultatele obținute sunt argumentate de durata de 30 de zile a experimentului, care se

consideră de lungă durată pentru răspunsul imunoglobulinelor: inițial răspund IgA și IgM și, apoi se includ IgG, fapt, demonstrat prin conținutul mai sporit al IgG în cercetările noastre.

Creșterea nivelului imunoglobulinei IgG în toate rațiile alimentare la administrarea BioR la șobolanii senili, posibil, se explică prin prezența inflamației sau a infecției în organism, fapt demonstrat și de alți cercetători în investigații la administrarea BioR în diverse patologii (Ghinda, S. 2010).

5.4. Variabilitatea comparativă a T limfocitelor la șobolanii maturi și senili în diverse rații alimentare și la administrarea imunomodulatorului BioR

În următoarea etapă s-a făcut o analiză comparativă a T limfocitelor și subpopulațiilor în funcție de vârstă, rația alimentară și administrarea imunomodulatorului BioR. Compararea T limfocitelor s-a efectuat la șobolanii din perioada de funcționare stabilă și de diminuare a funcțiilor întreținuți cu cele patru rații alimentare elaborate (rația standard, rația bogată în proteine, rația bogată în glucide și rația bogată în lipide).

Analiza rezultatelor experimentale la șobolanii hrăniți cu rația standard a relevat un conținut scăzut al T limfocitelor și subpopulațiilor la șobolanii senili, în special, al Tt – de 1,6 ori, al Ta – de 1,0 ori, al Tc – de 1,7 ori, al Th – de 1,1 ori ($p<0,05$) comparativ cu cei maturi. Nivelul scăzut al T limfocitelor, posibil, se datorează factorului de vârstă. Rezultatele obținute sunt confirmate și de Парахонский А. П. (2011), care a dovedit că involuția timusului și scăderea producției de T limfocite sunt principalii factori în modificările imunității adaptive asociate vârstei, precum și de Petrušić M. și colaboratorii (2022), care au demonstrat în experimente pe șobolani femele cu vârsta de 2-3 luni (maturi) și 22-24 de luni (bătrâni), că greutatea timică absolută ($p<0,001$) și randamentul absolut de timocite ($p<0,001$) au scăzut odată cu îmbătrânirea (Petrušić, M. et al. 2022; Парахонский, А. П. 2011).

Administrarea BioR la șobolanii maturi și senili întreținuți cu RS influențează similar conținutul de T limfocite și al subpopulațiilor: sporește conținutul Tt – de 1,3 ori, Ta – de 1,3 ori, Tc – de 1,7 ori, Th – de 1,1 ori, Ts – de 1,9 ori și scade Ta – de 1,3 ori, comparativ cu cei maturi din grupa martor RS și, de asemenea, la senili sporește nivelul Tt – de 1,2 ori, Tc – de 1,5 ori și Th – de 1,0 ori și Ts – 2,5 ori semnificativ și scade Ta – 1,1 comparativ cu cei senili din grupa martor RS. Imunomodulatorul BioR, chiar și dacă stimulează creșterea conținutului T limfocitelor și al subpopulațiilor la șobolanii senili, valorile acestora rămân a fi mai mici comparativ cu șobolanii maturi, cărora li s-a administrat BioR.

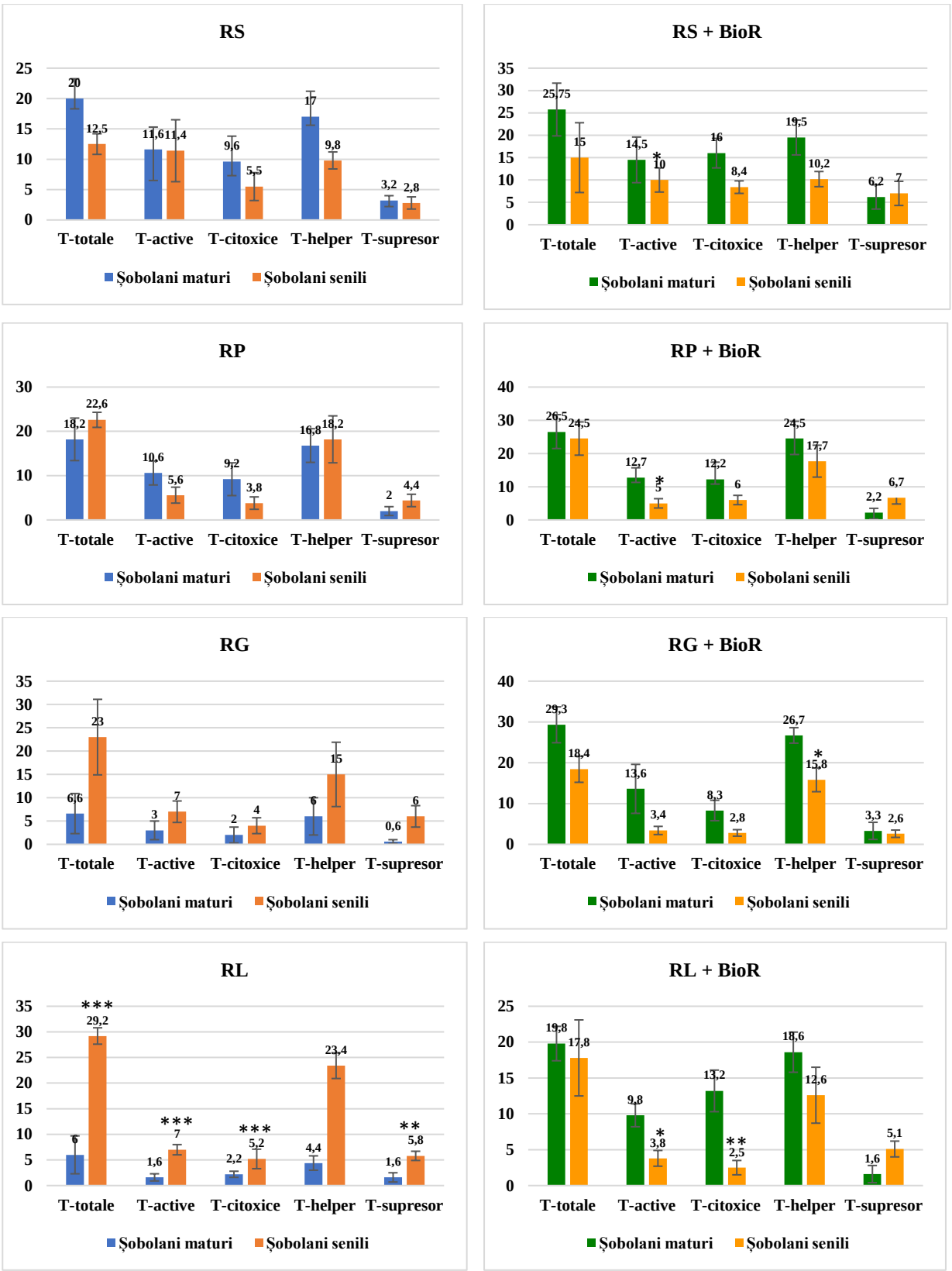


Fig. 5.8. Modificarea T limfocitelor în serul sanguin la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără și la administrarea BioR

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR

* – (p<0,05); ** – (p<0,005); *** – (p<0,001).

Astfel, Tt este de 1,7 ori, Ta – de 1,5 ori, Tc – de 1,9 ori și Th – 1,9 ori mai scăzute, iar Ts de 1,1 mai sporite comparativ cu acestea la șobolanii maturi ($p<0,05$).

Așadar, preparatul BioR manifestă proprietăți imunostimulatorii asupra T limfocitelor mai pronunțate la organismele din perioada de funcționare stabilă și mai puțin pronunțate la cele din perioada de diminuare a funcțiilor.

Rația preponderent bogată în proteine stimulează proliferarea T limfocitelor la animalele senile și o diminuează puțin la cele mature. Deci, la animalele senile sunt mai sporite Tt – de 1,2 ori (22,6 ± 1,7 % și 18,2 ± 4,8 %), Th – de 1,1 ori (18,2 ± 5,3 % și 16,8 ± 3,8 %) și Ts – de 2,2 ori (4,4 ± 1,45 % și 2,0±1,0 %) ($p>0,05$) comparativ cu cele mature (Figura 5.8, Tabelul A3.3.).

Injectarea BioR în asociere cu rația preponderent bogată în proteine manifestă proprietăți imunomodilatorii asupra T limfocitelor și subpopulațiilor – sporindu-le atât la șobolanii maturi, cât și la cei senili, însă impactul lui este mai pronunțat la animalele mature, efectul căruia se exprimă prin nivelul mai sporit al T limfocitelor. Așadar, la animalele senile nivelul T limfocitelor este mai scăzut comparativ cu acesta la animalele mature și, în special, Tt – de 1,1 ori, Ta – de 2,2 ori, Tc – de 2,0 ori, Th – de 1,4 ori, iar Ts este de 3 ori mai sporit. Creșterea Ts la organismele senile prezintă un factor pozitiv în tratamentul inflamației în procesele de îmbătrânire, rezultate confirmate și de Jagger A. ș. a. (2014). Astfel, rezultatele obținute confirmă datele altor autori, că la administrarea BioR are loc sporirea T limfocitelor și a subpopulațiilor la organismele senile, dar valorile acestora sunt mai scăzute comparativ cu cele obținute pe organisme mature (Jagger, A. et al. 2014).

Întreținerea șobolanilor senili cu ație alimentară bogată în glucide provoacă creșterea semnificativă a conținutului T limfocitelor și subpopulațiilor comparativ cu acesta la animalele mature întreținute cu aceeași rație. Astfel, Tt sporesc de 3,5 ori, Ta – de 2,3 ori, Tc – de 2 ori, Th – de 2,5 ori și Ts – de 10 ori ($p>0,05$). Administrarea BioR în asociere cu aceeași rație alimentară scade esențial concentrația T limfocitelor la șobolanii senili și o sporește la cei maturi, nivelul fiind mai scăzut la cei senili: Tt – de 1,5 ori ($p>0,05$), Ta – de 4 ori ($p>0,05$), Tc – de 3 ori ($p>0,05$), Th – de 1,7 ori ($p<0,05$) și Ts – de 1,3 ori ($p>0,05$). Așadar, rația bogată în glucide în asociere cu BioR manifestă proprietăți de diminuare a T limfocitelor la animalele din perioada de diminuare a funcțiilor, fapt, care nu este confirmat de rezultatele din literatură.

Rația bogată în lipide sporește considerabil efectul asupra conținutului T limfocitelor și al subpopulațiilor la șobolanii senili comparativ cu cei maturi. Astfel, sporesc indicii Tt – de 4,9 ori ($p<0,001$), Ta – de 4,4 ori ($p<0,001$), Tc – de 2,4 ori ($p>0,05$), Th – de 5,3 ori ($p<0,001$) și Ts – de 3,6 ori ($p<0,005$) la animalele senile față de aceștia la animalele mature. Rezultatele obținute

privind creșterea semnificativă a T limfocitelor la șobolanii senili sunt în concordanță și cu datele obținute de către Liao X. și colaboratorii (2024) pe șoareci obezi și de către VanMeter AR și colaboratorii (1994), care au demonstrat pe șoareci maturi și senili, că rația bogată în lipide duce la o creștere de trei ori a T limfocitelor active (Liao, X. et al. 2024; VanMeter, AR. et al. 1994). De asemenea, Mailer R.K.W. și colaboratorii (2017) în experimente pe șobolani hrăniți cu o dietă ce conținea surplus de colesterol au demonstrat creșterea Ts. Aceeași rație alimentară în asociere cu administrarea BioR scade concentrația T limfocitelor la organismele senile comparativ cu cele mature, nivelul fiind: Tt – de 1,1 ori ($p>0,05$), Ta – de 2,6 ($p<0,05$), Tc – 5,3 ori ($p<0,005$), Th – de 1,5 ori ($p>0,05$), iar Ts sporește de 3,2 ori ($p>0,05$).

5.3. Concluzii la capitolul 5

1. Impactul rației alimentare asupra masei corporale este în dependență de structura rației alimentare, prezența sau lipsa imunomodulatorului BioR și perioada de vârstă a șobolanilor: toate rațiile alimentare produc creșterea masei corporale la animalele mature și foarte neesențial la cele senile, cu excepția celei bogate în lipide, iar includerea BioR în rații intensifică procesele metabolice cu o creștere mai modestă a masei corpului.

2. Rațiile alimentare bogate în proteine, glucide și lipide produc o scădere a interleukinei proinflamatorii IL-1 atât la șobolanii maturi, cât și la șobolanii senili, iar administrarea BioR scade și mai mult nivelul acesteia la șobolanii senili, precum și la cei maturi.

3. Nivelul IL-6 crește la administrarea rațiilor bogate în proteine, glucide și lipide la animalele senile, pe când la cele mature scade în rațiile bogate în proteine și lipide și crește în rația bogată în glucide.

4. Administrarea BioR în asociere cu rațiile alimentare bogate în proteine, glucide și lipide provoacă sporirea esențială a imunoglobulinei IgG la șobolanii senili și modificări neesențiale ale acesteia la cei maturi.

5. Limfocitele T la șobolanii senili sunt prezente în concentrații mai scăzute comparativ cu acestea la cei maturi, iar administrarea preparatul BioR prin funcțiile sale de imunostimulator le majorează, însă rămân a fi inferioare organismului din perioada de funcționare stabilă.

6. Rațiile alimentare bogate în proteine, glucide și lipide stimulează semnificativ sporirea T limfocitelor și a subpopulațiilor la șobolanii senili, iar BioR în asociere cu aceleași rații provoacă scăderea concentrației acestora.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Impactul rației alimentare asupra masei corporale este în dependență de structura rației alimentare, prezența sau lipsa imunomodulatorului BioR și perioada de vârstă a șobolanilor: toate rațiile alimentare produc creșterea masei corporale la animalele mature și foarte neesențial la cele senile, cu excepția celei bogate în lipide, iar includerea BioR în rații intensifică procesele metabolice cu o creștere mai modestă a masei corpului [cap. 3-5, sub. 3.1, 4.1 și 5.1].

2. Rațiile preponderent bogate în proteine, glucide și lipide fără și în asociere cu BioR stimulează procesele antiinflamatorii la șobolanii maturi și senili prin creșterea conținutului IL-10 și scăderea nivelurile interleukinelor proinflamatorii IL-1 și IL-6 [cap. 3-5, sub. 3.2, 4.2 și 5.2].

3. Statutul imunoglobulinelor la șobolanii maturi este influențat neesențial de rațiile alimentare cu diversă structură fără și în asociere cu BioR, pe când la șobolanii senili rațiile preponderent bogate în glucide și lipide sporesc de trei ori IgM și IgG la cei fără BioR și de două ori IgG la animalele cărora li s-a administrat BioR, ceea ce denotă o intensificare a proceselor inflamatorii de către aceste rații și a efectului antiinflamatoriu al preparatului BioR [cap. 3-5, sub. 3.3, 4.3 și 5.3].

4. Rațiile preponderent bogate în glucide și lipide prin conținutul lor redus de proteine (7-10 %) inhibă de trei ori producerea de limfocite T și al subpopulațiilor la șobolanii maturi comparativ cu rația standard fără BioR, iar administrarea BioR sporește conținutul acestora [cap. 3 și 5, sub. 3.4 și 5.4].

5. Imunitatea celulară la șobolanii senili suportă o activare esențială la administrarea rațiilor alimentare preponderent bogate în proteine, glucide și lipide, manifestând o creștere a concentrației limfocitelor T și a subpopulațiilor, pe când administrarea BioR în asociere cu aceleași rații scade nivelul acestora [cap. 4 și 5, sub. 4.4 și 5.4].

Propuneri și recomandări

1. Cercetările realizate cu folosirea diferitor rații alimentare permit elaborarea rațiilor alimentare personalizate în conformitate cu perioada ontogenetică de dezvoltare, tipul de activitate și metabolismul bazal al organismului.

2. Se recomandă includerea imunomodulatorilor în perioada de diminuare a funcțiilor și degradare a organismului în scopul stimulării activității sistemului imun, cu toate că acțiunea acestora este mai modestă în perioada senilă comparativ cu perioada de funcționare stabilă.

3. Se recomandă cercetări în continuare privind studierea influenței BioR asupra activității sistemului imun în diferite perioade ale ontogenezei organismului.

Aportul personal. Autorul a realizat montarea experimentelor pe durata realizării tezei de doctorat, colectarea probelor experimentale, realizarea analizelor imunologice, cuantificarea, sistematizarea și analiza datelor colectate, prin aplicarea metodelor respective de cercetare, interpretarea, generalizarea datelor și a concluziilor conform temei abordate și scopului stabilit.

BIBLIOGRAFIE

1. ABBAS, A., LICHTMAN, A. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system.* 2nd ed. Second Edition. 2004. 322 p. ISBN 10-0323549438.
2. ACHARYA, N., MADI, A., ZHANG, H. et al. Endogenous Glucocorticoid Signaling Regulates Cd8(+) T Cell Differentiation and Development of Dysfunction in the Tumor Microenvironment. In: *Immunity*. 2020, 53(3), pp. 658-71. doi: 10.1016/j.immuni.2020.08.005. ISSN 1097-4180.
3. AIDA, X.M.U., IVAN, TV., JUAN, G JR. Adipose Tissue Immunometabolism: Unveiling the Intersection of Metabolic and Immune Regulation. In: *Rev Invest Clin*. 2024, 76(2), pp. 65-79. ISSN 2564-8896.
4. AMIMO, J.O., MICHAEL, H., CHEPNGENO, J. et.al. Immune Impairment Associated with Vitamin A Deficiency: Insights from Clinical Studies and Animal Model Research. In: *Nutrients.* 2022, 14, pp. 5038. ISSN 2072-6643.
5. ANDRIEŞ, L., OLINESCU, A. *Compendiu de imunologie fundamentală*. Chişinău: Ştiinţa, 1992. 478 p. ISBN 978-9975-53-383-6.
6. ANDRIEŞ, L., OLINESCU, A., *Tehnici imunologice*. Chişinău: Ştiinţa, 1994. 318 p. ISBN 5-376-01813-X.
7. ARAUNA, D., CHIVA-BLANCH, G., PADRÓ, T., FUENTES, E., PALOMO, I., & BADIMON, L. Frail older adults show a distinct plasma microvesicle profile suggesting a prothrombotic and proinflammatory phenotype. In: Journal of Cellular Physiology. 2021, 236(3), pp. 2099-2108. ISSN 1493989308.
8. ATILGAN, H.I., AKBULUT,. A, YAZIHAN, N., YUMUSAK, N., SINGAR, E,. KOCA, G., KORKMAZ, M. The Cytokines-Directed Roles of Spirulina for Radioprotection of Lacrimal Gland. In: Ocul Immunol Inflamm. 2023, 31(2), pp. 271-276. doi: 10.1080/09273948.2022.2026409. ISSN 1744-5078.
9. AVCI, F.Y., LI, X., TSUJI, M., KASPER, D.L. Carbohydrates and T cells: a sweet twosome. In: Semin Immunol. 2013, 25(2), pp. 146-151. doi: 10.1016/j.smim.2013.05.005. ISSN 1096-3618.
10. AVERY, J.C., HOFFMANN, P.R. Selenium, selenoproteins, and immunity. In: *Nutrients*. 2018, 10, pp. 3390. ISSN 2072-6643.
11. AYE, IL., JANSSON, T., POWELL, TL. Interleukin-1β inhibits insulin signaling and prevents insulin-stimulated system A amino acid transport in primary human trophoblasts. In:

Mol Cell Endocrinol. 2013, N 381(1-2), pp. 46-55. doi: 10.1016/j.mce.2013.07.013. ISSN 1872-8057.

12. BACURAU, R.F. et al. Carbohydrate supplementation during intense exercise and the immune response of cyclists. In: *Clin. Nutr*. 2002, Vol.21, № 5, pp. 423-429. ISSN 0261-5614.
13. BAGBY, GC JR. Interleukin-1 and hematopoiesis. In: *Blood Rev*. 1989, N 3(3) pp. 152-61. doi: 10.1016/0268-960x(89)90012-x. ISSN 1532-1681.
14. BAKER, E.J., YUSOF, M.H., YAQOOB, P., MILES, E.A., CALDER, P.C. Omega-3 Fatty Acids and Leukocyte-Endothelium Adhesion: Novel Anti-Atherosclerotic Actions. In: *Mol Aspects Med*. 2018, 64, pp. 169-181. ISSN 1872-9452.
15. BALLAK, DB., STIENSTRA, R., TACK, CJ., DINARELLO, CA., VAN DIEPEN, JA. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. In: *Cytokine.* 2015, N: 75(2), pp. 280-90. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.005. ISSN 1096-0023.
16. BANASZAK, M., DOBRZYŃSKA, M., KAWKA, A., GÓRNA, I., WOŹNIAK, D., PRZYSŁAWSKI, J., DRZYMAŁA-CZYŻ, S. Role of Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) as modulatory and anti-inflammatory agents in noncommunicable diet-related diseases – Reports from the last 10 years. In: Clinical Nutrition ESPEN. 2024, V. 63, pp. 240-258. ISSN 0261-5614.
17. BAO, S., KNOELL, DL. Zinc modulates cytokine-induced lung epithelial cell barrier permeability. In: *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006, 291, pp. 1132-1141. ISSN 1040-0605.
18. BATISTA, K.S., CINTRA, V.M., LUCENA, P.A.F. et al. The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. 2022, In: *Nutr Rev*. 80, pp. 561-578. ISSN 1475-2700.
19. BECK, M.A., NELSON, H.K., SHI, Q. et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. In: *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2001, 15, pp.1481-1483. ISSN 1530-6860.
20. BEREGNAY, N.M. B-lymphocyte and pathogenesis atopy. In: *International journal on immunorehabilitation.* 1997. N. 6. c. 101-108. ISSN 1562-3629.

21. BISHOP, N.C., et al. Pre-exercise carbohydrate status and immune responses to prolonged cycling: II. Effect on plasma cytokine concentration. In: *J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2001, Vol. l l, № 4, pp. 503-512. ISSN 1543-2742.
22. BJERNER, J., HOGETVEIT, A., WOLD AKSELBERG, K., VANGSNES, K., PAUS, E., BJORO, T., BORMER, OP., NUSTAD, K. Reference intervals for carcinoembryonic antigen (CEA), CA125, MUC1, Alfa-foeto-protein (AFP), neuron-specific enolase (NSE) and CA19.9 from the NORIP study. In: *Scand J Clin Lab Invest*. 2008, N 68(8), pp. 703-713. doi: 10.1080/00365510802126836. ISSN 1502-7686.
23. BLANCO, E., PÉREZ-ANDRÉS, M., ARRIBA-MÉNDEZ, S. et al. Age-associated distribution of normal B-cell and plasma cell subsets in peripheral blood. In: *J Allergy Clin Immunol.* 2018, 141(6), pp. 2208-2219.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.017. ISSN 2772-8293.
24. BRAUNING, A., RAE, M., ZHU, G., FULTON, E., ADMASU, TD., STOLZING, A., SHARMA A. Aging of the Immune System: Focus on Natural Killer Cells Phenotype and Functions. In: *Cells*. 2022, N 11(6), pp. 1017. doi: 10.3390/cells11061017. ISSN 2073-4409.
25. BRODIN, P., DAVIS, M.M. Human immune system variation. In: *Nat Rev Immunol*. 2017, 17(1), pp. 21-29. doi: 10.1038/nri.2016.125. ISSN 1474-1741.
26. BROWN, M.A., SU, M.A. An Inconvenient Variable: Sex Hormones and Their Impact on T Cell Responses. In: *J Immunol*. 2019, N 202(7), pp. 1927-1933. doi: 10.4049/ jimmunol.1801403. ISSN 2314-7156.
27. **BULAT, O**. Alimentația ca factor al menținerii homeostaziei imune. În: Conferinţa ştiinţifică naţională cu participare internaţională „*Integrare prin cercetare şi inovare*", dedicată Zilei Internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare. Științe exacte și ale naturii. 7-8 noiembrie 2024, Chișinău. Chisinau: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2024, pp. 262-267. ISBN 978-9975-62-687-3.
28. **BULAT, O**. Efectele rațiilor alimentare cu diferit conținut de componente asupra statutului imun umoral în perioada diminuării și degradării funcțiilor vitale. In: *Integrare prin cercetare și inovare:* Rezumatele comunicărilor Conferinţei ştiinţifice naţionale cu participare internaţională. Ştiinţe ale naturii și exacte. 10-11 noiembrie 2020, Chișinău. Chisinau, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2020, pp. 78-81. ISBN 978-9975-152-50-1.
29. **BULAT, O**. Effect of nutrition on the body's immune status. În*: Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății durabile de mâine:* Program și tezele comunicărilor

Conferinței științifice internaționale desfășurată în contextul Zilei Internaționale a femeilor cu activități în domeniul științei dedicată aniversării a 75-a de la instituționalizarea primelor institute de cercetare academică și aniversării a 60-a de la formarea Academiei de Științe a Moldovei. Ediția 3. 11-12 februarie 2021, Chisinau, p. 44-45. ISSN 2558–894X.

30. **BULAT, O**. Modificarea componentei timus dependente a sistemului imun în perioada de diminuare a funcțiilor organelor și sistemelor de organe. In: *Integrare prin cercetare şi inovare:* Rezumate ale comunicărilor Conferinţei ştiinţifice naţionale cu participare internaţională. Ştiinţe ale naturii și exacte. 7-8 noiembrie 2019, Chișinău. Chisinau, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2019, p. 55-58. ISBN 978-9975-149-46-4.
31. **BULAT, O.** Modulatory effect of dietary lipids on T-cell immunity. In: *Life Science in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community:* Abstract book of the International Conference dedicated to the 70th anniversary of foundation of first research institutes of the ASM and the 55th anniversary of the inauguration of the Academy of Sciences of Moldova, March 25. Chișinău: UnAȘM, 2016, p. 69. ISBN 978-9975-933-78-0.
32. BUTOROV, V., BUTOROV, S., CAZACU (ANGHEL), L., COŞCIUG, I. Bio-R – oportunitate eficientă de tratament al ulcerului duodenal. In: *Curierul Medical*, 2010, N 3(315), pp. 171-175. ISSN 1857-0666.
33. CALDER, P,C. Dietary modification of inflammation with lipids. In: *Proc Nutr Soc*. 2002, Vol. 61, № 3, pp. 345-358. ISSN 1475-2719.
34. CALDER, P. et al. Early nutrition and immunity – progress and perspectives. In: *British Journal of Nutrition*. 2006, Vol. 96, pp. 774-790. ISSN 1475-2662.
35. CALENDA, O., GHINDA, S., LESNIC, E. Reacţiile de adaptare şi indicatorii reactivităţii imune în tuberculoza pulmonară sub influenţa adaptogenului BioR. In: *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină* , 2015, N 2 (59), pp. 60-64. ISSN 1729-8687.
36. CARBONE, F.R., GLEESON, P.A. Carbohydrates and antigen recognition by T cells. In: Glycobiology. 1997, 7(6), pp. 725-30. doi: 10.1093/glycob/7.6.725-d. ISSN 1460-2423.
37. CARPAGNANO, GE., DI LECCE, V., QUARANTA, V.N. et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. In: *J Endocrinol Invest*. 2021, 44, pp.765-771. ISSN 1720-8386.
38. CARR, A.C., MAGGINI, S. Vitamin C and Immune Function. In: *Nutrients*. 2017, 9(11), p. 1211. doi: 10.3390/nu9111211. ISSN 2072-6643.

39. CHANDRA, R. Nutrition and immunity in the elderly. In: *Nutrition Research Reviews*. 1991, № 4, pp. 83-95. ISSN 1475-2700.
40. CHANDRA, R. Nutrition and the immune system: an introduction. In: *Amer. J. Clin. Nutr*. 1997, № 66, pp. 460-463. ISSN 1938-3207.
41. CHANDRA, R.K. Impact of nutritional status and nutrient supplements on immune responses and incidence of infection in older individuals. In: *Ageing Res Rev*. 2004, 3(1), pp. 91-104. doi: 10.1016/j.arr.2003.08.004. ISSN 1568-1637.
42. CHANG, J.S., CHANG, C.C., CHIEN, E.Y. et al. Association between interleukin 1β and interleukin 10 concentrations: a cross-sectional study in young adolescents in Taiwan. In: *BMC Pediatr.* 2013, 13, p. 123. doi: 10.1186/1471-2431-13-123. ISSN 1471-2431.
43. CHEN, JC., LIU, KS., YANG, TJ., HWANG, JH., CHAN, YC., LEE, IT. Spirulina and C-phycocyanin reduce cytotoxicity and inflammation-related genes expression of microglial cells. In: *Nutr Neurosci*. 2012, N 15(6), pp. 252-256. doi: 10.1179/1476830512Y.0000000020. ISSN 1476-8305.
44. CHILDS, C.E., CALDER, P.C., MILES, E.A. Diet and Immune Function. In. *Nutrients.* 2019, 11(8), p. 1933. doi: 10.3390/nu11081933. ISSN 2072-6643.
45. COHEN, S., DANZAKI, K., MACIVER, NJ. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. In. *Eur J Immunol.* 2017, N 47(2), pp. 225-235. ISSN 1521-4141.
46. CUMBERBATCH, M., DEARMAN, RJ., KIMBER, I. Interleukin 1 beta and the stimulation of Langerhans cell migration: comparisons with tumour necrosis factor alpha. In: *Arch Dermatol Res*. 1997, N 289(5), pp 277-84. doi: 10.1007/s004030050193. ISSN: 0340-3696.
47. CUMMINGS RD. Stuck on Sugars–How Carbohydrates Regulate Cell Adhesion, Recognition, and Signaling. In: Glycocon J. 2019, N.36, p. 241–257. ISSN 1573-4986.
48. DALY, J.M., REYNOLDS, J., SIGAL, R.K., SHOU, J., LIBERMAN, M.D. Effect of dietary protein and amino acids on immune function. In: *Crit Care Med.* 1990, 18, pp. 86-93. ISSN 1530-0293
49. DAS, U.N. Is obesity an inflammatory condition? In: *Nutrition.* 2001, 17(11-12), pp. 953-966. doi: 10.1016/s0899-9007(01)00672-4. ISSN 0899-9007.
50. DAY, M.J. Ageing, immunosenescence and inflammageing in the dog and cat.In: *J Comp Pathol*. 2010, N 1, pp. 60-9. doi: 10.1016/j.jcpa.2009.10.011. ISSN 1618-565X.
51. DEFRONZO, R.A. Glucose intolerance and aging. In: *Diabetes Care.* 1981, N 4(4), pp. 493-501. doi: 10.2337/diacare.4.4.493. ISSN 1935-5548.

52. DELVES, P.J., SEAMUS, J.M., BURTON, D.R., ROITT, I.M. *Roitt's essential immunology.* Wiley-Blackwell, 2017. 576 p. ISBN 978-1-118-41577-1
53. DINIZ, A., CLAUDINO, B., FRANCELINO, D., et al. Arthrospira platensis prevents oxidative stress and suppresses IL-1β expression in the ileum of rats fed a hypercaloric diet. In: *Journal of Functional Foods*. V 106, 2023, pp. 1-10. https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105586. ISSN 2214-9414.
54. Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 22 septembrie 2010 privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice [online]. Disponibil: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063. [citat 12.03.2022]
55. DUNBAR, C.L., AUKEMA, H.M., CALDER, P.C. et al. Nutrition and immunity: perspectives on key issues and next steps. In. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2023, 48(7), pp. 484-497. doi: 10.1139/apnm-2022-0276. ISSN 1715-5320.
56. EHSES,G., LACRAZ,M., GIROIX,F., ET AL. Donath, IL-1 antagonism reduces hyperglycemia and tissue inflammation in the type 2 diabetic GK rat, In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009, N 106 (33), pp. 13998-14003. ISSN 0027-8424.
57. EJIKE UC, CHAN CJ, OKECHUKWU PN, LIM RLH. New advances and potentials of fungal immunomodulatory proteins for therapeutic purposes. In: *Crit Rev Biotechnol*. 2020, N 40(8), pp. 1172-1190. doi: 10.1080/07388551.2020.1808581. ISSN 0738-8551.
58. ELMADFA, I., MEYER, A.L. The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function. In: *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019, 19, pp. 1100-1115. ISSN 1871-5303
59. FEDELE, D., DE FRANCESCO, A., RISO, S., COLLO, A. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: an overview. In: *Nutrition*. 2021, 81, p. 111016. doi: 10.1016/j.nut.2020.111016. ISSN 0899-9007.
60. FOOTE, M.R., NONNECKE, B.J., WATERS, W.R. et al. Effects of increased dietary protein and energy on composition and functional capacities of blood mononuclear cells from vaccinated, neonatal calves. In: *Int J Vitam Nutr Res*. 2005, 75(5), pp. 357-68. doi: 10.1024/0300-9831.75.5.357. ISSN 1664-2821.
61. FRANCESCHI, C., GARAGNANI, P., PARINI, P., GIULIANI C., SANTORO, A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. In: *f.* 2018 (a), Vol. 14, pp. 576-590. ISSN 1759-5029.
62. FRANCESCHI, C., MORSIANI, C., CONTE, M., SANTORO, A., GRIGNOLIO, A., MONTI, D., CAPRI, M., SALVIOLI, S. The continuum of aging and age-related diseases:

common mechanisms but different rates. In: *Front. Med.* 2018 (b), Vol. 5, p. 61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061. ISSN 2296-858X.

63. FRANCESCHI, C., SALVIOLI, S., GARAGNANI, P., DE EGUILEOR, M., MONTI, D., CAPRI, M. Immunobiography and the heterogeneity of immune responses in the elderly: a focus on inflammaging and trained immunity. In: *Front. Immunol*. 2017, Vol. 8, 982. doi:10.3389/fimmu.2017.00982. ISSN 1664-3224.
64. FULOP T., LARBI A., DUPUIS G. et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? In: *Front. Immunol*. 2018, Vol. 8, 1960. doi: 10.3389/fimmu.2017.01960. ISSN 1664-3224.
65. FÜLÖP, T., DUPUIS, G., WITKOWSKI, J.M., LARBI, A. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. In: *Rev. Invest. Clin*. 2016, Vol. 68, no. 2, pp. 84-91. ISSN 2564-8896.
66. GHINDA, S., ROTARU, N., CHIRIAC, T., CHIROŞCA, V., RÂVNEAC, L., IASCHINA, V., BRUMARU, A. Studiul acţiunii preparatului BioRz asupra ritmurilor circadiene ale activităţii funcţionale a limfocitelor. In: *Actualităţi în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul şi tratamentul tuberculozei şi afecţiunilor pulmonare nespecifice*. 2011, p. 199-203. ISBN 978-9975-62-289-9
67. GHINDA, S., RUDIC, V., CHIRIAC, T., CHIROSCA,V., BRUMARU, A. In vitro action of the BioR and BioR zn preparations on the clinical and functional activiti of the lymfocytes in patients with adverse reactions to anti-tuberculosis preparations. In: *Curierul medical.* Chişinău, 2013, (56), pp. 127-130. ISSN 1857- 0666. ISSN 1857-0666.
68. GHINDA, S., RUDIC, V., OUATU, V., CHIRIAC, T., GRIBINEŢ, L., COBÎLEANSCAIA, L., LUCHIAN, A., ROTARU, N. Dinamica activităţii funcţionale a limfocitelor T şi concentraţia citokinelor la pacienţii cu hepatită cronică virală C pînă şi după imunoreabilitarea cu preparatul BioR. In: Materialele conferinţei internaţională „*Biotehnologia microbiologică domeniu scientointensiv al ştiinţei contemporane*”. 2011, p. 57-58. ISBN 978-9975-106-78-8
69. GHINDA, S., RUDIC, V., OUATU, V., CHIRIAC, T., LAVRIC, T., IOVU, A., LUCHIAN, A., PRIVALOVA, E., CEPOI, L. Acţiunea preparatului BioR asupra conţinutului de Fe şi limfocite la pacienţii cu anemie ferodificitară. In: Materialele conferinţei internaţională „*Biotehnologia microbiologică – domeniu scientointensiv al ştiinţei contemporane*”. 2011, p. 53-54. ISBN 978-9975-106-78-8.

70. GHINDA, S., RUDIC, V., OUATU, V., MORARU, A., GRIBINEŢ, L., LUCHIAN, A., ROTARU, N. Acţiunea preparatului Bio-R în eficacitatea imunoreabilitării pacienţilor cu hepatită cronică virală B. In: *Curierul medical*. 2010, 3 (315), p. 178-180. ISSN 1875-0666.
71. GHINDA, S., RUDIC, V., POPA, M., CHIROŞCA, V., RÎVNIAC, L., PRIVALOVA, E., BRUMARU, A. Studiul comparativ al acţiunii „in vitro" a preparatelor BioR şi BioRZn asupra conţinutului de limfocite T şi subpopulaţiile lor. In: *Actualităţi în etiologie, patogenia, profilaxia, diagnosticul şi tratamentul tuberculozei şi afecţiunilor pulmonare nespecifice.* 2011, p. 194-198. ISBN 978-9975-62-289-9.
72. GHINDA, S., RUDIC, V., SOFRONI, D., CLIPCA, I., CHIRIAC, T., ROTARU, N. Acţiunea preparatului BioR asupra reactivităţii imunologice la pacientele cu cancer mamar. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale*. nr. 3, 2010. pp. 152-155. ISSN 1857-0011.
73. GOVIND, V., BHARADWAJ, S., SAI GANESH, MR. et al. Antiviral properties of copper and its alloys to inactivate COVID-19 virus: a review. In: *Biometals*. 2021, pp. 1-19. ISSN: 0966-0844.
74. GRIMBLE, R.F. Nutritional modulation of immune function. In: *Proc Nutr Soc.* 2001, N 60(3), pp. 389-397. doi: 10.1079/pns2001102. ISSN 1475-2719.
75. GROHMANN, M., WIEDE, F., DODD, G.T. et al. Obesity Drives STAT-1-Dependent NASH and STAT-3-Dependent HCC. In*: Cell.* 2018, 175(5), pp. 1289-1306.e20. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.053. ISSN 1097-4172.
76. GROHMANN, U., MONDANELLI, G., BELLADONNA, ML. et al. Amino-Acid Sensing and Degrading Pathways in Immune Regulation. In: *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017, 35, pp. 37-45. ISSN 1359-6101.
77. HAMMAMI, S., GHZAIEL, I., HAMMOUDA, S., SAKLY, N., HAMMAMI, M., ZARROUK, A. Evaluation of pro-inflammatory cytokines in frail Tunisian older adults. In: *PLoS One*. 2020, 15 (11), p. e0242152. ISSN 1932-6203.
78. HAYASHI, O, KATOH, T., OKUWAKI, Y. Enhancement of antibody production in mice by dietary Spirulina platensis. In: *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1994, N 40(5), pp. 431-41. doi: 10.3177/jnsv.40.431. ISSN 1881-7742.
79. HAYNES, L., LINTON, PJ., EATON, SM., TONKONOGY, SL., SWAIN, SL. Interleukin 2, but not other common gamma chain-binding cytokines, can reverse the defect in generation of CD4 effector T cells from naive T cells of aged mice. In*: J Exp Med*. 1999, N 190(7), pp. 1013-1024. ISSN 1540-9538.

80. HONG, J.Y., LIM, J., CARVALHO, F. et al. Long-Term Programming of CD8 T Cell Immunity by Perinatal Exposure to Glucocorticoids. In*: Cell*. 2020, 180(5), pp. 847-61.e15. doi: 10.1016/j.cell. 2020.02.018. ISSN 1097-4172.
81. HU, Z., SHAO, M., CHEN, Y., ZHOU, J, QIAN, J,. XU, L., MA, H., WANG, X., XU,Y., LU, D., SHEN, H. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene (IL1RN*2) is associated with a decreased risk of primary lung cancer. In: *Cancer Lett.* 2006, 236(2), pp. 269-75. doi: 10.1016/j.canlet.2005.05.015. ISSN 1872-7980.
82. HUANG,, Z., LIU Y., QI, G., BRAND, D., ZHENG, S.G. Role of vitamin A in the immune system. In: *J Clin Med.* 2018, 7, p. 258. ISSN 2077-0383.
83. HUGHES, S., KELLY, P. Interactions of malnutrition and immune impairment, with specific reference to immunity against parasites. In: *Parazite Immunology*. 2006, № 28, pp. 577-588. ISSN 1365-3024.
84. HUNSCHE, C., HERNANDEZ, O., DE LA FUENTE, M. Impaired Immune Response in Old Mice Suffering from Obesity and Premature Immunosenescence in Adulthood. In: *The Journals of Gerontology: Series A.* 2016, Volume 71, Issue 8, pp. 983-991. doi:10.1093/gerona/glv082. ISSN 1079-5006.
85. ISTRATI, N., GHINDA, S., GHERMAN, D., BODIU, A., BOTNARIUC, A., DIMITRAŞ, S., POTORAC, A., JBADINSCHI, M., JBADINSCHI, O., DOROŞENCO, S., POPESCU, A. Eficacitatea tratamentului cu BioR la bolnavii cu radiculopatii lombare discogene operate precoce (pînă 1 an după discectomie) şi tardiv (după 1 an după discectomie). In: *Analele Ştiinţifice ale Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”*. Chișinău, 2013, (3), pp. 572-577. ISBN 978-9975-118-05-7.
86. JAGGER, A., SHIMOJIMA., Y, GORONZY., JJ, WEYAND, CM. Regulatory T cells and the immune aging process: a mini-review. In: *Gerontology.* 2014, N 60(2), pp. 130-137. doi: 10.1159/000355303. ISSN 1423-0003.
87. JANUSZKIEWICZ, A., ESSÉN, P., MCNURLAN, MA.,, RINGDÉN O., GARLICK, PJ., WERNERMAN, J. A combined stress hormone infusion decreases in vivo protein synthesis in human T lymphocytes in healthy volunteers. In: *Metabolism*. 2001, N50(11), pp. 1308-1314. doi: 10.1053/meta.2001.27204. ISSN 0026-0495.
88. JAROSZ, M., OLBERT,, M., WYSZOGRODZKA G., MŁYNIEC, K., LIBROWSKI ,T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. In: *Inflammopharmacology*. 2017, 25, pp. 11-24. ISSN 1568-5608.

89. JOVIC, T.H., ALI, S.R., IBRAHIM, N., et al. Could vitamins help in the fight against COVID-19? In: *Nutrients.* 2020, 12, p. 2550. ISSN 2072-6643.
90. KARLSSON, E.A., BECK, M.A., MACIVER, N.J. Editorial: Nutritional Aspects of Immunity and Immunometabolism in Health and Disease. In: *Front Immunol*. 2020, 11, p. 595115. doi: 10.3389/fimmu.2020.595115. ISSN 1664-3224.
91. KELES, E.S. Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive oxidative stress and antioxidant capabilities. In: *New Microbes New Infect*. 2020, 36, p. 100723. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100723. ISSN 2052-2975.
92. KELLEY, D.S., NELSON, G.J., SERRATO, C.M., SCHMIDT, P.C., BRANCH, L.B. Effects of type of dietary fat on indices of immune status in rabbits. In: *J. Nutr.* 1988, 118, pp. 1376-1384. ISSN 1541-6100.
93. KHAN, S.R., CHAKER, L., IKRAM, M.A., PEETERS, R.P., VAN HAGEN, P.M., DALM, V.A.S.H. Determinants and Reference Ranges of Serum Immunoglobulins in Middle-Aged and Elderly Individuals: a Population-Based Study. In: *J Clin Immunol*. 2021, 41(8), pp. 1902-1914. doi: 10.1007/s10875-021-01120-5. ISSN 1573-2592.
94. KHATIWADA, S., SUBEDI, A. A mechanistic link between selenium and coronavirus disease 2019 (COVID-19). In: *Curr Nutr Rep*. 2021, 10, pp. 125-136. ISSN 2161-3311.
95. KIEWIET, MBG., FAAS, MM,, DE VOS, P. Immunomodulatory Protein Hydrolysates and Their Application. In: *Nutrients*. 2018, N 10(7) pp. 904. doi: 10.3390/nu10070904. ISSN 2072-6643.
96. KLEIN, J.R. Dynamic Interactions Between the Immune System and the Neuroendocrine System in Health and Disease. In: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021, 12, p. 655982. doi: 10.3389/fendo.2021.655982. ISSN 1664-2392.
97. KLEIN, J.R. Novel Splicing of Immune System Thyroid Stimulating Hormone beta-Subunit-Genetic Regulation and Biological Importance. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019, 10, p. 44. doi: 10.3389/fendo.2019.00044. ISSN 1664-2392.
98. KOUAKANOU, L., YAN, X., PETERS, C. et al. Vitamin C Promotes the Proliferation and Effector Functions of Human γδ T Cells. In: *Cell Mol Immunol*. 2020, 17, pp. 462-473. ISSN 1672-7681.
99. KUFER, T.A., NIGRO, G., SANSONETTI, P.J. Multifaceted functions of NOD-like receptor proteins in myeloid cells at the intersection of innate and adaptive immunity. In: *Microbiol. Spectr.* 2016, Vol. 4, no. 4, pp. 429-436. ISSN 2165-0497.

100. KUMAR, N.G., CONTAIFER, D., MADURANTAKAM, P., et al. Dietary Bioactive Fatty Acids as Modulators of Immune Function: Implications on Human Health. In: *Nutrients.* 2019, 11(12), p. 2974. doi: 10.3390/nu11122974. ISSN 2072-6643.
101. KUMAR, S., VERMA, AK., RANI, R., SHARMA, A., WANG, J., SHAH, SA., BEHARI, J., SALAZAR GONZALEZ, R., KOHLI,. R,, GANDHI, CR. Hepatic Deficiency of Augmenter of Liver Regeneration Predisposes to Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. In: *Hepatology*. 2020, N 72(5), pp. 1586-1604. doi: 10.1002/hep.31167. ISSN 1527-3350.
102. LAFORGE ,M., ELBIM, C., FRÈRE, C. et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. In: *Nat Rev Immunol*. 2020, 20, pp. 515-516. ISSN 1474-1741.
103. LEE, G.Y., HAN, S.N. The Role of Vitamin E in Immunity. In: *Nutrients,* 2018, 10, p. 1614. ISSN 2072-6643.
104. LEE, M., LEE, S.Y., BAE, YS. Functional roles of sphingolipids in immunity and their implication in disease. In: *Exp Mol Med*. 2023, N 55, pp. 1110–1130. ISSN 2092-6413.
105. LERNER, E.C., WORONIECKA, K.I., D'ANNIBALLE, V.M. ET AL. CD8+ T cells maintain killing of MHC-I-negative tumor cells through the NKG2D–NKG2DL axis. In: *Nat Cancer*. 2023, N 4, pp. 1258–1272. ISSN 2662-1347.
106. LI, P., YIN, Y-L., LI, D., KIM, S.W., WU, G. Amino acids and immune function. In: *British Journal of Nutrition*. 2007, 98(2), pp. 237-252. doi:10.1017/S000711450769936X. ISSN 1475-2662.
107. LI, Y. The Bioactivities of Phycocyanobilin from Spirulina. In: *J Immunol Res*. 2022, 2022, p. 4008991. doi: 10.1155/2022/4008991. ISSN 2314-7156.
108. LIAO, X., ZENG, Q., XIE, L. et al. Adipose stem cells control obesity-induced T cell infiltration into adipose tissue. In: *Cell Rep.* 2024, 43(3), pp. 113963. doi: 10.1016/j.celrep.2024.113963. ISSN 2211-1247.
109. LIMA, R.S., BELCHIOR-BEZERRA, M., SILVA DE OLIVEIRA, D. et al. Obesity Influences T CD4 Lymphocytes Subsets Profiles in Children and Adolescent's Immune Response. In: *J Nutr*. 2024, 154(10), pp. 3133-3143. doi: 10.1016/j.tjnut.2024.07.006. ISSN 1541-6100. ISSN 1541-6100.
110. LINDSCHINGER, M., TATZBER, F., SCHIMETTA, W. et al. A randomized pilot trial to evaluate the bioavailability of natural versus synthetic vitamin b complexes in healthy humans and their effects on homocysteine, oxidative stress, and antioxidant levels. In: *Oxid Med Cell Longev*. 2019, 2019, p. 6082613. ISSN 1942-0994.
111. LIVINGSTONE, C. Zinc. In: *Nutr Clin Pract*. 2015, 30, p.371-382. ISSN 1941-2452.

112. LOCK, R.J., UNSWORTH, D.J. Immunoglobulins and immunoglobulin subclasses in the elderly. In: *Ann Clin Biochem*. 2003, 40(Pt 2), pp. 143-148. doi: 10.1258/000456303763046067. ISSN 1758-1001.
113. LOURDUDOSS, C., AJEGANOVA, S., FROSTEGÅRD, J. Association between dietary and metabolic factors and IgM antibodies to phosphorylcholine and malondialdehyde in patients with systemic lupus erythematosus and population-based matched controls. In. *Clin Exp Rheumatol*. 2018, 36(3), pp. 428-433. ISSN 1593-098X.
114. LU, Y., TAN, C.T.Y., GWEE, X. et al. Pathogen Burden, Blood biomarkers, and functional aging in community-dwelling older adults. In: *The Journals of Gerontology: Series A*. 2021, 76(10), pp. 1864-1873. ISSN 1079-5006.
115. LUMENG, CN., LIU J, GELETKA, L., DELANEY, C., et al. Aging is associated with an increase in T cells and inflammatory macrophages in visceral adipose tissue. In: *J Immunol*. 2011, N 187(12), pp. 6208-6016. doi: 10.4049/jimmunol.1102188. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22075699; PMCID: PMC3237772. ISSN 2314-7156.
116. MACARI, V., ROTARI, L., MACARI, A., NEGRU, V. Impactul produsului autohton zoobior asupra metabolismului lipidic la prepelițe. În: Materialele Congresului VIII al fiziologilor din Republica Moldova cu participare internațională „*Fiziologia şi sănătatea*”. 14-15 noiembrie 2024, Chișinău. Chişinău Republica Moldova: Editura USM, 2024, pp. 296-304. ISBN 978-9975-62-815-0.
117. MACARI, V., ROTARI, L., MACARI, A., PUTIN, V., PAVLICENCO, N., MAŢENCU, D. Impactul produsului ZooBior administrat prepelițelor asupra sănătății și indicatorilor markeri ai stării clinice și hematologice. În: *Ştiinţa agricolă*. 2024, nr. 1, pp. 84-90. ISSN 1857-0003.
118. MAGGINI, S., PIERRE, A., CALDER, P.C. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. In. *Nutrients.* 2018, 10(10), p. 1531. doi: 10.3390/nu10101531. ISSN 2072-6643.
119. MAGRÌ, A., GERMANO, G., LORENZATO, A. et al.. High-Dose Vitamin C Enhances Cancer Immunotherapy. In: *Sci Transl Med*. 2020 12(532), p. eaay8707. doi: 10.1126/scitranslmed.aay8707. ISSN 1946-6234.
120. MAIJÓ, M., CLEMENTS, S.J., IVORY, K., NICOLETTI, C., CARDING, S.R. Nutrition, diet and immunosenescence. In: *Mech Ageing Dev.* 2014, 136-137, pp. 116-128. doi: 10.1016/j.mad.2013.12.003. ISSN 1872-6216.
121. MAKI, P.A., NEWBERNE, P.M. Dietary lipids and immune function. In*: Journal of nutrition*, 1992, №122, p. 610-614. ISSN 0022-3166.

122. MARKOVA, M., KOELMAN, L., HORNEMANN, S., et al. Effects of Plant and Animal High Protein Diets on Immune-Inflammatory Biomarkers: A 6-Week Intervention Trial. In: *Clin Nutr*, 2019, 39, pp. 862-869. ISSN 0261-5614.

123. MARSHAL, L.A., JOHNSTON, P.V. The influence of dietary essential fatty acids on rat immunocompetent cell prostaglandin synthesis and mitogen-induced histogenesis. In: *J. Nutr*. 1985, № 115, pp. 1572-1580. ISSN 1541-6100.

124. MARTÍ I LÍNDEZ, AA., REITH, W. Arginine-dependent immune responses. In: *Cell Mol Life Sci.* 2021, N 78(13), pp. 5303-5324. doi: 10.1007/s00018-021-03828-4. ISSN 1420-9071.

125. MAZZUCCA, C.B., CAPPELLANO, G, CHIOCCHETTI, A. Nutrition, Immunity and Aging: Current Scenario and Future Perspectives in Neurodegenerative Diseases. In: *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2024, 23(5), pp. 573-587. doi: 10.2174/1871527322666230502123255. ISSN 1996-3181.

126. McDaniel H. R., LaGanke C., Bloom L. et al. The Effect of a Polysaccharide-Based Multinutrient Dietary Supplementation Re et al. gimen on Infections and Immune Functioning in Multiple Sclerosis. In: *J Diet Suppl.* 2020, 17(2), pp. 184-199. doi: 10.1080/19390211.2018.1495675. ISSN 1939-022X.

127. MITITELU, M., LUPULIASA, D., NEACȘU, S.M., OLTEANU, G., BUSNATU, Ș.S., MIHAI, A., POPOVICI, V., MĂRU, N., BOROGHINĂ, S.C., MIHAI, S., et al. Polyunsaturated Fatty Acids and Human Health: A Key to Modern Nutritional Balance in Association with Polyphenolic Compounds from Food Sources. In: *Foods.* 2025, N 14, pp. 46. https://doi.org/10.3390/foods14010046. ISSN 2304-8158. ISSN 2304-8158.

128. MOLONY, R.D., MALAWISTA, A., MONTGOMERY, R.R. Reduced dynamic range of antiviral innate immune responses in aging. In: *Exp. Gerontol.* 2018, Vol. 107, pp. 130-135. ISSN 0531-5565.

129. MULDOON, M.F. et al. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. In: *Clin. Immunol. Immuolotathol*. 1997, vol. 84, №2, pp. 145-149. ISSN 0090-1229.

130. MURAKAMI, I., MATSUSHITA, M., IWASAKI, T. et al. Interleukin-1 loop model for pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. In: *Cell Commun Signal*. 2015, N 22, pp. 1-15. doi: 10.1186/s12964-015-0092-z. ISSN 1478-811X.

131. NAIRZ, M., WEISS, G. Iron in infection and immunity. In: *Mol Aspects Med*. 2020, 75, p. 100864. doi: 10.1016/j.mam.2020.100864. ISSN 0098-2997.

132. NASIRIAN, F., DADKHAH, M., MORADI-KOR, N., OBEIDAVI, Z. Effects of *Spirulina platensis* microalgae on antioxidant and anti-inflammatory factors in diabetic rats. In: *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018, N 11, pp. 375-380. doi: 10.2147/DMSO.S172104. ISSN 1178-7007.
133. Ni, D., Tan,. ,J, Reyes J., Senior, AM., et al. High Fat Low Carbohydrate Diet Is Linked to CNS Autoimmunity Protection. In: *Adv Sci (Weinh).* 2025, N 27, pp. 212-236. doi: 10.1002/advs.202412236. ISSN 2198-3844.
134. NI, S., YUAN, Y., KUANG, Y., LI, X. Iron Metabolism and Immune Regulation. In: *Front Immunol.* 2022, 13, p. 282. ISSN 1664-3224.
135. NIEMIRO, G.M., CHIARLITTI, N.A., KHAN, N.A., DE LISIO, M. A Carbohydrate Beverage Reduces Monocytes Expressing TLR4 in Children With Overweight or Obesity. In: *J Nutr.* 2019, 150, pp. 616-622. ISSN 1541-6100.
136. NIEMIRO, GM., CHIARLITTI, NA., KHAN, NA., DE LISIO, M. A. Carbohydrate Beverage Reduces Monocytes Expressing TLR4 in Children With Overweight or Obesity. In: *J Nutr.* 2019, N.150, p.616–622. ISSN 1541-6100.
137. NISHIMURA, S., MANABE, I., NAGASAKI, M., ETO, K. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. In: *Nat Med*. 2009, N 15(8), pp. 914-920. doi: 10.1038/nm.1964. ISSN 1546-170X.
138. NOBS, S.P., ZMORA, N., ELINAV, E. Nutrition Regulates Innate Immunity in Health and Disease. In: *Annu Rev Nutr*. 2020, 40, pp. 189-219. doi: 10.1146/annurev-nutr-120919-094440. ISSN 0199-9885.
139. OLINESCU, A. *Imunologie*. Bucureşti: Didactica şi Pedagogica, 1995. 506 p. ISBN 973-30-3066-X.
140. PABLO, M., PUERTOLLANO, M., DE CIENFUEGOS, E.A. Biogical and Clinical Significance of Lipids as Modulators of Immune System Functions. In: *Clin. Diagn. Lab. Immunol*. 2002, Vol. 9, № 5, pp. 945-950. ISSN 1098-6588.
141. PAGANELLI, R., SCALA, E., QUINTI, I., ANSOTEGUI, I.J. Humoral immunity in aging. In: *Aging (Milano).* 1994, 6(3), 143-150. doi: 10.1007/BF03324229. ISSN 0394-9532.
142. PEDERSEN, B et. al. Exercise and immune function: effect of ageing and nutrition. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999, Vol 58, pp. 733-742. ISSN 0029-6651.
143. PEDERSEN, B. et. al. Nutrition, exercise and immune system. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. 2001, Vol 60, pp. 389-397. ISSN 0029-6651.

144. PENG, L., et al. Amino acids and immune function. In: *Britih Jurnal of nutrition*, 2007, № 98, pp. 237-252. ISSN 1475-2662.
145. PERDAENS, O., PESCH, V. Molecular Mechanisms of Immunosenescene and Inflammaging: Relevance to the Immunopathogenesis and Treatment of Multiple Sclerosis. In: *Frontiers in Neurology*. 2021, N 12, pp. 811518. DOI: 10.3389/fneur.2021.811518. ISSN 1664-2295.
146. PETRUŠIĆ, M., STOJIĆ-VUKANIĆ, Z., PILIPOVIĆ, I., KOSEC, D., PRIJIĆ, I., LEPOSAVIĆ G. Thymic changes as a contributing factor in the increased susceptibility of old Albino Oxford rats to EAE development. In: *Exp Gerontol*. 2023, N 171, pp 112009. doi: 10.1016/j.exger.2022.112009. ISSN 0531-5565.
147. PISTOL Gh., MACARI V., PUTIN V., ROTARU A. Efectele suplimentării hranei găinilor tinere cu produsul ZooBioR asupra statusului clinico-hematologic. În: *Ştiinţa agricolă*. 2021, nr. 1, pp. 129-136. ISSN 1857-0003.
148. PTAK, W., SZCZEPANIK, M. Immunogerontologia--starzenie sie układu immunologicznego i jego przyczyny [Immunogerontology--aging of the immune system and its cause]. In: *Przegl Lek*. 1998, 55(7-8), pp. 397-399. ISSN 0033-2240.
149. PUCHKOVA, L.V., KISELEVA, I.V., POLISHCHUK, E.V. et al. The crossroads between host copper metabolism and influenza infection. In: *Int J Mol Sci*. 2021, 22, p. 5498. ISSN 1422-0067.
150. QI, T., SUN, M., ZHANG, C. et al. Ascorbic Acid Promotes Plasma Cell Differentiation Through Enhancing TET2/3-mediated DNA Demethylation. In: *Cell Rep.* 2020, 33(9), p. 108452. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108452. ISSN 2211-1247.
151. QUATRINI, L., RICCI, B., CIANCAGLINI, C., TUMINO, N., MORETTA, L. Regulation of the Immune System Development by Glucocorticoids and Sex Hormones. In: *Front Immunol.* 2021, 12, p. 672853. doi: 10.3389/fimmu.2021.672853. ISSN 1664-3224.
152. QUATRINI, L., UGOLINI, S. New Insights Into the Cell- and Tissue-Specificity of Glucocorticoid Actions. In: *Cell Mol Immunol.* 2020, 18(2), pp. 269-278. doi: 10.1038/ s41423-020-00526-2. ISSN 1672-7681.
153. QUATRINI, L., VIVIER, E., UGOLINI, S. Neuroendocrine Regulation of Innate Lymphoid Cells. In: *Immunological Rev.* 2018, 286(1), pp. 120-136. doi: 10.1111/imr.12707. ISSN 1600-065X.

154. QUIROS-ROLDAN, E., SOTTINI, A., NATALI, P.G., IMBERTI, L. The Impact of Immune System Aging on Infectious Diseases. In: *Microorganisms*. 2024, N 12, pp. 775. ISSN 2076-2607.

155. RADZIKOWSKA, U., RINALDI, A.O., SÖZENER, Z.Ç. et al. The Influence of Dietary Fatty Acids on Immune Responses. In: *Nutrients*. 2019, 11(12), p. 2990. doi: 10.3390/nu11122990. ISSN 2072-6643.

156. RAHA, S., MALLICK, R., BASAK, S., DUTTAROY, AK. Is copper beneficial for COVID-19 patients? In: *Med Hypotheses*. 2020, 142, p. 109814. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109814. ISSN 1532-2777.

157. RAKAB, A., MOTAWEA, KR., S ROZAN, S., ET AL. Association Between Diabetes and Immunoglobulin M Antibodies Against Endogenous Gonadotropin-Releasing Hormone in Serum: A Meta-Analysis. In: *Cureus*. 2022, N 14(11), pp. 314-315. doi: 10.7759/cureus.31415. PMID: 36523699. ISSN 2168-8184.

158. RANI, I., GOYAL, A., BHATNAGAR, M. et al. Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. In: *Nutr Res N Y N*. 2021, 92, pp.109-128. ISSN 0271-5317.

159. REGINALD, MCDANIEL H., LAGANKE, C., BLOOM, L., ET AL. The Effect of a Polysaccharide-Based Multinutrient Dietary Supplementation. In: *J Diet Suppl.* 2020, N 17, p.184–199. ISSN 1939-022X.

160. REHMAN, S., RAHIMI, N., DIMRI, M. Biochemistry, G Protein Coupled Receptors. In: *StatPearls*. 2023, PMID: 30085508. ISSN 9917089613406676.

161. RENATA, R.B.N., ARELY, G.R.A., GABRIELA, L.M.A., ESTHER, M.L.M. Immunomodulatory Role of Microelements in COVID-19 Outcome: a Relationship with Nutritional Status. In: *Biol Trace Elem Res*. 2023, 201(4), pp.1596-1614. ISSN 1559-0720.

162. RODRIGO-CARBÓ, C., MADINAVEITIA-NISARRE, L., PÉREZ-CALAHORRA, S., ET AL. Low-calorie, high-protein diets, regardless of protein source, improve glucose metabolism and cardiometabolic profiles in subjects with prediabetes or type 2 diabetes and overweight or obesity. In: *Diabetes Obes Metab.* 2025, N 27(1), pp.268-279. doi: 10.1111/dom.16013. ISSN 1463-1326.

163. RUBIO-PATINO, C., BOSSOWSKI, J,P., DE DONATIS, G,M. et al. Protein Diet Induces IRE1alpha-Dependent Anticancer Immunosurveillance. In: *Cell Metab*. 2018, 27, pp. 828-842. ISSN 1932-7420.

164. RUDD, P.M., ELLIOTT, T., CRESSWELL, P., WILSON, I.A., DWEK, R.A. Glycosylation and the immune system. In: *Science*. 2001, 291(5512), p. 2370-2376. doi: 10.1126/science.291.5512.2370. ISSN 1095-9203.
165. RUDIC, V. *BioR: Studii biomedicale și clinice*. Ch.:S.n. 2007. 376 p. ISBN 978-9975-9548-8-4.
166. SADEGHSOLTANI, F., MOHAMMADZADEH, I., SAFARI, M-M. et al. Zinc and respiratory viral infections: important trace element in anti-viral response and immune regulation. In: *Biol Trace Elem Res*. 2021, p. 1-16. ISSN 1559-0720.
167. SALGADO, M.T.S.F., SILVA, M.C.S., FRATELLI, C., BRAGA, A.R.C., LOPES, T.B.G., FERREIRA, E., DA SILVA I.L.D., PAIVA, L.S., VOTTO, A.P.S. Bioactive C-phycocyanin exerts immunomodulatory and antitumor activity in mice with induced melanoma. In: *Toxicol Appl Pharmacol*. 2024, 484, p. 116874. doi: 10.1016/j.taap.2024.116874. ISSN 1096-0333.
168. SANDERSON, I. Nutritional factors and immune functions of gut epithelium. In: *Proceedings of the nutrition society*. 2001, № 60, pp. 443-447. ISSN 0029-6651.
169. SATTLER, S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. In: *Adv Exp Med Biol*. 2017, 1003, pp. 3-14. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_1. ISSN 2214-8019.
170. SAUCILLO, D.C., GERRIETS, V.A., SHENG, J., RATHMELL, J.C., MACIVER, N.J. Leptin Metabolically Licenses T Cells for Activation To Link Nutrition and Immunity. In: *The Journal of Immunology*. 2014, Volume 192, Issue 1, pp. 136-144. ISSN 1550-6606.
171. SAVINO W. The thymus gland is a target in malnutrition. In: *Eur J Clin Nutr*. 2002, N 56 Suppl 3, pp. 46-49. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601485. ISSN 0261-5614.
172. SCHAIBLE, U.E., KAUFMANN, S.H. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. In: *PLoS Med.* 2007, Vol. 4, № 5, pp. 806-812. ISSN 1549-1676.
173. SCHWARZ, M., LOSSOW, K., SCHIRL, K. et al. Copper interferes with selenoprotein synthesis and activity. In: *Redox Biol.* 2020, 37, p. 101746. doi: 10.1016/j.redox.2020.101746. ISSN 2213-2317.
174. SENDA, S., CHENG, E., KAWANISHI, H. Aging-associated changes in murine intestinal immunoglobulin A and M secretions. In: *Scand J Immunol.* 1988, 27(2), pp. 157-164. doi: 10.1111/j.1365-3083.1988.tb02334.x. ISSN 0300-9475.
175. SEYIDOGLU, N., GALIP, N., BUDAK, F., UZABACI, E. The effects of Spirulina platensis (Arthrospira platensis) and Saccharomyces cerevisiae on the distribution and cytokine production of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes in rabbits. In: *Austral Journal of Veterinary Sciences.* 2021, N 49(3), pp. 185–190. ISSN 0719-8132.

176. SHAH AM, WANG Z, MA, J. Glutamine Metabolism and Its Role in Immunity, a Comprehensive Review. In: *Animals (Basel).* 2021, N 11(3) pp. 905. doi: 10.3390/ani11030905. ISSN 2076-2615.
177. SHIRAKAWA, K., SANO, M. T cell immunosenescence in aging, obesity, and cardiovascular disease. In: *Cells*. 2021, 10(9), p. 2435. doi: 10.3390/cells10092435. ISSN 2073-4409.
178. ŚNIEŻEWSKA, A., ANISIEWICZ, A., GDESZ-BIRULA, K., WIETRZYK, J., FILIP-PSURSKA, B. Age-Dependent Effect of Calcitriol on Mouse Regulatory T and B Lymphocytes. In: *Nutrients.* 2023, 16(1), p. 49. doi: 10.3390/nu16010049. ISSN 2072-6643.
179. SRICHOMCHEY, P., SUKPRASERT, S., KHULASITTIJINDA, N., VORAVUD, N., SAHAKITRUNGRUANG, C., LUMJIAKTASE, P. Vitamin D3 Supplementation Promotes Regulatory T-Cells to Maintain Immune Homeostasis After Surgery for Early Stages of Colorectal Cancer. In: *In Vivo*. 2023, N 37(1), pp. 286-293. doi: 10.21873/invivo.13078. ISSN 1791-7549.
180. STEPHENSEN, C.B., LIETZ, G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. In: *J Nutr.* 2021, N.126, p. 1663–1672. ISSN 1541-6100.
181. STULNIG, T.M., BERGER, M., RODEN, M., STINGL, H., RAEDERSTORFF, D., WALDHÄUSL, W. Elevated serum free fatty acid concentrations inhibit T lymphocyte signaling. In: *FASEB J.* 2000, 14(7), pp. 939-947. doi: 10.1096/fasebj.14.7.939. ISSN 1530-6860.
182. SUN, L., MIDDLETON, D.R., WANTUCH, P.L., OZDILEK, A., AVCI, F.Y. Carbohydrates as T-cell antigens with implications in health and disease. In: *Glycobiology.* 2016, 26(10), pp. 1029-1040. doi: 10.1093/glycob/cww062. ISSN 1460-2423.
183. TAYLOR, EW., RADDING, W. Understanding selenium and glutathione as antiviral factors in COVID-19: does the viral Mpro protease target host selenoproteins and glutathione synthesis? In: *Front Nutr.* 2020, N 7, pp. 143. doi: 10.3389/fnut.2020.00143. ISSN 2296-861X.
184. TOUGHAN, H., KHALIL, SR., EL-GHONEIMY, AA., AWAD, A., SEDDEK, AS. Effect of dietary supplementation with Spirulina platensis on Atrazine-induced oxidative stress-mediated hepatic damage and inflammation in the common carp (Cyprinus carpio L.). In: *Ecotoxicol Environ Saf.* 2018, N 149, pp. 135-142. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.11.018. ISSN 1090-2414.

185. TOURKOCHRISTOU, E., TRIANTOS C., MOUZAKI A. The Influence of Nutritional Factors on Immunological Outcomes. In: *Front Immunol.* 2021, N12, p. 1-17. ISSN 1090-2414. ISSN 1664-3224.

186. TRABER, MG. Vitamin E Regulatory Mechanisms. In: *Annu Rev Nutr.* 2007, N 27, pp. 347–362. ISSN 1545-4312. ISSN 1545-4312. ISSN 0199-9885.

187. TRAN VAN HOI, E., DE GLAS, N.A., PORTIELJE, J.E.A., VAN HEEMST, D., VAN DEN BOS, F., JOCHEMS, S.P., MOOIJAART, S.P. Biomarkers of the ageing immune system and their association with frailty - A systematic review. In: *Exp Gerontol*. 2023, 176, p. 112163. doi: 10.1016/j.exger.2023.112163. ISSN 0531-5565.

188. ULUTAS, M.S., AYDIN, E., CEBECI, A. High carbohydrate diet decreases microbial diversity and increases IL-1β levels in mice colon. In: *Food Sci Biotechnol.* 2024, N 33, pp. 2201–2211. https://doi.org/10.1007/s10068-024-01581-5. ISSN 2092-6456.

189. VAGHARI-TABARI, M., MOHAMMADZADEH, I., QUJEQ, D. et al. Vitamin D in respiratory viral infections: a key immune modulator? In: *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021, pp. 1-16. ISSN 1549-7852.

190. VALIATHAN, R., ASHMAN, M., ASTHANA, D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. In: *Scand J Immunol*. 2016, 83(4), pp. 255-266. doi: 10.1111/sji.12413. ISSN 0300-9475.

191. VANMETER, AR., EHRINGER, WD., STILLWELL,. W, BLUMENTHAL, EJ.,, JENSI, LJ. Aged lymphocyte proliferation following incorporation and retention of dietary omega-3 fatty acids. In: *Mech Ageing Dev*. 1994, N 75(2), pp. 95-114. doi: 10.1016/0047-6374(94)90079-5. ISSN 1872-6216.

192. VOLCHENKOV R, SPRATER F, VOGELSANG P, APPEL S. The 2011 Nobel Prize in physiology or medicine. In: *Scand J Immunol*. 2012 Jan;75(1):1-4. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02663.x. PMID: 22053831. ISSN 0300-9475.

193. WENSVEEN, F.M., SESTAN, M., WENSVEEN, T.T., POLIC, B. 'Beauty and the beast' in infection: How immune-endocrine interactions regulate systemic metabolism in the context of infection. In: *Eur J Immunol*. 2019, 49, pp. 982-995. doi: 10.1002/ eji.20184789. ISSN 1521-4141.

194. WESSELS, I., MAYWALD, M., RINK, L. Zinc as a gatekeeper of immune function. In: *Nutrients.* 2017, 9, p. 1286. ISSN 2072-6643.

195. WEYAND, C.M., GORONZY, J.J. Aging of the immune system. Mechanisms and therapeutic targets. In: *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016, Vol. 13, pp. 422-428. ISSN 2325-6621.

196. WHELAN, R. The Role of Amino Acids in the Immune System-a Special Focus on Broilers. [online] 2019 [citat: 16.02.2025]. Disponibil: https://en.engormix.com/poultry-industry/amino-acids-poultry-nutrition/the-role-amino-acids_a43647/)
197. WINTER, F.S., EMAKAM, F., KFUTWAH, A., HERMANN, J., AZABJI-KENFACK, M., KRAWINKEL, M.B. The effect of Arthrospira platensis capsules on CD4 T-cells and antioxidative capacity in a randomized pilot study of adult women infected with human immunodeficiency virus not under HAART in Yaoundé, Cameroon. In*: Nutrients*. 2014, 6(7), pp. 2973-2986. doi: 10.3390/nu6072973. ISSN 2072-6643.
198. WU, X., LIU, Z., LIU, Y., YANG, Y., SHI, F., CHEONG, KL., TENG, B. Immunostimulatory Effects of Polysaccharides from Spirulina platensis In Vivo and Vitro and Their Activation Mechanism on RAW246.7 Macrophages. In: *Mar Drugs*. 2020, N 18(11), pp. 538. doi: 10.3390/md18110538. ISSN 1660-3397.
199. XIONG, M., JING, H., ABDIAZIZ M., ET AL. A high-fat diet and regulatory T cells influence susceptibility to endotoxin-induced liver injury. In: *Hepatology*. 2007, N 46(5), p 1519-1529. DOI: 10.1002/hep.21823. ISSN 1527-3350.
200. XU, J., GONG, Y., SUN, Y. et al. Impact of selenium deficiency on inflammation, oxidative stress, and phagocytosis in mouse macrophages. In: *Biol Trace Elem Res*. 2020, 194(1), pp. 237-243. doi: 10.1007/s12011-019-01775-7. ISSN 1559-0720.
201. XU, W., WONG, G., HWANG, Y. Y., LARBI, A. The untwining of immunosenescence and aging. In: *Semin Immunopathol.* 2020, 42(5), pp. 559-572. doi:10.1007/s00281-020-00824-x. ISSN 1863-2300.
202. XU, Y., WANG, M., CHEN, D., JIANG, X., & XIONG, Z. Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. In: *Aging Clin Exp Res.* 2022, 34(5), pp. 971-987. doi: 10.1007/s40520-021-02022-7. ISSN 1720-8319.
203. YIN, M.J., XIONG, Y.Z., XU, X.J. et al. Tfh cell subset biomarkers and inflammatory markers are associated with frailty status and frailty subtypes in the community-dwelling older population: a cross-sectional study. In: *Aging (Albany NY).* 2020, 12(3), pp. 2952-2973. doi: 10.18632/aging.102789. ISSN 1945-4589.
204. YOUSSEF, I.M.I., SALEH, E.S.E., TAWFEEK, S.S., ABDEL-FADEEL, A.A.A., ABDEL-RAZIK, A.H., ABDEL-DAIM, A.S.A. Effect of Spirulina platensis on growth, hematological, biochemical, and immunological parameters of Nile tilapia (Oreochromis niloticus). In: *Trop Anim Health Prod.* 2023, 55(4), p. 275. doi: 10.1007/s11250-023-03690-5. ISSN 1573-7438.

205. YU, L., WAN, Q., LIU, Q. et al. IgG is an aging factor that drives adipose tissue fibrosis and metabolic decline. In: *Cell Metab.* 2024, 36(4), pp. 793-807.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2024.01.015. ISSN 1932-7420.

206. ZHANG, W.D., ZHANG, X.F., CHENG, C.C., JIA, S., LIU, L., WANG, W.H. Impact of aging on distribution of IgA+ and IgG+ cells in aggregated lymphoid nodules area in abomasum of Bactrian camels (Camelus bactrianus). In: *Exp Gerontol*. 2017, 100, pp. 36-44. doi: 10.1016/j.exger.2017.09.022. ISSN 0531-5565.

207. ZHAO, S., PERALTA, R.M., AVINA-OCHOA, N., DELGOFFE, G.M., KAECH, S.M. Metabolic regulation of T cells in the tumor microenvironment by nutrient availability and diet. In: *Semin Immunol*. 2021, 52, pp. 101485. doi: 10.1016/j.smim.2021.101485. ISSN 1044-5323.

208. ZHENG, S., YANG, J., HU, X. et al. Vitamin D attenuates lung injury via stimulating epithelial repair, reducing epithelial cell apoptosis and inhibits TGF-β induced epithelial to mesenchymal transition. In: *Biochem Pharmacol*. 2020, 177, p. 113955. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113955. ISSN 1873-2968.

209. ZHIBIN, HU., MINHUA SHAO, YIJIANG, CHEN., JIANNONG, ZHOU., et al. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene (IL1RN*2) is associated with a decreased risk of primary lung cancer. In: *Cancer Lett.* 2006, N 236(2), pp. 269-275. doi: 10.1016/j.canlet.2005.05.015. ISSN 1872-7980.

210. ZHOU, Y., ZHANG, H., YAO, Y., ZHANG, X., GUAN, Y., ZHENG, F. CD4+ T cell activation and inflammation in NASH-related fibrosis. In: *Front Immunol*. 2022, 13, p. 967410. doi: 10.3389/fimmu.2022.967410. ISSN 1664-3224.

În limba rusă

211. АЛЬТМАН, Э.Д., ЗУРОЧКА, А.В., ТЕПЛОВА, С.Н., ДАВЫДОВА, Е.В. АЛЬТМАН, Д.Ш. Характеристика клеточного иммунитета мукосаливарной зоны у лиц зрелого, пожилого и старческого возраста. В: *Медицинская иммунология*. 2011, Т.13, № 2-3, с. 167-174. ISSN 1563-0625.

212. АНИСИМОВ, В.М. *Молекулярные и физиологические механизмы старения.* Т. 2, СПб: Наука, 2008. 481 с. ISBN 978-5-02-026327-7.

213. **БУЛАТ, О**. Влияние рациона питания с высоким содержанием углеводов на гуморальный иммунитет. In: *Life sciences in the dialogue of generations: Connections between universities, academia and business community*: Proceedings of the National

Conference with International Participation, October 21-22, 2019. Chişinău, 2019, p. 99. ISBN 978-9975-108-83-6.

214. **БУЛАТ, О**. Влияние рациона питания с различным содержанием белков, углеводов и жиров на иммунный статус старых крыс. În: Materialele Congresului VII al fiziologilor din Republica Moldova *„Fiziologia şi sănătatea”.* Chişinău, 2012, pp. 193-198. ISBN 978-9975-62-323-0.

215. **БУЛАТ, О.** Влияние содержания белков, жиров и углеводов в рационе питания животных на гуморальный иммунитет в молодом и взрослом возрасте. В: *Научные труды IV Съезда физиологов СНГ*. Сочи-Дагомыс, Россия, 8-12 октября 2014, с. 233. ISBN 5942550179.

216. **БУЛАТ, О**. Динамика концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови в зависимости от возраста и рациона питания крыс. In: *Integrare prin cercetare şi inovare:* Rezumate ale comunicărilor Conferinţei ştiinţifice naţionale cu participare internaţională. Ştiinţe naturale, exacte şi inginereşti. 26-28 septembrie 2013, Chișinău. Chisinau: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2013, pp. 70-72. ISBN 978-9975-71-417-4.

217. **БУЛАТ, О**. Изменение показателей иммунного статуса старых крыс при рационах питания с различным содержанием белков, жиров и углеводов и введении иммуномодулятора. In: *Integrare prin cercetare şi inovare:* Rezumate ale comunicărilor Conferinţei ştiinţifice naţionale cu participare internaţională. Ştiinţe ale naturii. Ştiinţe exacte. 10-11 noiembrie 2014, Chișinău. Chisinau: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2014, pp. 56-58. ISBN 978-9975-71-571-3.

218. **БУЛАТ, О**. Иммунная система в период возрастной диминуации функций органов и систем организма. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2015, nr. 1(325), pp. 64-69. ISSN 1857-064X.

219. **БУЛАТ, О**. Иммуномодуляторный эффект рационов питания с пеимущественным содержанием протеинов. În: Materialele Congresului VIII al fiiologilor din Republica Moldova cu participare internațională „*Fiziologia şi sănătatea*”. 14-15 noiembrie 2024, Chișinău. Chişinău Republica Moldova: Editura USM, 2024, pp. 145-153. ISBN 978-9975-62-815-0.

220. **БУЛАТ, О.**, БЕРЕЗОВСКАЯ, Е., ТРОСИНЕНКО, А. Влияние питательных веществ на иммунный статус. In: *Integrare prin cercetare şi inovare:* Rezumate ale comunicărilor Conferinţei ştiinţifice naţionale cu participare internaţională. Ştiinţe ale naturii şi exacte. 10-

11 noiembrie 2015, Chișinău. Chisinau: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2015, p. 83-85. ISBN 978-9975-71-705-2.

221. **БУЛАТ, О.,** ТРОСИНЕНКО, А., ГРИЦАЕНКО, С. Роль питания и его основных компонентов в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. În: Culegerea de lucrări științifice ale Conferinței științifice naționale consacrate jubileului de 90 de ani din ziua nașterii acad. Boris Melnic. Chișinău: CEP USM, 2018, p. 31-34. ISBN 978-9975-71-971-1.

222. БУРМАКИНА, В.В., ГАНКОВСКАЯ, Л.В., НАСАЕВА, Е.Д., ХАСАНОВА, Е.М., ГРЕЧЕНКО, В.В., СТРАЖЕСКО, И.Д., ГОРОДИЩЕНСКАЯ, С.В. Связь инфламмасомного комплекса и цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-10 с патологическим фенотипом старения у долгожителей. В: *Иммунология*. 2023, 44 (6), pp. 754-763. doi: 10.33029/1816-2134-2023-44-6-754-763. ISSN 1563-0625.

223. ВОЛОГЖАНИН, Д.А., КАЛИНИНА, Н.М., КНЯЗЕВ, П.С. Иммунитет и питание. В: *Иммунология*. 2005, Т. 6, с. 3-25. ISSN 1563-0625.

224. ГИНДА, С., РУДИК, В., ПОПА, М., БРУМАРЬ, А., КИРИЯК, Т., КИРОШКА, В. Сравнительное исследование влияния препаратов BioR и BioRZn на функциональную активность Т-лимфоцитов. В: *Научные труды к конференции, посвященной 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М.М.Авербаха* (под ред. академика РАМН В.И.Литвинова). М.: МНПЦБТ, 2010. 73-77.

225. ДОЦЕНКО, Э.А. и др. Холестерин и ЛПНП как эндогенные иммуномодуляторы. В: *Иммунология и аллергология*. 2001, №3, с. 28-35. ISSN 1562-3637.

226. ЗАПАДНЮК, И.П. и др. *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте.* Киев: Вища школа, 1983. 383 с.

227. ЗЕНКОВ, Н. К., МЕНЬЩИКОВА, Е. Б., ШКУРУПИЙ, В. А. Старение и воспаление В: *Успехи современной биологии*. 2010, N 1, с. 20-37. ISSN 0042-1324.

228. ЗМУШКО, Е.И., БЕЛОЗЕРОВ, Е.С., МИТИН, Ю.А. *Клиническая иммунология*. Санкт-Петербург: Питер, 2001. 576 с. ISBN 5-272-00161-3.

229. ЗУПАНЕЦ, И.А. и др. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования. Харьков: Золотые страницы, 2005. 200 с. ISBN 966-8494-76-8.

230. КОЛЛИНЗ, У.П. Новые методы иммуноанализа. Москва: Мир, 1991. 280 с. ISBN 5-03-001170-6.

231. КОРОТЯЕВ, А.И., БАБИЧЕВ, С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. 767 с. ISBN 978-5-299-00425-0.

232. ЛЕФКОВИТС, И., ПЕРНИС, Б. Методы исследований в иммунологии. Т 3, Москва: Мир, 1988. 530 с.

233. МАКИНОДАНА, Т., ЮНИСА, Э. М. Иммунология и старение. Мир, 1980. 280 с.

234. МАРТЫНОВА, Е. А., МОРОЗОВ, И. А. Питание и иммунитет роль питания в поддержании функциональной активности иммунной системы и развитии полноценного иммунного ответа. В: *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Прил.* № 14, 2001, Т.11, № 4, с. 28-38. ISSN 2658-6673.

235. МЕДВЕДЕВ, В.В. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2006. 360 с. ISBN. 5-8232-0184-2.

236. МИХЕЕВ, Р.К., АНДРЕЕВА, Е.Н., ГРИГОРЯН, О.Р., ШЕРЕМЕТЬЕВА, Е.В., АБСАТАРОВА, Ю.С., ОДАРЧЕНКО, А.С., ОПЛЕТАЕВА, О.Н. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы). В: *Проблемы Эндокринологии*. 2023, 69(5), с. 45-54. ISSN 2308-1430.

237. МОНЦЕВИЧЮТЕ-ЭРИНГЕНЕ, Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе. В: *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 1964, № 4, с. 71-78. ISSN: 0031-2991.

238. ПАЛЬЦЕВ, М.А., КВЕТНОЙ, И.М., ПОЛЯКОВА, В.О., КВЕТНАЯ, Т.В., ТРОФИМОВ А.В. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения. В: *Успехи геронтологии*. 2009, Т. 22, № 1, с. 24-36. ISSN 1561-9125.

239. ПАРАХОНСКИЙ, А.П. Влияние липидов на иммунитет. В: Проблемы теории и практики современной науки. В: *Материалы IV Международной научно-практической конференции: сборник научных трудов. Научно-образовательное учреждение «Вектор науки», научный редактор: С.В. Галачиева*. 2015, № 6, с. 28-34. ISBN 978-5-95356-695-7.

240. ПАРАХОНСКИЙ, А.П. Роль иммунных механизмов в старение. В: *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011 (a), № 6, с. 74. ISSN 1996-3955.

241. ПАРАХОНСКИЙ, А.П. Старение иммунной системы. В: *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011 (b), № 6, с. 73-74. ISSN 1996-3955.

242. ПЕТРОВ, И. М., ГАГИНА, Т. А., ТРОШИНА, И. А., МЕДВЕДЕВА, И. В. Современные особенности питания и иммунная система. В: *БМЖ.* 2006. № 6, с. 10-14. ISSN 1756-1833.

243. ПРОЩАЕВ, К.И., ИЛЬНИЦКИЙ, А.Н., КОНОВАЛОВ, С.С. *Избранные лекции по гериатрии*. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. 778 с. ISBN 978-5-93878-568-7.

244. СЕРГЕЕВА, Е.В. Состояние иммунитета у лиц пожилого возраста. В: *Вопросы экологической иммунологии*. 2010, с. 55-58. ISSN 0028-1263.

245. СЕРЕБРЕННИКОВА, С. Н., СЕМИНСКИЙ, И. Ж., СЕМЕНОВ, Н. В., ГУЗОВСКАЯ, Е. В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. В: *Байкальский медицинский журнал*. (2012, N 115 (8), с. 5-7. ISSN 2949-0715.

246. ТОЛМАЧЕВА, А. В., ТОЛМАЧЕВА, М. В., ПОПУГАЙЛО А. В. Роль медиаторов воспаления в процессе старения организма. В: *Тенденции развития науки и образования*. 2022, N 87(1), с. 155-158. ISSN 2312–9409.

247. ТОПОЛЯНСКАЯ, С. В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях. В: *Клиницист*. 2020, N 14, с. 3–4. ISSN 2412-8775.

248. ТРОШИНА, Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма. В: *Проблемы Эндокринологии*. 2021, N 67(2), с. 4-9. doi:10.14341/probl12744. ISSN 2308-1430.

249. ТРОШИНА, И.А. и др. Гормонально-иммунологический статус и особенности питания у лиц с ожирением. В: *Бюллетень сибирской медицины*. 2007, № 1, с. 97-104. ISSN 1682-0363.

250. ФРОЛЬКС, В.В. *Старение и увеличение продолжительности жизни*. Ленинград: Наука, 1988. 239 с.

251. ФУРДУЙ, Ф.И. и др. Предпосылки и основные положения санокреатологической теории питания человека. II. Постулаты санокреатологической теории питания. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2011, № 1(313), pp. 4-14. ISSN 1857-064X.

252. ФУРДУЙ, Ф.И. и др. Причины преждевременной общебиологической деградации человека, пути ее предупреждения и решения проблемы здоровья с позиции санокреатологии. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţi*i. 2011, № 2 (314), pp. 4-15. ISSN 1857-064X.

253. ФУРДУЙ, Ф.И. Санокреатология – новая отрасль биомедицины, призванная приостановить биологическую деградацию человека. В: *Стресс, адаптация, функциональные нарушения и санокреатология*. Кишинэу: Cartea Moldovei, 1999, с. 36-43. ISBN 9975-60-040-9.

254. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ВУДУ, Л.Ф. Предпосылки и основные положения санокреатологической теории питания человека. III. Санокреатологическая теория питания человека. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2011, № 2 (314), с. 15-19. ISSN 1857-064X.

255. ХАВИНСОН, В.Х. и др. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения. В: *Успехи геронтологии*. 2012, Т. 25, № 1, с. 11-22. ISSN 1561-9125.

256. ХАВИНСОН, В.Х., АНИСИМОВ, В.Н. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения. В: *Успехи геронтологии*. 2009, Т. 22. № 1, с. 11-23. ISSN 1561-9125.

257. ЧАПЛИНСКАЯ, Е.В., БУТВИЛОВСКИЙ, В.Э. *Старение: теории и генетические аспекты: учеб-метод. пособие*. Минск: БГМУ, 2014. 74 с. ISBN 978-985-567-064-4.

258. ШАВЛОВСКАЯ, О.А., ЗОЛОТОВСКАЯ, И.А, ПРОКОФЬЕВА, Ю.С. Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфат. В: *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020, N 12 (5), с. 111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-11. ISSN 2310-1342.

259. ЯКУШИН, С.С. ПЕРЕГУДОВА, Н.Н., НАТАЛЬСКАЯ, Н.Ю., КОСЯКОВ, А.В. *Гериатрия: учебное пособие для обучающихся по специальности*. ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Рязань: ОТСиОП, 2023. 205 с. ISBN 978-5-8423-0260-4.

ANEXE

Anexa 1.

Tabelul A1.1. Modificarea masei (g) corpului la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare fără BioR și în asociere cu BioR

Ziua cântăririi	Raţie standard		Raţie preponderent bogată în proteine		Raţie preponderent bogată în glucide		Raţie preponderent bogată în lipide	
	Fara BioR	**Cu BioR**	**Fara BioR**	**Cu BioR**	**Fara BioR**	**Cu BioR**	**Fara BioR**	**Cu BioR**
1	84,8±23,0	152,8±25,2	98,0±30,6	154,2±24,0	98,7±32,9	154,3±25,0	81,5±11,5	153,3±24,5
5	108,0±23,4	176,7±26,8	121,5±31,5	169,5±23,5	114,7±33,8	174,2±27,7	96,0±14,9	165,5±25,3
10	132,2±24,2	186,8±26,4	137,0±30,4	177,5±22,8	131,7±36,1	187,8±28,3	115,7±17,6	179,0±26,1
15	146,5±25,3	206,5±27,6	148,0±29,5	184,3±24,6	147,3±35,3	191,0±27,7	132,0±19,6	191,5±27,8
20	163,0±25,1	213,5±28,8	166,7±30,3	192,0±24,5	166,0±34,9	194,3±23,1	149,0±21,4	198,0±29,7
25	182,2±25,3	228,2±32,6	179,2±32,4	196,8±25,4	180,8±34,0	204,0±21,1	166,2±21,5	211,7±30,3
30	**192,8±24,1***	**233,5±31,8****	**181,7±30,7***	**202,0±26,2***	**193,8±34,0***	**225,8±9,6****	**185,5±24,2****	**223,0±33,0****

Notă: diferența statistică dintre masa inițială și la finele experimentului * – $p<0,05$; ** – $p<0,005$.

Tabelul A1.2. Modificarea statutului imun la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare fără BioR și în asociere cu BioR

Indicatorii imuni	Raţie standard		Raţie preponderent bogată în proteine		Raţie preponderent bogată în glucide		Raţie preponderent bogată în lipide	
	Fara BioR	**Cu BioR**	**Fara BioR**	**Cu BioR**	**Fara BioR**	**Cu BioR**	**Fara BioR**	**Cu BioR**
IL-10 (pg/ml)	15,1±1,7	10,8±1,9	17,4±1,7	19,5±2,6	18,4±1,4	20,0±5,1	15,9±3,0	14,4±3,4
IL-1 (pg/ml)	449,9±79,5	493,8±76,9	**376,5±63,2***	346,2±90,9	**210,1±37,4***	337,3±65,6	301,1±98,6	362,7±117,6
IL-6 (pg/ml)	10,2±2,5	11,6±0,4	6,9 ±2,6	6,8±1,8	11,4±4,8	7,5±2,0	9,7±3,2	11,4±3,0
IgA (mg/ml)	1,8±0,4	1,0±0,1	1,2±0,2	1,0±0,1	1,3±0,1	1,2±0,2	1,4±0,4	1,4±0,2
IgM (mg/ml)	0,7±0,2	0,6±0,1	0,7±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,4±0,1	0,6±0,1	0,6±0,2
IgG (mg/ml)	1,7±0,3	1,2±0,3	2,4±0,5	1,2±0,5	2,1±0,2	1,5±0,2	2,1±0,8	**2,5±0,3 Ω**
T-totale (%)	20,0±3,26	25,75±5,9	18,2±4,8	26,5±5,2	**6,6±4,3***	29,3±4,4	**6,0±3,7****	19,8±2,4
T-active (%)	11,6±3,7	14,5±5,1	10,6±2,7	12,7±3,0	3,0±2,0	13,6±6,0	**1,6±0,7***	9,8±1,6
T-citotoxice(%)	9,6±4,2	16,0±3,3	9,2±3,7	12,2±5,2	2,0±1,7	8,3±2,5	2,2±0,6	13,2±2,9
T-helper(%)	17,0±4,2	19,5±3,9	16,8±3,8	24,5±5,2	6,0±4,0	26,7±1,94	**4,4±1,4***	18,6±2,81
T-supresor (%)	3,2±0,8	6,2±2,7	2,0±1,0	2,2±1,3	**0,6±0,4***	3,3±2,1	1,6±0,9	1,6±1,2

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR * – ($p<0,05$); ** – ($p<0,005$)

2) diferența statistică dintre grupa martor BioR+RS și celelalte rații cu BioR $^{\Omega}$ – ($p<0,05$).

Anexa 2.

Tabelul A2.1. Modificarea masei (g) corpului la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără BioR și în asociere cu BioR

Ziua cântăririi	Raţie standard		Raţie preponderent bogată în proteine		Raţie preponderent bogată în glucide		Raţie preponderent bogată în lipide	
	Fara BioR	**Cu BioR**	**Fara BioR**	**Cu BioR**	**Fara BioR**	**Cu BioR**	**Fara BioR**	**Cu BioR**
1	242,2±9,4	226,7±13,8	249,8±18,9	236,7±10,8	242,4±12,6	237,0±11,0	248,0±16,8	238,3±11,0
5	269,4±7,3	242,7±14,4	258,2±22,7	247,2±15,2	274,6±12,8	243,0±16,8	271,0±20,0	260,8±12,6
10	272,2±5,4	234,3±15,1	251,0±21,3	240,5±16,3	257,0±13,0	236,5±16,9	278,6±25,0	272,8±13,5
15	273,6±9,1	234,3±17,3	251,0±22,3	237,3±14,6	247,0±19,9	239,5±15,4	279,6±26,5	280,5±13,9
20	275,2±8,6	237,8±10,7	252,6±23,3	233,2±18,6	248,8±19,4	234,3±16,8	284,6±28,0	273,0±13,1
25	275,8±9,2	229,2±18,1	253,6±24,5	213,0±26,7	250,5±17,7	239,2±16,3	289,4±25,4	284,2±16,0
30	**292,2±9,3****	226,6±13,6	267,2±23,7	243,6±3,5	**250,0±16,3 Ω**	240,0±15,7	282,0±24,3	**285,0±18,5*Ω**

Notă: diferența statistică a masei inițiale si finale la animalele din aceeași grupă * – ($p<0,05$); ** – ($p<0,005$);

diferența statistică a masei corpului la animalele din grupele experimentale cu grupa martor Ω – ($p<0,05$).

Tabelul A2.2. Modificarea statutului imun la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără BioR și în asociere cu BioR

Indicatorii imuni	Raţie standard		Raţie preponderent bogată în proteine		Raţie preponderent bogată în glucide		Raţie preponderent bogată în lipide	
	Fara BioR	Cu BioR	Fara BioR	Cu BioR	Fara BioR	Cu BioR	Fara BioR	Cu BioR
IL-10 (pg/ml)	7,4±1,1	**2,8±0,4****	8,7±1,9	**7,1±1,7** $^{\Omega}$	7,1±0,9	5,7±1,8	9,1±1,6	**8,5±0,9** $^{\Omega\Omega\Omega}$
IL-1 (pg/ml)	252,1±59,4	**100,2±11,3***	218,6±34,2	**238,7±25,4**$^{\Omega}$	179±31,8	**177,0±11,0**$^{\Omega\Omega\Omega}$	168,9±24,3	142,9±17,5
IL-6 (pg/ml)	10,2±3,1	3,2±1,0	11,8±4,0	3,9±0,5	15,2±1,0	10,3±4,5	10,8±1,4	**7,8±1,0** $^{\Omega\Omega}$
IgA (mg/ml)	1,4±0,4	1,3±0,02	1,3±0,3	1,1±0,2	0,8±0,03	1,6±0,2	1,1±0,2	1,2±0,3
IgM (mg/ml)	0,3±0,1	0,3±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	**0,8±0,1****	0,4±0,1	**0,9±0,1****	0,5±0,1
IgG (mg/ml)	2,5±0,5	3,0±0,3	3,4±1,6	3,7±0,6	**7,5±0,6*****	**4,5±0,3** $^{\Omega\Omega}$	**7,6±1,4***	4,2±1,2
T-totale (%)	12,5±1,7	15,0±7,8	22,6±1,7	24,5±5,0	23,0±8,1	18,4±3,2	**29,2±1,6*****	17,8±5,3
T-active (%)	11,4±5,1	10,0±2,7	5,6±1,8	5,0±1,4	7,0±2,3	3,4±1,0	7,0±1,0	3,8±1,1
T-citotoxice (%)	5,5±2,3	8,4±1,45	3,8±1,4	6,0±1,4	4,0±1,7	**2,8±0,8** $^{\Omega\Omega}$	5,2±1,9	**2,5±1,0** $^{\Omega\Omega}$
T-helper (%)	9,8±1,4	10,2±1,7	18,2±5,3	17,7±4,8	15,0±6,9	15,8±2,9	**23,4±2,5****	12,6±3,9
T-supresor (%)	2,8±1,0	7,0±2,76	4,4±1,45	6,7±1,9	6,0±2,3	2,6±0,9	5,8±0,9	5,1±1,1

Notă: 1) diferența statistică dintre grupa martor RS și celelalte rații fără BioR * – ($p<0,05$); ** – ($p<0,005$); *** – ($p<0,005$)

2) diferența statistică dintre grupa martor BioR+RS și celelalte rații cu BioR $^{\Omega}$ – ($p<0,05$); $^{\Omega\Omega}$ – ($p<0,005$); $^{\Omega\Omega\Omega}$ – ($p<0,005$)

Anexa 3.

Tabelul A3.1. Modificarea masei (g) corpului la șobolanii maturi întreținuți cu diferite rații alimentare fără BioR

Ziua cântăririi	Raţie standard		Raţie preponderent bogată în proteine		Raţie preponderent bogată în glucide		Raţie preponderent bogată în lipide	
	Maturi	Senili	Maturi	Senili	Maturi	Senili	Maturi	Senili
1	84,8±23,0	**242,2±9,4*** **	98,0±30,6	**249,8±18,9** **	98,7±32,9	**242,4±12,6** **	81,5±11,5	**248,0±16,8*** **
30	192,8±24,1	**292,2±9,3*** **	181,7±30,7	**267,2±23,7***	193,8±34,0	**250,0±16,3***	185,5±24,2	**282,0±24,3** **

Notă: diferența statistică a masei dintre animalele mature și senile * – ($p<0,05$); ** – ($p<0,005$); *** – ($p<0,001$).

Tabelul A3.2. Modificarea masei (g) corpului la șobolanii senili întreținuți cu diferite rații alimentare în asociere cu BioR

Ziua cântăririi	Raţie standard		Raţie preponderent bogată în proteine		Raţie preponderent bogată în glucide		Raţie preponderent bogată în lipide	
	Maturi	Senili	Maturi	Senili	Maturi	Senili	Maturi	Senili
1	152,8±25,2	**226,7±13,8** **	154,2±24,0	**236,7±10,8** **	154,3±25,0	**237,0±11,0*** **	153,3±24,5	**238,3±11,0*** **
30	233,5±31,8	226,6±13,6	202,0±26,2	**243,6±3,5***	225,8±9,6	240,0±15,7	223,0±33,0	**285,0±18,5***

Notă: diferența statistică a masei dintre animalele mature și senile * – ($p<0,05$); ** – ($p<0,005$); *** – ($p<0,001$).

Tabel A3.3. Modificarea statutului imun la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare fără BioR

Indicatorii imuni	Raţie standard		Raţie preponderent bogată în proteine		Raţie preponderent bogată în glucide		Raţie preponderent bogată în lipide	
	Maturi	Senili	Maturi	Senili	Maturi	Senili	Maturi	Senili
IL-10 (pg/ml)	15,1±1,7	7,4±1,1**	17,4±1,7	8,7±1,9*	18,4±1,4	7,1±0,9***	15,9±3,0	9,1±1,6*
IL-1 (pg/ml)	449,9±79,5	252,1±59,4	376,5±63,2	218,6±34,2*	210,1±37,4	179±31,8	301,1±98,6	168,9±24,3
IL-6 (pg/ml)	10,2±2,5	10,2±3,1	6,9 ±2,6	11,8±4,0	11,4±4,8	15,2±1,0	9,7±3,2	10,8±1,4
IgA (mg/ml)	1,8±0,4	1,4±0,4	1,2±0,2	1,3±0,3	1,3±0,1	0,8±0,03***	1,4±0,4	1,1±0,2
IgM (mg/ml)	0,7±0,2	0,3±0,1*	0,7±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1	0,8±0,1	0,6±0,1	0,9±0,1
IgG (mg/ml)	1,7±0,3	2,5±0,5	2,4±0,5	3,4±1,6	2,1±0,2	7,5±0,6***	2,1±0,8	7,6±1,4***
T-totale (%)	20,0±3,26	12,5±1,7	18,2±4,8	22,6±1,7	6,6±4,3	23,0±8,1	6,0±3,7	29,2±1,6***
T-active (%)	11,6±3,7	11,4±5,1	10,6±2,7	5,6±1,8	3,0±2,0	7,0±2,3	1,6±0,7	7,0±1,0***
T-citotoxice(%)	9,6±4,2	5,5±2,3	9,2±3,7	3,8±1,4	2,0±1,7	4,0±1,7	2,2±0,6	5,2±1,9
T-helper(%)	17,0±4,2	9,8±1,4	16,8±3,8	18,2±5,3	6,0±4,0	15,0±6,9	4,4±1,4	23,4±2,5***
T-supresor (%)	3,2±0,8	2,8±1,0	2,0±1,0	4,4±1,45	0,6±0,4	6,0±2,3	1,6±0,9	5,8±0,9**

Notă: diferența statistică a indicilor imuni dintre animalele mature și senile din aceeași grupă * – ($p<0,05$); ** – ($p<0,005$); *** – ($p<0,001$).

Tabelul A3.4. Modificarea statutului imun la șobolanii maturi și senili întreținuți cu diferite rații alimentare cu BioR

Indicatorii imuni	Raţie standard		Raţie preponderent bogată în proteine		Raţie preponderent bogată în glucide		Raţie preponderent bogată în lipide	
	Maturi	Senili	Maturi	Senili	Maturi	Senili	Maturi	Senili
IL-10 (pg/ml)	10,8±1,9	2,8±0,4**	19,5±2,6	7,1±1,7 *	20,0±5,1	5,7±1,8*	14,4±3,4	8,5±0,9
IL-1 (pg/ml)	493,8±76,9	100,2±11,3***	346,2±90,9	238,7±25,4	337,3±65,6	177,0±11,0	362,7±117,6	142,9±17,5
IL-6 (pg/ml)	11,6±0,4	3,2±1,0*	6,8±1,8	3,9±0,5	7,5±2,0	10,3±4,5	11,4±3,0	7,8±1,0
IgA (mg/ml)	1,0±0,1	1,3±0,02*	1,0±0,1	1,1±0,2	1,2±0,2	1,6±0,2	1,4±0,2	1,2±0,3
IgM (mg/ml)	0,6±0,1	0,3±0,1*	0,6±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,6±0,2	0,5±0,1
IgG (mg/ml)	1,2±0,3	3,0±0,3***	1,2±0,5	3,7±0,6*	1,5±0,2	4,5±0,3 ***	2,5±0,3	4,2±1,2
T-totale (%)	25,7±5,9	15,0±7,8	26,5±5,2	24,5±5,0	29,3±4,4	18,4±3,2	19,8±2,4	17,8±5,3
T-active (%)	14,5±5,1	10,0±2,7	12,7±3,0	5,0±1,4*	13,6±6,0	3,4±1,0	9,8±1,6	3,8±1,1*
T-citotoxice (%)	16,0±3,3	8,4±1,45	12,2±5,2	6,0±1,4	8,3±2,5	2,8±0,8	13,2±2,9	2,5±1,0 **
T-helper (%)	19,5±3,9	10,2±1,7	24,5±5,2	17,7±4,8	26,7±1,94	15,8±2,9*	18,6±2,81	12,6±3,9
T-supresor (%)	6,2±2,7	7,0±2,76	2,2±1,3	6,7±1,9	3,3±2,1	2,6±0,9	1,6±1,2	5,1±1,1

Notă: diferența statistică a indicilor imuni dintre animalele mature și senile din aceeași grupă * – ($p<0,05$); ** – ($p<0,005$); *** – ($p<0,001$).

Anexa 4. Certificate de participare la seminare, şcoli, training-uri



National Commission of the Republic of Moldova for UNESCO

Moldovan Research and Development Association

CERTIFICATE NR. 000164

This certifies that

BULAT Olga

has participated in the seminar
"Perspectives and Opportunities for Youth
in Informational Technologies in Moldova"
March 20, 2007

General Secretary of NCRM UNESCO
Prof. Constantin Rusnac

Executive Director of MRDA
Dr. Lidia Romanciuc

Chisinau, March 20, 2007



Summer School on Nano-Bioengineering 2011

CERTIFICATE

This is to confirm that Mr./Ms. ***Bulat Olga***

attended the Summer School in the volume of 36 academic hours and successfully passed the graduate tests on Nano-Bioengineering, within the course organized in the frame of the FP7 MOLD-ERA project „Preparation for Moldova's integration into the European Research Area and into the Community R&D Framework Programmes on the basis of scientific excellence" (Grant agreement no 266515).

Project Director
Ion Tighineanu
Corr. Member of ASM, Prof. univ. dr.hab.

Director of the School
Victor Şontea
Prof. univ. dr.

CERTIFICATE

UNIVERSITY UnAȘM UNIVERSITATEA ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI

UNIVERSITATEA ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI

CERTIFICAT DE PARTICIPARE

BULAT OLGA

a participat la **Training-ul „TEHNICI DE CERCETARE ÎN BIOLOGIE MOLECULARĂ”**

desfășurat în cadrul laboratorului Genomică, Centrul universitar Biologie Moleculară, în perioada 2-3 iulie 2015

Training-ul a fost cuantificat cu 5 credite

Rector,
acad., prof. univ. **Maria DUCA**

Anexa 5. Diplome



GUVERNUL REPUBLICII MOLDOVA

MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII

DIPLOMĂ

DE ONOARE

SE DECERNEAZĂ

Doamnei BULAT Olga

cercetător științific,
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie,
în semn de înaltă recunoștință și apreciere a
activității prodigioase, contribuție substanțială
la dezvoltarea științei şi cu ocazia
„Zilei Internaționale a Femeilor și Fetelor din domeniul
Științei”.

Ministru MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA IDNO 1006601000107 **Lilia POGOLȘA**

2021

Declaraţia privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări şi realizări ştiinţifice. Conştientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecinţele în conformitate cu legislaţia în vigoare.

Bulat Olga

Semnătura _____

Data 30.05.2025

CURRICULUM VITAE AL CANDIDATULUI



Nume, prenume: BULAT Olga
Data, locul naşterii: 09.07.1982, r. Camenca, s. Hrușca.
Cetăţenia: Republica Moldova.

Studii: ***1997-2001***– Diplomă, specializarea felcer. Colegiul de Medicină din orașul Tiraspol.

2001-2006 – Diplomă de studii superioare specializarea biolog, profesor de biologie, Universitatea de Stat din Transnistria „T. G. Șevcenco”, Tiraspol.

2009-2012 – Studii prin doctorat la specialitatea 165.01 Fiziologia omului și animalelor la Universitatea Academiei de Științe a Moldovei.

Stagii de perfecţionare:

- Școala de vară „Nano-Bioengineering”, proiectul PC7 MOLD-ERA, 3-7 iulie 2011.
- Training-ul „Tehnici de cercetare în biologia moleculară”, Universitatea Academiei de Științe a Moldovei, 2-3 iulie 2015.
- Seminar „Perspectives and Opportunites for Youth in Informational Technologies in Moldova”, UNESCO, 20 martie 2007.

Domeniile de interes ştiinţific: fiziologie umană, sanocreatologie, imunologie.

Participări în proiecte ştiinţifice naționale și internaționale:

2024-2027 - 011001 „Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedeelor și măsurilor de menținere a ei”, conducător de proiect: dr.hab., conf.univ. Balan Ion.

2020-2023 - 20.80009.7007.25 „Metode și procedee de menținere și conservre a biodiversității în funcție de integrarea gametogenezei și variabilitatea alimentară”, conducător de proiect: dr.hab., conf.univ. Balan Ion.

2020-2021 – 0.70086.11/COV „Consecințele stresului psihoemoțional în condițiile pandemiei COVID-19 și măsurile de atenuare a lor” (SPECOVID-19)”, conducător de proiect: dr., conf.cerc. Ciochină Valentina.

2020-2021 – „Consolidarea capacităților de cercetare internațională a factorilor determinanți în comportamentul și activitatea lucrătorilor medicali”, conducător de proiect: Ciobanu E.

2015-2019 – 15.817.04.01F „Sănătatea psihică, exteriorizarea ei, teste și tehnologii de estimare, dezvoltarea sistemului de clasificare a acesteia”, conducător de proiect: acad. Furdui Teodor.

2011-2014 – „Elaborarea bazei ştiinţifice a sănătăţii psihice şi identificarea nivelelor de expresie a ei.”, conducător de proiect: acad. Furdui Teodor.

Participări la manifestări ştiinţifice (naţionale şi internaţionale):

2015, 2017-2024 – Conferința științifică națională cu participare internațională „*Integrare prin cercetare şi inovare*”, Chișinău.

2016-2021 – The XV International Interdisciplinary Congress „*Neuroscience for Medicine and Psychology*”, Sudak, Crimea, Federația Rusă.

2015 – The Xth International Congress of the Scientific Association of Geneticists and Breeders of the Republic of Moldova.

2016 – The International Conference dedicated to the 70th anniversary of foundation of first research institutes of the ASM and the 55th anniversary of the inauguration of the Academy of Sciences of Moldova. Life sciences in the dialogue of generations: „*Connections between Universities, Academia and Business Community*", Chisinau.

2017 – Международная научно-практичесая конференция «*Современные достижения науки и пути инновационного восхождения экономики региона, страны*». «Прогресс», Комрат.

2018 – Conferința științifică națională consacrată „*Jubileului de 90 ani din ziua naşterii academicianului Boris Melnic*", Chişinău.

2019 – Conferința cu genericul „*Științele vieții în dialogul generațiilor: Conexiuni dintre mediul academic, universitar și de afaceri*", Chișinău.

2020 – Școala de vară de Gastroenterologie și Hepatologie, ediția 2020 – dedicată profesorului universitar Vlada-Tatiana Dumbravă, Chișinău, USMF.

2021 – Conferința științifică internațională „*Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății durabile de mâine*".

2021 – Conferința International Women's Day with activities in the field of science, Chisinau.

2022 – The International Conference „*Agriculture for Life, Life for Agriculture*", București, România.

2012, 2024 – Congresul VII și VIII al fiziologilor din Republica Moldova cu participare internațională „*Fiziologia și sănătatea*".

2024 – Forumul cercetătorilor „*Împreună mai puternici în spațiul european al cercetării*" a întrunit 180 de cercetători din Republica Moldova și România, Chisinau.

Lucrări ştiinţifice publicate: 58, dintre care 15 la tema tezei:

Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, Categoria B – 2;
Articole în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională – 2;
Articole în lucrările conferințelor științifice naționale – 1;
Teze în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare) – 1;
Articole în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova) – 2;
Teze în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională – 6;
Teze în lucrările conferințelor științifice naționale – 1.

Premii, menţiuni, , distincţii, titluri onorifice, etc.

Diploma de onoare în semn de înaltă recunoștință și apreciere a activității prodigioasă și contribuția substanțială la dezvoltarea științei, decernată de MECC, a. 2021

Cunoaşterea limbilor:

Română (maternă), rusă (fluent), franceza (mediu).

Date de contact: Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Republica Moldova, Chişinău, str. Academiei 1, MD 2028, tel.: 069697108, e-mail: bulatolga@mail.ru