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

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

BACIU ANATOLIE

PROGRAM DE NEUROPROTECȚIE ȘI NEUROREABILITARE BAZAT PE ACȚIUNEA MULTIMODALĂ COMBINATĂ A FACTORILOR DE MEDIU, ACTIVITATE ZILNICĂ INDIVIDUALĂ ȘI ALIMENTAȚIE ECOLOGICĂ

165.01 – FIZIOLOGIA OMULUI ȘI ANIMALELOR

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe biologice

CHIȘINĂU, 2024

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

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

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

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

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

Rezumatul a fost expediat la *19 noiembrie 2024*.

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

V. Cobeț

© BACIU Anatolie, 2024

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII……..... 4
CONȚINUTUL TEZEI……..……... 6
1. JUSTIFICAREA NECESITĂȚII URGENTE DE A DEZVOLTA UN PROGRAM DE NEUROPROTECȚIE ȘI NEUROREABILITARE PENTRU A MENȚINE RESURSELE UMANE (ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL TEZEI)……..……..... 6
2. MATERIALE ŞI METODE……..……... 9
2.1 Selectarea loturilor de animale experimentale de laborator și a indivizilor corespunzători ocupației, proiectarea experimentelor și a modelelor ocupaționale..... 9
2.2 Metodologia neurochirurgicală pentru implantarea electrozilor cronici de polisomnografie bazată pe tehnica stereotaxică la animale..... 10
2.3 Metode de evaluare a activității reflexe psihomotorii, somatosenzoriale și somatomotorii în modul de activitate zilnică..... 13
2.4. Metodologia de evaluare a acțiunii neuromodulatoare a sistemelor neurotrasmițătoare monoaminergice cerebrale, utilizând cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC)..... 13
2.5. Evaluarea biosintezei proteice în neuroni și sateliți neurogliali pe baza analizei histochimice a cantității de acizi nucleici în compartimentele celulare..... 14
2.6. Evaluarea descompunerii monoaminelor prin activitățile enzimatice ale monoaminoxidazei A și monoaminoxidazei B și scindării proteinelor prin activitatea proteolitică a catepsinei D..... 14
2.7. Aplicarea metodelor biochimice pentru studierea metabolismului glucidic și lipidic în antrenamentul aerobic și anaerobic..... 14
2.8. Aplicarea legilor statisticii variației pentru a determina validitatea diferenței dintre loturile studiate..... 14
3. PROGRAM DE NEUROPROTECȚIE ŞI NEUROREABILITARE, REZULTATELE TESTĂRII ACESTUIA ÎN MODELE EXPERIMENTALE ŞI ÎN MODELUL "PERSOANĂ-MEDIU-OCUPAȚIE-PERFORMANȚĂ"..... 15
3.1. Testările Pasului 1 din programul de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe un schimb funcțional suficient de gaze în organism..... 15
3.2. Testările Pasului 2 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care asigură extinderea limitelor neuroplasticității prin optimizarea activității zilnice și a dietei..... 20
3.3. Testările Pasului 3 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, ce vizează extinderea limitelor neuroplasticității prin echilibrarea ritmurilor circadiene..... 21
3.4. Testările Pasului 4 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, caracterizat prin includerea adaptogenilor derivați din plante în alimentația zilnică……. 24
3.5. Elaborare conceptuală a Pasului 5 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe includerea în alimentația zilnică a produselor agricole ecologice …… 27
3.6. Testările Pasului 6 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, inclusiv echilibrarea și integrarea senzorio-motorie..... 28
3.7. Elaborare conceptuală a Pasului 7 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe aplicarea realizărilor ingineriei biomedicale..... 32
3.8. Elaborare conceptuală și testările Pasului 8 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care necesită introducerea bioinspirației și biofilizării tehnologiilor de proiectare a mediului..... 34
CONCLUZII GENERALE ŞI RECOMANDĂRI……..……..... 38
BIBLIOGRAFIE (selectivă)……..... 39
LISTA PUBLICAȚILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI……..……..... 41
ADNOTARE (în română, engleză şi rusă)…..……..... 48

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

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

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

Obiectivele cercetării:

- aplicarea metodelor performante de laborator pentru studiul aplicativ şi demonstrarea mecanismelor de bază ale acţiunii neuroprotectoare, neurorecuperative ale combinării multimodale a factorilor de mediu, de activitate intensificată şi o alimentaţie optimizată;
- determinarea acţiunii neuromodulatoare şi neuroprotectoare a sistemelor monoaminergice ale creierului declanşată de către combinarea hipoxiei/hipercapnie prin aplicarea cromatografiei de lichide de înaltă performanţă (*High Performance Liquid Chromatography*, *HPLC*) şi detecţie electrochimică;
- examinarea neuromodulării monoaminergice a modificărilor neuroplasticităţii prin intermediul măsurării cantităţii acizilor nucleici în compartimentele subcelulare ale neuronilor şi neurogliocitelor sateliţi în centrele de coordonare a procesării senzoriale şi generării semnalelor din mediu, caracteristice acțiunii de modulare și coordonare a sistemelor monoaminergice centrale în decursul integrării senzorio-motorii a percepţiei proprioceptive;
- testarea efectului modulator și coordonator al sistemelor monoaminergice în condiţiile desincronizării bioritmicităţii interne circadiene somn-veghe cu *zeitgeber*-urile din mediu;
- cautarea criteriilor pentru evaluarea proceselor de neurodegenerare prin măsurarea activității enzimatice monoamoxidazice și proteolitice a catepsinei D în formațiuni cerebrale ale cazurilor de suprasolicitare fizică şi psihoemoţională pe parcursul activităţii individuale zilnice;
- depistarea manifestărilor proceselor de neurodegenerare în rezultatul deprivării totale de somn şi deprivării selective de somnul cu mişcăre rapidă a ochilor (somnului REM, *Rapid eye*

movement sleep, REM sleep) prin evaluarea degradării neurotransmiţătorilor catecolaminergici şi a raportului activităţilor anabolice şi catabolice proteice;

- estimarea prevalenţei remodelării neuroplastice (neuroprotectoare) şi/sau a modificărilor neurodegenerative în funcţia de dozare a eforturilor senzorio-motorii pe parcursul activităţii de muncă (serviciu) sau antrenamente aerobice şi anaerobice; aprobarea acţiunii combinării factorilor fizici ai mediului ambiant (hipoxie, hipotermie) cu efortul aerob, anaerob de forţă şi alimentaţia optimizată asupra plasticităţii aparatului neuro-muscular şi echilibrului metabolic;
- elaborarea Programului conceptual şi strategic de organizare a comunităţilor ecologice şi centrelor de ameliorare a sănătăţii prin neuroprotecţie, neuroreabilitare şi prevenire a bolilor neurodegenerative cu aplicarea alimentaţiei ecologice.

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

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

Sumarul capitolelor tezei:

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

Stadiul actual al problemei formării, dezvoltării, conservării și reabilitării funcționalității și adaptabilității suficiente a formațiunilor de reglare neuronală, a sistemelor senzoriale, a aparatului neuromuscular în funcție de impactul multimodal al factorilor de mediu, particularitățile activității zilnice, modul de muncă și de recreere, somnul și starea de veghe, echilibrul metabolismului energetic și plastic este demonstrat suficient. Fiecare dintre cele 8 subcapitole acoperă o problemă specifică, dar în același timp complexă, reflectată în algoritmul programului de neuroprotecție și neuroreabilitare elaborat. Importanța principală este acordată problemei schimbului adecvat de gaze în organism în interacțiunea sa strânsă cu sistemul circulator, în special circulația cerebrală, în funcție de condițiile specifice ale activității profesionale asociate cu dificultăți de aprovizionare cu oxigen și prevenirea hipercamoniazei. Restul subcapitolelor reflectă într-o succesiune logică chintesența fundamentală a problemelor de echilibrare a metabolismului energetic și plastic, semnificația adaptativă funcțională a antrenamentului aerob și anaerob, productivitatea și calitatea somnului recuperator, fazele acestuia pentru recreerea somatică și cognitiv-emoțională. O atenție deosebită este acordată

semnificației integrării senzorio-motorii, stimulării reflexelor somatosenzoriale și tendințelor moderne în dezvoltarea proiectării și construcției zonelor rurale și urbane.

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

Capitolul 3. „PROGRAM DE NEUROPROTECŢIE ŞI NEUROREABILITARE, REZULTATELE TESTĂRII ACESTUIA ÎN MODELE EXPERIMENTALE ŞI ÎN MODELUL "PERSOANĂ-MEDIU-OCUPAŢIE-PERFORMANŢĂ""

Este un algoritm construit conceptual și strategic într-un program de acțiuni intenționate, în care fiecare dintre cei 8 Pași propuși este supus unor teste experimentale și de laborator pentru a argumenta convingător și a evidenţia mecanismele complexe implicate. Testate suficient de profund, în special Etapa privind schimburile de gaze, ciclul somn-veghe, adaptabilitatea sistemelor de *fitness* aerobic, calitățile de forță bazate pe remodelarea accentuată a țesuturilor corpului (nervos, muscular scheletic, muscular cardiac, pereții vaselor sanguine) cît și vascularizarea, integrarea senzorio-motorie și stimularea proprioceptivă somatosenzorială, care stau la baza formării competențelor profesionale și, în cele din urmă, nevoia de justificare evolutivă și fiziologică a proiectării și construcției mediilor rurale și urbanizate, dezvoltarea conceptelor și tehnologiilor "*Mediului terapic*", în special în centrele terapeutice și de recuperare.

Compartimentul **CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE**

prezintă ipotezele de bază și cele derivate din constatări, care acoperă un complex multifactorial sistemic printr-o varietate de modelări experimentale și teste de laborator, a căror aplicare dovedește necesitatea implicării inginereşti de urgenţă a tehnologiilor de măsurare de înaltă precizie, compatibile fiziologic, care să permită observații în timp real. Constatările reflectă diversitatea răspunsurilor moleculare, celulare și tisulare la expuneri specifice de mediu şi în experiment cât și la modele de activitate zilnică în combinație cu alimentația. Recomandările practice vizează nevoia urgentă de punere în aplicare, în special în mediile educaționale, terapeutice, de reabilitare și recreere, precum și în siguranța ocupaţională.

BIBLIOGRAFIA include cele 497 de surse citate în teză.

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

CONŢINUTUL TEZEI

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

Metodele avansate de cercetare ale NASA oferă dovezi convingătoare ale unei creșteri anuale a concentrației de CO_2, CO și alte gaze toxice în atmosferă, în combinație cu o scădere a gradului de oxigenare atmosferic, a oceanelor și apelor interioare freatice. Combinarea deficienței de oxigen cu un exces de dioxid de carbon se dovedește a fi un factor perturbator puternic, potențial în stare să inducă adaptare, distres, patologie și deces [12]. Adaptarea la hipoxie duce la creșterea saturației de oxigen în timpul perioadei de repaus prin facilitarea funcției, inclusiv şi graţie inducerii sintezei neuroglobinei (*NGB*) în formaţiunile cerebrale [7]. *NGB* și citoglobina (*Cygb*), care joacă roluri diferite în menținerea viabilității creierului în condiții hipoxice sau postischemice. Atât inducerea biosintezei *NGB* şi *Cygb*, cât și efectul lor neuroprotector oferă o toleranță pronunțată la expunerea hipoxiei naturale ecologice [2, 8, 18]. Reinducerea rapidă a biosintezei factorului neurotrofic derivat din creier (*BDNF*) prin antrenament aerobic secundar sugerează, că antrenamentul primar asigură formarea memoriei neuroplastice inițiată prin inducerea prealabilă a exprimării *BDNF* [27]. Proteina de legare a elementului de răspuns cAMP (*CREB*) este importantă pentru orientarea în spațiu, învățarea spațială de succes și, probabil, joacă un rol anumit în procesul de asigurare a rezistenței neuronilor la condițiile unui posibil accident vascular cerebral (AVC). Antrenamentul aerobic şi de forță (anaerobic) prin acțiunea neurotrofică a *BDNF* stimulează instalarea proceselor neuroregenerative, inclusiv formarea de noi neuroni (neurogeneza).

Programele de stat existente indică soluţia, determinând importanța alimentaţiei și combinarea acesteia cu antrenamente în activitatea zilnică. La scară globală funcționează Programul Alimentar Mondial, care prevede asigurarea obligatorie a unei alimentații echilibrate și adecvate populației de diferite vârste [1]. Refuzul unei politici țintite de „*Alimentaţie sănătoasă*” duce la consecințe negative grave pentru starea socio-economică din țară, a capacității de muncă și protecţie [11, 20, 35]. Există mai multe ipoteze cu privire la funcţia de recreere şi reparaţie a somnului. Perioadele de somn sunt necesare pentru inducerea și întreținerea mecanismelor ce asigură plasticitatea neuronală a centrilor de control ai sistemului nervos [6]. Rolul somnului în favorizarea neuroplasticității poate avea mai multe fațete și include procesele de declanșare și menținere a exprimării genelor factorilor semnificativi funcțional, precum și reactivarea ansamblurilor neuronale în timpul somnului post-antrenament [16, 28, 36]. Cursul ceasului biologic intern depinde strict de semnalele de periodicitate din mediul extern. Astfel de semnale sunt numite „*zeitgeberi*” (din germană „*zeitgeber*” – „*oferirea timpului*”) [29]. Regimul zilnic de iluminare, factorii sociali, aportul alimentar, alternanța muncii și recreerea joacă rolul *zeitgeber*-urilor [5, 21, 38]. Reacțiile comportamentale și fiziologice ale organismului animal din modele experimentale sunt similare cu cele observate la lucrătorii și angajații în ture de noapte şi în condiţii de mediu nefavorabile [30]. Femeile cu diferite ocupații, care lucrează în ture nocturne au un risc potențial de cancer de sân [4, 10, 14]. O creștere semnificativă a riscului de carcinogeneză a țesutului mamar este observată în rândul asistentelor medicale, ce îndeplinesc atribuţii de serviciu în timpul nopții și de gărzi *non-stop* [31, 32]. Expunerea la iluminatul artificial în timp de noapte este considerată oficial un potențial cancerigen profesional pe baza scăderii nivelurilor de melatonină, atunci când acestea ar trebui să atingă maximul [34]. Tulburări de bioritm circadian somn-veghe și, în special, modificările nocive ale structurii și calității somnului contribuie la apariţia AVC-ului, infarctului miocardic, sindromului metabolic și oncogenezei [9, 25].

Supraantrenarea (suprasolicitarea) induce o reducere a limitelor de adaptabilitate și protecție datorită apariţiei oboselii. Consecințele oboselii centrale permit utilizarea, de exemplu, a electroencefalografiei (EEG) și a analizei spectrale ulterioare acesteia prin analiza așa-numitelor potențiale DC (undele *omega*). Monitorizarea (*screening*-ul) repetată periodic face posibilă urmărirea evoluției proceselor adaptative declanșate de antrenamentul aplicat, pentru a corecta programul individual de adaptare [3]. Oamenii, care își îndeplinesc serviciul militar, sunt adesea expuși factorilor de mediu extremi și sunt forțați să se adapteze la aceștia. De exemplu, stresul termic, care apare la îndeplinirea sarcinilor profesionale în condiții de temperatură extremă și de umiditate ambientală, este o problemă acută constantă pentru personalul militar [26]. Utilizarea preparatelor adaptogene din plante medicinale favorizează creșterea productivităţii muncii și a capacităţii de supraviețuire în condiții extremale de mediu. Acțiunea adaptogenă are ca scop nu blocarea răspunsului la stresare, ci atenuarea acestuia pentru a preveni epuizarea aparatului secretor endocrin. Adaptogenii au un efect protector asupra mecanismelor de biosinteză a testosteronului, facilitând adaptarea la condiții stresogene. A fost depistat efectul adaptogen al componentei active a salidrozidei (2 (hidroxifenil) etil beta-D-glucopiranozid) din extractul de *Rhodiola rosea* („*rădăcina de aur*”). Acest ingredient activ este cunoscut a fi un agent protector al eritrocitelor împotriva stresului oxidativ. *Rhodiola rosea* este cunoscută pentru proprietățile sale de a inhiba creșterea și dezvoltarea celulelor canceroase. Activitatea funcțională a glandei tiroide și producția de triiodotironină, tetraiodotironină sunt induse atunci când se utilizează un extract din corpul vegetal Ashwagandha (*Withania somnifera*). Extractul induce modificări favorabile în activitatea contractilă a mușchilor inimii și normalizarea nivelului de colesterol, precum și menținerea fertilității și activității reproductive, a hematopoiezei și stării funcționale a sistemului imunitar, reducând inițierea convulsivă și manifestarea clinică convulsiilor.

Într-un cadru ocupaţional industrial şi agrar lucrătorii sunt expuși unui risc crescut de neurodegenerare şi cancerogeneză, deoarece mediul uneori este poluat cu o varietate largă de substanțe chimice, inclusiv pesticide, materii prime, solvenți toxici și purtători inerți. Pesticidele au fost depistate în toate probele din râurile mari cu influențe mixte în utilizarea terenurilor agricole și urbane și în proporţie dev99 la sută în probele din râurile intravilane [33]. Efectele expunerii la pesticidele din mediu asupra unei game de afecțiuni neuropsihice şi maladii neurodegenerative cum sunt bolile Alzheimer (AD) şi Parkinson (PD) [24]. Dezvoltarea tehnologiei de neuromodulație oferă un efect din ce în ce mai direcționat asupra centrilor nervoși și în livrarea agenților farmaceutici către structurile țintă [23]. Descoperirea acestor mecanisme se bazează pe studii fundamentale ale neuroplasticității și neurodegenerării neuronilor DA-ergici și este de necesitate urgentă pentru prevenirea, tratamentul și reabilitarea în cazul PD. Complexul hipocampal este una dintre formațiunile extrem de sensibile ale creierului, care răspunde la factorii de mediu, activitatea individuală cotidiană și alimentaţie [1, 6]. Strategiile axate pe consolidarea potențialului resurselor umane creează bazele pentru inovarea economică și creșterea Capitalului Uman, care este crucială pentru ascensiunea economiei naționale. Există o relație strânsă între condițiile mediului ambiant la locul de muncă, Performanța Economică şi Dezvoltarea Durabilă. Dacă pierderea procentuală a „orelor de lucru productive” reduce PIB-ul anual în toate țările, atunci ele vor fi sumar substanțiale [13, 17]. Prin urmare, este nevoie urgentă de surse tehnice de diagnosticare a celor mai precoce manifestări ale tulburărilor funcționale induse de procesele degenerative. Problema acută semnificativă din punct de vedere social și economic a păstrării și creșterii capacității de muncă a cetățenilor, creșterea productivității muncii și asigurarea competitivității produsului finit poate fi rezolvată uneori recurgându-se la metode nepopulare. Bioinspirația poate modela toate activitățile de producere umană într-o formă amiabilă și armonioasă cu mediul. Formarea noilor Sisteme Biologice deschide posibilități absolut noi în dezvoltarea programelor de corectare, optimizare și adaptare a activităților zilnice umane în funcție de condițiile de mediu în schimbare. Orice formă de

comportament al unui individ social este puternic influențată de mediul creat în timpul vieții cotidiene: în familie, școală, într-un colectiv sau grup de muncă, sau într-un loc public. Tehnologiile de urbanism ale prezentului și viitorului sunt caracterizate prin dorința creatorilor de armonizare cu mediul ambiant [22]. În țările Scandinave planificarea "*Orașelor zero*" construite prin analogie cu producția de zero deșeuri, este relevantă [37]. Reţeaua de "*Orașe inteligente*" ("*Smart City*") sunt următoarele etape ale obiectivelor importante care ne vor revoluționa înțelegerea modului de interacțiune cu mediul și gadgeturile modernizate.

Aşadar, proiectarea și construcția mediilor rurale și urbanizate sunt rareori evolutive și bazate pe fiziologie, deși există o direcție de dezvoltare a arhitecturii "curative" și "senzoriale". Proiectarea și construirea spațiului de locuit al populației umane în prezent și în viitor ar trebui să se bazeze pe principiul menținerii viabilității și regenerării atât a ecosistemelor și elementelor lor constitutive, cât şi a factorului populaţional.

2. MATERIALE ŞI METODE

2.1 Selectarea loturilor de animale experimentale de laborator şi de indivizi corespunzător ocupației, proiectarea experimentelor și a modelelor ocupaționale

În modele experimentale aplicate au fost folosite animale mature de laborator (șobolani) crescute în condiții de vivariu cu o alimentaţie standard şi acces liber la apă și lumină naturală. Primul model aplicat este „*Hipoxia hipobarică intermitentă",* în care animalele de laborator din lotul experimental (n=5) au fost adaptate prealabil la mediul ambiant într-o cameră hipobară. Presiunea atmosferică redusă în interiorul camerei era corespunzătoare unei altitudini de 2500 şi 3000 m (moderată) şi 5000 m (severă), i.e a mediului hipobaric timp de 30 de zile cu o expunere zilnică de 5 ore. Urcarea la altitudine s-a realizat în etape cu opriri de 5-10-15 minute la altitudini de 1000; 2000; 3000; 4000 m echivalent cu presiunea atmosferică de: 0,89; 0,78; 0,69; 0,61 (atm), corespunzător. Timpul de expunere la o altitudine maximă a fost mărit treptat în primele 15 zile (de la 5 minute la 5 ore). Următorul model experimental „*Accidente cu aparatul de respirat*" a simulat respirația prin masca rostrală cu robinet deschis şi închis. Acest model reprezintă şi simularea modelului „*Apnea obstructivă în somn*". Pentru simularea experimentală a impactului combinării efectelor factorilor mediului ambiant hipoxiei/hipercapniei asupra organismului a fost elaborat şi aplicat modelul "*Mediul umed hyperbaric*". S-a efectuat o analiză comparată între grupuri de neadaptați și preadaptați la mediul de "*Hipoxie hipobarică intermitentă*" înainte de începerea experimentului principal cu aplicare modelului "*Mediu umed hyperbaric*". Într-un alt grup, animalele au urmat un curs de adaptare conform modelului "*Antrenament aerobic prealabil*". Programul de antrenament aerobic a fost implementat prin înot zilnic timp de 40 de zile, cu o expunere de la 300 la 1200 de secunde (t_{apei}=18-20ºC). Modelul experimental "*Adaptare la antrenament aerobic*" cu durata de 35 de zile la studenții sportivi voluntari (bărbați, 19-22 de ani, n=10) a fost aplicat datorită colaborării cu Facultatea de Cultură Fizică și Sport. Programul a inclus monitorizarea obligatorie a saturației cu oxigen a sângelui (SpO_2), consumului maxim (VO_2max/kg) indirect, a concentraţiei de glucoză, a lipidogramei şi a concentraţiei de uree în sânge. Programul de adaptare s-a bazat pe antrenament aerobic cu intensitatea (75-80% din VO_2max), frecvența (3-5 ședințe/săptămână) și durata ședințelor (30-90 min). A fost aplicat şi modelul "*Antrenament de forţă (anaerobic)*" cu dieta obișnuită (n=5) şi dietă bogată în proteine combinată cu consumul unui preparat de origine vegetală şi acțiune adaptogenă (n=5). Testele antropometrice au inclus măsurarea circumferinței abdominale (*AC*), toracice (*TC*) și calcularea raportului dintre circumferința abdominală și cea toracală (*AC/TC*). Determinarea compoziției corporale, în special a procentului de țesut adipos şi muscular, a fost realizată manual prin caliperometrie cu ajutorul unui dispozitiv de măsurare – caliper electronic digital (*KEC-100-1-I-D TVES*). Combinarea unei diete bogate în proteine cu un adaptogen natural a fost aplicată prin consumul de fructe de Goji măcinate peroral (V=200 ml) (fructe de Cătină suspendată, *Lycium Barbarum,* producător *"Qingdao Sunfine Co., LTD, China"*) la o

doză de 21g per masă corporală medie de 70kg, i.e. 300mg/kg de masă corporală zilnic timp de 40 zile. Ca parte a proiectului a fost elaborat şi brevetat un nou "*Supliment alimentar biologic activ*" (*SABA*) cu acțiune antioxidantă și adaptogenă. Efectele SABA au fost testate într-un experiment pe model animal. SABA în cantitate de 50mg (166,7mg/kg) era administrat *per os* în amestec cu hrană (3-4g) cu 40 min anterior administrării soluției hidroetanolice (10%, V=1 ml). Pentru studierea influenţei SABA asupra duratei somnului forțat survenit s-a administrat soluție de Diphenhydramine (1%, agent stresor de natură chimică).

Modelarea experimentală a activității zilnice la animale de laborator s-a realizat cu aplicarea modelului „*Munca în ture*", bazat pe activitatea forțată într-o cușcă rotativă. Următorul model experimental a promovat un „*Mediu îmbogățit*" („*Environmental Enrichment", EE*) la animale de laborator (şobolani, *Rattus norvegicus*) şi la animale sălbatice mamifere maritime (ursul de mare, *Callorhinus ursinus*), oferind animalelor mai mult spațiu înconjurător. Pentru a aplica modelul „*Mediu îmbogăţit*" pentru animalele sălbatice, camera în care a fost adăpostit animalul a fost umplută cu apă de mare (t_{apei} = 15-17°C), astfel încât navigarea în apă a fost posibilă timp de 72 de ore cu un program de hrănire (dimineața orele 7:30-8:00 și seara orele 18:30-19:00). În mod important, s-a asigurat hidroizolarea strictă și integritatea a dispozitivului de înregistrare poligrafică (*recoder*-lui). Modelul de "*Mediu îmbogățit*" în combinație cu "*Adaptare la antrenamentul aerobic*" a fost aplicat și la indivizi voluntari. Studiu a fost realizat anonim pe un contingent de persoane practic sănătoase (studenţii Facultăţii Cultura fizică şi Sport) (n=15) în vârstă între 19 și 22 de ani în timpul taberei de vară de pe coasta Nistrului, grupul persoanelor examinate practica regulat diverse activități fizice locomotorii (mers pe jos, alergare, jocuri în aer liber) cu o frecvență de 3 până la 5 ori pe săptămână și o durată de aproximativ 90 de minute. Efortul locomotor a inclus exerciții de intensitate moderată și mare. Pentru a testa limitările activității locomotorii efectuate, subiecții au fost supuși unei sarcini de intensitate mare și volum crescut. Astfel, am testat modelul de proiectare a comunității „*Râu-Lac*" pentru efectul său de formare a acţiunii favorabile a factorilor de mediu forestier şi acvatic și condiţiilor de siguranță pentru participanţi. Sarcina locomotorie a inclus exerciții de intensitate moderată și mare. Pentru a testa limitarea activității locomotorii efectuate, subiecții au fost supuși unei intensități mari (VO_2max>70%) și a unei sarcini crescute. Pulsoximetria reprezintă (măsurarea SpO_2) o metodă relativ simplă și ușor de implementat tehnic pentru indicarea funcției sistemului de schimb de gaze în organism. O evaluare obiectivă a stării funcționale a sistemului de schimb de gaze în corpul uman a fost efectuată, de asemenea, folosind testele funcționale ale lui Stange și Genchi, pe baza testării capacității aerobe a corpului în timpul reținerii respirației (apnee). La toți indivizii au fost efectuate teste pentru evaluare calitativă și cantitativă a expresiei emoțiilor atunci când sunt virtual "scufundați" într-un mediu condiționat de siguranță și sănătate, precum și în mediu amenințător al siguranţei. O astfel de testare s-a bazat pe monitorizarea video sau *screening*-ul reacțiilor psihomotorii ale mușchilor mimici ai indivizilor în timpul percepției senzoriale vizuale și sonore. Sistemul de codificare a mișcărilor faciale (*Facial Action Coding System, FACS*) este o metodologie care permite să clasificăm, să evaluăm reacțiile psihomotorii mimice ale unei persoane cu modificări ale stării sale emoționale [3]. Fiecare reacție psihomotorie mimică este definită ca o unitate motorie (UM) și un descriptor motor (DM). În arsenalul FACS există o listă a principalelor UM și DM, în care fiecare primește propriul cod: AU 16, AU 22 etc (*Action Unit, AU*).

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

În modelul nostru experimental, am utilizat animale de laborator (șobolani) mature din punct de vedere sexual, crescute într-un vivariu cu o dietă standard, cu acces liber la apă și lumină naturală. De o importanță excepțională au fost studiile în care am aplicat un model experimental pe mamifere sălbatice cu o adaptare unică determinată evolutiv la activitatea de

viață în medii acvatice, utilizând sistematic reținerea respirației (apnee) și observarea senzorială în timpul somnului pe fondul unui somn uniemisferic cu unde lente (somnului Delta sau somnului nonREM). Înainte de începerea experimentului, toate animalele au fost supuse unei intervenții chirurgicale folosind o tehnică stereotaxică sub anestezie generală prin inspirație de amestec de oxigen și izofluran (3-4 %) şi injecție intraperitoneală de ketamina la doza de 2-4 mg/kg. Intervenția neurochirurgicală a fost efectuată pentru a pregăti animalele de laborator (șobolani) şi animalele de tip sălbatic (*Callorhinus ursinus* și *Tursiops truncatus*) pentru înregistrările electrofiziologice combinate cu monitorizare video a activităţii zilnice în mediu ambiant specific. Animalele de tip sălbatic (*wild type, WT*) au fost ținute în condiții strict standardizate ale delfinariumului, sub supravegherea atentă a medicilor veterinari cu experiență şi acreditare (n=3). În cadrul cooperării cu Institutul de probleme de Ecologie și Evoluție „A.N. Severtsov" al Academiei Ruse de Științe (Moscova) a fost realizată participarea în proiectul pentru studierea particularităţilor de somn ale mamiferelor marine la Stația Biologică Maritimă Utriş (Novorossiisk). Director de proiect a fost profesorul universitar, Dr. Jerome M. Siegel, iar conducătorul unităţii ştiinţifice Dr. Oleg I. Lyamin (Universitatea din California Los Angeles, UCLA, Departamentul Psihiatrie, Institutul Semel Neuroştiinţe şi Comportament Uman) şi Dr. Lev M. Mukhametov. Această echipă de oameni de știință din 1971-1972 a fost cea care a descoperit pentru prima dată somnul uniemisferic cu unde lente la delfini pe baza electroencefalogramei. Animalele de laborator (n=5) şi animalele de tip sălbatic (n=3) au fost implantate cu electrozi pentru a înregistra activitatea bioelectrică din regiunele neocortexului (*Electrocorticograma, ECoG*),a câmpului CA1 al hipocampului (*Electrohipocampograma, EHpG*) pentru a atinge obiectivul de a testa reactivitatea neuronilor corticali şi hipocampali la mediul specific. Pentru a detecta corect debutul etapei de somnul REM, obiectivizarea şi cuantificarea trezirii, reactivităţii motorii şi comportamentale, electrozii de imersie au fost implantați suplimentar în mod cronic pentru a înregistra activitatea bioelectrică a musculaturii oculomotorii (*Electrooculogramă, EOG*) și a muşchilor cervicali (*Electromiogramă, EMG*) (Fig. 2.1). Înregistrările au fost amplificate și digitalizate folosind dispozitivul (*Power1401/Micro1401 MkII*) cu *software* "*Spike 2 version 4*" (*Life Sciences data acquisition & analysis system, Cambridge Electronic Design Limited, CED*).

După perioada de recuperare postoperatorie, a început un experiment de modelare a condiţiilor de mediu, caracterizate prin combinarea hipoxie/hipercapnie (n=5), în care, cu ajutorul unei măști rostrale echipate cu un furtun ondulat și un robinet, s-a simulat respirația din atmosferă prin mască și respirația cu rebreather (fără expirație în atmosferă) cu un robinet închis. Pe parcursul desfăşurării stadiului somnului-REM s-a produs perturbarea respiraţiei (dispnie prin închiderea robinetului de pe tubul respirator) până la trezire din somn şi hiperventilaţie. Acest model experimental reprezintă simulatorul „*Apnee obstructivă în somn*" și a fost realizat în mod repetat, zilnic timp de 15 zile. În plus, medotologia de trezire din somnul non-REM și somnul REM a fost evocată prin aplicarea unui semnal senzorial auditiv (sonor) de mediu prin vocalizarea naturală de amenințare a șobolanului (*Rattus norvegicus*) (n=5), şi ursului de mare (*Callorhinus ursinus*) (n=2) de diferite intensități (50-60 dB). Pentru estimarea stării de excitație s-a calculat relația dintre puterea totală a ritmului *delta* înainte și după aplicarea stimulilor senzoriale. Puterea totală a fost determinată pentru o perioadă de zece perioade cu durata de 3 secunde (în întregime 30 de secunde).

Reprezentarea şi puterea spectrală a ritmurilor (*alpha*, *beta*, *delta*, *theta*) în înregistrările ECoG au fost calculate și tot materialul digital a fost acumulat pentru o evaluare ulterioară. Înregistrarea ECoG şi EHpG a fost efectuată conform unei scheme standard. Au fost folosite 6 derivaţii (Fig. 2.1).

În plus, latența trezirii, durata recuperării undelor lente (activităţii *delta*) și magnitudinea desincronizării induse de starea de alertă au fost efectuate prin maximizarea fiecărui derivaţii (Fig. 2.2).

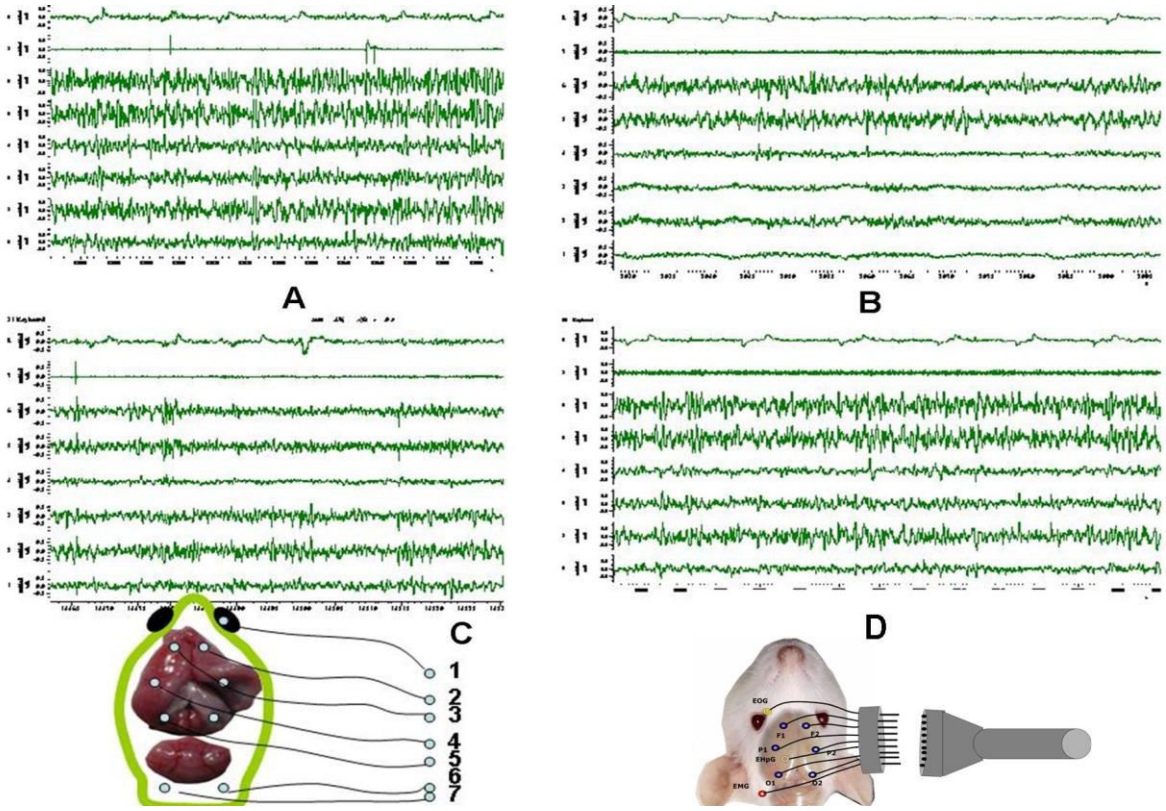


Figura 2.1. Polisomnograme obținute prin înregistrări non-stop și tehnica de implantare stereotaxică a electrozilor la mamiferele sălbatice (*Callorhinus ursinus*) și de laborator (*Rattus norvegicus*): A-somnul non-REM bilateral; B-somnul non-REM unilateral (emisfera dreaptă); C-somnul non-REM unilateral (emisfera stângă); D-asimetria regională

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

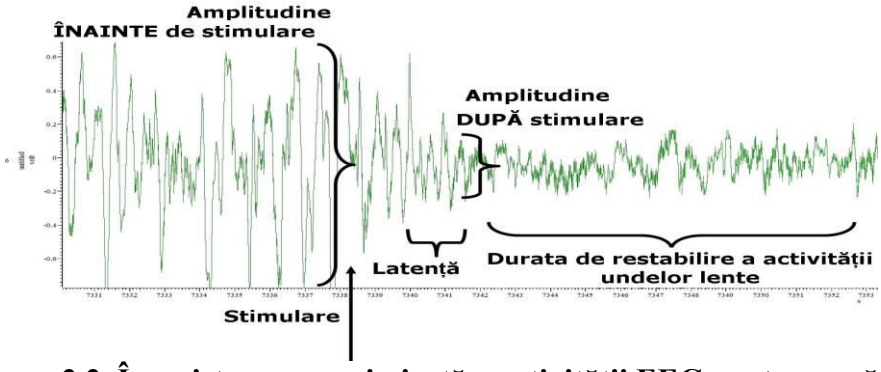


Figura 2.2. Înregistrarea maximizată a activității EEG pentru a măsura perioada de latență, amplitudinea și durata răspunsului la semnalizarea bimodală a mediului

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

Indivizii care practică o activitate fizică locomotorie moderată (mers, alergare, jocuri în aer liber) cu o frecvență de aproximativ 3 ori pe săptămână și cu o durată a ședințelor de aproximativ 40-60 de minute. Evaluarea obiectivă a gradului de vulnerabilitate a interrelațiilor psihosomatice și psihovegetative și, în special, a sistemului respirator am obținut-o prin monitorizarea în timpul testelor funcționale și testul de reținere a respirației. Subiecţii au fost testați prin aplicarea spirometriei (*spirometrul MIR Spirobank, Medical International Research*), testul de ținere a respirației și pulsoximetria în timp real (*pulsoximetrul Pulsox-300i, Konica Minolta*). Interrelațiile psihosomatice au fost evaluate prin intermediul examenului somatosenzorial și somatomotor. Testarea psihofiziologică s-a bazat pe supravegherea video a reacțiilor psihomotorii ale mușchilor faciali ai indivizilor ca răspuns la afluxul multisenzorial imitând o situație amenințătoare de conflict social. Examenul neurologic a inclus determinarea activității reflexe senzoriale proprioceptive și motorii ale individului. O astfel de determinare a indicilor fiziologici este complexă și permite evaluarea activității reflexe somatosenzoriale și somatomotorii, precum și a stării morfofuncționale individuale a sistemului musculo-scheletic. Evaluarea calitativă și cantitativă a activității reflexe senzoriale și motorii proprioceptive a început cu examinarea generală, postura, capacitatea de a menține o poziție verticală dreaptă, în picioare și pe șezute. Individului i s-a cerut apoi să meargă pe o distanță de aproximativ 3 metri. S-a acordat atenție coordonării mersului, absenței anomaliilor sau dificultăților în efectuarea anumitor mișcări. Apoi,s-a sugerat mersul în linie dreaptă, măsurând distanța cu picioarele. S-a notat prezența balansării, gradului de echilibru și nesiguranței așezării piciorului pe suprafața podelei. S-a testat menținerea echilibrului atunci când se stă în picioare pe vârfuri și pe călcâie. După aceea, tonusul muscular a fost evaluat la nivelul membrelor superioare și inferioare în poziția așezat și culcat. Tonusul a fost testat în zonele umărului, antebrațului, mâinilor, coapsei, părții inferioare a piciorului și a plantei. Un tonus muscular bun în timpul testului se manifestă ca o rezistență musculotendinoasă suficient de bună la mișcarea unui membru sau a unei părți a acestuia în direcția opusă. Examinarea ulterioară a inclus determinarea capacității de a menține o tensiune musculară puternică la nivelul membrelor și al trunchiului. Apoi a fost îndeplinită testarea activității reflexe somatosenzoriale, care a inclus evaluarea sensibilității în diferite zone ale suprafeței cutanate a corpului în conformitate cu hărțile somatotopice, în primul rând: la atingerea superficială ușoară; în al doilea rând: la impactul dureros superficial cu un obiect ascuțit; în al treilea rând: la vibrații. Nivelul de localizare segmentară a presupusei leziuni în articulațiile coloanei vertebrale sau în rădăcinile nervilor spinali a fost determinat prin testarea activității reflexe somatosenzoriale și somatomotorii în conformitate cu reprezentarea somatotopică a diferitelor segmente ale măduvei spinării pe corpul individului.

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

Pentru analiza fundamentală a neuromodulării sistemelor de neurotransmițători *MA*-ergice, a fost utilizată cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) pe baza detectării electrochimice (ECD) folosind o coloană de fază C18 (octadecil) (*coloană HPLC, 150 mm x 4,6 mm, dimensiunea particulei 5 µm, Agilent, SUA*). A fost determinată concentrația de dopamină (DA), norepinefrină (NE), serotonină (5-hidroxitriptamină, 5-HT) și metaboliții lor: acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA) şi acid homovanilic (HVA) în omogenații de țesut nervos din regiunile cerebrale studiate.

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

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

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

Procedeul de determinare a activității monoaminoxidazei A (MAO-A) a fost bazat pe reacţia de dezaminare a serotoninei, iar cel de determinare a monoaminoxidazei B (MAO-B) pe reacția de dezaminare a benzilaminei. MAO-A şi MAO-B au fost determinate spectrofotometric în mediu bazic la lungimea de undă λ_1=500 nm sau λ_2=460 nm. În microcuvele de centrifugare ale analizorului biochimic "*FP-901*" (*Helsinki, Finland*) a fost măsurat material de cercetat (omogenat tisular, 0,05 ml) cu soluție-tampon fosfat 0,2 ml (0,04 M, *pH*-ul 7,4) și soluție de serotonină 0,03 ml (10 mmol) (pentru MAO A) sau soluție de benzilamină 10 mmol (pentru MAO B), se agită şi se încubează 60 min la t=37°C. Pentru teste biochimice a activității catepsinei D mostre de țesut au fost plăsate imediat în soluția de extracţie etilen-diglicol-tiamid (EDTA) cu zaharoza rece (t=4°C, *pH*-ul 4,5) şi au fost omogenate. Metoda utilizată pentru determinarea activității a catepsinei D se bazează pe capacitatea enzimei de a supune unei hidrolize intense macromolecula de hemoglobină (Hb) cu formarea unor derivați acidosolubili.

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

Au fost deteminate şi nivelurile de acidul lactic din sânge periferic în timp real cu ajutorul unui analizor de lactat portabil (*EKF Diagnostics Scout 4*). Pentru a efectua analiza pe acest analizor este suficient să se extragă un volum minim de sânge, care poate fi de 0,5 µl. Concentrația de glucoză a fost determinată, folosind un glucometru portabil (*Bionime Rightest GM300*) cu aceleași avantaje ca și pentru determinarea lactatului: monitorizare în timp real. Concentrațiile plasmatice de trigliceride (TG) și colesterol total (CT) au fost determinate prin metoda enzimatică în analizatorul automat (*Analyzer A15, BioSystem S.A., Spania*).

2.8. Aplicarea legilor statisticii variației pentru a determina validitatea diferenței dintre loturile studiate

Toate materialele numerice au fost analizate statistic prin ANOVA utilizând criteriul *t*-Student. De asemenea, a fost efectuată o analiză de cross-corelație a activităţii bioelectrice din diferite regiuni ale scoarţei cerebrale. Toți parametrii biologici investigați au respectat legea distribuției normale.

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

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

Pentru atingerea obiectivelor propuse, în primul rând, conceptual și strategic a fost dezvoltat algoritmul sau Pașii de bază din Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare. Acest program a fost sistematizat sub forma unui algoritm de acțiuni secvențiale construit din 8 Paşi prezentat prin cuvinte cheie (Fig. 3.1).

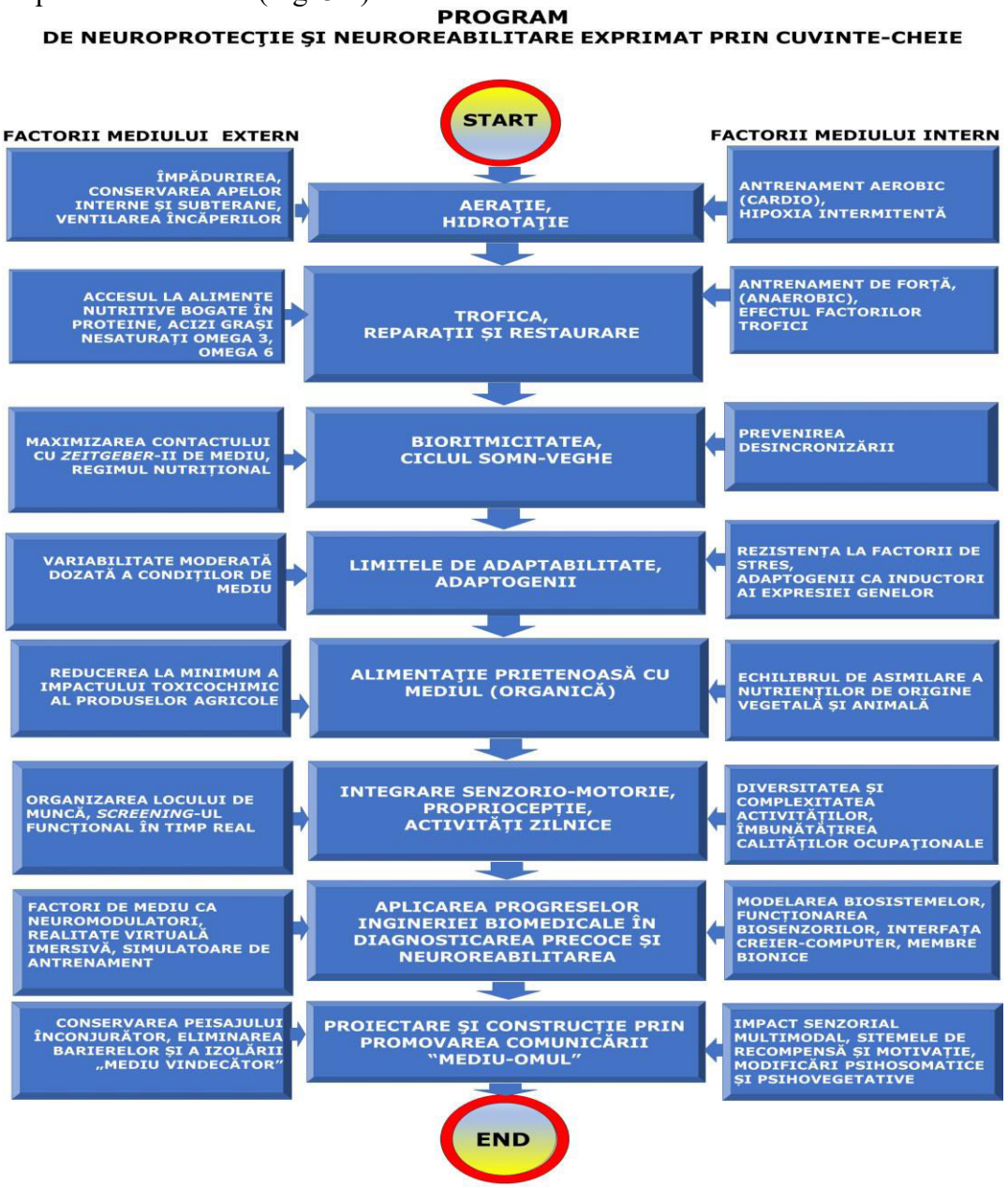


Figura 3.1. Reprezentare schematică a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare sub forma unui algoritm construit din 8 Paşi prin cuvinte cheie

Primul astfel de Paşi – Pasul 1 este: „*Asigurarea unui schimb de gaze funcțional şi suficient în corpul uman*” sau prin cuvinte cheie „*Aerație, Hidrotație*”. Pasul 1 include proceduri de optimizare a schimbului de gaze, atât în mediul intern, cât și în mediul extern al organismului. În mediul intern realizăm acest lucru prin antrenamente aerobice şi adaptare la hipoxie

intermitentă moderată, iar în mediul extern prin modificarea presiunii parțiale a oxigenului ($PatmO_2$) și dioxidului de carbon ($PatmCO_2$) în amestecul de gaz din atmosferă. A fost urmărit principalul obiectiv – a stimula în mod experimental efectul combinării hipoxiei și hipercapniei asupra activității neuronale bioelectrice în formațiunile cerebrale și a testa posibilitatea de a preveni efectul depresiv al acestora cu ajutorul antrenamentului aerobic prealabil. Pentru a atinge acest scop au fost aplicate modelul experimental "*Hipoxie hipobarică intermitentă*" şi modelul "*Accident cu aparatul de respiraţie*".

Pe parcursul implementării proiectului *screening*-ul *nonstop* polisomnografic a ciclului circadian somn-veghe a fost îndeplinit la animale sălbatice. Analiza spectrală a înregistrărilor electrofiziologice poligrafice şi sincronizarea lor cu monotorizarea video a activitătii animalelor cotidiene au permis evaluarea asimetriei interemisferice și intraemisferice în condiții de desincronoză forțată (privarea de somn) prin semnale senzoriale sonore comunicative. La animalele sălbatice ursul de mare (*Callorhinus ursinus)* şi delfinii (*Tursiops truncatus*) au fost investigate mecanismele de adaptare evolutivă a ciclului circadian somn-veghe la condiţii specifice ai mediului ambiant acvatic şi subacvatic. Este remarcabil, că acest mod de adaptare a activitaţii cerebrale şi neuroprotecţie se caracterizează prin cel mai înalt grad de asimetrie interemisferică pe parcursul somnului cu unde lente (somnului Delta sau somnului non-REM) uniemisferic sau unilateral. Determinismul evolutiv al apariției somnului uniemisferic cu unde lente demonstrează capacităţile neuroplastice și neuroprotectoare excelente şi flexibilitatea creierului animal mamifer, ce previn procesele de neurodegenerare şi tulburări circulaţiei sanguine cerebrale. Reacții de hiperventilație au fost înregistrate în timpul monitorizării video a delfinilor (*Tursiops truncatus*) în condiţiile de delfinariu (n=1) în stare de somn şi veghe pe parcursul înotului la suprafața apei și scufundării sub apă. Este remarcabil că reacția exprimată prin hiperventilație a fost înregistrată în conformitate cu o anumită bioritmicitate [durata ciclului constituia 40 min (2400 s)] când animalul a ieșit brusc la suprafață de sub apă. Acest răspuns este similar cu răspunsul la apneea în somn la animalele de experiment și la oamenii cu apnee obstructivă în somn (*OSA*). Se ştie, că anume pe parcursul stadiului de somnul REM în homeostaza organismului se realizează aşa numita „*Furtună vegetativă*" caracterizată printr-un salt brusc al activității funcționale a sistemelor respirator și circulator pe fondul atoniei mușchilor cervicali și al mișcărilor rapide ale ochilor, manifestate în mod caracteristic prin EMG și EOG.

Funcționalitatea respiratorie și schimbul echilibrat de gaze sunt principalele obiecte ale cercetărilor moderne. A fost urmărit principalul obiectiv – a stimula în mod experimental efectul combinării hipoxiei și hipercapniei asupra activității neuronale bioelectrice a formațiunilor cerebrale și a testa posibilitatea de a preveni efectul depresiv al acestora cu ajutorul antrenamentului aerobic. Modelul "*Antrenament aerobic prealabil*" permite descoperirea mecanismelor de neuroprotecție realizate prin facilitarea menținerii puterii spectrale a ritmurilor *beta-alfa* în zonele neocorticale și a ritmului *theta* în hipocamp. Analiza spectrală a înregistrărilor ECoG și EHpG a demonstrat, că efectul combinat al hipoxiei/hipercapniei duce la o reducere semnificativă a puterii spectrale a ritmului *beta* în ECoG (cu 47,3%, $P<0,05$). Exprimarea ritmului *alfa* se reduce în regiunile occipitale la animalul în stare de repaus (recreere). Indicatorii ritmului *theta,* provenind din cortexul entorinal, au crescut semnificativ, în timp ce cei de origine hipocampică au prezentat o tendință spre reducere. După aplicarea modelului "*Antrenament aerobic prealabil*" ritmurile *beta* și *alfa* au rămas neschimbate în raport cu înregistrările preliminare și au fost semnificativ mai mari în comparație cu animalele neantrenate (cu 26,7%, $P<0,05$ și, respectiv, 33,8%). Aplicarea modelului „*Accident cu aparatul de respiraţie*" duce la sporirea frecvenței de apariție și puterii spectrale a ritmului *theta* de origine hipocampică la animalele preadaptate la "*Antrenamentul aerobic prealabil*" comparativ cu animalele neadaptate. Reducerea caracteristicilor ritmurilor *beta* și *alfa* a fost inversată și puterea spectrală a ritmului *theta* hipocampal a crescut după antrenamentul aerobic. Preantrenamentul aerobic s-a dovedit a avea capacitatea de a menține o putere spectrală

suficientă de ritmurile *beta* și *alfa* în câmpurile neocortexului, precum și ritmul *theta* din hipocamp. Aplicarea acestui model experimental a permis manifestarea acţiunii adaptogene a Programului de *"Antrenament aerobic prealabil*" asupra aparatului neuronal al zonelor corticale și hipocampale. Promovarea activităţii bioelectrice în hipocamp şi ritmului *theta* poate ameliora remodelarea neuroplastică [39].

După prima zi de somn în perioada de repaus în timpul zilei (de la 8:00 la 17:00), întrerupt de episoade de trezire din cauza realizării modelului „*Accident cu aparatul de respirat*" în asociere cu modificările bioelectrice s-a constatat o creștere semnificativă statistic a concentrației de serotonina (5-HT) în aria de localizare a centrului respirator motor (*NTS* sau *Sol*) în comparaţie cu lotul martor (534,0±27,2 vs 439,0±23,4 pg/mg de ţesut umed, P<0,05) (Fig. 3.2 A).

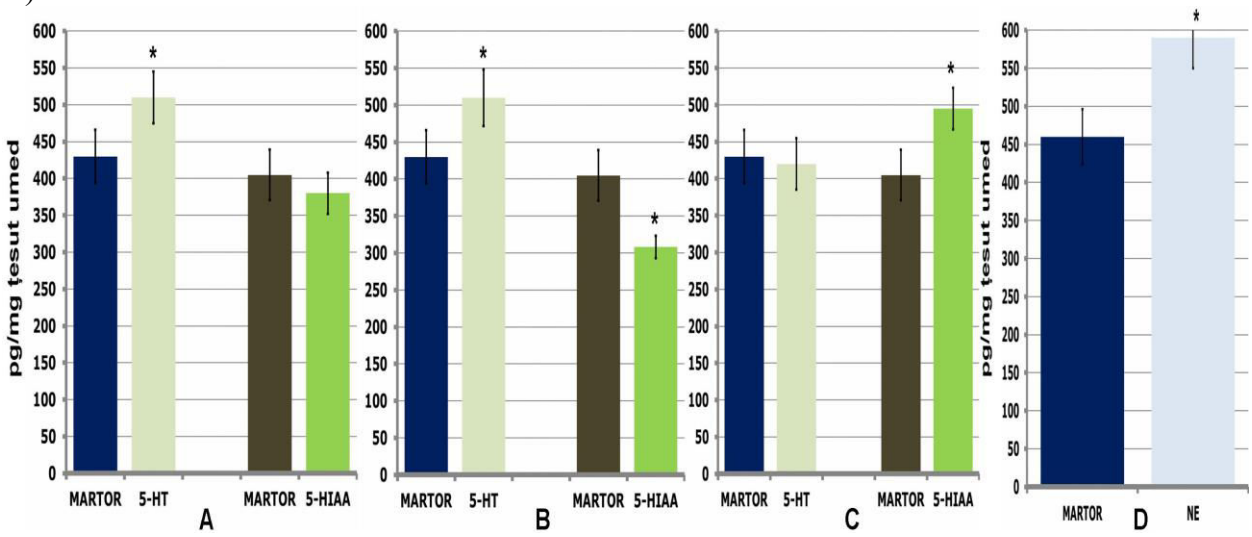


Figura 3.2. *Turnover*-ul serotoninei în grupul respirator dorsal al trunchiului cerebral (*NTS*) după prima zi de "*Accident cu aparatul de respirat*" şi după 15 zile pe fondul adaptării la hipoxie intermitentă în zona nucleului rafe dorsal (*DRd*), concentrația de norepinefrină în locusul coeruleus (*LC*) (5-HT; 5-HIAA; NE, pg/mg țesut umed)

La animalele adaptate la hipoxie intermitentă, după 15 zile de realizare a modelului „*Accident cu aparatul de respiraţie*" concentrația de 5-HT crește pe fondul de micșorare a concentraţiei de 5-HIAA în zona de localizare a *locus*-lui *coeruleus (LC*) comparativ cu lotul animalelor neadaptate (Fig. 3.2.B).

După perioada timp 15 zile de realizare a modelului „*Accident cu aparatul de respiraţie*" a fost evidențiată o creștere a concentrației de 5-HIAA (Fig. 3.2 C) în zona nucleului rafe dorsal (*DRd*) (494,0±19,1 față de 407,0±17,6) și NE în zona de localizare a *LC* (573,0±23,5 faţă de 463,0±21,4 pg/mg) (Fig. 3.2 D). A fost depistată şi o prelungire semnificativă statistic a perioadei latente de trezire.

În cursul adaptării la modelul „*Hipoxie hipobarică intermitentă*" în nucleul paraventricular al hipotalamusului (*Pa*) a fost evidenţiată o creștere a numărului relativ de neuroni cu Q_{AN} redusă în nucleu (carion). Pe acest fond, Q_{AN} din citoplasmă (pericarion) a fost semnificativ crescută cu 26,9% (P<0,01). În nucleolul neuronilor din *Pa* Q_{AN} a depășit nivelul lotului martor cu 24,7% (P<0,05) (Fig. 3.3).

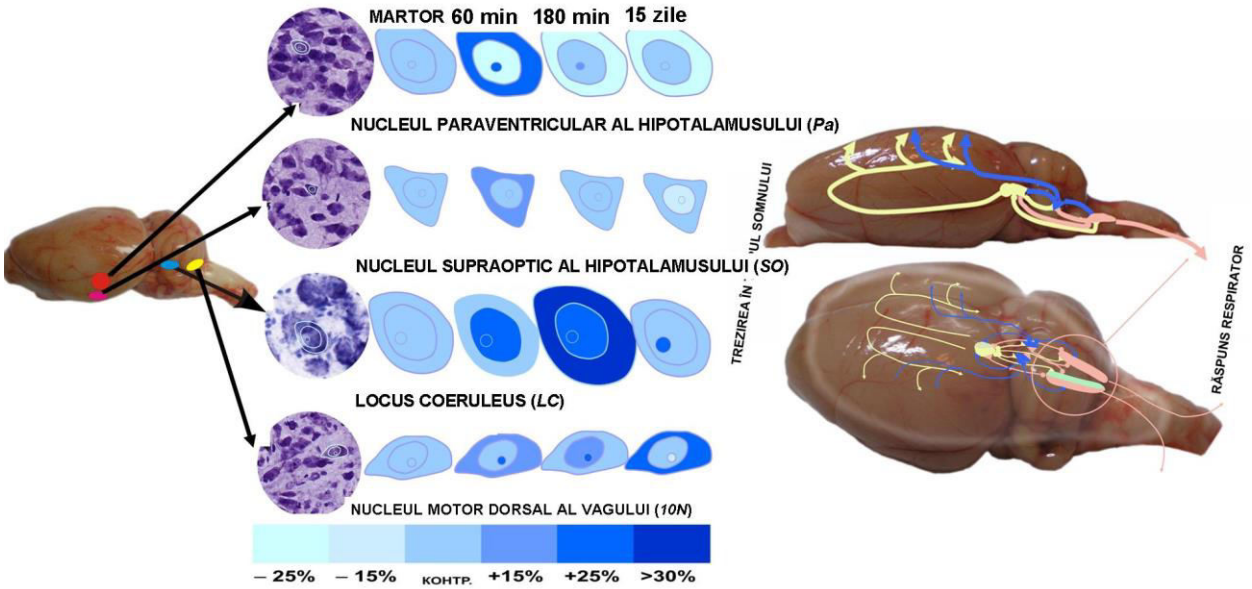


Figura 3.3. Reacţiile a aparatului de biositeză proteică al neuronilor din centrele cerebrale conform modificărilor cantităţii de acizi nucleici (Q_{AN}) în compartimente celulare, schema mecanismului de trezire la stimulare hipoxică/hipercapnică în timpul somnului

După 1 oră (60 min) de influentă hipoxică Q_{AN} din nucleul neuronilor a crescut cu 24,2% în centrul *NE*-ergic *LC* (P<0,05). După 3 ore (180 min) de influenţă hipoxică s-a constatat o scădere semnificativă a Q_{AN} cu 22,4% (P<0,05) în citoplasma neuronilor din *Pa*, iar în neuronii nucleului supraoptic (*SO*) a revenit la nivelul lotului martor. Deşi, după perioada timp de 180 min, Q_{AN} a crescut și în pericarionul neuronilor din centrul *NE*-ergic *LC* cu 39,1% (P<0,01) (Fig. 3.3) în asociere cu majorarea semnificativă a volumului. După expunerea la hipoxie intermitentă timp de 15 zile reacția neuronilor din nucleul vagal dorsal (*10N*) este tardivă și prelungită, decât în *Pa* și centrul *NE*-ergic *LC*. Adaptare la modelul „*Hipoxie hipobarică intermitentă*” timp de 15 zile se caracterizează prin semne de epuizare a aparatului celular de biosinteză proteică în neuronii nucleului paraventricular al hipotalamusului (Fig. 3.3).

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

Aşadar, adaptarea la „*Hipoxie hipobarică intermitentă*” contribuie la menținerea unui nivel suficient în terminalele neuronilor *5-HT*-ergici în centrul respirator *NTS* prin reducerea degradării serotoninei. Conexiune neuromodulatoare bidirecțională este probabil îmbunătățită în direcția „*Locus coeruleus-Hipotalamus*” şi este susținută de suprimarea degradării monoaminelor în nucleile hipotalamusului. Influenţa hipoxică facilitează modularea neuronilor centrului *5-HT*-ergic *DR* și promovează inhibarea activității catepsinei D și MAO-A în această regiune cerebrală.

Este important, că adaptarea prealabilă la activitatea fizică aerobă în primele 3 zile a dus la o creștere a proporției relative de celule cu cantitatea Q_{AN} crescută atât în cortexul senzoriomotor, cât și în centrul respirator motor și a ajuns la 156% (P<0,05) și 143% (P <0,05) respectiv, comparativ cu grupul martor (Fig. 3.4). Rezultatele densitometriei produsului colorat în neuroni indică faptul că cantitatea Q_{AN} per celulă în neuronii piramidali ai cortexului senzoriomotor a crescut după o încărcare de 3 zile cu 39,3% (P<0,01) în raport cu lotul martor. În neuronii centrului respirator motor, Q_{AN} per celulă a crescut cu 23,4% (P<0,05). Este important, că cantitatea Q_{AN} per celulă a crescut semnificativ statistic, de asemenea, dar a fost mai pronunțată în neuronii centrului respirator motor: cu 28,6% (P<0,01) comparativ cu nivelul lotului martor.

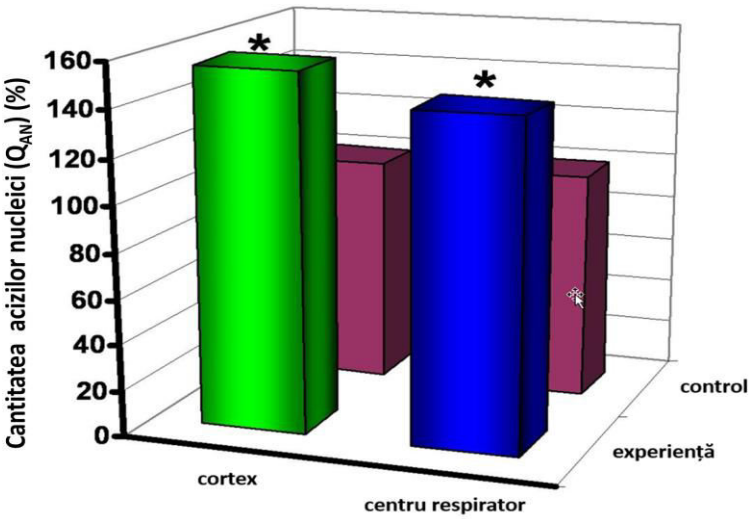


Figura 3.4. Cantitatea acizilor nucleici (Q_{AN}) în centrele cerebrale după 3 zile de activitate fizică aerobă zilnică

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

Proporția relativă de celulele cu cantitatea Q_{AN} crescută la animalele adaptate a depășit această cifră la animalele neadaptate în neuronii piramidali ai neocortexului sensorimotor. Într-o altă serie de analize histochimice o comparație a animalelor preadaptate și neadaptate prin modelul "*Antrenament aerobic prealabil*" a manifestat, că după antrenamentul aerobic atât la animalele adaptate, cât și la cele neadaptate proporţia celulor cu cantitatea Q_{AN} crescută a fost majorată în centrul respirator motor.

Mai mult, decât atât, rezultatele obţinute la animalele de laborator (şobolani) au demonstrat, că procentajul de neuroni cu cantitatea Q_{AN} crescută predomină în aria laterală a hipotalamusului (*LHA*) și aria ventrală tegmentală (*VTA*) la animalele adaptate la combinarea modelelor „*Antrenament aerobic prealabil*" și „*Hipoxie hipobarică intermitentă*" (Fig. 3.5). Raportul neuronilor cu densitatea optică şi cantitatea Q_{AN} per celulă redusă, medie și crescută după programul de adaptare la „*Antrenament aerobic prealabil*" se deplasează către predominanța neuronilor cu densitate optică şi cantitatea Q_{AN} crescută. Programul personalizat de neuroprotecție şi neuroreabilitare poate promova modificări de neuroplasticitate în sistemul de activare *OX*-ergic cu centru în *LHA* și cel de recompensă *DA*-ergic din *VTA* şi nucleul accumbens *(NAcc)* prin echilibrarea sistemelor de activare şi recompensă, metabolismului energetic şi plastic (Fig. 3.5).

Programul personalizat de neuroprotecție și neuroreabilitare poate promova modificări de neuroplasticitate în sistemul de activare cu centru în *LHA* și cel de recompensă *DA*-ergic din *VTA* şi nucleul accumbens *(NAcc)* prin echilibrarea metabolismului energetic și plastic. Determinările densității optice (D_{AN}) și cantității de acizi nucleici (Q_{AN}) per volum al compartimentului celular (V_n; V_{nl}; V_{cyt} și V_{som}, nucleu, nucleolul, citoplasma și, respectiv, soma) au arătat că modelul „*Accident cu aparatul de respirat*" provoacă o reducere semnificativă a Q_{AN} atât în nucleul, cât și în citoplasma neuronilor din centrul *5-HT*-ergic *DR* cu 19,8% și 22,5% (P<0,05 și, respectiv, P<0,01) în raport cu valorile de lotul martor.

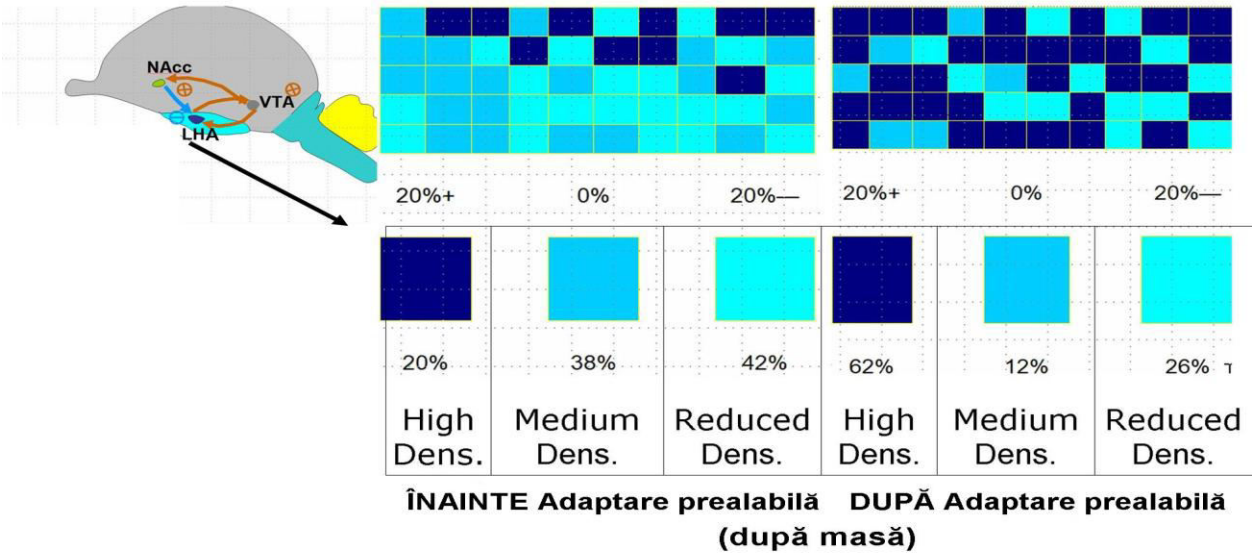


Figura 3.5. Redistribuirea şi procentul de neuroni cu densitate optică ridicată, medie şi redusă în aria hipotalamică laterală (*LHA*), implicată în conexiunea cu aria vetrală tegmentală (*VTA*) şi nucleul accumbens (*NAcc*)

O creştere a Q_{AN} a fost observată doar în nucleolul neuronilor până la 122,3% (P<0,05) în comparaţie cu animalele din lotul martor. Modificările neuroplasticităţii, evaluate prin măsurătorile Q_{AN} pentru întregul corp celular neurogliocitelor sateliţi, se caracterizează prin creşterea numărului de celulele satelit neurogliale până la 129,7% (P<0,05) pe fondul slăbirii neuronale. În nucleii neuronilor din populaţia în grupul respirator dorsal *NTS* sau *Sol* valoarea Q_{NA} a fost redusă cu 33,4 % (P<0,05) raportat la martorul. În acelaşi timp, în nucleolul şi citoplasma neuronilor din *Sol* se păstrează o valoare ridicată a Q_{NA} 118,4% şi respectiv 123,3% (P<0,05), precum şi are o tendinţă spre reducere în sateliţi neurogliale. Reducere semnificativă a Q_{NA} în nucleele neuronale poate însemna că procesul de transcriere şi sinteză de noi molecule de ARN este suspendat. Nivelul scăzut de Q_{AN} din citoplasmă, probabil ARN ribozomal (ARNr), dovedeşte în mod evident slăbirea activităţii de sinteză a proteinelor în aceste celule.

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

3.2. Testările Pasului 2 al programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare, care asigură extinderea limitelor neuroplasticităţii prin optimizarea activităţii zilnice şi a dietei

Graţia colaborării cu colectivul Facultăţii de Cultură Fizică şi Sport a fost realizat un studiu la studenţi-sportivi practic sănătoşi care au finalizat Programul de "*Adaptare la antrenament aerobic*" cu durata de 28 de zile. Ca urmare, s-a constatat că după o perioadă timp 28 de zile de realizare a programului de adaptare personalizat pragul anaerob individual creşte semnificativ pe fondul majorării gradului de saturaţie a oxigenului în sânge (SpO_2). Cea ce a fost evidenţiat prin proba funcţională Genchi.

Se presupune îmbunătăţirea capacităţilor aerobe a organismului şi indirect metabolismului energetic. Rezultatele obţinute permit presupunere că prin aplicarea unor astfel de programe individuale "*Adaptare la antrenament aerobic*" este posibilă prevenirea dezechilibrului metabolismului glucidic, lipidic şi proteic. Lipidograma către sfârşitul Programului "*Adaptare la antrenament aerobic*" a manifestat majorarea ratei HDL (de la 30,1±3,4 până la 44,9±5,1 mg/dL, P<0,01) şi micşorarea LDL (de la 30,4±0,8 până la 19,3±0,2 mg/dL, P<0,01). După realizarea Programului "*Adaptare la antrenament aerobic*" a fost observată şi atenuare veridică a creşterii

concentraţiei de uree în sânge imediat după terminarea ultimei sesiuni de antrenament, cea ce sugerează faptul că raportul dintre degradarea proteinelor şi asamblarea lor s-a deviat în direcţia activizării proceselor anabolice. Diverse programe de antrenament și cele didactice implementate în taberele de vară, trebuie să includă neapărat *screening*-ul consumului de O_2, emisiilor de CO_2 și SpO_2. SpO_2 măsurată în stare de restabilire după efectuarea Programului "*Adaptare la anrenament aerobic*" a fost favorizată de la 93,1±0,6 până la 97,9±0,2% (P<0,05) în comparație cu perioada de preadaptare. Aşadar, programul de activități de recreere și de dezvoltare în aer liber într-o zonă de parc forestier, practicat în timpul turelor în tabără de vară sub formă de activitate locomotorie activă, favorizează dezvoltarea proceselor de schimb de gaze în organism.

Implementarea Programului "*Adaptare la antrenament de forţă (anaerobic)*" a fost însoțită de o reducere a ponderii țesutului adipos de la 11,56±0,98 până la 10,11±0,98 kg (P<0,05) și creşterea masei musculare de la 66,75±1,13 kg până la 68,18±0,98 kg (P<0,05), i.e. ţesutul adipos a constituit 14,8±1,1% (înainte de program) şi 12,9±1,1% (după program); masa musculară 85,2±4,3% (înainte de program) și 87,1±4,3% (după program). Modificarea profilului lipidic a evidențiat o creștere a concentrației HDL-C de la 33,4±3,3 la 47,6±4,8 mg/dL (P<0,05) pe fondul reducerii LDL-C de la 37,6±1,7 mg/dL la 25,3±1,3 mg/dL (P<0,001) după finalizarea programului. Programul „*Antrenamentul de forţă (anaerobic)*" asigură echilibrarea metabolismul energetic și plastic, devierea raportului dintre grăsimea și masa musculară spre predominanța acesteia din urmă și de a slăbi lipotoxicitatea țesutului adipos, care afectează şi procesele de carcinogeneză. Răspândirea slăbiciunii musculare și motorii în populația umană, predominanța proporției de țesut adipos asupra mușchilor în compoziția corporală devine larg răspândită, mai ales în populația inactivă fizic. Predominarea unui stil de viață sedentar în rândul elevilor, studenților, lucrătorilor intelectuali și angajaților este evident.

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

În cortexul prefrontal (*PFC*) la animale după activitate cotidiană forțată prin modelul „*Munca în ture*" în timpul activității motorii în perioada de repaus (somn), concentrația de NE creşte semnificativ cu 36,7% (P<0,01) comparativ cu animalele din lotul martor. Creșterea concentrației de 5-HT în cortexul prefrontal şi motor după activitatea forțată a fost mai puțin pronunțată, dar semnificativă statistic cu 17,9% (P<0,05) şi a fost asociată cu o scădere a concentrației de DA cu 23,2% (P<0,05). Este importantă observaţie că concentrația de HVA, care este un metabolit al DA, crește cu 21,8% (P<0,05) atunci, când se modelează activitatea cotidiană forțată în perioada de repaus. Pentru a optimiza activitatea motrică în timpul perioadei de repaus, durata acesteia a fost prescurtată până la 240 min şi combinată cu alimentaţie cu aportul de alimente hedonice. Optimizarea a făcut posibilă detectarea unei creșteri semnificative a concentrației de DA cu 27,5% (P<0,01) în zona *PFC*, în comparație cu animalele care au fost forțate să stea active de 2 ori mai mult (480 min) și fără aportul de alimente hedonice. Optimizarea a relevat şi o creștere a nivelului de 5-HT în hipocampul pe fondul micșorării concentrației de 5-HIAA. Aşadar, optimizarea activităţii zilnice a promovat reducere semnificativă a raportul 5-HIAA/5-HT, ceea ce indică o atenuare a descompunerii a serotoninei. Sistemele de neurotransmițători MA-ergice centrale sunt jucători cheie în mecanismele de reglare fină a activității motorii adaptive în condiții de mediu în schimbare. Activitate cotidiană, caracterizată prin stare de veghe forţată în timpul perioadei de recreere, activează excesiv sistemul *NE*-ergic și îl suprimă pe cel *DA*-ergic, ceea ce asigură efectul de consolidare și mobilizare pe fondul atenuării motivației. Optimizarea permite nivelarea dezechilibrului creat al acțiunii neuromodulatoare centripete asupra neocortexului și hipocampului. Creșterea frecvenței episoadelor de trezire din somn duce la fragmentare nedorită a întregii perioade de somn, la deteriorare a calității, cantității somnului și, în consecință, o slăbire a transformărilor neuroplastice. Trezirea în timpul somnului non-REM și somnului REM este simetrică și mai

pronunțată în ECoG, dar trezirea este diferită la nivel regional, adică asimetrică, în timpul somnului superficial şi cel cu predominanţa ritmului *delta*. Expresia trezirii din somn în ECoG se caracterizează prin reducerea (desincronizarea) ritmului *delta* în direcția frontal-parietal-occipitală. Pragul de trezire este mai ridicat în timpul somnului REM în comparație cu somnul superficial și somnul non-REM profund în aceeași emisferă. Latența prezintă o prelungire, iar durata stării de alertă, dimpotrivă, este redusă în timpul somnului non-REM profund. Inhibiția influxului senzorial din mediu este mai pronunțată în timpul somnului REM. Impactul general negativ al desincronozei cauzat de muncă în ture nocturne asupra neuroplasticității se manifestă prin scăderea capacității şi productivităţii de lucru, deteriorarea concentrației, scăderea nivelului de alertare (vigilență). Implementarea programului este inspirată şi de Strategia globală pentru dezvoltarea, crearea și consolidarea resurselor umane descrisă în actele *Summit*-ului „*Forța de muncă 2030*” („*Workforce 2030*”).

Din punct de vedere conceptual, strategic Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare prevede câteva principii de bază pentru favorizarea comunicării “*Mediul-Organismul*” sau “*Mediul-Omul*” și a acțiunii neuromodulatoare a factorilor naturali de mediu de diferite modalități induse de aceasta. Pentru formarea și estimarea indicatorilor comuni ai acestei comunicări sunt determinante: prezența/absența comunicabilității care creează o stare de satisfacție reciprocă; prezența/absența agresivității comunicative care creează disconfort social, este deosebit de important să înțelegem că comunicarea este determinată nu numai de comunicarea dintre oameni (interpersonală), ci și de comunicarea dintre oameni și mediul extern.

Pentru aplicarea în practică a Programului de neuroprotecţie şi neuroreabiltare propunem teste bazate pe imersiunea naturală sau virtuală a indivizilor în mediul modelat și înregistrarea poligramei sincronizate a reactivităților psihosomatice și psiho-vegetative care se exprimă prin modificările bioelectrice EEG şi EMG, precum și prin fluctuații ale activității sistemelor respiratorii, circulației sanguine şi activităţii cardiace. Astfel de experimente au fost realizate prin imitarea mediului adaptogen și stresogen însoțită de înregistrări ale reacțiilor ECoG și EMG. Datele obținute în urma testelor experimentale şi analizei spectrale demonstrează că stimularea sonoră și trezirea ulterioară în timpul somnului profund cu unde lente (somnului *delta* sau nonREM) și somnului REM este simetrică și mai pronunțată, decât trezirea din somnul superficial, când reacţia este diferită la nivel regional, adică asimetrică (Fig. 3.6). Modificările caracteristice găsite în înregistrările EMG au comfirmat această observaţie prin demonstrarea răspunsului motor comportamental la stimulare auditivă care perturbă fazele de somn (Fig. 3.7).

Expresia trezirii din somn în EEG se caracterizează prin reducerea (desincronizarea) ritmului *delta* în direcția frontal-parietal-occipitală. Este important că pragul de trezire este mai ridicat în timpul somnului REM în comparație cu somnul superficial și chiar cu somnul non-REM profund în aceeași emisferă. Latența prezintă o prelungire, iar durata stării de alertă, dimpotrivă, este redusă în timpul somnului non-REM profund (Fig. 3.8). Presupunem că în perioada somnului REM este exprimată inhibarea senzorială a influxului senzorial din mediul ambiant.

Aceste observaţii sugerează ideea că inhibiția influxului senzorial are un efect neuroprotector în decursul consolidării memoriei de lucru şi, în special memoriei spaţiale, atât de determinante pentru navigarea în spațiul înconjurător. Semnalizarea bimodală sau multimodală în cursul interacţunii „*Mediul-Organismul*” poate fi cel mai potrivit neuromodulator și declanșator al remodelării neuroplastice adaptative în centrii de reglare nervoasă, neuroendocrină şi endocrină. Supraviețuirea organismului viu depinde în mare măsură de capacitatea animalului sau a omului de a menține un nivel adecvat de vigilență, precum și de capacitatea sa de a ajusta în mod dinamic starea emoțională în funcție de cerințele fiziologice și de schimbarea condițiilor de mediu. Factorii mediului ambiant care pot fi considerați extremi: hipoxia şî hipercapnia; căldura și frigul pot altera funcționalitatea mintală şi fizică a unui individ.

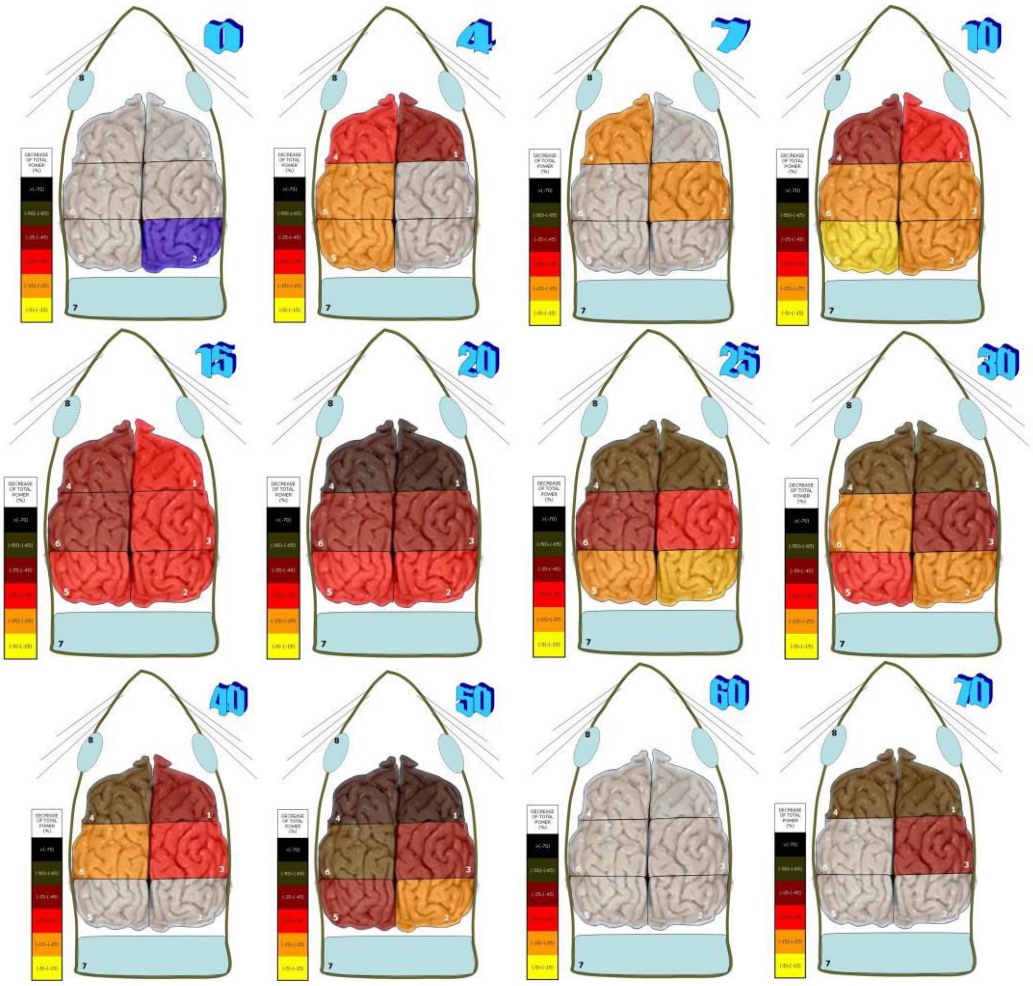


Figura 3.6 Cartografierea severităţii trezirii din somnul uniemisferic şi bilateral cu unde lente în funcţia de intensitatea stimulului senzorial

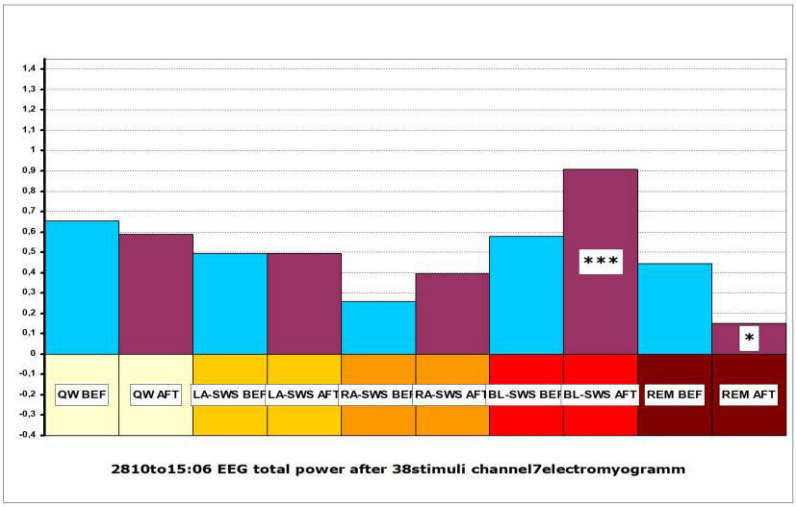


Figura 3.7 Expresie cantitativă a sincronizării în EMG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 7 (electromiograma) QW BEF – veghe înainte de stimul; QW AFT – veghe după stimul; REM BEF – somnul REM înainte de stimul; REM AFT – somnul REM după stimul; LA-SWS BEF – somnul delta uniemisferic (emisfera stângă) înainte de stimul; LA-SWS AFT – somnul delta uniemisferic (emisfera stângă) după stimul; RA-SWS BEF – somnul delta uniemisferic (emisfera dreaptă) înainte de stimul; RA-SWS AFT – somnul delta uniemisferic (emisfera dreaptă) după stimul; BL-SWS BEF – somnul delta bilateral înainte de stimul; BL-SWS AFT – somnul delta bilateral după stimul

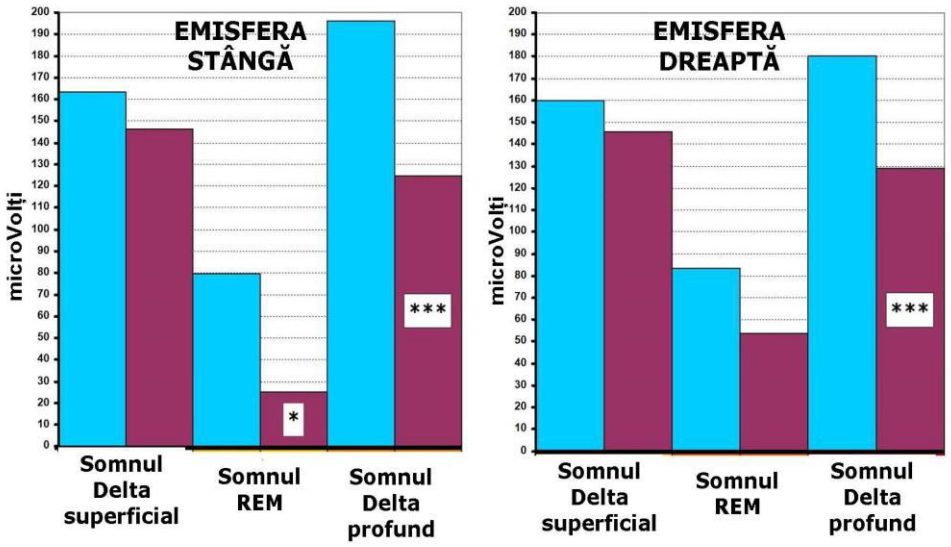


Figura 3.8 Amplitudinea medie a intervalului delta al activității EEG în diferite stadii ale somnului în timpul hiperventilației de trezire datorată semnalării hipoxice/hipercapnice a mediului înconjurător

Este demn de remarcat faptul că aclimatizarea, adaptarea la condiții de mediu acceptabile se bazează pe un efect neuromodulator. Stările de activare a cortexului cerebral permit creșterea capacității de procesare a informațiilor din mediul exterior. Pentru implementarea cu succes a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, este extrem de important să se asigure respectarea strictă a programului zilnic de muncă, servicii și activități educaționale. Abilitățile mintale și fizice de-a lungul ciclului veghe-somn, indicatorii stării funcționale a activității respiratorii și circulatorii, sistemele neuroendocrin și imunitar, dinamicul variației temperaturii corpului, precum și natura răspunsului organismului la anumite preparate farmaceutice prezintă un bioritm zilnic strict. Existența unui astfel de ritm biologic este evolutivă, determinată genetic și condiționată fiziologic, prin urmare, o schimbare de fază brută (desincronoză) duce adesea la consecințe grave.

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

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare este conceput pentru a asigura coordonarea adecvată și optimă a interacțiunilor dintre două sisteme: sistemul integral al organismului și ecosistemul mediului ambiant al acestuia, bazat în mod fundamental pe conceptul de "*Sindrom General de Adaptare*" [Hans Selye, 1936]. Această abordare sistematică integrează aproape toate sistemele funcționale ale corpului într-un singur întreg cu mediul ambiant. Integrarea, la rândul său, se realizează datorită interacțiunii coordonate a părților superioare ale creierului: cortexul cerebral, formațiunile sistemului limbic, nucleii talamusului, formațiunea reticulară, precum și centrii trunchiului cerebral: nucleii rafe dorsale (nucleus raphe dorsalis, *DRd*), locus coeruleus (*LC*), zona tegmentală ventrală (*VTA*). Atât centrii superiori de reglare nervoasă, cât și centrii trunchiulare mențin conexiuni funcționale bilaterale cu părți ale hipotalamusului.

Rezultatele obţinute manifestă că în celulele Purkinje din cortexul cerebelos un efort vestibular (gravitaţional) cu durata de 36 de ore a provocat reducerea cantității de AN (Q_{AN}) din nucleul (carionul) cu 17,6% ($P<0,05$) și cu 21,4% ($P<0,01$) în citoplasma (pericarionul). Indicele morfometrice (volumul) citoplasmei celulelor Purkinje după efortul gravitaţional au fost reduse în comparație cu valorile de preîncărcare (Fig. 3.9). Mozaicul distribuției activității biosintetice a proteinelor în centrii de procesare ai creierului la nivel macro demonstrează clar că sarcina gravitațională induce o slăbire a capacităților de biosinteză în celulele Purkinje ale cortexului cerebelos. Întrucât, combinația de încărcare vestibulară cu înotul determină menținerea

biosintezei în cerebel și consolidarea ei în centrul trunchiular cerebral sistemului neurotransmițător *5-HT*-ergic: *nucleus raphe dorsalis* (*DRd)*. Se presupune că efortul gravitaţional aplicat în modelul experimental are consecințe adverse la nivelul sistemului neuron-neuroglia. Totuși, reducerea volumului citoplasmei (pericarionului) poate avea și o valoare compensatorie şi neuroprotectoare pentru menținerea concentrației intracelulare a macromoleculelor. Creștere semnificativă statistic a volumului celulelor Purkinje cu 18,7% (P<0,05) a fost depistată după un program de antrenament fizic prin înot efectuat zilnic timp de 7 zile (durata sesiunii 1200 s, t_{apei} = 20-22°C), asociată și cu majorarea cantităţii totale de *AN* neuroplasmatic cu 21,3% (P<0,01) pe fondul unei reduceri ușoare a cantității Q_{AN} din nucleii celulelor neurogliale (Fig. 3.9).

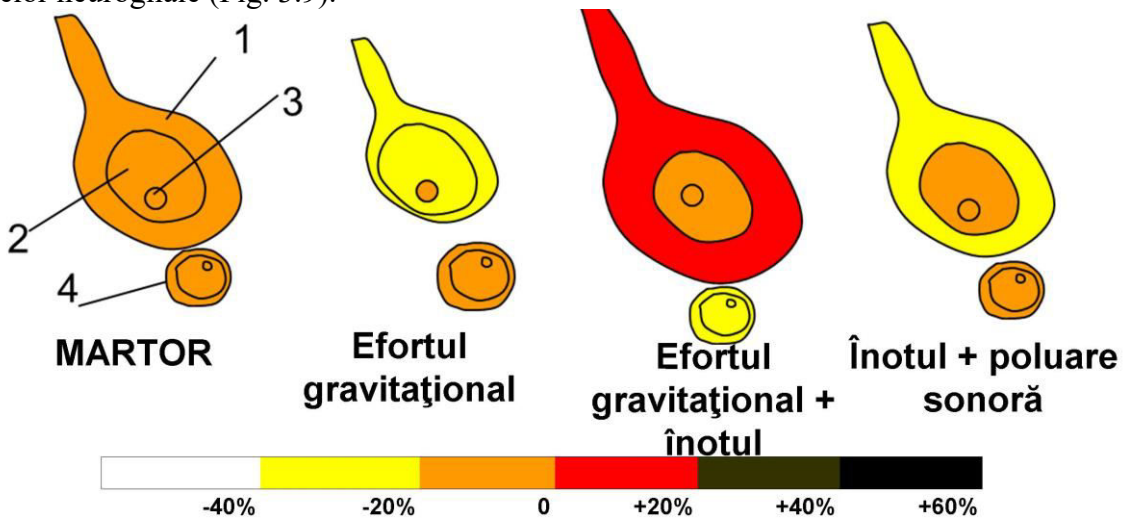


Figura 3.9. Modificările cantităţii de acizi nucleici (Q_{AN}) în compartimente celulare ale celulelor Purkinje din cortexului cerebelos: 1 – pericarionul; 2 – carionul; 3 – nucleolul; 4-satelitul neuroglial

Rezultatele obţinute au manifestat, că în perioada de recreere după modelului experimental „*Munca în ture de noapte*”, realizat în mod acut (timp de 36 de ore fără întrerupere) în hipocampul se reduce brusc activitatea enzimatică a MAO A cu 43% (P<0,05), care asigură descompunerea neurotransmiţătorului serotoninei (*5-hidroxitriptamină, 5-HT*) în terminalele *5-HT*-ergice. Deci, pe parcursul recreerii după avctivitate zilnică prelungidă forţat se produce acţiunea de inhibarea a activităţii MAO A, care poate servi drept un indicator al efectului antidepresant al privării totale a somnului. În plus, eustresul psihoemotional moderat intermitent induce eliberarea de 5-HT. Acest efect inductiv asupra centrului *5-HT*-ergic este crucial pentru atenuarea impactului negativ al distresului asupra stării emoționale și comportamentului adaptiv şi poate fi denumit ca neuroprotector pentru formaţiunele complexului hipocampal.

Modelul “*Adaptare la antrenament aerobic*” în combinație cu o alimentaţie optimizată şi implementată în activitatea zilnică, se caracterizează prin creșterea variabilității ritmului cardiac (*Heart Rate Variability, HRV*) și a indicelui raportului LF/HF (*Low Frequency/High Frequency*). Raportul LF/HF demonstrează o îmbunătățire a echilibrului dintre sistemele simpatic și parasimpatic (echilibrului simpato-vagal) până la finalizarea antrenamentului aerobic combinat cu alimentaţia optimizată. Această îmbunătățire a echilibrului se manifestă sub forma unor influențe parasimpatice crescute, permițând o recuperare mai eficientă. Influența componentei parasimpatice a sistemului nervos autonom este asociată cu o creștere a puterii spectrale a intervalului de înaltă frecvență (HF), raportul LF/HF tinde să scadă odată cu dezvoltarea adaptării fizice. Pentru o evaluare obiectivă calitativă și cantitativă a reacțiilor adaptative și dezadaptative este bine combinat EEG cu HRV. Programul “*Adaptare la antrenament aerobic*” promovează creșterea nivelului de adaptare în asociere cu modificări ale raportului LF/HF care se manifestă grafic în așa-numita zonă “*verde*”. Zona “*verde*” este o zonă aerobă care reflectă un

nivel destul de ridicat de schimb de gaze și schimb de energie, în timp ce consumul maxim de oxigen VO_2max atinge limitele: 75-85%. Analiza spectrală a HRV serveşte ca un indicator informativ comparabilităţii unui program de adaptare personalizat cu un model de răspuns. Supliment alimentar cu efect neuroprotector și adaptogen reprezintă o compoziție complexă de ingrediente. Compoziţia include biomateriale din: Amarant (*Amaranthus L.*); Pelin (*Artemisia absinthium L.*); Dihidroquercetină (*Larix sibirica L.*); Nucă (*Juglans regia L.*); Păpădie (*Taraxacum officinale L.*); Griffonie (*Griffonia simplicifolia L.*); Răculeț (*Glycyrrhiza glabra L.*); Rodiolă (*Rhodiola rosea L.*); Busuioc (*Ocinum basilicum L.*); Salvie (*Salviae L.*), Rosmarin (*Rosmarinius officinalis L.*). Prima serie de experimente a demonstrat, că durata somnului la animale din lotul de intervenție a constituit 55,2±5,1 min, iar durata somnului la animalele din lotul martor a fost de 75,8±5,4 min pe parcursul perioadei timp de 180 min de la 9:00 până la 12:00 ore. Utilizarea SABA a promovat reducerea în medie cu 27,2% ($P<0,05$) duratei somnului survenit în urma administrării soluției hidroetanolice 10%. Rezultate obţinute probabil caracterizează efectul tonifiant al SABA asupra centrilor sistemului nervos central. În seria a doua a experimentului s-a constatat, că durata somnului animalelor din lotul de intervenție a constituit 115,6±6,7 min, dar la animale din lotul martor durata sumară a somnului a constituit 150,9±7,1 min. Administrarea SABA a promovat şi o reducere în medie cu 23,4% ($P<0,01$) duratei somnului survenit în urma administrării soluției de Diphenhydramine 1%. Se presupune, că stresul chimic provoacă inhibarea indicatorului examinat, dovadă a unor tulburări în sistemul nervos al animalelor experimentale. Aşadar, programele de neuroprotecție și neuroreabilitare trebuie să includă în mod necesar un set de măsuri care induce şi menţine mecanismele de adaptare a organismului la mediu ambiant. Cătină de garduri, răspândită şi în regiunea noastră (*Lycium hulimifolium* este sinonim de *Lycium barbarum L. 1973*), este încă diferită şi cunoscută pe scară largă pentru proprietățile adaptogene ale fructelor Goji (din chinezul *Níngxià gǒuqǐ*). Efectul lor adaptogen, imunostimulator, anticancerigen se datorează conținutului bogat de antioxidanți, vitamine din grupele A, B, E, C, aminoacizi și minerale esențiale, care optimizează schimbul de gaze, circulația sanguină, consumul de energie în condiții de lipsă de nutrienți pentru a satisface cererea crescută de energie [34]. Teste experimentale efectului combinării antrenamentului cu adaptogenul au fost efectuate la indivizi care au avut o dezvoltare fizică normală, fără abateri de la normele morfologice și fiziologice. A fost analizate modificările compoziției corporale, folosind metoda caliperometrică, la 3 loturi diferite de indivizi care au efectuat: 1 – antrenament aerobic cu alimentaţie obișnuită; 2 – antrenament de forță (anaerobic) cu alimentaţie obișnuită; 2 – antrenament anaerobic în combinație cu o alimentaţie bogată în proteine și utilizarea unui adaptogen (extractul fructelor *Lýcium bárbarum/Lycium chinense*). Extractul de fructe de Goji este bogat în vitamina P, care aparține grupului de polifenoli vegetali (bioflavonoide) și combină trei substanțe biologic active: hesperidina, rutina și quercetina. Procentul ţesutului adipos a fost redus după programul de antrenament aerobic timp de 28 de zile. Indicele de masă corporală a scăzut de la 24,6±0,8 la 22,1±1,4. După antrenament anaerobic combinat cu dieta bogată în proteine și consumarea adaptogenului, dimpotrivă, indicele de masă corporală a crescut de la 24,4±1,1 la 24,9±1,5. Rata ţesutului adipos a scăzut și masa musculară a crescut. La indivizi expuși la programul "*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*" concentrația de uree în sânge a constituit înainte de începerea ședinței de antrenament – 3,3±0,6 mmol/l şi la 60 min după ultima ședință – 6,5±0,8 mmol/l. La finalul programului "*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*" ultima sesiune de antrenament a arătat o creștere mai puţin pronunţată a concentrației de uree (de la 2,8±0,3 mmol/l până la 5,2±0,5 mmol/l). La începutul programului "*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*" în timpul primei sesiuni estimarea concentarţiei de lactat a arătat că pragul de lactat (al doilea prag anaerob) apare la concentrația de 4,2±0,5 mmol/l, după care nivelul de lactat crește până la 8,3±0,14 mmol/l. Pragul de lactat în timpul ultimei sesiuni de la sfârșitul programului a fost mai puțin pronunțat, saltul post prag al nivelului de lactat a fost de la

1,70±0,2 până la 5,7±0,22 mmol/l (P<0,05). Înainte de programul recuperare după sesiune a fost mai puțin semnificativă (de la 8,3±0,14 până la 4,45±0,5 mmol/l). În perioada de după finalizarea sesiunilor recuperarea a prezentat o reducere semnificativă (de la 5,7±0,2 până la 1,85±0,6 mmol/l) în decurs de 20 min. În dinamica ședinței de antrenament aerobic (alergarea pe bandă timp de 30 min cu viteza selectată individual, care este echivalentă cu intensitatea de 70% din VO_2max) concentrația glucozei mai întâi a crescut ușor și apoi a scăzut de la 4,14±0,19 până la 4,30±0,10 și 3,43±0,10 mmol/l). La sfârșitul programului în timpul sesiunii de antrenament (intensitatea de 70% VO_2max) creșterea inițială a concentrației de glucoză a fost mai semnificativă, iar scăderea este mai puțin pronunțată decât înainte de program de la 4,19±0,15 până la 4,48±0,16 și 3,98±0,14 mmol/l. Imediat după sesiunea profilul lipidic a manifestat că implementarea programului de antrenament aerobic a promovat o creștere semnificativă a concentrației de HDL-C de la 30,1±3,4 la 44,9±5,1 mg/dL (P<0,01). Implementarea programului a contribuit şi la o scădere a nivelului LDL-C de la 30,4±0,8 la 19,3±0,2 mg/dL (P<0,01).

3.5. Elaborare conceptuală a Pasului 5 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe includerea în alimentația zilnică a produselor ecologice produse prin agricultura ecologică

Niciun segment al populației nu este pe deplin protejat de expunerea la pesticide, iar consecințele au un potențial grav dăunător pentru mecanismele de neuroprotecţie. Este important, că în regiunile cu utilizare sporită a pesticidelor, comparativ cu cele cu utilizarea mai puțină a lor, ratele de prevalență și riscurile de boli Alzheimer (AD) şi Parkinson (PD) [19, 24]. Consumul alimentelor agricole produse cu utilizarea pesticidelor provoacă riscul de a dezvolta transformări neurodegenerative în formațiunile nervoase, crescând incidența anumitor maladii şi scăderea performanței umane în populația generală. Geneza ambelor boli neurodegenerative AD și PD nu a fost elucidată complet și mai mulți factori exogeni (de mediu) şi endogeni (genetici) contribuie la apariția și/sau dezvoltarea acestor boli, care subliniază necesitatea extinderii cercetării privind identificarea factorilor de risc de mediu. În Programul de neuroprotecție, neuroreabilitare este necesar să se țină cont de faptul că etiologia bolilor neurodegenerative este multifactorială și potențialii factori externi, inclusiv activitatea cotidiană și expunerile toxicochimice, sunt legați de riscul de apariție neurodegenerării. Pentru *screening*-ul productiv concentraţia de miARN-ul poate servi ca un biomarker pentru diagnosticului precoce al AD. A fost deja demonstrată asocierea miARN-urilor specifice pentru unele gene implicate în PD, cum ar fi SNCA și LRRK2 (codificarea pentru leucină – *rich repeat kinase 2*). Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare în cazuri de posibilă expunere la pesticide necesită utilizarea acestor biomarkeri pentru a asigura *screening*-ul eficient și diagnosticarea precoce a neurodegenerării. Tehnologiile moderne pentru producția de alimente agricole sunt forțate să recurgă la îngrășăminte artificiale, produse de protecție a plantelor și animalelor și, de asemenea, perturbă semnificativ ecosistemele. Distrugerea peisajelor și a ecosistemelor naturale este cauzată şi de defrișările și dezvoltarea suprafețelor destinate terenurilor agricole. Unul dintre exemplele izbitoare de combinare a conservării ecosistemelor și a producției de îngrășăminte organice este turbările, care reprezintă ecosisteme terestre de zone umede în care mlaștina împiedică descompunerea completă a materialului vegetal. Producția naturală de materie organică depășește descompunerea acesteia, asigurând o acumulare netă de turbă. Pe teritoriul Moldovei între Prut și Nistru acest patrimoniu natural este situat în raionul Ștefan Vodă (Mlaştina „Togai") și se află în administrarea Întreprinderii pentru silvicultură "Tighina". Vegetația de turbă este formată în principal din mușchi de sphagnum, rogoz și arbuști, care sunt principalul material de construcție pentru producția sa. În prezent, utilizarea, de exemplu, a turbăriilor permite dezvoltarea economică și rentabilitatea diverselor sectoare ale Agriculturii, Horticulturii, Silviculturii. Se crede că aproximativ 84% din turbăriile lumii se află într-o stare naturală sau aproape naturală a ecosistemelor. Conceptual şi strategic, modernizarea dezvoltării

agriculturii ar trebui realizată pe baza refacerii ecosistemelor și a producerii de produse alimentare ecologice. Întregul teritoriu al Moldovei Istorice, Carpații, partea centrală a Codrilor a Podișului Moldovei Centrale, partea de nord a Podișului Podoliei, regiunile de sud ale lacurilor Basarabiei istorice, zonele umede ale Deltei Dunării și Nistrului de Jos sunt reprezentate de peisaje naturale unice, care la orice cost nu trebuie doar păstrat, ci și să asigure restaurarea acestora.

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

Prin implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare încercăm să realizăm neuromodulație activității reflexogene senzoriale proprioceptive prin modificarea în mod intenționat influxului senzorial ascendent cumulativ al impulsurilor de la mecanoreceptorii specializați care se grăbesc în centrele de procesare senzorială. Întregul aparat receptor format din acești mecanoreceptori este distribuit în mușchi, piele, tendoane și ligamente, precum și în capsule articulare. În modelul experimental „*Munca în ture de noapte*” la animale de laborator estimarea gradului de simetrie interemisferică prin analiza cross-corelaţională şi calculul coeficientului de asimetrie în înregistrările ECoG a manifestat un efect de formare asimetriei. Se presupune, creșterea gradului de asimetri este cauzată de dezaintegrare interemisferică bilaterală. Creșterea semnificativă a amplitudinii și frecvenței oscilațiilor individuale în derivațiile frontale și central-parietale, pe care le-am descoperit, poate indica la manifestarea modulării sistemelor activatoare ale creierului. În special, sistemul de activare a orexinergic (*OX*-ergic) de origine hipotalamică și sistemul reticular al trunchiului cerebral. Sistemul *OX*-ergic, la rândul său, este cunoscut că modulează sistemele *MA*-ergice majore ale trunchiului cerebral şi sistemul acetilcolinergic (*ACh*-ergic) al creierului anterior bazal [479]. Se ştie că etiologia şi patogeneza bolii Alzheimer este dependentă, în special de activitatea sistemului *ACh*-ergic. Testarea modelului „*Echilibrare Stimulare/Deprivare Senzorială*” cu durata de 15 zile a manifestat că la indivizii examinați se menține o stare emoțională pozitivă în timpul imersiunii virtuale într-un mediu sigur dimineața după o noapte de somn. Reacțiile psihomotorii faciale a demonstrat predominanța mișcărilor faciale în zona de localizare a mușchilor: *m. zigomatic major* și *m. buccinator* (până la 130 şi 120%, corespunzător) spre deosebire de măsurătorile de fond la aceiaşi indivizi. În estimările de fond reacțiile psihomotorii predominante s-au manifestat în zona de localizare a mușchilor: *corrugator supercilii* și *orbicularis oculi*. În cazuri de oboseală centrală este necesar să se elimine monotonia și constrângerea influxului senzorial și/sau să se efectueze privarea senzorială intermitentă. În Programul de neuroprotecție şi neuroreabilitare din punct de vedere strategic este important să optimizam regimul muncii, serviciului, activităților educaționale pentru prevenirea eficientă a suprasolicitării și oboselii, ca și asigurarea formării unui echilibru între stimulare și deprivare senzorială circadiană în combinație cu activități care îmbunătățesc arhitectura și calitatea somnului. Pe lângă suprasolicitarea senzorială pe măsură lucrării într-o poziție incomodă și nemișcată efortul senzorial al aparatului proprioceptiv crește. Ca principală măsură de prevenire a oboselii mintale se propune echilibrarea stimulării/deprivării senzoriale. Programul de neuroprotecţie și neuroreabilitare este axat, în primul rând, pe funcţionalitatea proprioceptivă senzorială, generată de forțele interne ale organismului în timpul poziționării sau locomoţiei în mediu ambiant. Programul include şi neuromodulație a activității reflexogene senzoriale prin modificarea în mod intenționat influxului senzorial ascendent. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare ține cont de faptul că procesele de compensare și reparare în articulațiile intervertebrale sunt lente. Creșterea fluxului senzorial ascendent indusă de exercițiile proprioceptive a permite fortificarea capacităților de refacere și reparare. Aşadar, remodelarea plastică corespunzătoare a căilor senzoriale, neuronilor senzitivi şi motorii, precum şi țesutului muscular este modulată intenționat de Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare bazat pe antrenamentul fizic de forţă (anaerobic). Este important, că impulsurile senzoriale

ascendente de la proprioceptori sunt stransmise întotdeauna la nivelul segmentar şi suprasegmentar, chiar și din mușchii neexcitați.

Implementarea cu succes a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare necesită monitorizare sistematică, care, ca și aparatul proprioceptiv fiziologic natural, urmărește diferențial cele mai mici modificări stării mușchilor, tendoanelor, articulațiilor (indicatorilor statici), precum şi vitezei de mișcare, i.e. modificărilor caracteristicilor dinamice. Realizarea Programului, în primul rând asigură consolidarea coordonării fine a mișcărilor care este imposibilă fără dezvoltarea fibrelor senzoriale secundare. Este de o importanță vitală ca integrarea senzorio-motorie kinestezică să permită orientarea și locomoția spațială în strictă concordanță cu informațiile senzoriale vizuale, care sunt rezultatul măsurării distanței față de obiectele din mediu ambiant. Fluxul senzorial auditiv (sunet) și vizual (luminozitate) perceput de sistemele senzoriale bombardează literalmente centrii analizori (procesor), aducând nu numai semnale informative de comunicare, ci și stimuli fizici care creează zgomot, și sunt produse secundare ale tehnologiei, dezvoltare lipsită de conţinut informaţional. În regiunea lombară, de unde iradiază adesea durerea, unghiului de înclinare lombo-sacrală a fost semnificativ mai mare în grupul de vârstă mijlocie. În fiecare dintre discurile: L1 și L2; L3 și L4; și L5, se constată o scădere semnificativă a unghiului dintre înălțimea ventrală și cea dorsală a discurilor intervertebrale ale coloanei lombare. Sarcina acumulată provoacă creșterea dezechilibrului dintre intensitatea, nivelul de adaptare și gradul de compensare și probabilităţii transformărilor degenerative distructive ale țesuturilor. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe antrenamentul proprioceptiv, asigură creșterea gradului de aprovizionare a discurilor intervertebrale datorită difuziei induse de creșterea cuplului motor (rotațional) în articulație. Aplicarea programelor este foarte solicitată în Instituţiile Educaţionale şi trebuie se bazează pe un postulat că sistemul de coordonare a stării emoționale și a comportamentului adolescenților este extrem de complex și se deteriorează ușor, în acelaş timp el este foarte dificil de corectat și reabilitat.

Conceptual propunem pe baza reviului şi sintezei că pe parcursul îndeplinirii atribuţiilor de serviciu, când indivizii sunt implicați în interacțiunea constantă cu un computer personal (PC), caracteristicile monitorului trebuie selectate adecvat, durata de lucru trebuie strict dozată și poziția ochilor și unghiul de concentrare al privirii trebuie ajustate. Pe lângă suprasolicitarea senzorială a analizorului vizual, pe măsură lucrării într-o poziție incomodă și nemișcată, efortul senzorial şi asupra aparatului proprioceptiv crește. De exemplu, poziția trunchiului, a capului și a gâtului, caracterizată prin ridicarea bărbiei în sus, înclinarea capului, împingerea părții superioare a corpului înainte sau în lateral, apare adesea atunci când locul de muncă nu este organizat corect. La îndeplinirea atribuţiilor de serviciu într-o poziție incomodă, senzația de disconfort, semnalată de sistemul senzorial proprioceptiv crește, precum și crește riscul de apariție a tulburărilor profesionale ale sistemului musculo-scheletic. Identificarea semnelor timpurii de oboseală mintală, senzorială și fizică în timpul activităților educaționale, de muncă și de serviciu se poate face folosind metode de înregistrare a mișcărilor oculare („*eye tracking*”), oferind informații obiective despre gradul de focalizare a atenției, prezența motivației și interesului, precum și demonstrarea intereselor zonelor pe baza rezultatelor traiectoriei activității oculomotorie. Factorii multimodali din mediu înconjurător au un puternic efect neuromodulator, potențial capabil să intensifice procesele compensatorii și reparatorii din țesuturi.

Calitatea iluminatului și natura acestuia (naturală sau artificială) sunt determinante pentru prevenirea accidentelor și asigurarea productivității. Rezultatele analizei EEG manifestă că iluminatul intensiv prin aparatul senzorial visual afectează nivelul de vigilenţă a indivizilor. Dimpotrivă, pentru a asigura un somn reparator de înaltă calitate este nevoie de întuneric și liniște completă, i.e. de deprivare senzorială. Influxul senzorial asociat cu activitate cotidiană poate provoca un grad de asimetrie interemisferică în EEG înregistrată în timpul somnului. Rezultatele spectrometriei puterii spectrale a ritmurilor alfa, beta, delta şi theta în înregistrările

ECoG la animale sălbatice în cazul de fotostimulare înainte de somn a fost depistată formarea asimetriei, care se manifestă în fusurile de somn înregistrate în timpul somnului superficial şi somnului în stadiu de fusuri. Se presupune că această asimetrie este determinată într-o anumită măsură de lateralizare a terminalelor nervoase *NE*-ergice în nucleii talamici. Este cunoscut faptul, că epicentrul generării fusurilor de somn este localizat în sistemul talamocortical, care include nucleii talamusului și centrii de procesare senzorială ai cortexului cerebral. Fluctuațiile într-un alt interval de frecvență în ECoG înregistrată în timpul somnului prezintă, de asemenea, asimetrie persistentă în emisfera dreaptă în timpul somnului non-REM și în emisfera stângă în timpul somnului REM. Aceste oscilații corespund benzii *delta/theta* înalte (0,5-4/4-8 Hz). În sprijinul acestui fapt, a fost identificată o predominanță orară a undelor *delta* în emisfera dreaptă în timpul somnului non-REM. Pe lângă descoperirea acestor asimetrii care apar în mod natural în ECoG în timpul somnului, au fost făcute încercări de a induce asimetrii interemisferice prin manipulare experimentală cu aplicarea stimulării senzoriale vizuale. Un model experimental care induce asimetria ECoG se poate baza pe stimularea senzorială unilaterală. O astfel de stimulare senzorială afost stimularea visuală şi stimularea sonoră cu puțin timp înainte de începerea somnului, precum şi în timpul somnului non-REM şi somnului REM.

Implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare se bazează pe asigurarea unui somn reparator în timp util și productiv după activitate zilnică la locul de muncă și acasă. O problemă comună în funcționarea mecanismelor de declanşare și menținere a ciclurilor de somn este adormirea și trezirea bruscă din somn, care întrerupe ciclul, împiedică trecerea de la somnul non-REM la somnul REM și finalizarea ciclului de somn. Structura somnului se caracterizează prin fragmentarea acestuia. Această excitare crescută și stare de veghe în timpul somnului de recreere se poate datora activității crescute a sistemului de neurotransmițători *NE*-ergic. Rezultatele obținute demonstrează că frecvența relativă a episoadelor de ritmul *alfa* crește pe măsură ce animalul se calmează și se relaxează, așa cum a fost de așteptat. S-a constatat că episoadele ritmului *alfa* la începutul înregistrării polisomnogramei, i.e. când animalul nu a trecut încă la o stare de veghe suficient de liniștită, acestea se găsesc împrăștiate în toate derivațiile cu predominanță în lobii frontali (Fig. 3.10 A). Apoi, pe măsură ce se calmează cu ochii închiși se răspândesc în lobii parietal și occipital, începând să predomine clar în regiunile occipitale (Fig. 3.10 B). A fost evaluată frecvenţa şi puterea spectrală a ritmului *alfa* în zonele occipitale din fondul inițial și înregistrările ulterioare ECoG. După cum au arătat analiză spectrală și calcule manuale, predominanța ritmului *alfa* în zonele occipitale a diferit semnificativ atât în ceea ce privește frecvența relativă a episoadelor, cât și în amplitudinea, în funcție de durata înregistrării şi de activitate zilnică precedentă: obişnuită sau asociată cu stimulări sensoriale vizuale şi sonore, care provoacă a suprasolicitare şi obeseală generală. În medie, indicii de ritmul *alfa* au scăzut în înregistrările polisomnografice cu 18% ($P<0,05$). După activitate zilnică asociată cu fotostimulări şi stimulări sonore prezența ritmului *alfa* în regiunile occipitale a fost semnificativ redusă atunci când se aflau într-o stare de repaus (stare de veghe liniștită) cu ochii închiși (Fig. 3.10 C). Pentru implementare Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este importantă detecţia unui dezechilibru semnificativ sau o predominanță a asimetriei în lobii frontali în ceea ce privește puterea spectrală a ritmului *alfa*.

Factorii mediului înconjurător vizuali (fotostimulare) şi sonori (huruit natural amenințător al animalului) au influențat semnificativ în funcţia de volumul sau intensitatea asupra severității emoțiilor negative suferite. Această stare emoţională a fost asociată cu reducerea reprezentării episoadelor de ritm *alfa* cu 45,3% ($P<0,05$) în comparație cu perioada precedentă fără stimumuli vizuali și sonori. Mai mult decât atât, gradul de desincronizare a ritmului *delta*, i.e. reducerea amplitudinii medii a oscilațiilor din ECoG, în momentul treziri din de somnul non-REM bilateral a fost cu 21,2% ($P<0,05$) mai exprimată la animalele stimulaţi, decât în perioda precedentă fără stimulare senzorială bimodală.

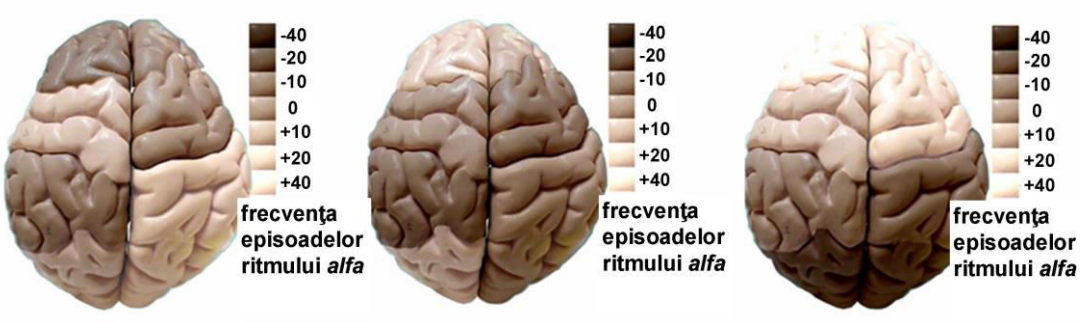


Figura 3.10 Deplasarea zonei de predominanță a ritmului *alfa* către regiunea occipitală: A – starea de repaus (iluminatul); B – starea de repaus (fără iluminatul); C – starea de repaus (fără iluminatul, cu ochii închişi)

Predominanță a asimetriei a avut loc în zona cortexului prefrontal (în medie valoarea *r* varia de la 0,003 până la 0,068, P<0,05). Datele obținute indică faptul că condițiile de mediu asociate cu stimulare senzorială are un efect caracteristic asupra stării de sănătate și calității somnului, în special asupra nivelului de trezire din somn și a gradului de fragmentare a acestuia. Datele polisomnogramei indică o posibilă creștere a gradului de anxietate în conformitate cu sporirea asimetriei ritmului *alfa* în aria lobului prefrontal, cu dificultăţi în procesul de a adormi (latență crescută la adormire) şi menţinerea ciclicităţii somnului. Este evident că condițiile de mediu asociate cu expunere crescută la stimulare visuală şi sonoră modifică semnificativ calitatea somnului, nivelul de trezire și gradul de fragmentare a somnului.

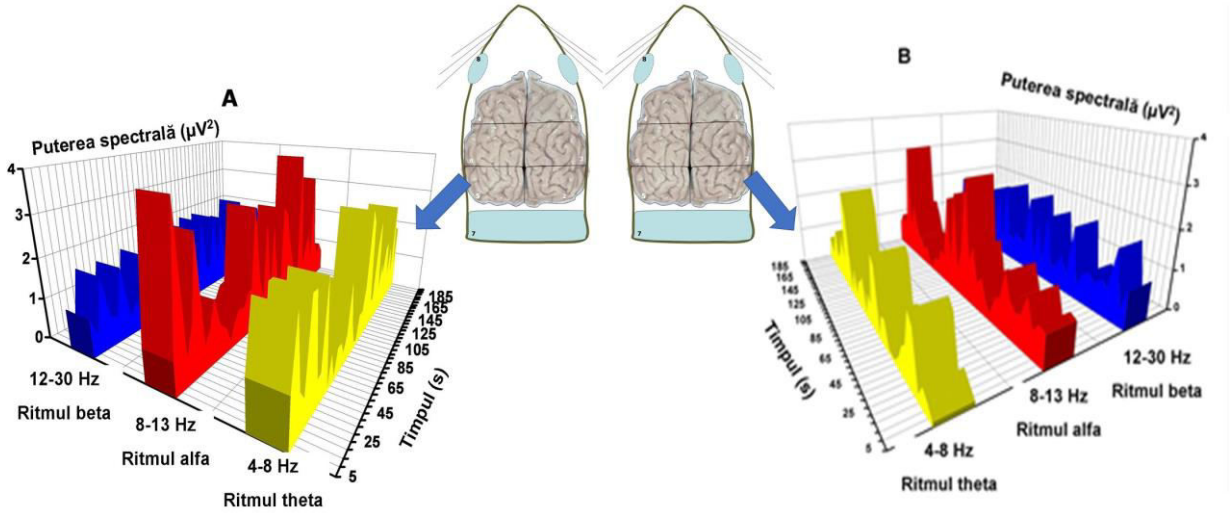


Figura 3.11 Revenirea puterii spectrale a ritmului teta și alfa în zonele central-parietale ale emisferei stângă la stimulare senzorială bimodală (visual, sonor) (A - emisfera stângă; B - emisfera dreaptă)

Se presupune că activitatea zilnică are un impact semnificativ asupra arhitecturii somnului ulterior şi gradului de fragmentare a somnului.

Activitatea diurnă asociată cu stimularea senzorială multimodală în timpul perioadei de veghe este, de asemenea, însoțită de un recul ("*rebound*") al ritmului *theta* în somnul ulterior observat în zonele laterale ale ariei centrale a cortexului din emisfera stângă comparativ cu emisfera dreaptă (Fig. 3.11 A şi Fig. 3.11 B). Datele arată că stimulare vizuală, în special prin aplicarea iluminatului artificial determină formarea asimetriei, atât interemisferice, cât și regionale.

Rezultatele analizei spectrale a înregistrărilor polisomnografice după privarea somnului nonREM prin aplicarea semnalelor sonore duce la sporirea gradului de asimetrie intra- şi interemisferică în intervalele ritmului *beta* (15-30 Hz) și ritmului theta (4-8 Hz). Aceasta înseamnă că modificările puterii spectrale a ritmului *beta* și ritmului *theta* în timp în diferite

derivații de la suprafața capului nu sunt coerente. Asimetria interemisferică se manifestă şi în stăre de veghe liniștită și somnolență sau somnul superficial (stadiul I). Cel mai pronunțat grad de asimetrie de ordinul 7,23-8,1% apare în mod specific în lobii frontali și parietali. Mai mult decât atât, în lobii frontali, asimetria este evidentă în intervalul de ritmul *alfa* (8-14 Hz). În timp ce, în lobii parietali, oscilațiile în intervalul de ritmul *theta* sunt asimetrice. Predominanța puterii spectrale are loc în emisfera stângă. Cu toate acestea, în perioada somnului 3 zile de activitate în mediu acvatic în zona lobilor parietali apariţia şi durata relativă, precum și puterea spectrală a episoadelor de ritmul *theta* creşte de la 9% până la 22% ($P<0,05$).

Conceptul de „*Mediu promovator de funcţionalitate*” conține un potențial enorm nu doar pentru Sănătatea Publică, Programe de prevenţie și recuperare, ci și pentru îmbunătățirea ecosistemelor, a mediului rural și urban, a biodiversității și a dezvoltării durabile. Factorii de mediu în combinație cu vibrațiile în producție şi construcție, transport afectează funcţionalitatea sistemelor neuromuscular şi musculo-scheletic. Nu mai puţin importantă este aplicarea metodelor de restabilire a ritmului circadian la nivelul de reglare a expresiei genelor de ceas biologic, ceea ce va permite implementarea algoritmului “*4P*”: “*Predicţie*”, “*Prevenţie*”, “*Personalizare*” şi “*Participare*”. Acest algoritm include mai multe subcomponente care au un impact direct asupra funcţionării organelor vitale. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare prevede, în general, *screening*-ul stării funcționale în timpul ciclului somn-veghe, care vizează în mod specific o analiză cuprinzătoare a somnului reparator după o perioadă de veghe și diagnosticarea precoce a tulburărilor de somn. A fost posibilă îndeplinirea acestei sarcini la animale experimentale, dar la oameni, în condițiile noastre, este încă dificil de implementat din punct de vedere tehnic. Tocmai aici se află nevoia urgentă a unei astfel de cercetări: în diagnosticarea precoce a primelor manifestări ale unui sindrom sau tulburare care începe să se formeze. Modelul animal, care prezintă evolutiv un grad ridicat de adaptare la condițiile de mediu în care sunt forțați să folosească apnee și capacitatea de a-și monitoriza senzorial mediul în timpul somnului, are un potențial mare. În timp ce sindromul „*Apneei obstructive de somn*” este extrem de comun în populația umană, reduce productivitatea muncii și crește morbiditatea și mortalitatea. Remarcabil, că mai frecvent acest sindrom asociat de trezire are loc tocmai în faza somnului paradoxal (somnului REM). Somnul REM este adesea însoțit de visuri şi de experiența unor emoții violente. Motivele formării sau exacerbarii apneei obstructive de somn nu constă în influența întregului complex de factori de risc: poluare sonoră; praf; munca în ture de noapte; iluminatul intens în timpul transportului pe timp de noapte. Este important, raportul EEG *theta/beta* reflectă incapacitatea relativă de a se adapta la astfel de inversări, mai degrabă decât sensibilitatea la recompensă. Creșterea activității *theta* spontane ar reflecta o stare de recompensă, chiar și în absența unor indicii discrete cu magnitudinea recompensei primite. În Programul de neuroprotecţie luat în considerare faptul că nivelurile moderate de excitare fiziologică promovează performanța la locul de muncă, în timp ce nivelurile scăzute sau prea ridicate de excitare fiziologică s-au dovedit că reduc calitatea și productivitatea. Un program de neuroprotecție și neuroreabilitare bazat pe metode de consolidare a integrării senzorio-motorii asigură înlăturarea și prevenirea slăbirii și afectarea funcționalității neurologice, mintale și fizice, precum și accelerarea și creșterea eficienței proceselor de învățare.

3.7. Elaborare conceptuală a Pasului 7 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe aplicarea realizărilor ingineriei biomedicale

Din punct de vedere al științelor naturii, abordarea unei evaluări obiective a stării mintale ar trebui să se bazeze pe caracteristicile morfologice și funcționale ale centrilor superiori de procesare ai creierului. Prin urmare, testele de laborator utilizate în Program ar trebui să abordeze funcțiile globale ale creierului și să permită evaluarea calitativă și cantitativă a gradului de trezire și vigilență, concentrare și capacitatea de a lua decizii corecte şi adecvate condiţiilor mediului ambiant. Monitorizarea, diagnosticarea prealabilă și personalizarea programelor de

neuroprotecţie pe baza ultimelor realizări din Ingineria Biomedicală reprezintă o condiție prealabilă pentru prevenirea tulburărilor funcțiilor aparatului neuro-muscular, locomotor și a bolilor neurodegenerative. Odată cu vârsta conform datelor investigaţiilor imagistice şi volumetriei formaţiunilor cerebrale se constată progresia și o creștere a zonei de distribuție a modificărilor atrofice în lobul temporal medial al cortexului cerebral, reducere semnificativă a hipocampului și cortexului entorinal, care indică inițierea și geneza transformărilor neurodegenerative de severitate moderată, asociată cu dificultăţi în navigare în mediu înconjurător. Raportul dintre adâncimea coarnelor frontale și distanța intercaudală (CC/IT), reflectă prezența modificărilor neurodegenerative, care implică nucleii caudali. O scădere a raportului dintre diametrul mezencefalului și zona punții la reprezentanții grupei de vârstă mai înaintată, în comparație cu cei mai tineri, dovedește progresia neurodegenerării în zona mezencefalului. Pe acest fond, în 3 cazuri (20%) apar semne de paralizie supranucleară progresivă. Pe fondul semnelor de modificări cerebrale atrofice de severitate variabilă, a fost evidențiată o creștere a diametrelor, a ariei volumelor ventriculilor laterali, ventriculului III și ventriculului IV.

Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, apare o nevoie urgentă de *screening*-ul limitelor de adaptare, a capacității de muncă și a gradului de oboseală pe baza determinării rezistenței cardiorespiratorii (*fitness cardiorespirator, CRF*), care caracterizează interrelaţii psihovegetative. Detectarea semnelor precoce de oboseală și suprasolicitare se realizează pentru a detecta insuficiența funcțională a activității cardiorespiratorii. Cu toate acestea, aceste metode nu sunt încă utilizate pe scară largă în modelul de ocupație, adică. la locul de muncă la efectuarea operațiunilor de muncă și a activităților oficiale pentru evaluarea calitativă și cantitativă a funcționalității respiratorii și circulatorii în timp real.

Aşadar, tehnologiile şi echipamente de măsurare care sunt armonios compatibile biologic cu corpul unui individ activ necesită dezvoltarea și aplicarea lor nu numai pentru diagnosticare, ci și pentru *screening*-ul funcțional regulat în timpul activităților de muncă și celor educaționale zilnice. Algoritmul pentru această metodă de evaluare a *fitness*-ului cardiorespirator utilizează variabile clinice și demografice și o combinație de valori ale frecvenței cardiace (HR) pe durata totală a timpului de testare funcțională (5 minute); care arată o corelație destul de mare cu valorile VO_2max măsurate. Se propune ca procedurile de testare pe teren pentru *fitness* cardiorespirator să satisfacă mai multe criterii, inclusiv validitate, validitate longitudinală, fiabilitate, siguranță și o relație puternică cu măsurile de funcționalitate și adaptabilitate. Pe baza tehnologiilor de perfecționare abilităţilor umane în programele de neuroprotecție și neuroreabilitare ar trebui implementat unor metode fiziologice bazate pe adaptarea armonioasă a unei persoane la activitățile sale zilnice educaționale şi cele de serviciu, în general, la modul său de viață în anumite condiții de mediu ambiant care pot fi productive și eficiente. Programul acesta vizează dezvoltarea şi implementare unei strategii de prevenire a tulburărilor neurodegenerative ale aparatului senzorial și neuromotor, bazate pe dezvăluirea mecanismelor fundamentale de coordonare a activităților acestuia în funcție de condițiile de viață; natura muncii cotidiene și a activității de serviciu; productivitatea energiei; metabolismul plastic și alimentația. Implementarea practică a Programului include o combinație de metode complexe de evaluare și măsurare a indicatorilor moleculari, celulari, tisulari ai plasticității morfologice şi funcționale, manifestărilor timpurii ale neudegenerării cu modelarea experimentală și ocupaţională a anumitor tipuri de activitate individuală. Importanța socială și economică are evaluarea abilităților unei persoane de a efectua zilnic acte motrice vitale și de a realiza atribuţiile sale profesionale şi reprezintă, de fapt, etapa inițială a programului. Această evaluare este combinată cu determinarea particularităţilor alimentaţiei, ciclului circadian somn-veghe şi recreerei personale. Programul prevede că în situațiile în care abilitățile individuale de a efectua munca nu coincid complet cu cerințele unui anumit tip de activitate și cu timpul finalizării acesteia, oboseala se dezvoltă mai rapid și mai intens. Ea este însoțită de apariția fatigabilităţii

generale, epuizării funcționale a sistemelor corpului cel mai expuse la suprasolicitare, ceea ce duce la scăderea performanței funcționale a unei persoane, a calității rezultatului final și a productivității muncii pe fondul pierderilor de energie crescute. Pentru evaluarea obiectivă a *marker*-ilor de mers și a diferitelor acte motorii efectuate de indivizi, senzorii de mișcare și vibrații portabili sunt foarte potriviti. Astfel de senzori de mișcare, plasați în diferite părți ale corpului, sunt adesea folosiți în Sport, Medicină și Reabilitare, dar pot fi folosiți și în Fiziologia muncii și Medicina muncii. În special, numărul de pași, frecvența pașilor pe unitatea de timp și durata pasului trebuie determinate la cuantificarea eficienței mersului, precum și la analizarea variabilității vitezei de mers. Este foarte important să se analizeze acțiunile motorii la mers, alergare sau efectuarea operațiunilor de lucru pe baza detectării anumitor markeri care reflectă caracteristicile biomecanice ale părților în mișcare ale corpului. Abordare tehnică bazată pe accelerometrie permite dozarea și personalizarea strictă a sarcinii funcționale pentru a evita suprasolicitarea. Utilizarea diferitelor dispozitive tehnice pentru accelerometrie demonstrează oportunitățile lor potențiale în măsurătorile activității diurne sincronizate în timp. Marele avantaj este că senzorii și accelerometrele moderne de vibrații folosesc comunicația wireless și includ un microcontroler pentru procesarea și compensarea semnalului personalizat. Pentru a crește flexibilitatea în rezolvarea oricăror probleme legate de monitorizarea caracteristicilor biomecanice ale activității zilnice, sunt deja utilizate dispozitive unice și triaxiale cu senzor de temperatură încorporat.

Aşadar, succesul Programului este determinat de înaltă tehnologie pentru crearea sistemelor de biosenzori, care utilizează instalații de înaltă precizie. Și anume, instalațiile de producție progresivă fac posibilă crearea nanotehnologică a unor sisteme biosenzoare modernizate cu precizie microscopică bazate pe dorința de a imita aparatul senzorial receptor al obiectelor biologice, inclusiv al corpului uman. Sistemele de senzori biologici prezintă o sensibilitate și selectivitate ridicate la modificările parametrilor fizici şi chimici ai diferitelor modalități și anume, cu dispozitive biosenzoare de inginerie cu astfel de caracteristici. Succesul implementării programelor de neuroprotecție și neuroreabilitare este determinat de introducerea inovațiilor tehnice moderne în monitorizarea arhitecturii somnului reparator după o perioadă de veghe activă. Îmbunătățirea unei astfel de monitorizări se realizează în direcția sistematizării și integrării acesteia. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare include în mod obligatoriu un examen neurologic, efectuat neinvaziv și fără echipament costisitor. De exemplu, testul pentru prezența reflexului Babinski are o mare importanță diagnostică. Evidenţierea manifestărilor de formare a deficienţelor de coordonare, slăbiciunii musculare și dificultăților în controlul muscular poate fi efectuată pe baza unui test pentru prezența reflexului Babinski la indivizii maturi.

Diagnosticarea manifestărilor precoce ale proceselor neurodegenerative și monitorizarea eficienței procedurelor implementate în program sunt necesare. Programul necesită, de asemenea, monitorizarea continuă a prezenței și severității unui bloc în conducerea impulsurilor de-a lungul fibrelor nervoase, i.e. evaluarea funcționalității conductive, în special în rândul indivizilor care practică antrenament sportiv intens sau mișcări complexe în activitaţile de serviciu.

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

Una dintre componentele de bază ale Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este condiţionată evolutiv și fiziologic și constă în organizarea intenționată a mediului ambiant la locul de muncă și acasă, generând un efect neuromodulator și neuroprotector. Tehnologiile care asigură un mecanism neuromodulator și neuroprotector se bazează pe crearea unui "*Mediul îmbogățit*" ("*Environmental Enrichment", EE*). Efectele "*Mediului îmbogățit*", testate pe modele

experimentale la animale de laborator, indică faptul că îmbogățirea senzorio-motorie promovează corectarea tulburările neurologice determinate genetic, cum ar fi sindromul Down, boala Alzheimer, boala Huntington, boala Parkinson, schizofrenia și autismul. Terapeuții ocupaționali au folosit deja cu succes programe de terapie pentru pacienții cu autism și tulburări de procesare a inputului senzorial din mediu ambiant. S-a demonstrat că terapia ocupaţională cu aplicarea modelului "*Mediul îmbogățit*" oferă îmbunătățiri în percepția, procesarea și producția limbajului și că dezvoltă abilități cognitive. În decursul realizării Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare se proiectează modelul "*Mediul îmbogățit*" cu aplicarea dispozitivelor și locaţii care creează oportunitatea de a desfășura activitate motrică; a consolida integrarea activității reflexe senzorio-motorii; a dezvolta abilitățile motorii în mod spontan și voluntar fără un efort excesiv. Un experiment folosind modelul „*Mediul îmbogățit*" indică faptul că o creștere a activității zilnice datorită intensificării comportamentului motivat de explorare și navigare în spațiu determină implementarea mecanismelor de neuroplasticitate în centrii de procesare senzorială și de coordonare motrică. Datorită acestei lansări a mecanismelor de neuroplasticitate, „*Mediul îmbogățit*" are un efect neuroprotector și neuroreabilitativ, care ar trebui să stea la baza unui program şi de prevenire țintită a proceselor neurodegenerative și repararea elementelor deteriorate ale centrilor nervoși. Modelul "*Mediul îmbogățit*" prevede și stimulente sociale, promovând dezvoltarea socializării și comunicării în comunitate. Este evident că dezvoltarea unor astfel de abilități la oameni asigură succesul muncii colective în atingerea scopurilor comune și rezolvarea problemelor. Cu toate acestea, stimularea senzorială multimodală trebuie să fie optimizată și să evite suprasolicitarea, așa cum, de exemplu, se întâmplă într-un mediu urban pe fondul aglomerării extrem de mari a populației, o scădere a gradului de siguranță socială și de mediu. Chiar și tehnologiile de creștere a animalelor trebuie să aplice îmbogățirea mediului ambiant pentru a îmbunătăți calitatea îngrijirii animalelor captive prin identificarea și furnizarea stimulilor de mediu necesari pentru a îmbunătăți starea fiziologică și mintală. O astfel de întreținere și îmbunătățire a statutului fizic și mintal a animalului se realizează prin stimularea unei varietăți de activități prin creșterea gamei și numărului de locații și obiecte din spațiul înconjurător care sunt importante pentru comportamentul specific speciei.

Testarea fundamentală și confirmarea efectului neuroprotector neuroreabilitativ al mediului a fost realizată folosind modelul experimental "*Mediul îmbogățit*" ("*Environmental Enrichment", EE*). Acest model prezintă unul dintre cele mai utilizate modele experimentale de eustres la animale de laborator. Aplicarea modelului experimental "*Mediul îmbogățit*" a manifestat efectele benefice asupra proceselor care stau la baza neuroplasticităţii şi neuroreabilitării. Pe baza acestui fapt, conceptul de îmbogățire a mediului poate fi aplicat cu încredere deplină la locul de muncă, spațiul de locuit, spitale și centrele de reabilitare pentru induce şi facilita procesele de neurogeneză, creșterea gradului de ramificare a dendritelor și axonilor, consolidarea noilor conexiuni interneuronice, biosinteza receptorilor membranari și a canalelor ionice, formarea veziculelor la contactele sinaptice, deplasarea echilibrului dintre anabolism și catabolism spre predominarea anabolismului etc.

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare se bazează, de asemenea, pe planificarea și proiectarea mediului ambiant, având în vedere importanța determinantă a aderării la regimul circadian și rolul *zeigeber*-ilor exogenici ai mediului, pentru o recuperare eficientă şi productivă, care oferă acces deschis la lumină naturală sau iluminare artificială optimă. Iluminatul circadian face o mare diferență în unitățile de terapie intensivă și în măsurile ulterioare de recreere și reabilitare. Pacienții care sunt internați în unități de terapie intensivă sunt adesea confuzi, dezorientați, nu știu unde se află și dacă este zi sau noapte. În Programul poate fi aplicat iluminatul biodinamic care asigură simularea ritmului natural al zilei și al nopții foarte importantă în perioadele de vulnerabilitate crescută. Iluminatul biodynamic are un efect pozitiv, în special asupra modelului de somn, permițând pacienților să doarmă mai bine noaptea, iar cei care dorm mai bine sunt mai relaxaţi, mai puțin confuzi și se refac mai rapid. Factorii naturali ai

mediului ambiant şi, anume lumina circadiană contribuie, de asemenea, la reabilitare mai rapidă a pacientului.

Conceptual şi strategic Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare, bazat pe utilizarea factorilor naturali de mediu și a activității individuale de zi cu zi, include abordări practice ale Horticulturii sociale și vindecătoare. Horticultura socială și vindecătoară reprezintă o metodologie de utilizare a plantelor și grădinilor pentru a îmbunătăți statutul fizic şi mintal, precum și abilitățile de comunicare și gândire. Este remarcabil, că cultura agricolă şi cultivărea plantelor, precum și creșterea animalelor, printre altele, are o istorie de cel puțin o mie de ani și tradiții bogate în Republica Moldova și în același timp reprezintă o inovație semnificativă în Terapia și Reabilitarea ocupațională modernă. Abordările practice din Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare, bazate pe utilizarea Horticulturii sociale și vindecătoare, deschid perspective largi în crearea unui mediu care să ofere recreere eficientă într-un mediu urbanizat, caracterizat de dezvoltarea unor metropole arhicentralizate şi supraaglomerate, artificial agresiv, dăunător pentru viața zilnică şi bazat pe izolare. Grădinăritul permite crearea unui mediu ambiant minunat şi flexibil care conceptual trebuie să promoveze procesele de restaurare a ecosistemelor. Mai mult decât atât, Horticultura socială și vindecătoară folosește grădina ca un loc sigur și productiv pentru a dezvolta capacitatea cuiva de a se integra socialmente, Prin urmare, astfel de abordări practice sunt favorabile atunci când sunt utilizate ca agent de vindecare pentru autism. Realizarea Programului se bazează pe proiectarea seturilor de activități pentru fiecare individ strict în funcție de nevoile specifice de sănătate și pentru a lucra la anumite obiective pe care doresc să le atingă. Beneficiile unui interes susținut și activ pentru grădinărit includ: o stare fizică mai bună prin exerciții fizice; îmbunătățirea mobilităţii; îmbunătățirea stării mintale printr-un sentiment comun de scop și realizare; oportunitatea de a se conecta cu ceilalți pentru a reduce sentimentele de izolare sau excludere din viaţă activă; dobândirea de noi competențe pentru a îmbunătăți șansele de a găsi un loc de muncă; o senzație mai bună de a fi în contact factorii naturali ai mediului. Implementarea Programului de Neuroreabilitare bazat pe Horticultură socială și vindecătoare aduce beneficii organismului uman în mai multe moduri: poate face parte din procesul de reabilitare a unei persoane, pentru a o ajuta să se refacă și să se simtă sigur după o boală sau un moment dificil din viața sa; să se recupereze dintr-o gamă largă de afecțiuni; să învețe noi abilități; să încetinească procesele neurodegenerative. Programul bazat pe aplicarea Horticulturii sociale şi vindecătoare vizează, de asemenea, şi recuperarea indivizilor după accidente vasculare cerebrale și în cazul de însuficienţe cardiovasculare; celor aflați în stadiile incipiente ale demenței și persoanelor cu dizabilități fizice și de învățare. Sectorul Cercetare & Dezvoltare trebuie să se implice activ în promovarea beneficiilor activităților de grădinărit și horticultură.

Implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe proiectarea mediului în instituțiile medicale, se realizează pe principalele postulate: asigurare securităţii, siguranței și relaxării; confortabilităţii; deschiderii relative. Soluțiile arhitecturale pentru realizarea de interior și exterior trebuie îmbunătățite spre potențialul lor de promovare a sănătății individuale și publice. Incontestabil, un mediu pozitiv habitual trebuie, în primul rând, să contribuie esenţial la menținerea sănătății mintale şi fizice prin prevenirea impactului factorilor mediului stresori; zgomotului; predominanța luminii artificiale, diminuarea luminii naturale circadiane într-un mediu izolat. Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare prevede asigurarea accesului liber de lumină în interiorul clădirilor; ventilarea şi curăţarea aerului; temperatura mediului ambiant de confort fiziologic, ca şi umiditatea şi calitatea sterilităţii aerului sunt factori cruciali în obținerea unui rezultat pozitiv. Program de organizare a mediului în spitale, casele de îngrijire sociale și azil pentru seniori ia în considerare şi necesitatea amenajerii locurilor de muncă pentru mulți angajaţi, deoarece bunăstarea personalului influențează mult calitatea tratamentului şi recuperării pacienților și rezidenților. Conceptul de "*Arhitectura vindecătoare*" include diverse componente și funcții orientate spre igiena, accesibilitatea și funcționarea fără

atingere a ferestrelor și ușilor. "*Arhitectura vindecătoare*" include şi următoarele elemente: prevenirea distresului ambiental; zgomotul provocat de trântitul uşilor; barierelor de trecere etc. Teste cu aplicarea imitării "*Mediului îmbogăţit*" şi condiţiilor favorabile adaptative de mediu au manifestat reacțiile faciale psihomotorii, dovedind menținerea unei stări emoționale pozitive. Instituțiile de învățământ, industriile și departamentele moderne trebuie să urmeze cu adevărat o politică incluzivă de socializare a persoanelor cu probleme de sănătate. Rezultatele obţinute indică faptul că, într-adevăr, la prezentarea unui semnal sensorial pozitiv din mediul ambiant este asociată cu o scădere semnificativă a deplasării punctelor în regiunea *m. corrugator supercilii* (cu 13,8%, P<0,05). Această scădere se manifestă pe fondul unei creșteri a gradului de deplasare în zona *mușchilor zigomaticus* cu 37,6 % (P<0,05) (Fig. 3.12, stângă). Prezentarea unui semnal senzorial, care informează despre o amenințare, zona de localizare a *mușchilor supracililor ondulatori* provoacă o deplasare a sprâncenelor și a crestelor sprâncenelor şi se deplasează semnificativ statistic cu 17,6% (P<0,05), precum și zona de localizare a mușchilor orbiculari oculari cu 19,7% (P<0,05), manifestată ca expansiune și contracție a orbitelor oculare. S-au făcut comparații cu rezultatele estimărilor în cazul de aplicare unui stimul senzorial din mediul ambiant neutru în sens de securitate/amenințare.

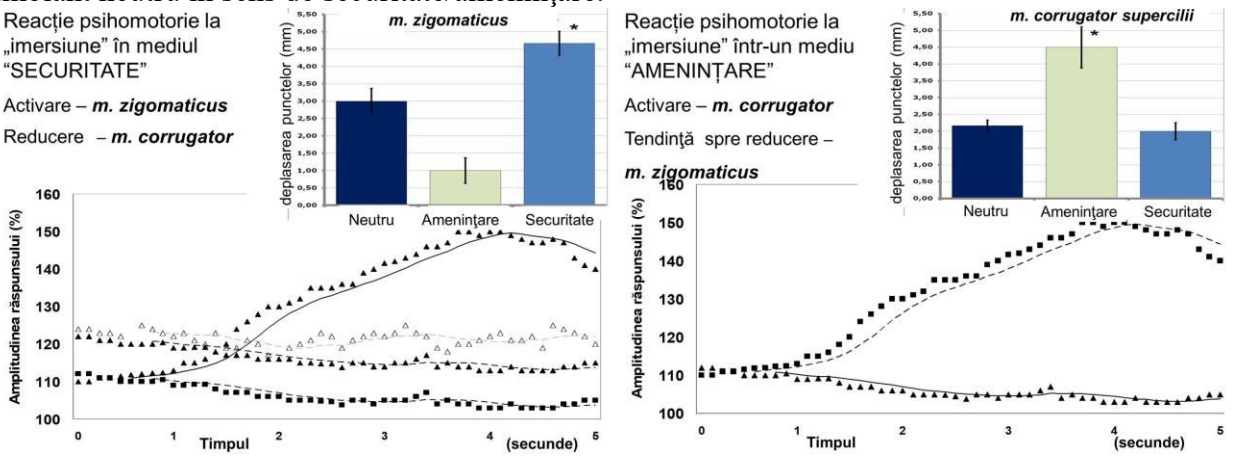


Figura 3.12 Reacții psihomotorii evaluate folosind FACS (Facial Action Coding System, Sistem de codificare acțiunilor faciale) la simularea unui mediu fără amenințare ("Securitate"): – *m. zigomaticus*; – *m. buccinator*; – *m. orbicularis*; – *m. corrugator* **şi unui mediu agresiv ("Amenințare"):** – *m. corrugator supercilii*; – *m. zigomaticus*

Presupunem, că metodologia de identificare și captare a mișcărilor faciale și corporale prin aplicarea Sistemului de codificare acțiunilor faciale (*FACS*) poate fi utilizată cu succes pentru analiza calitativă și cantitativă a integrării senzorio-motorii în timpul comunicării verbale și nonverbale. Datele din analiza reacțiilor psihomotorii ca răspuns la modelarea fluxului senzorial reflectă în mod obiectiv gradul de integrare senzorio-motorie și natura reactivității individului la un complex de semnale comunicative. Mai mult, tehnologiile de captare a mișcării și de urmărire optică pot fi utilizate cu succes pentru a recunoaște în mod obiectiv manifestările de agresivitate, care afectează semnificativ caracteristicile comunicării verbale și nonverbale. Ca răspuns la imitarea unui mediu amenințător, manifestarea mișcărilor faciale în zona musculară: *corrugator supercilii* și *orbicularis oculi*, este semnificativ majorată (Fig. 3.12, dreaptă). În plus, a fost depistată o deplasare a punctelor în sistemul de coordonate semnificativă cu 23,5% (P<0,05) în zona localizării *mușchilor nazali* și *levator labii superioris*, manifestată ca o încreștire a nasului, indicând dezgust.

Pentru implementare cu succes a programelor de neuroprotecție pe baza acțiunii factorilor de mediu, activității zilnice și alimentației, este nevoie urgentă de proiectare și readaptare şi Tehnologiilor Educaționale. În tehnologiile educaționale sunt necesare inovații care asigură formarea unui mediu favorabil, promovator şi motivatoriu pentru procesele de învățare, formare de noi abilități educaționale și de muncă, adaptarea la societatea modernă și, în special, la colectivul și echipa de muncă. În fruntea inovaţiilor se află implicarea obligatorie a studenților de diferite niveluri de pregătire în implementarea proiectelor, care vizează extinderea limitelor de adaptare și neuroprotecție a unei persoane moderne în dinamicul muncii, activităţii de serviciu și recreației zilnice.

CONCLUZII GENERALE ŞI RECOMANDĂRI

1. Măsurile prevăzute de etapa 1 a programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care vizează stimularea funcționalității și adaptabilității sistemului de schimb gazos în interacțiune cu sistemul circulator, în special a fluxului sanguin cerebral, asigură creșterea aptitudinii aerobe, toleranța la hipoxie, productivitatea biosintetică a factorilor neurotrofici, efectul neuromodulator al sistemelor monoaminergice.
2. Combinarea antrenamentelor aerobice și anaerobice cu diete cu indice glicemic redus și îmbogățite cu proteine în combinație cu preparate de origine vegetală cu acțiune adaptogenă asigură echilibrarea metabolismului energetic și plastic, schimbarea raportului dintre țesuturile adipos și muscular spre predominanța țesutului muscular scheletic.
3. Caracteristicile specifice ale activității zilnice la locul de muncă, așa cum arată modelul experimental „*Muncă în ture de noapte*” și modelele ocupaţionale cu expunerea la eforturi multisenzoriale și motorii în perioadele de somn (recreere) și de veghe (preocupaţie), modifică arhitectura somnului, perturbând ciclicitatea somnului ulterior restaurativ, crescând incompletitudinea somnului nonREM și a somnului REM și reducerea ritmurilor *delta*, *alfa* și *theta* în asociere cu asimetrie.
4. Efectele neuroprotectoare, reparatoare și vindecătoare ale adaptogenilor derivați din plante sunt produse în combinație cu antrenamentul aerobic, anaerobic și cu alimentaţia optimizată, crescând fitness-ul aerobic, adaptabilitatea și echilibrând variabilitatea ritmului cardiac și compoziția corporală către o proporție predominantă de mușchi scheletici.
5. Complexul de antrenament proprioceptiv selectat individual în cadrul programelor kinetoterapeutice asigură dezvoltarea și consolidarea transformărilor plastice ale țesuturilor nervoase, musculare, ale aparatului articular și ligamentar, dezvoltarea competențelor profesionale și implementarea programului de neuroreabilitare.
6. Tipurile de activități profesionale asociate cu formarea unei suprasarcini asupra sistemelor senzoriale de diferite modalități (vizual, sonor), acțiunea vibrațiilor locale și generale, creșterea fondului electromagnetic, determină o scădere a proprietăților neuroprotectoare ale centrelor nervoase, crescând riscul de patogeneză a degenerării țesuturilor neurodegenerative, insuficiența sistemelor monoaminergice, neurotrofinele și dezvoltarea bolilor Alheimer și Parkinson.
7. Modelul de mediu îmbogățit dovedește importanța pentru centrele cerebrale a noutății mediului, a siguranței și a naturii sale hedonice, a promovării unei varietăți de activități zilnice adecvate dezvoltării și a stimulării sistemelor centrale de recompensă.

Recomandări practice

1. Pentru a căuta noi oportunități de prevenire a dezvoltării suferinței și a bolilor profesionale, este necesar, în primul rând, să învățăm cum să determinăm în mod obiectiv limitele adaptive și să identificăm semnele precoce ale manifestării transformărilor morfofuncționale dezadaptative în centrele de control senzorio-motor în dinamica activităţii muncii în mediul stresogen.

2. Proiectarea și construcția modernă a mediilor rurale și urbanizate, precum și organizarea locurilor de muncă ar trebui să fie justificate din punct de vedere evolutiv, ecologic și fiziologic pentru a conserva, restabili ecosistemele, a asigura dezvoltarea durabilă și biodiversitatea, securitatea alimentară și socială.
3. Sistemul de educație profesională, de dezvoltare a competențelor forței de muncă ar trebui să fie construit în conformitate cu realizările neuroștiințelor moderne, care dovedesc necesitatea urgentă a unui mediu motivant, satisfăcător, care promovează o varietate de activități și asigură punerea în aplicare a mecanismelor de neuroplasticitate și neuroprotecție.
4. Transformarea mediului urban și rural ar trebui să asigure crearea unui mediu fără bariere, armonizarea cu peisajul înconjurător, expunerea la factorii naturali de mediu și prevenirea izolării într-un mediu artificial.

BIBLIOGRAFIE (selectivă)

1. ABBINK, M.R., SCHIPPER, L., NANINCK, E.F.G, et al. The effects of early life stress, postnatal diet modulation, and long-term western-style diet on later-life metabolic and cognitive outcomes. In: *Nutrients*. 2020, 12, p. 570. doi: 10.3390/nu12020570
2. ALAM, M.J., KITAMURA, T., SAITOH, Y., et al. Adult neurogenesis conserves hippocampal memory capacity. In: *Journal of Neuroscience*. 2018, 38, pp. 6854–6863. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2976-17.2018
3. BANSAL, D., MAHAJAN, R. EEG Based BCI – Control Applications. In: *EEG-Based Brain-Computer Interfaces Cognitive Analysis and Control Applications*. 2019, pp. 167-193. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814687-3.00006-5
4. BLAKEMAN, V., WILLIAMS, J.L., MENG, Q.-J., STREULI, C.H. Circadian clocks and breast cancer. In: *Breast Cancer Research*. 2016, 18(1), p. 89. doi: 10.1186/s13058-016-0743-z
5. BRACCI, M., CIARAPICA, V., ZABALETA, M.E., et al. BRCA1 and BRCA2 gene expression: diurnal variability and influence of shift work. In: *Cancers*. 2019, 11, p. 1146. doi: 10.3390/cancers11081146.
6. BURKE, L.M. Crisis of confidence averted: Impairment of exercise economy and performance in elite race walkers by ketogenic low carbohydrate, high fat (LCHF) diet is reproducible. *In: PLoS One*. 2020, 15(6), p. e0234027. doi: 10.1371/journal.pone.0234027.
7. BUZSAKI, G. The brain-cognitive behavior problem: a retrospective. In: *eNeuro*. 2020, 7, ENEURO.0069-20.2020. doi: 10.1523/ENEURO.0069-20.2020
8. CHEN, X.-J., MCCARTHY, M., KWAK, Y. Contribution of sensorimotor beta oscillations during value-based action selection. In: *Behavioural Brain Research*. 2019, 368, p. 111907. doi: 10.1016/J.BBR.2019.111907
9. COLÍN-CANO, C., RUIZ-MORALES, M., LEDO-GUTIÉRREZ, L., et al. Correlation between the clinical inventory of sleep quality (CISQ) and polisomnographic (PSG) characteristics in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSA). In: *Sleep Medicine*. 2017, 40, p. e150. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.11.439
10. CORDINA-DUVERGER, E. et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case–control studies with complete work history. In: *European Journal of Epidemiology*. 2018, 33, pp. 369–379. doi: 10.1007/s10654-018-0368-x.
11. DA SILVA, C.P.V., HERNÁNDEZ-SAAVEDRA, D., WHITE, J.D., STANFORD, K.I. Cold and Exercise: Therapeutic tools to activate brown adipose tissue and combat obesity. In: *Biology (Basel)*. 2019, 8(1), p. 9. doi: 10.3390/biology8010009.
12. DUNWORTH, S.A., NATOLI, M.J., COOTER, M., et al. Hypercapnia in diving: a review of CO_2 retention in submersed exercise at depth. Undersea. In: *Hyperbaric medicine*. 2017, 44(3), pp. 191–209. doi: 10.22462/5.6.2017.1.
13. EINARSEN, S., HOEL, H., ZAPF D., COOPER, C.L. The concept of bullying and harassment at work: the European tradition. In: *Bullying and harassment in the workplace Theory, research and practice, 3rd Edn. CRC Press*. 2020, pp. 3–53.

14. ERDEM, J.S., NOTO, H.O., SKARE, O., et al. Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: Association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. In: *Cancer Medicine.* 2017, 6(8), pp. 1988–1997. doi: 10.1002/cam4.1135. 147t
15. HADADI, E., TAYLOR, W., LI, X.-M., et al. Chronic circadian disruption modulates breast cancer stemness and immune microenvironment to drive metastasis in mice. In: *Nature Communications.* 2020, 11, p. 319. doi: 10.1038/s41467-020-16890-6.
16. HARRIS, A.M., DUX, P.E., MATTINGLEY, J.B. Detecting unattended stimuli depends on the phase of pre-stimulus neural oscillations. In: *The Journal of Neuroscience*. 2018, 38(12), pp. 3092–3101. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3006-17.2018
17. HASLE, P., REFSLUND B., RAMIOUL, M., ANTONSSON, A.B. *Safety and health in micro and small enterprises in the EU: the view from the workplace*. European Risk Observatory Report Luxembourg: Publications Office of the European Union, © European Agency for Safety and Health at Work. 2018. ISBN: 978-92-9020-597-5. doi: 10.2823/993143
18. HUESTON, C.M., CRYAN, J.F, NOLAN, Y.M. Stress and adolescent hippocampal neurogenesis, diet and exercise as cognitive modulators. In: *Translational Psychiatry.* 2017, 7 (4), p. e1081. doi: 10.1038/tp.2017.48
19. KIVIPELTO, M., HÅKANSSON, K. A Rare success against Alzheimer's. In: *Scientific American*. 2017, 16(4), pp. 32–37. doi: 10.1038/scientificamerican0417-32.
20. KOROTKOVA, T., PONOMARENKO, A., MONAGHAN, C.K., et al. Reconciling the different faces of hippocampal theta: The role of theta oscillations in cognitive, emotional and innate behaviors. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018, 85, pp. 65–80. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.004.
21. ŁASZEWSKA, K., GORONCY, A., WEBER, P., et al. Influence of the spectral quality of light on daytime alertness levels in humans. In: *Advances in Cognitive Psychology*. 2018, 14(4), pp. 192–208. doi: 10.5709/acp-0250-0
22. LEWIS, P., OSTER, H., KORF, H.W., et al. Food as a circadian time cue – Evidence from human studies. In: *Nature Reviews Endocrinology*. 2020, 16, pp. 213–223. doi: 10.1038/s41574-020-0318-z.
23. MAHARJAN, R., BUSTAMANTE, L.D., GHATTAS, K. N., et al. Role of lifestyle in neuroplasticity and neurogenesis in an aging brain. In: *Monitoring Editor, Alexander Muacevic and John R Adler.* 2020, 12(9), p. e10639. doi, 10.7759/cureus.10639
24. MAITI, P., HALL, T.C., PALADUGU, L., et al. A comparative study of dietary curcumin, nanocurcumin, and other classical amyloid-binding dyes for labeling and imaging of amyloid plaques in brain tissue of 5×-familial Alzheimer's disease mice. In: *Histochemistry and Cell Biology.* 2016, 146, pp. 609–625. doi: 10.1007/s00418-016-1464-1.
25. NELSON, N., LOMBARDO, J., MATLACK, L., et al. Chronoradiobiology of breast cancer: the time is now to link circadian rhythm and radiation biology. In: *International Journal of Molecular Sciences.* 2022, 23(3), p. 1331. doi: 10.3390/ijms23031331.
26. PARSONS, I.T., STACEY, M.J. WOODS, D.R. Heat adaptation in military personnel: mitigating risk, maximizing performance. In: *Integrative Physiology*. 2019, 10, 1485, pp. 1-16. doi: 10.3389/fphys.2019.01485
27. PIETRELLI A., MATKOVIĆ L., et al. Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats. In: *Neurobiology of Learning and Memory*. 2018, 155, pp. 528–542. doi: 10.1016/j.nlm.2018.05.007.
28. POE, G.R. Sleep is for forgetting. In: *The Journal of Neuroscience*. 2017, 37, pp. 64–473. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0820-16.2017.
29. QUANTE, M., MARIANI, S., WENG, J., et al. Zeitgebers and their association with rest-activity patterns. In: *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research*. 2019, 36(2), pp. 203–213. doi: 10.1080/07420528.2018.1527347
30. REDISH, A.D. Vicarious trial and error. In: *Nature Reviews Neuroscience*. 2016, 17, pp. 147–159. doi: 10.1038/nrn.2015.30.
31. RESZKA, E., PRZYBEK, M., MUURLINK, O., PEPŁONSKA, B. Circadian gene variants and breast cancer. In: *Cancer Lett*. 2017, 390, pp. 137–145. oi: 10.1016/j.canlet.2017.01.012.
32. REZAIANZADEH, A., JALALI, M., MAGHSOUDI, A., et al. The overall 5-year survival rate of breast cancer among Iranian women: A systematic review and meta-analysis of published studies. In: *Breast Diseases*. 2017, 37(2), pp. 63–68. doi: 10.3233/BD-160244.

33. ROUNDS, J.D., CRUZ-GARZA, J. G., KALANTARI, S. Using posterior EEG theta band to assess the effects of architectural designs on landmark recognition in an urban setting. In: *Frontiers in Human Neuroscience*. 2020, 14, p. 584385. doi: 10.3389/fnhum.2020.584385
34. SCHNEIDER, D. Consequences of routine work-schedule instability for worker health and well-being. In: *American Sociological Review*. 2019, 84, pp. 82–114. doi: 10.1177/0003122418823184.
35. SHUWEN, Q., YAN, T., Adipose tissue plasticity and the pleiotropic roles of BMP signaling. In: *Journal of Biological Chemistry*. 2021, 296, p. 100678. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100678.
36. SICLARI, F., BAIRD, B., PEROGAMVROS, L., et al. The neural correlates of dreaming. In: *Nature Neuroscience*. 2017, 20(6), pp. 872–878. doi: 10.1038/nn.4545.
37. SUTHERLAND, A.B., PASCUA, L J. *As cities race to net-zero, the Circle Carbon Scan will provide new avenues for impact.* Circle Economy. 2022.
38. VON GALL, C. The Effects of light and the circadian system on rhythmic brain function. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2022, 23(5), p. 2778. doi: 10.3390/ijms23052778
39. ZIELINSKI, M.C., SHIN, J., JADHAV, S.P. Hippocampal theta sequences in REM sleep during spatial learning. In: *bioRxiv.org – the preprint server for Biology.* 2021. doi.org/10.1101/2021.04.15.439854

LISTA PUBLICAŢIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

1. **Cărți de specialitate**

1.1. cărți de specialitate monoautor

1. **БАЧУ, А.Я.** *Пластичность нервных центров и сенсорно-моторное управление*. Tiraspol: Editura Universității din Transnistria; 2020. 280 p.

1.2. cărți de specialitate colective (cu specificarea contribuţiei personale)

2. MEREUTA, I., **BACIU, A.,** LISTOPADOVA, L. FEDAS, V., CARAUS, V., SIRBU, E. *Mediul ambiant – factor primordial al sănătăţii globale*. Chişinău: Poliviz-Design SRL, 2023: 180 p. (Contribuţia personală – 40%)
3. MEREUŢĂ, I., **BACIU, A.,** FEDAŞ, V., LISTOPADOVA, L. *Mediul şi activitatea zilnică în extinderea neuroplasticităţii.* Chişinău: Poliviz-Design SRL. 2023. 256 p. (Contribuţia personală – 40%)
4. MEREUȚĂ, I., **BACIU, A.,** FEDAȘ, V. *Fortificarea sănătății: plasticitatea și diminuarea riscurilor metabolice.* Chișinău: Tipografia „Poliviz-Design”, 2022, 206 p. ISBN 978-9975-3434-8-0. (Contribuţie personală: 40%)

2. Articole în reviste ştiinţifice

2.1. în reviste din bazele de date Web of Science şi SCOPUS

5. **BACIU, A. Ja.,** FEDAS, V.V., MEREUTA, I.E., CECAN, M., LISTOPADOVA, L.A. Biomedical engineering and occupational therapy approach in technologies for enhancement human labor and defense abilities. In: Proceedings of ICNBME-2021 (November 3-5, 2021, Chisinau, Moldova). Cham, Switzerland: Springer, Vol. 87, 2021, p. 715-720, Doi: 10.1007/978-3-030-92328-0_90. ISBN: 978-3-030-92328-0.
6. LISTOPADOVA, L., **BACIU, A.,** MEREUTA, I., IONESCU-TIRGOVISTE, C., CARNICIU, S., FEDAS, V. Prevention of eating behavior disorders by indirect balancing of activating and reward systems. In: *Proceedings of The Romanian Academy. Series B: Chemistry, Life Sciences and Geosciences.* 2020, 22(2), p. 105-109. ISSN: 1454-8257. (baza de date: www.webofknowledge.com) (disponibil: https://acad.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc2020-2/Art09.pdf)

2.3. în reviste din Registrul Naţional al revistelor de profil (cu indicarea categoriei)

7. LISTOPADOVA, L., **BACIU, A.**, ŞEPTIŢCHI, V.. Influenţa stimulării electrice a sistemului orexinergic activator al hipotalamusului asupra comportamentului alimentar la şobolanii albi. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2017, nr. 1(331), pp. 32-38. ISSN 1857-064X. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md) (disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/007_Listopadova%20Liudmila%2C%20Baciu%20Anatolie%2C%20%C5%9Eepti%C5%A3chi%20Vladimir.pdf)
8. LISTOPADOVA, L., SHEPTITSKY, V., MEREUŢĂ, I., **BACIU, A.** Environmental factors, circadian activity, eating behavior as a means of preventing respiratory syndromes. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*, 2022, nr. 3(347), pp. 25-31. ISSN 1857-064X. DOI:

10.52388/1857-064X.2022.3.02 (Cat. B). (depozit electronic: https://ibn.idsi.md) (disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/25-31_36.pdf)

9. **BACIU, A.,** LISTOPADOVA, L., FEDAŞ, V. Combination of somatosensory stimulation and diet with a reduced glycemic index in preventing and correcting of obesity. *In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii.* 2021, nr. 1(343), pp. 31-37. doi: org/10.52388/1857-064X.2021.1.04. ISSN 1857-064X. (Cat. B) (depozit electronic: https://ibn.idsi.md) (disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/31-37_26.pdf)
10. ЛИСТОПАДОВА, Л., **БАЧУ, А.**, ШЕПТИЦКИЙ, В., ФИЛИПЕНКО, Е. Особенности экспрессии саногенных эмоций у белых крыс при реализации пищевого поведения. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*, 2021, nr. 2(344), pp. 82-91. ISSN 1857-064X. DOI: 10.52388/1857-064X.2021.2.06 (Cat. B). (depozit electronic: https://ibn.idsi.md) (disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/82-91_10.pdf)
11. **BACIU, A.** Riscuri majore ale efectelor carcinogene nocive de mediu ambiant în întreprinderile din industria uşoară. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2024, nr. 1(78), 2024, pp. 256-263. ISSN 1857-0011. (Cat. B). (depozit electronic: https://ibn.idsi.md)
12. **BACIU, A.** Balancing sensory stimulation/deprivation from the environment in health-forming technologies. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2024, nr. 1(78), 2024, pp. 264-267. ISSN 1857-0011. (Cat. B). (depozit electronic: https://ibn.idsi.md)

2.4 în alte reviste recunoscute

13. **БАЧУ, А.Я.**, ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Нейромодуляторное действие двигательной активности в цикле бодрствование-сон. В: *Вестник Приднестровского Университета. Серия: Медико-биологические и химические науки.* 2022, 2(71), с. 56-62. E-ISSN 1857-4246. (depozit electronic: https://elibrary.ru) (disponibil: https://elibrary.ru/download/elibrary_49610666_31513650.pdf)
14. ЛИСТОПАДОВА, Л.А., **БАЧУ, А.Я.** Взаимодействие центров латеральной области и супрахиазматического ядра гипоталамуса в механизмах регуляции циркадианного биоритма. В: *Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки*. 2023, 2(74), с. 16-22. (depozit electronic: http://spsu.ru) (disponibil: http://spsu.ru/images/files/science/Vestnik_2_2023.pdf)
15. **BACIU, A.J.,** MEREUTA, I., FEDASH, V., LISTOPADOVA, L. Approach in health-forming technologies based on the balancing sensory stimulation/deprivation from the environment. In: *Journal of Natural & Ayurvedic Medicine*. 2023, 7(1), 000373. p. 1-4. DOI: 10.23880/jonam-16000373 ISSN: 2578-4986. (disponibil: https://medwinpublishers.com/JONAM/approach-in-health-forming-technologies-based-on-the-balancing-sensory-stimulation-deprivation-from-the-environment.pdf)

3. Articole în lucrările conferinţelor şi altor manifestări ştiinţifice

3.2. în lucrările manifestărilor ştiinţifice incluse în alte baze de date acceptate de către ANACEC

16. **BACIU, A. Ja.**, MEREUTA, I., FEDASH, V., LISTOPADOVA, L. Arousal from sleep, alertness induced by bimodal signals during „environment-person" communication. In: *Proceeding of The 12th International Conference on Electronics, Communications and Computing „IC ECCO-2022"*. Chisinau, Republic of Moldova, 2022 p. 50-54. (baza de date: www.ibn.idsi.md) (depozit electronic: https://repository.usmf.md;) (disponibil: http://repository.utm.md/bitstream/handle/5014/21826/Int-conf-ECCO-2022-p50-54.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
17. **BACIU, A. Ja.,** FEDAS, V.V., MEREUTA, I.E., CECAN, M., LISTOPADOVA, L.A. Biomedical engineering and occupational therapy approach in technologies for enhancement human labor and defense abilities. In: Proceedings of ICNBME-2021 (November 3-5, 2021, Chisinau, Moldova). Cham, Switzerland: Springer, Vol. 87, 2021, p. 715-720, Doi: 10.1007/978-3-030-92328-0_90. ISBN: 978-3-030-92328-0. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md) (baza de date: http://link.springer.com) (disponibil: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-92328-0_90)

3.3. în lucrările manifestărilor ştiinţifice incluse în *Registrul materialelor publicate în baza manifestărilor ştiinţifice organizate din Republica Moldova*

18. **БАЧУ, А.,** МАНТОПТИН, А. Адаптивные и дезадаптивные нейропластические преобразования в центрах нервного регулирования сенсорно-моторной интеграции и ориентации в водной среде. În: Culegerea de lucrări ştiinţifice ale Conferinţei ştiinţifice naţionale

consacrate jubileului de 90 de ani din ziua nașterii acad. Boris Melnic. Chișinău: CEP USM, 2018, p. 56-59. ISBN 978-9975-71-971-1. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md)

19. **BACIU, A.,** FURDUI, V., LEORDA, A., LISTOPADOVA, L. The evaluation of the sano-/dissanogenity of the person-environment communication by means of the immersion in multi-sensory surrounding medium. În: Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională „*Integrare prin cercetare și inovare*", 8-9 noiembrie 2018. Chișinău: CEP USM, 2018, p. 53-57. ISBN 978-9975-142-49-6. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md)
20. LEORDA, A., FURDUI, V., **BACIU, A.,** PODARU, A. Utilizarea componentei verbale pentru psihocorectie in functie de tipul de temperament. În: Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională „*Integrare prin cercetare și inovare*", 8-9 noiembrie 2018. Chișinău: CEP USM, 2018, p. 79-82. ISBN 978-9975-142-49-6. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md)
21. **BACIU, A.,** FURDUI, V., LEORDA, A., LISTOPADOVA, L. Vulnerabilitatea interrelaţiilor psihosomatice, psihovegetative în dependenţă de statutul funcţional al sistemelor respirator şi locomotor în perioada de vârstă 22-45 ani. În: Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională „*Integrare prin cercetare și inovare*", 7-8 noiembrie 2019. Chișinău: CEP USM, 2019, p. 58-62. ISBN 978-9975-149-46-4. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md)
22. FURDUI, V., **BACIU, A.,** LEORDA, A., POLEACOVA, L., CIOCHINĂ, M. Expresia mimică a emoţiilor ca indicator al interrelaţiilor psihosomatice sanogene şi dissanogene. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*", 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 324-332. ISBN 978-9975-56-935-4. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md)
23. BACIU, A., **FEDAŞ, V.**, MEREUŢĂ, I., LISTOPADOVA L. Aplicarea metodelor avansate de cercetare într-un program de prevenire a disabilităţilor prin colaborarea dintre cercetători şi diagnosticieni. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*", 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 312-316. ISBN 978-9975-56-935-4.
24. VARSAN, B., **BACIU, A.**, FEDASH V., MEREUTA, I. Lipid profile and lipotoxicity in people with hypotalamic (morbid) obesity. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*", 7-8 octombrie 2022, ediția a V-a. Chișinău: Print Caro, 2022, p. 285-291. ISBN 978-9975-165-12-9. (depozit electronic: https://repository.usmf.md; www.ibn.idsi.md) (disponibil: https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/22624/1/Mat._conf._7_8_oct._2022_final_editura.pdf)
25. **BACIU, A.**, LISTOPADOVA, L. Achieving a maximum program for creating and maintaining the human workforce by optimizing the circadian sleep-wake and fasting-eating cycles. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*", 6-7 octombrie 2023, ediția a VI-a. Chișinău: Print Caro, 2023, p. 303-309. ISBN 978-9975-82-334-0. (depozit electronic: https://repository.usmf.md; www.ibn.idsi.md) (disponibil: https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/S%C4%83n%C4%83tatea%2C%20medicina%20%C8%99i%20bioetica%20%C3%AEn%20societatea%20contemporan%C4%83%2C%20Conf.%202023.pdf)
26. FEDAȘ, V., MEREUȚĂ, I., **BACIU, A.**, OJOVAN, V., LISTOPADOVA, L., POLEACOVA, L. Stresul oxidativ și rolul său în declanșarea și evoluția inflamației și sindromului metabolic. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*", 6-7 octombrie 2023, ediția a VI-a. Chișinău: Print Caro, 2023, p. 296-302. ISBN 978-9975-82-334-0. (depozit electronic: https://repository.usmf.md; www.ibn.idsi.md) (disponibil: https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/S%C4%83n%C4%83tatea%2C%20medicina%20%C8%99i%20bioetica%20%C3%AEn%20societatea%20contemporan%C4%83%2C%20Conf.%202023.pdf)
27. MEREUȚĂ, I., FEDAȘ, V., POLEACOVA, L., **BACIU, A.**, CARAUȘ, V., NĂSTASE, C. Diabetul

zaharat tip 2 – o componentă de bază a sindromului metabolic și locul său în structura morbidității populaționale generale. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*”, 6-7 octombrie 2023, ediția a VI-a. Chișinău: Print Caro, 2023, p. 290-296. ISBN 978-9975-82-334-0. (depozit electronic: https://repository.usmf.md; www.ibn.idsi.md) (disponibil: https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/S%C4%83n%C4%83tatea%2C%20medicina%20%C8%99i%20bioetica%20%C3%AEn%20societatea%20contemporan%C4%83%2C%20Conf.%202023.pdf)

28. **BACIU, A.**, LISTOPADOVA, L. Interdisciplinary interaction in the research and development of a human living environment that heals rather than kills. În: Materialele Conferinței științifice naționale cu participare internațională dedicată Zilei Internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare „*Integrare prin Cercetare şi Inovare*”, 9-10 noiembrie 2023. Ştiinţe ale naturii şi exacte, Chișinău, 2024, p. 38-43. ISBN 978-9975-62-687-3. (depozit electronic: www.ibn.idsi.md) (disponibil: https://cercetare.usm.md/wp-content/uploads/Culegerea_de_articole_Seria_Stiinte_ale_naturii_si_exacte.pdf)

4. Brevete de invenţie şi alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

4.2. eliberate de Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

29. **BACIU, A.,** MEREUȚĂ, I., CARAUȘ, V., FEDAȘ, V. Supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă și adaptogenă. Brevet de invenție de scurtă durată 1655 MD. Nr. depozit: s20220019, data depozit: 2022.03.18. BOPI, 12, 2022, p. 65-66. ISSN 2345-1815.
30. MEREUȚĂ, I., FEDAȘ, V., CARAUȘ, V., **BACIU, A.** Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducere a masei corporale. Brevet de invenție de scurtă durată 1498 MD. Nr. depozit: s20200104, data depozit: 2020.08.26. BOPI, 2, 2021, p. 47-48. ISSN 2345-1815.
31. CARAUȘ, V, MEREUȚĂ, I., FEDAȘ, V., **BACIU, A.** Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducere a lipoproteidelor de densitate joasă. Brevet de invenție de scurtă durată 1499 MD. Nr. depozit: s20200105, data depozit: 2020.08.26. BOPI, 2, 2021, p. 48. ISSN 2345-1815.
32. FEDAȘ, V., MEREUȚĂ, I., CARAUȘ, V., **BACIU, A.** Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect antihipertesiv. Brevet de invenție de scurtă durată 1500 MD. Nr. depozit: s20200106, data depozit: 2020.08.26. BOPI, 2, 2021, p. 48-49. ISSN 2345-1815.

5. Alte lucrări și realizări specifice diferitor domenii științifice

5.1. Teze în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

33. **BACIU, A.**, FEDAȘ, V., CARNICIU, S. Promoting of hypoxia tolerance of the motor respiratory centre and sensorimotor cortex during repetitive underwater diving by the adaptation to hypobaric hypoxia. In: *Romanian Medical Journal*. Vol. LXVI. Suppl. Al XIII-lea Congres anual al Asociației Medicale Române. 2019. p. 23-24. (baza de date: www.scopus.com) (disponibil: https://rmj.com.ro/articles/2019.s/RMJ_2019_S.pdf)
34. CARNICIU, S., **BACIU, A.**, FEDAȘ, V. The attenuation of energy metabolic misbalance by means of aerobic, hypoxic, hypothermal adaptation and environmental optimization at recreation resort center. In: *Balneo Research Journal*. 2019, 10(3), p. 430. ISSN: 2069-7597, eISSN: 2069-7619. (baza de date: www.webofknowledge.com) (disponibil: https://bioclima.ro/Balneo276.pdf)
35. **BACIU, A.,** FEDAȘ, V., MEREUȚĂ, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., CARNICIU, S. The revival of the traditions of health creative tourism in the Dniester-Prut-Danube region. In: *Balneo Research Journal*. 2020, 11(3), P10. ISSN: 2069-7597, eISSN: 2069-7619. (baza de date: www.webofknowledge.com) (disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/p-P10.pdf)
36. **BACIU, A.**, FEDAS, V., MEREUTA, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., CARNICIU, S. Prevention of disability by early and timely diagnosis of neurodegeneration using biomedical engineering method. In: *Balneo and PRM Research Journal*. 2021, Vol.12, No.3: p. L22 (baza de date: www.webofknowledge.com) (disponibil: https://bioclima.ro/Balneo452.pdf)
37. **BACIU, A.,** FEDAS, V., MEREUTA, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., CARNICIU, S. LISTOPADOVA, L. Environmental and lifestyle factors in neuromodulation of central monoaminergic neurotransmitter systems. In: *Balneo and PRM Research Journa*l (Congress Abstracts, National Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology with International participation. Slănic Moldova, 3-7 September, Techirghiol, 7-10 September). 2022,

Vol.13, No 3, L02. e ISSN 2734-8458. p ISSN 2734-844X. (depozit electronic: http://www.webofknowledge.com/; https://mjl.clarivate.com/home; https://ibn.idsi.md/) (disponibil: http://bioclima.ro/Balneo510.pdf)

38. **BACIU, A.**, MEREUȚĂ, I., LISTOPADOVA, L., FEDAȘ, V., IONESCU-TÂRGOVIȘTE, C., CARNICIU, S. Hippocampal theta rhythm in recovery REM sleep after experimental modeling of extreme working. In: *Balneo and PRM Research Journal* (Congress Abstracts, National Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology with International participation. Timișoara, 1-5 September, România). 2023, Vol.14, No 3, L78. e ISSN 2734-8458. p ISSN 2734-844X. (deposit electronic: http://www.webofknowledge.com/; https://mjl.clarivate.com/home; https://ibn.idsi.md/) (disponibil: https://srmfrb.ro/wp-content/uploads/2023/08/AV2023.pdf)

5.2. Teze în reviste din Registrul Naţional al revistelor de profil (cu indicarea categoriei)

39. MEREUȚĂ, I., **BACIU, A.,** CREȚU, F., POLEACOVA, L., FEDAȘ, V. Stilul de viață, sănătatea psihică și longevitatea. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* (I-ul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova, cu participare internațională, 23-24 septembrie 2021), 2021, Supliment la nr. 3(90), 26-27. ISSN 1729-8687. E-ISSN 2587-3873. (Cat. B)
40. **BACIU, A.,** MEREUTA, I., FEDAS, V. Psychosomatic and psychovegetative vulnerability in dependence on gas exchange function in aged sport veterans and non-trained individuals. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* (I-ul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova, cu participare internațională, 23-24 septembrie 2021), 2021, Supliment la nr. 3(90), 39-40. ISSN 1729-8687. E-ISSN 2587-3873. (Cat. B)
41. FEDAS, V., MEREUTA, I., POLEACOVA, L., LISTOPADOVA, L, **BACIU, A.** The balance of metabolic supply of adipose, bone and muscle tissues plasticity in aged sport veterans. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* (I-ul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova, cu participare internațională, 23-24 septembrie 2021), 2021, Supliment la nr. 3(90), 40-41. ISSN 1729-8687. E-ISSN 2587-3873. (Cat. B)

5.3. Teze în lucrările manifestărilor ştiinţifice incluse în alte baze de date acceptate de către ANACEC

42. CIOCHINĂ V.C., FURDUI V.T., LEORDA A.I., **BACIU A.J.,** JITARI YU.N., BOTNARU N.D. The role of communication in the formation and manifestation of mental health. B: Proceedings of the XV International interdisciplinary Congress „Neuroscience for Medicine and Psychology", Sudak, Crimea, May 30-June 10, 2019, p. 459. e-ISBN 978-5-317-06140-1. print-ISBN 978-5-317-06141-8. (baza de date: https://ibn.idsi.md/) (disponibil: http://brainres.ru/work/Sudak%202019_15%20Congress%20Proceeding_electron%20version.pdf)
43. FURDUI, T.I., CIOCHINA, V.K., FURDUI, V.T., GLIJIN, A.G., VRABIE, V.G., LEORDA, A.I., **BACIU, A.J.,** JITARI, YU.N., GHEORGHIU, Z.B. Limitrophe dissanogenic – psychopathic individual levels of mental health. In: Proceedings of the XIV International interdisciplinary Congress „Neuroscience for Medicine and Psychology", Sudak, Crimea, May 30-June 10, 2018, p. 487. ISBN: 978-5-317-05830-2. (baza de date: https://ibn.idsi.md/) (disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/487-487.pdf)
44. **BACIU, A.** Atenuarea dezechilibrului metabolic şi îmbunătăţirea stării psihoemoţionale prin aplicarea programului de exerciţii fizice. 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. 81-82. ISBN 978-9975-108-83-6. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md/) (disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/Abstract_book_Conferinta_USDC_2019.pdf)
45. **BACIU, A.Ja.,** FEDAS, V.V., MEREUTA, I.E., CECAN, M., LISTOPADOVA, L.A. Biomedical engineering and occupational therapy approach in technologies for enhancement human labor and defense abilities. *The 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*: Abstract Book. November 3-5, 2021, Chisinau, p. 124. ISBN 978-9975-72-592-7. (baza de date: https://ibn.idsi.md/) (disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142670)
46. TÎBÎRNĂ, G., MEREUŢĂ, I., **BACIU, A.**, FEDAŞ, V. Beneficiile economice ale utilizării erbicidelor asociate cu impactul neurodegenerativ şi cancerogen. *Ecological and Environmental Chemistry-2022: Abstract of the 7th International Conference*, March 3-4, 2022, Chisinau, Republic

of Moldova, Ediția 7, 2022, Vol. 2, p. 23. (depozit electronic: http://eec-2022.mrda.md; https://ibn.idsi.md) (disponibil: http://eec-2022.mrda.md/wp-content/uploads/2016/02/EEC-2022-Abstract-Book-Vol-2-Final.pdf)

47. **BACIU, A. JA.**, MEREUTA, I., LISTOPADOVA, L., FEDASH, V. Environmental, activity-dependent modulation of theta rhythm during rem sleep by its selective deprivation and subsequent rebound. In: *Proceeding of The 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering „ICNBME-2023”*. 20-23 September, Chisinau, Republic of Moldova, 2023 p. 114. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md) (disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/114_1_0.pdf)

5.4. Teze în lucrările manifestărilor ştiinţifice incluse în *Registrul materialelor publicate în baza manifestărilor ştiinţifice organizate din Republica Moldova*

48. FEDAȘ, V., TIMOȘCO, M., MEREUȚĂ, I. BOGDAN, V., NĂSTASE, C., **BACIU, A.** Factorii declanșatori ai unor patologii metabolice. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*”, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 310-311. ISBN 978-9975-56-935-4. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md/)
49. LISTOPADOVA, L., **BACIU, A.,** MEREUȚĂ, I., POLEACOVA, L., OJOVAN, V., NĂSTASE, C., FEDAȘ, V. Prevenirea tulburărilor comportamentului alimentar prin echilibrarea activității a sistemelor de activare și de recompensare. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*”, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 347-349. ISBN 978-9975-56-935-4. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md/)
50. **BACIU, A.,** MEREUȚĂ, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., POLEACOVA, L., FEDAȘ, V. Strategia de dezvoltare a populației a sănătății individuale în medicina viitorului apropiat. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*”, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 361-363. ISBN 978-9975-56-935-4. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md/)
51. **BACIU, A.,** LISTOPADOVA, L., FEDAS, V. The necessity for modernization of the adaptogenic concept on the basis of combining the application of adaptogens with the optimization of the lifestyle. În: Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională dedicată aniversării a 75-a a Universității de Stat din Moldova „*Integrare prin cercetare și inovare*”. Chișinău: CEP USM, 2021, p. 18-20. ISBN 978-9975-152-48-8. ISBN 978-9975-158-60-2. (depozit electronic: https://ibn.idsi.md/)
52. MEREUȚĂ, I., TOMȘA, A., **BACIU, A.,** CEBOTARI, A., FEDAȘ, V. Boala coronavirus și factorii cu risc metabolic crescut – probleme și soluții. In: *Biotehnologii moderne – soluții pentru provocările lumii contemporane*: Lucrările Simpozionului științific național cu participare internațională, 20-21 mai, 2021, Chișinău, p. 71. ISBN 978-9975-3498-7-1 (depozit electronic: https://ibn.idsi.md/) (disponibil: https://doi.org/10.52757/imb21.037)
53. **BACIU, A.**, MEREUȚĂ, I., FEDASH, V. Preventing the detrimental effects of intermittent asphyxia during rem sleep by improving adaptability. In: *Life sciences in the dialogue of generations: Connections between universities, academia and business community:* Abstract book of The National Conference with International Participation. 14-15 September, 2023, Chisinau, Republic of Moldova, p. 110. ISBN 978-9975-3430-9-1. (depozit electronic: www.ibn.idsi.md) (http://agarm.md/wp-content/uploads/2023/09/ABSTRACT-BOOK_2023.pdf)
54. **BACIU, A. Ja.**, MEREUTA, I., FEDAS, V., LISTOPADOVA, L. Prophylaxis of respiratory syndromes by neuroimmunomodulatory action of natural environmental factors. In: *Life sciences in the dialogue of generations: Connections between universities, academia and business community:* Abstract book of The National Conference with International Participation. 29-30 September, 2022, Chisinau, Republic of Moldova, p. 123. (depozit electronic: https://igfpp.md/evenimente; www.ibn.idsi.md) (disponibil: http://agarm.md/wp-content/uploads/2022/10/Culegerea_22.09.pdf)

5.5. Teze în reviste recunoscute

55. **БАЧУ, А.Я.** Действие гипоксии и гиперкапнии, вызванных экспериментальным погружением в подводном колоколе, на биоэлектрическую активность головного мозга. В: *International Scientific Investigations Journal* (Сборник статей ЦНС “Международные научные

исследования” по материалам VII международной научно-практической конференции: «Проблемы и перспективы современной науки», Часть 2, Вып. №7, 25 мая 2016). 2016, сс. 133-138. ISSN 4684-1407.

56. **БАЧУ. А.Я.** Показатели электрогастроэнтерограммы как индикатор адапто- и стрессогенности анаэробного силового тренинга. В: *Вестник приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки*. 2019, № 2 (62), сс. 88-95. E-ISSN 1857-4246.
57. **БАЧУ. А.Я.** Применение индивидуальной программы адаптации на основе аэробного тренинга для нормализации энергетического метаболизма и состава тела. В: *Вестник приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки.* 2019, № 2 (62), сс. 82-88. E-ISSN 1857-4246.
58. **БАЧУ, А.Я.**, Роскошанская Л.А., Былич Л.Г, Пержу Е.С. Проявление нейродегенеративных процессов в головном мозгу человека в зависимости от образа жизни, пола и возраста. В: *Вестник приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки*. 2018, 2(59), сс. 30-36. ISSN 1857-1166.
59. **БАЧУ, А.Я.**, ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Трудо- и обороноспособное общество – достояние Республики, формируемое здоровьеобразующими технологиями. В: *Вестник приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки.* 2021, 2(68), сс. 70-76. eISSN: 1857-4246.

ADNOTARE

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

Structura tezei: introducere, trei capitole, concluzii generale şi recomandări practice, bibliografie din 497 de titluri, 5 anexe, 234 pagini de text de bază, 89 figuri, 9 tabele. Rezultatele obţinute sunt publicate în 67 de lucrări ştiinţifice.

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

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

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

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

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

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

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

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

ANNOTATION

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

Thesis structure: introduction, three parts, general conclusions and recommendations, 497 References, 5 annexes, 234 pages of basic text, 89 figures, 9 tables. The obtained results are published in 67 scientific papers on the thesis.

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

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

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

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

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

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

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

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

АННОТАЦИЯ

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

Структура диссертации: введение, три главы, общие выводы и практические рекомендации, библиография из 497 наименований, 5 приложений, 234 страницы основного текста, 89 рисунков, 9 таблиц. Результаты опубликованы в 67 научных работах.

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

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

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

Научная новизна и оригинальность: разработка на основе фундаментальных лабораторных испытаний систематизированной программы повышения функциональности и адаптабельности интегрированной сенсорно-моторной системы.

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

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

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

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

BACIU Anatolie

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

165.01 – FIZIOLOGIA OMULUI ŞI ANIMALELOR

Rezumatul tezei de doctor habilitat în ştiinţe biologice

Aprobat spre tipar: 14.11.2024
Hârtie ofset. Tipar ofset.
Coli de tipar.: 3,25

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj 60 ex.
Comanda nr. 7/11-24

Tipografia «Tipocart Print» SRL
str. Alexandr Puskin, 22, of.523, Chişinău