MATERIALELE CONGRESULUI VIII AL FIZIOLOGILOR
DIN REPUBLICA MOLDOVA CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

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

MATERIALELE CONGRESULUI VIII AL FIZIOLOGILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

FIZIOLOGIA ŞI SĂNĂTATEA

14-15 noiembrie 2024
Chișinău, Republica Moldova

Chișinău, 2024

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

MATERIALELE CONGRESULUI VIII AL FIZIOLOGILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

FIZIOLOGIA ȘI SĂNĂTATEA

14-15 noiembrie 2024

Chișinău, 2024

CZU: 612/613 (478)(063)
Culegerea de articole științifice recenzată este aprobată și recomandată spre editare de către: Consiliul Științific al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie (proces-verbal nr.7 din 1 octombrie 2024); Consiliul Științific al Universității de Stat din Moldova (proces-verbal nr. 1 din 27 noiembrie 2024).

Culegerea de articole științifice include materialele Congresului VIII al fiziologilor din Republica Moldova cu participare internațională, consacrate problemelor fiziologiei și sănătății organismului uman și animal.

RECENZENȚI

Teodor Furdui, academician al AȘM, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al USM. orcid.org/0009-0005-5898-6647.
Victor Vovc, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu". orcid.org/0000-0001-7624-9644.
Ion Balan, doctor habilitat în științe biologice, conferențiar cercetător, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al USM. orcid.org/0000-0002-5431-6057.
Lora Moșanu-Șupac, doctor în științe biologice, conferențiar universitar, Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă". orcid.org/0000-0002-1401-5145.
Svetlana Lozovanu, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", orcid.org/0000-0002-5777-1805.
Valeria Vrabie, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, Agenția Națională de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare. orcid.org/0000-0002-2651-7150.
Valentina Ciochină, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al USM. orcid.org/0000-0003-0741-505X.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA
"**Fiziologia şi sănătatea", congresul fiziologilor (8; 2024; Chişinău).** Materialele congresului VIII al fiziologilor din Republica Moldova cu participare internaţională "Fiziologia şi sănătatea", 14-15 noiembrie 2024, [Chişinău] / comitetul ştiinţific: Furdui Teodor (preşedinte) [et al.]. – Chişinău : Editura USM, 2024. – 375 p. : fig., tab.
Antetit.: Ministerul Educaţiei şi Cercetării al Republicii Moldova, Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, Societatea Fiziologilor din Republica Moldova. – Rez.: engl. – Referinţe bibliogr. la sfârşitul art. – 70 ex.
ISBN 978-9975-62-815-0. – ISBN 978-9975-62-816-7 (PDF).
612(082)
F 62

@ Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, USM, 2024
@ Editura USM, 2024

CONGRESUL VIII AL FIZIOLOGILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

„FIZIOLOGIA ȘI SĂNĂTATEA”

14-15 noiembrie 2024

COMITETUL ȘTIINȚIFIC ȘI ORGANIZATORIC

PREȘEDINTE

FURDUI Teodor, dr. hab., prof. univ., academician al AȘM, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, USM, Republica Moldova.

MEMBRI

CIOCHINĂ Valentina, dr., conf. cerc., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, USM, Republica Moldova.
VOVC Victor, dr. hab., prof. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Republica Moldova.
MEREUȚĂ Ion, dr. hab., prof. univ., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, USM, Republica Moldova.
BALAN Ion, dr. hab., conf. univ., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, USM, Republica Moldova.
MOȘANU-ȘUPAC Lora, dr., conf. univ., Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă” din Chișinău, Republica Moldova.
LOZOVANU Svetlana, dr., conf. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Republica Moldova.
CRIVOI Aurelia, dr. hab., prof. univ., Universitatea de Stat din Moldova, Republica Moldova.
MARIN Monica Paula, dr., conf. univ., Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară, București, România.

SOROCA Sveatoslav, dr. hab., prof. univ., membru corespondent al AȘ Rusia, Institutul de Medicină experimentală al AȘR, Sankt-Petersburg, Federația Rusă.
NEUMANN Oara, dr., prof. univ., Universitatea Rice, Houston, Texas, SUA.
ZARIPOV Bakriddin, dr. hab., prof. univ., academician AȘ Uzbekistan, Universitatea din Harvard, SUA.
SURAI Peter F., dr., DSc, profesor, Centrul de Cercetare Vitagene și Sănătate, Bristol, Marea Britanie.
GOVOJDIAN Dinu, dr., prof. univ., Institutul de Cercetare-Dezvoltare pentru Creșterea Bovinelor, Balotești, România.
BUDEVICH Alexander, dr., prof. univ., Centru științifico-practic al ANB, Jodino, Republica Belarus.
POVETKIN Serghei, dr., conf. univ., Universitatea Federală din Caucazul de Nord, Stavropol, Federația Rusă.

SECRETARIATUL ŞTIINŢIFIC

CIOCHINĂ Valentina, dr., conf. cerc., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, USM, Republica Moldova.
POLEACOVA Lilia, dr., Institutului de Fiziologie şi Sanocreatologie, USM, Republica Moldova.

CZU: 312.6:572.026
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.01

SĂNĂTATEA SOCIETĂȚII CONTEMPORANE – PROBLEMĂ GLOBALĂ CE AMENINȚĂ VIITORUL CIVILIZAȚIEI. REZOLVAREA PROBLEMEI SĂNĂTĂȚII E POSIBILĂ DOAR PRIN DEZVOLTAREA SANOCREATOLOGIEI.

Furdui Teodor[1], Ciochină Valentina[1], Furdui Vlada[1], Vudu Stela[2], Priseajniuc Victoria[2], Glijin Aliona[3], Balan Ion[1], Vrabie Valeria[1], Jitari Iurii[1]

[1]Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova, valentina.ciochina@gmail.com
[2]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Abstract. *The paper examines the problem of somato-vegetative health of the contemporary population as one of the most important, which determines the future of civilization. The analysis of the bibliographic literature indicates the insufficient study of the systems and mechanisms that determine the formation, maintenance and deterioration of health, as a specific phenomenon that ensures the human vitality and daily activity.*

Based on the literature and special own studies, the definition of somato-vegetative health, physiological and psychical indicators of health identification, determinants of the formation and deterioration of health were developed and argued. Evidence is provided in support of the statement of the way to solve the health problem - the development of sanocreatology, science about creating, maintaining, strengthening health of the human organism and preventing its premature deterioration.

Key words. *Health, mental health, somato-vegetative health, sanocreatology, phenomenology.*

1. Sănătatea ca fenomen al organismului uman ce determină existența și activitatea acestuia

Sănătatea reprezintă un fenomen determinat genetic și fiziologic, ce se creează conform unor legități specifice, în condiții stabile ale mediului intern, determinate filogenetic, cu rol hotărâtor în dezvoltarea proceselor metabolico-structural-fiziologice și psihice, funcționalitatea, durata și manifestarea operativă a căreia depinde de o gamă complexă de factori intrin- și extrinseci, influența concretă a cărora este determinată

atât de natura, durata și intensitatea acțiunii lor, cât și de starea funcțională și psihică a organismului.

Sănătatea somato-vegetativă, psihică, senzorială și socială, fiind determinate de un complex specific de mecanisme și legități genetice, metabolice, structurale, fiziologice, psihice și sociale, care preced și asigură în condiții fiziologic determinate dezvoltarea, existența, realizarea necesităților fiziologice și psihice și activitatea zilnică, raportate la eficiența activității, la longevitatea și calitatea vieții, realizarea idealurilor, generate de activități direcționate, reprezintă preponderența absolută, semnificația determinatoare în dezvoltarea și realizarea destinației genetice, fiziologice, psihice și sociale, precum și a evoluției speciei social-biologice a societății.

Pe lângă cele menționate, e necesar de semnalat, că sănătatea constituie cel mai valoros patrimoniu al fiecărui om, o caracteristică fundamentală, unică, ce declanșează nașterea, dezvoltarea, activitatea vitală și cognitivă și, care i-a permis speciei biologice – *Homo sapiens*, nu numai de a supraviețui și a domina pe Planeta Pământ, dar și de a obține așa succese excepționale ca descifrarea codului genetic, explorarea altor planete, crearea roboților, capabili să se învețe și să renoveze sisteme electronice de diagnosticare exactă a funcțiilor organismului uman, aparate de comunicare mobilă și computerizarea activității umane etc. Grație sănătății somato-vegetative și psihice omul a obținut rolul hegemon, de superioritate pe globul pământesc.

Însă așa a fost să fie, că societatea contemporană, fiind preponderent societate consumatoare, iar guvernatorii și politicienii nu au conștientizat la justa valoare primordialitatea sănătății în supraviețuirea și activitatea cotidiană a fiecărui om, a și determinat faptul nerecunoașterii acesteia ca fenomen fundamental și practic semnificativ de natură specifică, prin ce a rămas în afara intereselor științei și activității societății. Ca urmare, până în prezent nu a fost elaborată chiar și o definiție științifică unanim acceptată de către specialiștii în domeniu a noțiunilor de „sănătate”, „sănătate somato-vegetativă”, „sănătate psihică”, „sănătate senzorială”, „sănătate socială”.

Actualmente există circa 100 de definiții a noțiunii de „sănătate”, fără a fi diferențiate sau specificate caracteristicile tipurilor de sănătate, care se bazează pe așa noțiuni ca „bunăstare”, „echilibru cu mediul ambiant”, „funcționarea optimală a organelor și sistemelor”, ce nu dezvăluie indicii metabolici, structurali, fiziologici și psihogeni, care ar reflecta tipul de sănătate.

La crearea acestei incertitudini față de sănătatea omului a contribuit și medicina contemporană ca știință nozologică, direcționată spre diagnosticarea și tratamentul bolilor, ce au o răspândire largă în societate și care a elaborat metode și tehnici eficiente, permițându-i să obțină succese excepționale în tratamentul celor mai grave maladii, prin ce a devenit una din cele mai dominante științe contemporane.

Cauzele lipsei conceptului unanim acceptat a și determinat situația actuală a sănătății populației. Printre acestea vom menționa cele mai importante. Una din ele – scopul medicinei contemporane este studierea etiologiei, manifestărilor clinice, diagnosticarea, elaborarea tratamentului prevenirea (profilaxia) bolilor, terapia eficace a generat opinia despre inutilitatea preocupării speciale cu fenomenul sănătății. Cea de a doua pricină constă în faptul, că pentru categoria „sănătate" nu sunt determinați indicatorii fenomenologici caracteristici, precum sunt pentru categoria „maladie", ce prezintă o noțiune palpabilă cu indicatori obiectivi, percepută ca generatoare a dificultăților în activitatea zilnică, pe când indicii subiectivi ai sănătății apăruți în procesul evoluției, ca repere ale stării de sănătate nu sunt recunoscuți.

Cea mai răspândită viziune, ce caracterizează sănătatea în medicina practică se bazează pe alternativa „sănătos-bolnav". În cazul, când medicul nu determină indicii de diagnosticare a maladiei, el stabilește diagnoza „practic sănătos". Altă pricină a inutilității tentativelor de a elabora un concept unic constă în complexitatea fenomenului sănătate, existența unor indici comuni și interrelațiile dintre sănătate și patologii.

Medicina apreciază sănătatea ca rezultat general firesc al tratamentului – manifestându-se prin prezența totalității parametrilor organismului, ce revin la limitele normei (temperatura corpului, tensiunea arterială, frecvența cardiacă, indicii sanguini, indicii urinei, indicii hormonilor etc.).

Tratamentul cu succes de către medicina contemporană, în același timp, a contribuit la formarea opiniei, susținută de mulți medici, conform căreia tratarea cu succes cum că recuperează sănătatea și automat rezolvă problema sănătății, prin ce, de facto, s-a negat existența mecanismelor specifice de formare, menținere și fortificare a sănătății și degradării precoce a ei.

Această opinie a și determinat faptul, că problema sănătății – esența, mecanismele de formare, de reglare, fortificare și prevenție a degradării precoce a sănătății nu este recomandată ca obiect de studiu în

instituțiile de pregătire a cadrelor. Din aceeași cauză în manualele de fiziologie, biochimie ș. a. nu se abordează problema sănătății.

S-a creat un paradox, care constă în faptul, că organele oficiale responsabile pentru starea sănătății populației și care în activitatea lor utilizează noțiunea „sănătate", nefiind informați în esența acestui fenomen, precum și oamenii de știință ce studiază diverse nozologii prin editarea lucrărilor științifice sub grifa „sănătate", deși nu au atribuție nemijlocită la sănătate, contribuie la nerecunoașterea problemei sănătății, de rând cu cea a maladiilor ca una prioritară în activitatea lor și de a o oficializa ca una prioritară la nivel de state. În această ordine de idei, menționăm, că fiecare om, când se îmbolnăvește atenționează semnificația sănătății ca cel mai valoros patrimoniu pentru ei. Fraza „*de ar fi sănătate – toate celelalte vor fi*" este exclamată des în societatea contemporană, prin ce se recunoaște prioritatea sănătății.

Motivele lipsei conceptului unanim acceptat a și determinat situația actuală a sănătății populației. Printre acestea vom menționa două, cele mai importante. Una din ele – scopul medicinei contemporane este studierea cauzelor (etiologia), manifestările clinice și efectele asupra organelor (patologia clinică), recunoașterea (diagnosticul), tratamentul (terapia) și prevenirea (profilaxia) bolilor care afectează corpul omenesc, de aceea ea nu direct contribuie la rezolvarea problemei sănătății. Cea de a doua pricină constă în faptul, că pentru categoria „sănătate" nu sunt determinați indicatorii fenomenologici caracteristici, precum sunt pentru categoria „maladie", ce prezintă o noțiune palpabilă, percepută ca disconfort, dificultăți în activitatea de fiecare zi, excitabilitate etc.

Luând în considerare, ca încă în a. 2016 în primul volum al sanocreatologiei „Tratatul bazelor științifice și practice ale sanocreatologiei" [20] au fost analizate cele mai răspândite concepte despre „sănătate" aici vom menționa pe scurt doar unele din ele, printre care și a compatriotului nostru I. I. Mecinicov, expusă la începutul secolului XX. Conform opiniei lui I. I. Mecinicov, asigurarea sănătății și longevității este posibilă prin organizarea modului sănătos de viață, criteriile principiale ale căruia – păstrarea construcției armonioase a corpului, echilibrului naturii, sârguinței, echilibrului dintre munca fizică și psihică [15].

Academicianul N. M. Amosov [12] delimita patru principii ce determină păstrarea sănătății: intensitatea fizică („în atât, ca să te înăduși"); limitarea alimentării; călirea; timpul și capacitatea de a te odihni.

În enciclopedia mare medicală [17], editată în ex-URSS se subliniază, că scopul medicinei constă în fortificarea și păstrarea sănătății, prevenția și tratamentul bolilor oamenilor, dar se trece sub tăcere definiția fenomenului „sănătate”. Această situație s-a păstrat pe parcursul secolului XX și continuă și până în prezent, neavând apreciere acceptabilă în documente medicale oficiale.

Cea mai răspândită definiție a sănătății se consideră ce a Organizației Mondiale a Sănătății, expusă în cartea OMS (1946). „*Sănătatea este o bunăstare deplină fizică, sufletească și socială, ci nu numai lipsa maladiilor și defectelor fizice*”, care nu determină posibilele căi de creare, menținere, fortificare a sănătății și prevenirii dissanogeniilor, din ce cauză nu poate fi utilizată în practică [5].

Contrazicerea abordării noțiunii „sănătate” este condiționată în mare măsură de diferența criteriilor, ce stau la baza conceptelor corespunzătoare:

1) „sănătatea” – „lipsa maladiilor”;
2) „sănătatea” și „norma” – „noțiuni identice”;
3) „sănătatea” ca „unitate de constante morfologice, psiho-emoționale și social-economice”;
4) „sănătatea” – „stare”;
5) „sănătatea” – „însușire, calitate”;
6) „sănătatea” – „proces”;
7) „sănătatea” – „măsura viabilității”;
8) „sănătatea” – „calitate nouă”.

Așadar, până în prezent lipsește claritate privind esența, mecanismele, căile de formare și menținere a sănătății, prevenției dissanogeniilor [6; 13; 15; 17].

Cauza principală a acestei situații despre esența sănătății, posibil, constă în conservatismul pacienților și a majorității medicilor practicieni, atenția cărora este orientată spre rezolvarea obiectivelor principale ale activității acestora – diagnosticarea, tratamentul și profilaxia maladiilor. Această atitudine a contribuit la formarea paradigmei patocentriste, conform căreia sarcina principală a medicinei constă în tratamentul și profilaxia maladiilor, iar sănătatea se rezolvă de la sine în rezultatul tratării eficiente a bolilor.

Ignoranța și neglijența față de crearea, fortificarea, menținerea sănătății și prevenția precoce a diminuării funcțiilor și degradării biologice și psihice a organismului uman a cauzat tendința ascendentă a morbidității și mortalității, ce are loc și în condițiile tratamentului eficient

al maladiilor, fapt ce mărturisește despre nerezolvarea problemei sănătății și despre scăderea longevității, degradarea precoce a sănătății somato-vegetative și psihice și mortalității.

2. Starea contemporană a sănătății societății pe fondalul tratamentului cu succes al maladiilor

Despre starea alarmantă a sănătății, ce amenință viitorul societății contemporane denotă statistica morbidității și mortalității populației: circa 40 % din populația mapamondă suferă de boli alergice; 24,6 % – de hipertenzie arterială; fiecare al treilea locuitor al Planetei suportă maladii respiratorii; 25 % din populația matură tolerează obezitatea; de dilatarea varicoasă a venelor suferă 17 %; de hemoroizi – 50 % persoane la vârsta de 50 de ani; de stenocardie – 10-20 % la vârsta de 60-70 de ani. În fiecare an se îmbolnăvesc de malarie circa 500 mln de oameni. În Statele Unite ale Americii morbiditatea diabetului zaharat constituie până la 20 % din populație. În ultima jumătate a secolului trecut, patologiile hepatice au luat forma pandemiei. Conform datelor OMS fiecare a 12 persoană de pe Pământ trăiește cu hepatită cronică de etiologie virală. Din cauza infecției acute, insuficienței hepatice, cirozei hepatice și cancerului aproximativ 1,4 mln de oameni mor în fiecare an (WHO, 2016). Numai 8 % din toată populația mapamondă ating vârsta de 65 de ani, 92 % decedează din cauza deteriorării sănătății, 26 % trăiesc mai puțin de 14 ani, 66 % decedează între 15 și 64 de ani, 8 % cu vârsta peste 65 de ani. Către vârsta de 43 de ani, de facto, fiecare locuitor este afectat de 2-3 boli. Nimeni nu decedează de bătrânețe, dar toți mor din cauza bolilor. Conform datelor „Мировой статистики здравоохранения 2011 года”, editate de OMS în Geneva, maladiile neinfecțioase: cancer, insult, și diabetul prezintă cea mai răspândită cauză a morbidității [9].

Despre starea sănătății populației în Republica Moldova mărturisesc următoarele cifre: 1) longevitatea medie este cu 6-7 ani mai mică, decât în Europa și constituie 59 de ani; 2) mortalitatea din cauza bolilor oncologice spre deosebire de alte țări din regiunea Europei are caracter ascendent. În creștere se află și morbiditatea din cauza bolilor cardiovasculare, diabetului zaharat și bolilor tractului digestiv. Numai 39 la sută din persoanele în vârstă de 16 ani și peste din mediul rural își apreciază starea de sănătate ca fiind bună [10; 11].

Îngrijorător este și pronosticul morbidității populației în viitorul apropiat: dacă în 2008 din cauza bolilor cardiovasculare au decedat 17,3 mln de oameni, apoi în 2030 vor deceda 25 mln, în anul 2010 sufereau de

boli oncologice 2,6 mln, apoi în 2020 – 15 mln, în 2000 bolnavi de diabet zaharat au fost 150 mln, în 2010 – 300 mln, iar peste 15 ani numărul acestora va spori de 2 ori [7; 8].

Conform datelor OMS circa 500 mln de oameni suferă de dereglări psihice, iar dereglările psihice în Europa constituie 38,2 % [7; 8].

Cele menționate pe deplin compromit și defavorizează paradigma patocentristă a medicinei contemporane și servesc argument esențial al necesității modificării paradigmei existente prin una sanocentristă și recunoașterea actualității, priorității rezolvării problemei sănătății, de rând cu problema maladiilor. În acest context, este evident sau devine absolut strictă formarea opiniei obștești privind importanța primordială ca valoare determinatoare pe care o are problema sănătății. În prezent societatea nu a conștientizat la justa valoare, că cea mai notabilă calitate vitală a organismului prezintă starea sănătății. Societatea manifestă o atitudine mai mult indiferentă față de sănătatea sa, dându-și seama de semnificația acestui fenomen pentru existența organismului numai în perioada îmbolnăvirii copiilor sau personale sau diminuării funcțiilor și degradării structurilor biologice ale organismului. Una din cauzele acestei situații este insuficiența cunoștințelor populației privind formarea, reglarea, fortificarea și căile de deteriorare a sănătății.

E necesar de menționat, că dacă tratarea maladiilor nu obligă elaborarea unui concept comun, ce ar dezvălui căile de dezvoltare și de prevenției a bolilor, deoarece etiologia, patogenia și tratamentul fiecărei maladii prezintă un proces specific, unic, apoi sănătatea ca atare, formarea, menținerea, fortificarea și prevenția deteriorării ei, prezentând o stare integrală a organismului de a menține activitatea metabolico-structural-funcțională a tuturor organelor somato-vegetative în limitele filogenetic determinate, interrelațiile, coordonarea și sincronizarea acestora [1; 2; 3; 4; 14; 16] pot fi realizate grație unui concept științific argumentat, ce ar orienta căile de formare, menținere, fortificare a sănătății și de prevenție a deteriorării ei și degradării biologice precoce a organismului, ce a și determinat necesitatea elaborării unui astfel de concept.

Sănătatea somato-vegetativă prezintă o stare integrală a organismului definită de viabilitatea și capacitatea organismului de a genera și menține activitatea metabolico-structural-funcțională a structurilor somato-vegetative în limitele filogenetic determinate, coordonarea și sincronizarea lor, prioritar circulația sangvină și respirația conform necesităților biologice, destinația căreia este asigurarea

creierului și celorlalte structuri ale organismului cu oxigen, substanțe plastice, energetice și biologic active, prin ce se oferă garanție existenței și activității operative adecvate, fiind realizate de mecanismele genetice, ce cauzează autoreglarea prin feedback cu participarea metaboliților și cele fiziologice, care se creează în ontogeneza postnatală în baza principiului reflector de reglare a funcțiilor sub influența mediului de viață și învățării, manifestându-se în:

a) *perioada intrauterină* prin autoreglarea cu feedback, ce se bazează pe mecanismele genetice cu participarea metaboliților organismului matern, care în asociere cu starea fiziologică și psihică a gravidei cauzează sanogenitatea embrionului și fătului;

b) *perioada postnatală*, când are loc autoconstituirea mecanismelor fiziologice (ontogenetice) de reglare a activității operative a organismului, care, comparativ cu cele genetice cu timpul obține rolul preponderent în reglarea operativă, autoformarea și reglarea proceselor manifestării sănătății somato-vegetative se realizează prin sisteme funcționale – sanoformatoare (metabolic, digestiv, respirator, cardiovascular, locomotor, endocrin, nervos), grație mecanismelor genetice de autoreglare cu feedback și celor ontogenetice, ce se constituie în procesul activ de viață și prin oportunitatea factorilor producenți de sanogenii (nutrienți adecvați, stabilitatea pH și t ° mediului intern, excreția deșeurilor metabolice), exteriorizându-se prin indicatori fenomenologici atât de natură obiectivă – menținerea homeostaziei metabolico-structural-funcțională a țesuturilor, organelor și sistemelor somato-vegetative în limitele filogenetic determinate, coordonarea și sincronizarea sistemelor biologice ale organismului etc., cât și prin indicatori de natură subiectivă – senzații, emoții, motivația de viață, puterea de voință de a supraviețui, realizarea la timp a necesităților fiziologice, însoțite de sentimente de satisfacere, activitatea fizică și psihică adecvată etc.

Afirmația privind reglarea preponderentă de către mecanismele ontogenetice (fiziologice) a sănătății somato-vegetative (formarea, menținerea, fortificarea, sănătății, prevenția degradării precoce), în perioada postnatală nicidecum nu contestă rolul genelor, mecanismelor genetice, ce stau la baza funcțiilor metabolico-fiziologice și servesc ca sursă a „evoluției" informației, cum ar fi de genul dispoziției „a vieții și activa".

Conceptul despre sănătatea somato-vegetativă se bazează pe axiomele despre determinarea vitalității, existenței, longevității,

supraviețuirii și reproducerii de sanogenitatea activității structurilor biologice somato-vegetative în limitele filogenetic determinate și despre preponderența rolului sistemelor circulant-sangvin și respirator în asigurarea supraviețuirii organismului.

Avantajele și originalitatea conceptului constă nu numai în prezentarea viziunii privind interpretarea noțiunii sănătății somato-vegetative, destinației acesteia, mecanismele, reacțiile și oportunitățile formării ei, dar și în orientarea practică privind căile de creare, fortificare a sănătății și prevenției diminuării funcțiilor și degradării precoce a sanogenității.

3. Determinanții sănătății somato-vegetative – constituenți-cheie, ce influențează manifestarea sănătății

Unele din obiectivele studiilor în domeniul sănătății au fost consacrate determinării factorilor, condițiilor, cauzelor, principiilor, constituenților, influența cărora influențează constituirea, favorizarea sau deteriorarea sănătății somato-vegetative. Deși, stabilirea determinanților externi ai sănătății prezintă o problemă dificilă, deoarece natura și mecanismele lor de influență sunt specifice, consecințele cărora depind atât de intensitatea și durata influenței, cât și de starea psiho-funcțională a organismului, necesitatea acestor studii a fost determinată de imposibilitatea organizării activității sanogene a organismului de fiecare zi, deoarece, de facto, acești constituenți-cheie determină atât sanogenitatea, cât și dissanogenitatea. Cunoașterea constituenților-cheie ai sănătății, o parte din care influențează pe parcursul întregii vieți, iar o altă parte – în perioade concrete ale ontogenezei, structurarea acestora s-a efectuat conform etapelor ontogenetice de dezvoltare a organismului: intrauterină, postnatală de creștere și dezvoltare; funcționării stabile a structurilor biologice; diminuării funcțiilor și degradării structurilor biologice.

Determinanți sanogeni sunt acei factori, cauze, condiții, durata și intensitatea cărora mențin parametrii homeostaziei metabolico-funcționale în limitele filogenetic determinate sau, dacă provoacă unele modificări ale parametrilor metabolico-fiziologici, apoi cu întreruperea acțiunii lor, valoarea acestora se restituie la nivelul filogenetic determinat, iar cei dissanogeni sunt cei ce cauzează modificări ai indicilor metabolico-fiziologici, filogenetic determinați și declanșează dereglarea interrelațiilor și coordonarea structurilor biologice ale organismului, generând simptoame subiective – senzații, emoții etc. dissanogene.

Determinanții sănătății somato-vegetative – constituenți-cheie, ce influențează manifestarea sănătății:

1) Determinanții sanogeni:

a) caracteristici pentru toate vârstele:
- integritatea și funcționalitatea sistemulor nervos;
- integritatea enzimo-hormono-umorală;
- modul sănătos de viață;
- integritatea și funcționalitatea sistemelor funcțional-sanoformatoare și a altor structuri biologice;
- sistemul genetic și mecanismele genetice, sistemul ontogenetic (filogenetic) nediteriorate;
- pH, t ° – constante ale mediului intern;
- oportunitatea nutriției și excreției deșeurilor metabolice;
- coordonarea și sincronizarea funcțiilor structurilor biologice;
- autoreglarea genetică și ontogenetică (fiziologică) a proceselor metabolice, structurale și fiziologice;
- circulația sanguină și respirația conform necesităților organismului;
- factorii mediului ambiant și condițiile de trai, ce favorizează realizarea potențialului vital și intelectual;

b) pentru perioada intrauterină:
- sistemul genetic nedetiorat al gameților masculini și feminini;
- mediul intern sanogen al organismului mamei;
- starea fiziologică și psihică a acestea;

c) pentru perioada postnatală de creștere și dezvoltare a structurilor biologice și organismului integru:
- excluderea factorilor ce influențează mecanismele genetice;
- condițiile de trai ce generează mecanismele ontogenetice (fiziologice) de reglare a funcțiilor organismului, care cu constituirea structural-funcțională a structurilor organismului obțin preponderență în reglarea activității vitale și homeostaziei organismului;
- socializarea și învățarea activă a regulilor de viață, mediu de trai binevoitor;
- formarea aptitudinilor, cunoștințelor despre mediul înconjurător și modul de viață;
- activitatea moderat sporită a funcțiilor și locomoția relativ forțată;
- emoțiile sanogene;

- durata somnului pentru restabilirea potențialului de viață în dependență de vârstă – 6-10 ore;

d) pentru perioada funcționării stabile metabolico-structural-funcțională:
- factorii sanogeni ai mediului de viață;
- echilibrul mecanismelor genetice și ontogenetice (fiziologice);
- modul sanogen de viață;
- învățarea profesională a bazelor științifice și practice de menținere, fortificare a sănătății și prevenției diminuării funcțiilor și degradării biologice și psihice precoce;
- activitatea moderat forțată a sistemului locomotor și psihic de a realiza potențialul de viață;
- activitatea dirijată specifică de a menține și fortifica potențialul funcțional al sistemelor cardiovascular, respirator și imun;
- menținerea coordonării și sincronizării structurilor organismului;

e) pentru perioada degradării structurale și diminuării funcțiilor:
- menținerea activității moderat active a structurilor biologice ale organismului;
- activitatea locomotoare relativ forțată a organismului integru;
- masajul moderat al mușchilor organelor interne și externe ale organismului;
- menținerea coordonării și sincronizării activității structurilor biologice ale organismului;
- activitatea dirijată de fortificare a potențialului funcțional al sistemelor cardiovascular, respirator și imun și circulației sanguine periferice;
- emoțiile sanogene;
- nutriția cu produse alimentare ușor digerabile în porții mici, dar mai frecvente.

2) Determinanții dissanogeni:

a) caracteristici pentru toate vârstele:
- dereglarea integrității sistemului nervos sau enzimo-hormono-umoral și deteriorarea funcțiilor;
- modificarea bruscă sau cronică relativ moderată a activității metabolico-funcționale sau a unor structuri biologice;
- factorii dissanogeni ai mediului de trai și ecologici, ce deteriorează realizarea potențialului vital și intelectual;

- modul de viață dissanogen

b) pentru perioada intrauterină:
- deteriorarea matricei genetice;
- dereglarea mediului intern, starea funcțională și psihică a gravidei;

c) pentru perioada postnatală de creștere și dezvoltare a structurilor biologice și a organismului integru:
- nutriția dezechilibrată în concordanță cu necesitățile biologice ale proceselor, ce asigură creșterea și dezvoltarea;
- mediul social izolat, lipsa și instabilitatea relațiilor de reciprocitate dintre persoanele mediului de viață;
- absența învățării obligatorie și modul sedentar de viață;
- emoțiile dissanogene;

d) pentru perioada funcționării stabile metabolico-structural-fiziologică:
- modul dissanogen de viață;
- dezintegrarea sau discoordonarea funcțiilor structurilor biologice ale organismului;
- activitatea monotonă și adinamică;
- nutriția și excreția întârziată a deșeurilor metabolice;
- stresul cronic și excesiv;
- lipsa cunoștințelor privind factorii și condițiile ce influențează sănătatea.

e) pentru perioada degradării structurale și diminuării funcțiilor;
- activarea redusă a funcțiilor organismului;
- discoordonarea și dezintegrarea funcțiilor;
- activitatea redusă locomotoare dinamică și psihică;
- modul dissanogen de viață, emoții dissanogene;
- lipsa cunoștințelor privind diminuarea naturală a funcțiilor somatice și psihice, a degradării structurilor biologice și a procedeelor de prevenție a acestora;

3) Determinanții socio-economici:
- condițiile socio-economice instabile;
- starea materială și morală precară în familie și societate;
- corupția și indiferența conducerii statului față de starea de sănătate a populației;
- neîncrederea în ziua de mâine și în securitatea personală și a familiei;
- etc.

Deoarece factorii materiali și psihosociali, indiscutabil influențează sănătatea pe parcursul întregii vieți (nivelul scăzut de cunoștințe despre sănătate, neîncrederea în ziua de mâine și în păstrarea locului de muncă, condițiile nesatisfăcătoare de a întreține familia, a crește copii etc.) ceea ce are efect cumulativ, în ultimul timp sunt apreciați ca „factori determinanți sociali ai sănătății". Luând în considerare influența suficientă a determinanților sociali asupra sănătății, OMS a creat o comisie specială, care se ocupă cu determinanții sociali ai sănătății și care a publicat mai multe materiale privind concepția și principiile de preîntâmpinare a dereglărilor dissanogeniilor și de menținere a sănătății pentru toți.

4. Fenomenologia manifestării sănătății somato-vegetative

Reușita rezolvării problemei sănătății în mare măsură depinde de cunoașterea obiectivă a indicilor specifici, ce reflectă fenomenul sănătății. Apropo, până în prezent unii astfel de indicatori nu sunt unanim acceptați. Pricina fiind determinată de nivelul insuficient al studiilor consacrate sănătății.

Conceptul elaborării fenomenologiei și indicatorilor corespunzători ai sănătății s-a bazat pe generării obligatorie a reacțiilor de tip psihogen subiective la acțiunea factorilor stresogeni și pe valoarea parametrilor metabolico-structural-fiziologici filogenetic determinați, ce reflectă nivelul sanogen al organismului, în special pe: a) predominarea reacțiilor și predictorilor sanogeni subiectivi în perioada inițială a influenței factorilor stresogeni; b) semnificația sano- și dissanogenității indicilor subiectivi filogenetic determinați: senzații, emoții, confort, disconfort, dispoziție etc. în exteriorizarea sănătății; c) simptoamele nespecifice ce se depistează în toate nozologiile cronice; d) reacțiile stereotipice, nespecifice a stării de stres, ca posibile repere ale stării de sănătate.

Conform acestui concept fenomenologia sănătății somato-vegetative se manifestă prin: a) ansamblul de indici subiectivi, filogenetic și ontogenetic determinați: senzații, sentimente, percepții, învățare, emoții, necesități fiziologice, astenie, motivație, comfort/disconfort cu caracter adecvat etc.; b) simptoame nespecifice, ce se depistează în procesul dezvoltării diverselor nozologii sau în perioada acțiunii factorilor stresogeni (sporirea funcțiilor glandelor suprarenale, emoțiile, modificarea de scurtă durată a tensiunii și frecvenței cardiace, creșterea sau scăderea de scurtă durată a poftei de mâncare, reacții steriotipice etc.); c) indicii specifici, ce reflectă integritatea structurală și funcțională

a structurilor biologice de reglare , coordonare și sincronizare a sistemelor funcționale sanoformatoare; d) indicii homeostaziei metabolico-structural-funcționale ai structurilor organismului în limitele filogenetic determinate sau modificarea cărora de scurtă durată se restituie cu întreruperea acțiunii factorilor corespunzători; e) algoritmul conduitei.

Fenomenologia exteriorizării sănătății somato-vegetative, grație multiplelor mecanisme și sisteme de reglare a acestea (doar cele mai semnificative constituie circa 40), este mult mai complexă decât a nozoologiilor, fiind cauzată și de faptul, că sănătatea ca fenomen natural al organismului, prezintă o stare integrală a activității metabolico-funcțională a tuturor structurilor organismului, a nivelurilor de interrelații, integrare, coordonare și sincronizare ale acestora, al algoritmului conduitei organismului, a influenței opționale a nutriției, excreției, viabilității etc.

În condiții de repaos fizic și psihic sănătatea se manifestă prin ritm regulat moderat al activității metabolico-structural-funcționale a sistemelor biologice ale organismului, determinat doar de sistemele și mecanismele genetice de reglare în limitele de jos ale valorii numerice a indicilor homeostaziei organelor somato-vegetative, precum și prin ameliorarea stării mintale.

5. Rezolvarea problemei sănătății e posibilă doar prin dezvoltarea sanocreatologie

Analiza morbidității și mortalității populației mapamonde în dinamică pe parcursul ultimului secol, precum și pronosticul sănătății în viitorul apropiat, efectuată în ultimii ani (Furdui T.I., Ciochină V.Ch. ș. a. 1998-2024) denotă despre evoluția acută a maladiilor cronice neinvazive, în special a cancerului, diabetului zaharat, cardiovasculare etc., în rezultat la ce majoritatea societății civile contemporane este, de facto, bolnavă [18; 19; 20; 21;22]. Și mai mult, luând în considerare, că și pronosticului sănătății în viitorul apropiat nu este îmbucurător, plus diminuarea și degradarea precoce biologică a populației, s-a creat o situație care amenință viitorul civilizației contemporane, fapt, ce argumentează organizarea unor studii speciale consacrate fenomenului „sănătate”.

Deoarece sănătatea somato-vegetativă, psihică, senzorială, socială se creează, menține, fortifică și se deteriorează prin mecanisme și legități specifice și, luând în considerare semnificația lor determinatoare în

dezvoltarea și activitatea zilnică a fiecărei persoane și în realizarea destinației sociale, a servit ca bază în inițierea și fondarea unei științe speciale, obiectivul principal al căreia este fenomenul „sănătate” în toate aspectele: crearea, menținerea, fortificarea sănătății, prevenției deteriorării și degradării precoce biologice și psihice, elaborarea metodelor de reglare dirijată a sănătății, știință, ce ar elabora metode, principii, tehnologii, algoritme pentru a influența dirijat asupra constituirii, menținerii și fortificării sănătății și ar permite de a ne dezice de formarea și menținerea spontană, stihinică a acesteia în favoarea creării și păstrării dirijate a sănătății.

Acutizarea inițierii în mod imperios la sfârșitul secolului XX a studiilor speciale în acest domeniu a fost cauzată de studiile fostului Institut de Zoologie și Fiziologie în domeniul stresului (1963-1998), ce stabilise o dinamică ascendentă exprimată a factorilor stresogeni pe parcursul ultimului secol de dezvoltare a tehnologiilor și tehnicii contemporane.

Conceptualizarea căii de rezolvare a problemei sănătății, ca unica cale științifică posibilă prin dezvoltarea sanocreatologiei, s-a bazat pe succesul evidențierii unor mecanisme și sisteme specifice analiza complexă a datelor științifice de autoconștituire și reglare a sănătății psihice și somato-vegetative a unor aspecte a bazelor științifice fundamentale și practice de pe poziția sanocreatologiei, știință cu scopuri inedite, practic semnificative și destinate de a determina legitățile specifice, ce creează și asigură funcționarea diverselor tipuri de sănătate.

În acest scop au fost delimitate scopurile medicinei și sanocreatologiei. Astfel scopurile medicinei ca știință nozologică sunt: obținerea cunoștințelor științifice complexe despre maladii, tratament și prevenția dezvoltării acestora; menținerea sănătății, prevenția bolilor, diagnosticul, tratamentul maladiilor omului; asigurarea efectivă a tratamentului bolilor, prin ce se consideră, că automat se menține sănătatea.

Scopurile sanocreatologiei, ca știință despre formarea și menținerea dirijată a sănătății, prevenția precoce a degradării biologice și psihice sunt: formarea și menținerea dirijată a sănătății somato-vegetative, senzoriale, psihice și sociale în corespundere cu schimbările în continuu a factorilor mediului înconjurător; prevenția degradării precoce biologice și psihice; reproducerea sanogenă a descendenților.

Studiile științifice ale colectivului Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie au afirmat eficacitatea sanocreatologiei în posibila

rezolvare a aspectelor teoretice și practice dificile ale fenomenului ce prezintă sănătatea. Au fost obținute un șir de date noi privind proprietățile, mecanismele, sistemele etc. ce determină dezvoltarea și menținerea sănătății, care au fost publicate în mai mult de 200 de lucrări științifice, trei volume ale tratatului „Bazele științifice și practice ale sanocreatologiei" și prezentate la circa 30 de foruri științifice internaționale și naționale și, care au servit ca bază a fondării științei despre crearea, menținerea sănătății și prevenției degradării precoce biologice și psihice.

În același timp, cercetările privind fenomenul „sănătate" ce au descris modurile de manifestare, deteriorare, semnificația acesteia în asigurarea existenței și activității vitale zilnice a fiecărui om și a societății ne-au convins, că sănătatea merită să-ți consacri viața în evidențierea esenței și reglării direcționate a ei.

Concluzii

1. Sănătatea somato-vegetativă prezintă un fenomen determinator în asigurarea existenței și activității vitale de fiecare zi a organismului.

2. Pentru prima dată a fost elaborat un concept privind esența fenomenului „sănătate somato-vegetativă", ce se bazează pe mecanismele genetice și ontogenetice (fiziologice) de reglare, integrare, coordonare și sincronizare a funcțiilor sistemelor funcționale-sanoformatoare și celor ce contribuie la menținerea sănătății, pe viabilitatea și capacitatea organismului cu structurile sale – componente biologice ale arhitecturii organismului de a stabiliza activitatea metabolico-structural-funcțională în limitele filogenetic determinate în perioadele de dezvoltare intrauterină și ontogenezei postnatale în condiții de influență variabilă a factorilor mediului de trai și pe oportunitatea nutriției și excreției deșeurilor metabolice.

3. Funcția sănătății somato-vegetative constă în asigurarea creierului și a celorlalte organe cu substanțe plastice, energetice și biologic active, creșterii și dezvoltării organismului, supraviețuirii, activității fizice și psihice, reproducerii și evoluției omului, ca specie biologică.

4. Sănătatea somato-vegetativă a majorității populației contemporane este deteriorată, din ce cauză suferă de diverse maladii, devenind societate de oameni bolnavi, ce reprezintă o primejdie pentru viitorul civilizației și ce mărturisește despre arhiactualitatea problemei sănătății somato-vegetative.

5. Studiile realizate pe parcursul ultimilor ani demonstrează posibilitatea teoretică și practică a rezolvării problemei sănătății prin evaluarea mecanismelor autocreării, automențínerii și dereglării sănătății, principiilor, legităților genetice și ontogenetice (fiziologice) ale proceselor metabolice, structurale și funcționării componentelor biologice ale arhitectonicii organismului.

6. Unul din obiectivele principale ale sanocreatologiei constituie analiza datelor științifice, ce se referă la problema sănătății somato-vegetative, generalizarea acestora și elaborarea corespunzătoare a bazelor științifice și practice, ce vor fi expuse în volumul IV „Sănătatea somato-vegetativă, crearea, menținerea și prevenția deteriorării ei" al „Tratatului bazele științifice și practice ale sanocreatologiei".

Bibliografia

1. *Torday J. S.* Homeostasis a s the Mechanism of Evolution Biology (Basel). 2015, 4(3): 573-590.

2. *Kotas ME., Medzhiton R.* Homeostasis. Inflammation and Disease Susceptibility. Cell, 2015, 160(5), 816-827.

3. *Selye H. A* Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. // Nature. vol. 138, July 4, 1936. p. 32.

4. *Valentino RJ., Guyenlt P., Hon XH, Herman M.* Central Network Dynamic Regulating Visceral and Humoral Function // J. Neorosci. 2017, 37(45).

5. World Health Organization. The first ten years of the World Health Organization. Geneva: WHO. 1958.

6. World Health Organization. Basic documents. 39th ed. Geneva: WHO, 1996 – 182 p.

7. World Health Statistics. Global health indicators. 2015, Part II, 160 p.

8. World Health Statistics. Health related Millennium Development Goals. 2015, Part I, 164 p.

9. The Global Health Observatory: Explore a World of Health Data. World Health Organization. Available at: https://www.who int/data/gho.

10. Moldova în cifre. Breviar statistic. Ediția 2023, Chișinău, 2023.

11. Республика Молдова. Обзорные сведения о состоянии здоровья и благополучия населения. Всемирная организация Здравоохранения. Европейское бюро. 2020. Copenhagen. Denmark.

12. *Амосов Н. М.* Энцеклопедия Амосова. Алгоритм здоровья. М. Донецк. 2002. С. 590.

13. *Колбонов В. В.* Валеология, основные понятия, термины и определения. /В. В. Кабанов. 3-е изд. СПб.: ДЕАН, 2001. 256 с.

14. *Милюков В. Е., Шарифова Х. М., Нгуев К. К.* Регуляция жизнедеятельности клеток, тканей и органов в организме человека и

механизмы ее реализации (обзор). Регионарное кровообращения и микроциркуляции. 2022, 21(1). 5-11.

15. *Мечников И. И.* Этюды оптимизма. / И. И. Мечников. М: Молодость, 1998. 95 с.

16. *Ноздрачев А. Д., Барапиков И. А., Батуев А. С.* и др. Общий курс физиологии человека и животных. В 2 кн. М. 1991.

17. *Петровский Б. В.* Медицина //Большая медицинская энцеклопедия. 3-е изд. Т. 4 /Петровский и др., всего 12 авторов. М. Изд. „Советская энцеклопедия", 1980. с. 7-322.

18. *Фурдуй Ф. И., Вуду Л. Ф., Чокинэ В. К., Кривошеев О. С., Фурдуй В. Ф., Георгиу З. Б., Струтинский Ф. А., Павалюк П. П., Сырбу А. И., Мамалыга Л. М., Кошкодан Д. П., Мошану Л. В., Тугоци Н. Б.* Санокреатологические методы целенаправленного формирования и поддержания здоровья. В сб.: XI конф. по космической биологии и авиакосмической медицине. Москва. 1998. 2: 298-300.

19. *Фурдуй Ф. И., Еренков В. А., Вуду Г. А.* Роль санокреатологии в высшем медицинском образовании. // Сборник науч. трудов. посвящ. 60-летию профессора М.М.Мамонтова. Бишкек, 2000. Р. 200.

20. *Фурдуй Ф. И., Чокинэ В. К., Фурдуй В. Ф., Глижин А. Г., Врабие В. Г., Шептицкий В. А.* Научные и практические основы санокреатологии. Том 1. Проблема здоровья. Санокреатология. Потребность общества в ее развитии. Кишинэу: Типография АНМ, 2016. 228 с.

21. *Фурдуй Ф. И., Чокинэ В. К., Фурдуй В.Ф., Глижин А. Г., Врабие В. Г., Шептицкий В. А.* Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том 2. Психическое здоровье. Психосанокреатология. Потребность общества в ее развитии. Кишинэу: Tipografia AȘM, 2018. 360 p.

22. *Фурдуй Ф. И., Чокинэ В. К., Фурдуй В. Ф., Глижин А. Г., Вуду Л. Ф., Врабие В. Г.* Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том 3. Психосанокреатология. Эмоциональная обусловленность жизнедеятельности человека. Психогенные нарушения. Методы и способы их превенции и коррекции. Chișinău. Căpățină-Print SRL. 2021. 345 с.

CZU: 612.017.1:312.6
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.02

IMUNITATEA ÎN SĂNĂTATEA COPILULUI ȘI MORBIDITATEA PEDIATRICĂ – PARTICULARITĂȚI DE VÂRSTĂ

Șciuca Svetlana, Tomacinschii Cristina
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, svetlana.sciuca@usmf.md

Abstract. *In this article we presented the characteristics of the immune system at different periods of childhood, the particularities of the adaptation of the humoral and cellular immunity to the newborn, infant and child, the stages of the development of the immune system organs at different ages of the child. Primary immunodeficiency is a heterogeneous group of genetic disorders of immune system. PID are genetic disorders related to more than 485 genes, with a heterogenous expression, in form of more than 500 phenotypically different pathological entities*

Key words. *Immunity, primary immunodeciency, children.*

Introducere

Sistemul imun este un complex polimorf de organe și structuri limfoide, elemente celulare, factori umorali și citokine, care este marcat de un proces evolutiv cu caracteristici bine definite în perioadele copilăriei. Imunitatea prezintă o rețea interactivă ale tuturor componentelor și elementelor structurale ale sistemului limfatic, formelor celulare si umorale cu proprietăți de apărare a organismului copilului de agresiuni și factori din mediul ambiant [1, 2 ,4, 5, 16, 21].

Organele și funcțiile sistemului imun

Timusul – organul limfoid primar central al sistemului imun cu structură limfoepitelială și rol primordial în procesele de diferențiere a limfocitelor T pentru asigurarea unei homeostazii optimale a organismului copilului. Structura timusului este prezentată de multipli lobuli formați din stratul cortical (limfocite mari, celule stem, limfocite mici cu markeri antigenici pentru subpopulațiile T limfocitare) și stratul medular (corpusculii Hassal, celule epiteliale limfocite timus-dependente, care se transferă în patul sanguin pentru a se implica în reacțiile imune). În copilărie timusul este expus unei proliferări tisulare intensive și

majorarea dimensiunilor la nou-născut, sugar și menține acest vector până la vârsta de 6 ani, când se începe micșorarea timusului cu o involuție progresivă în perioada pubertară. În cadrul proceselor infecțioase, în special, cu sediul în sistemul respirator, țesutul limfatic al timusului proliferează intensiv cu o hiperplazie și majorarea considerabilă a dimensiunilor, care ulterior prezintă o involuție foarte lentă postinfecțioasă în cadrul episodului morbid. Aceste reacții ale sistemului imun cu timomegalie caracterizează reacția hiperergică la infecții a copilului cu constituție limfatică și certifică o funcție imatură, perturbată a imunității; timomegalia este considerată un risc pentru moartea subită la sugar și copilul mic [4-6, 11, 15, 16, 20].

Măduva osoasă – organ primar central al sistemului imun cu funcție de diferențiere a celulelor stem în structuri celulare imunocompetente – precursoare a populațiilor/subpopulațiilor limfocitare.

Ganglionii limfatici prezintă structuri limfatice periferice cu rol important în funcționalitatea sistemului imun la copil. Spectrul celular al ganglionilor limfatici este prezentat de celule stem și celule precursoare a seriei granulocitare și limfocitare (6-8%). Ganglionii limfatici sunt formați din folicule limfoide, centre germinative, unde se realizează o mitoză intensivă, iar spectrul celular include limfoblaști, limfocite medii, celule plasmatice, limfocite T, macrofage. Dimensiunile nodulilor limfatici sunt relativ majorate în perioadele copilăriei, iar limfadenopatia periferică este un marker al proceselor infecțioase localizate [1, 5, 16, 19, 21].

Organele limfoide ale sistemului respirator sunt formate din țesutul limfoid *(bronchus associated limphoid tissue)*, care include formațiunile adenoide (tonzilele nasofaringiene), amigdalele palatine, amigdalele tubare, amigdala lingual㠹esutul limfoid al peretelui faringelui (foliculi limfoizi, insule limfoide), care realizează o barieră fizică din țesuturi limfoide – inelul Waldayer, care este cel mai important sediu al celulelor prezentatoare de antigen în organism.

Foliculii limfatici ai sistemului digestiv sunt formați din țesutul limfoid al tractului gastro-intestinal *(gut associated lymphoid tissue)* constituit din structuri tisulare limfoide situate în tunica proprie a stomacului și intestinelor. Un element de semnificație majoră sunt plăcile Peyer, amplasate în intestin, iar compoziția celulară include aglomerări de macrofage, limfocite, plasmocite. Antigenele bacteriene, virale din lumenul intestinal prin procedee de înglobare, fuziune, translocare sunt

prezentate limfocitelor cu inițierea ulterioară a răspunsului imun – prelucrarea antigenului de subpopulațiile limfocitare implicate și activarea limfocitelor B din centrele germinative cu formarea plasmocitelor, care sunt responsabile de inițierea sintezei anticorpilor specifici la antigenii incriminați și producția IgA secretorii. Foliculi limfoizi au o compoziție celulară polimorfă – limfocite B, celule T helper și T supresoare, celule cu proprietăți de adeziune, pinocitoză și eliminare a antigenului pentru prelucrare în celulele dendritice, macrofagele subepiteliale cu prezentare ulterioară limfocitelor locale [2, 5, 16].

Apendicele este o structură limfoidă atașată intestinului cu organizare macrofagică și funcțională similară plăcilor Peyer cu foliculi limfoizi formați din aglomerări de limfocite B și secretoare interfoliculare care conțin limfocite T.

Splina – organ hematopoietic, dar și de importanță semnificatiivă pentru sistemul imun. Structurile macrofagale din pulpa roșie a splinei realizează funcții de filtru sanguin, elimină din sânge particule străine, fragmente celulare, eritrocite îmbătrânite și celulele pe care sunt fixate complexele imune, este locul reacțiilor imunologice specifice la antigenele care circulă în sânge. Funcția majoră a splinei este producerea imunoglobulinelor și sinteza anticorpilor față de antigenele circulante, realizată prin intermediu limfocitelor B activate în pulpa albă, a plasmocitelor din pulpa roșie și a celulelor NK din zona marginală. Hiperplazia țesuturilor splinei se produce în infecțiile cu tropism la organele limfatice – virusuri, protozoare, micobacterii, care induc procese inflamatorii, dar și facilitează procesele de activare a celulelor sistemului imun, in special, a clasterelor limfocitare din splină [2, 4, 6, 15, 19].

Un prim element al sistemului imun este reprezentat de bariere, care sunt reprezentate de piele, mucoase, mucus, enzime și IgA secretor de la suprafața acestora [4, 16, 21].

Sistemul imun și țesutul limfoid al tegumentelor prezintă un complex de mecanisme de protecție a organismului de factori antigenici, influențe nocive exogene prin intermediul structurilor celulare limfoide și compușilor umorali cu localizare în piele. Sistemul celular imun tegumentar include celule Langerhans – celule dendritice, care se diferențiază din măduvă osoasă, cu localizare în epiderm, anexele pielii, mucoasa orală și esofagiană. În epiderm, derm și mucoase se conțin și limfocite T, preponderent celule $CD8^+$, $CD4^+$. Sistemul macrofagal al tegumentelor este reprezentat de fagocite mononucleare, care au funcții de protecție a gazdei prin proprietăți de procesare a antigenului și

prezentarea lui limfocitelor T. Factori celulari nespecifici de protecție (fibrocite, histiocite, melanofagi, fibroblași) realizează fenomene fagocitare. Protecția nespecifică este asigurată de mantia cutanată – un strat biologic activ compus din acid lactic, acizi lipidici nesaturați, care inhibă proliferarea microflorei patogene și a virusurilor. Factori imuni umorali de protecție ale tegumentelor sunt prezentați prin imunoglobuline, anticorpii specifici, anticorpi homocitotropi formați din Ig specifice și mastocitele, bazofile [1, 5].

Sistemul celular al imunității

Limfocitele T au o mare precizie în recunoașterea structurilor antigenice și în felul care îl atacă, ceea ce induce o afectare mai mică a țesuturilor adiacente cu leziuni tisulare minime. Caracteristic este o viteza de reacție lentă la primul contact, fiind nevoie de timp și contacte multiple repetate pentru a deveni mai eficiente în distrugerea țintelor [5-7].

Limfocitele B sunt celule producătoare de imunoglobuline serice A, M, G, a anticorpilor, dar sunt implicate și în prezentarea de antigene. Acestea recunosc cu o precizie înaltă antigenele, au o specificitate mare, ceea ce înseamnă că nu deteriorează țesuturile, dar au o viteza mica de reacție la primul contact și au nevoie de timp pentru sinteza anticorpilor specifici, dar în timp, prin contacte repetate, devin din ce în ce mai eficiente în producția de anticorpi [1-4, 7, 16].

Limfocitele NK (*natural killer*) au o mare putere de recunoaștere a antigenelor, pe care-i identifică cu precizie. Aceste limfocite sunt capabile să recunoască celulele infectate cu microbi, virusuri, paraziți, dar și celulele maligne care au pierdut anumiți markeri de suprafață sau care au început să exprime markeri noi. Celulele NK au o viteza mare de reactivitate odată ce ținta a fost marcată, precizie mare, specificitate, efect sigur, nu produc leziuni ale celulelor normale [5-7, 11].

Sistemul complementului cu cascada multiplelor molecule, care se activează consecutiv, ulterior acționează relativ rapid, distrug structurile străine, atacă membranele care nu-s protejate de moleculele proprii, specifice și recognoscibile de elementele complementului [2, 6, 11].

Particularități ale imunității în perioadele copilăriei

Sistemul imun al nou-născutului prezintă semne de imaturitate a limfocitelor, a mecanismelor de cooperare a populațiilor și subpopulațiilor limfocitare, imaturitate funcțională celulară cu sinteză

insuficientă de imunoglobuline, anticorpi specifici, dar și prin fenomene supresorii exprimate în funcționalitatea organelor sistemului imun [2, 4, 5, 16, 21].

Caracteristicile antigenice ale sistemului imun în perioada neonatală sunt determinate de trecerea nou-născutului din condițiile sterile intrauterine într-un mediu format din structuri antigenice bacteriene, virale, micotice. Postnatal se produce însămânțarea organismului copilului cu germenii din mediul biologic cu formarea biocenozei fiziologice a sistemului digestiv. În tractul respirator superior al nou-născutului se instalează flora bacteriană pneumotropă, proliferarea căreia este controlată de mecanismele locale de protecție antiinfecțioasă, care sunt imature și determină riscuri pentru infecții respiratorii în copilărie. Procesele de colonizare cu germeni determină extinderea memoriei imunologice și formarea imunității de durată, protejând ulterior copilul de multe infecții, în special, de cele care stimulează sinteza anticorpilor specifici protectivi de durată. Un rol important în formarea protecției antiinfecțioase la copil revine imunoprofilaxiei specifice prin vaccinare programată, care fortifică funcțiile sistemului imun și determină sinteza anticorpilor specifici la vaccinurile administrare conform programului național.

Stimularea masivă antigenică din perioada postnatală favorizează dezvoltarea țesuturilor limfoide ale copilului, proliferarea limfocitelor cu migrarea lor în ganglionii periferici, creșterea greutății lor, dezvoltarea intensivă a centrilor germinativi din structurile limfoide. Aceste fenomene determină intensificarea proceselor de maturare a limfocitelor, majorarea numărului de plasmocite – limfocite mature funcțional, care sintetizează imunoglobuline, anticorpi specifici la stimulii antigenici exogeni (bacterii, virusuri). Caracteristic pentru nou-născut este o limfopoieză și imunitate celulară funcțional deficitară, deși numărul de limfocite în sângele periferic este majorat. Adaptarea hemoleucografică în perioada neonatală este determinată de încrucișarea fiziologică a formulei leucocitare la vârsta de 5-7 zile cu majorarea treptată a numărului de limfocite. Limfocitoza fiziologică absolută și relativă din primii ani persistă până la vârsta școlară, astfel că numărul de limfocite devine mai mic decât cel al neutrofilelor după vârsta de 6-7 ani [1, 3, 4, 16]. În această perioadă se realizează procese de diferențiere și maturare a diferitor linii limfocitare T și B, care acumulează receptori antigenici pentru recunoașterea antigenelor heterogene. Concomitent se acumulează limfocitele T cu memorie. Este demonstrat, că structura morfologică a

limfocitelor nu se modifică în relație cu vârsta, iar fenotipul imun rămâne constant.

Structura populațională a limfocitelor la nou-născut este caracterizată printr-un număr exagerat de limfocite T nespecializate, ineficiența cooperării populațiilor limfocitare, prin care răspunsul imunologic la prezentarea antigenului este imperfect. Copilăria este marcată prin număr crescut al valorilor absolute (1000-1200/ml) și relative (65-80%) ale limfocitelor T în sângele periferic, iar ponderea limfocitelor T active constituie 20-23%. Populația de limfocite T se caracterizează prin imaturitatea funcțională, la fel și subpopulația de T helper, care se majorează lent după vârsta de 2 ani. Capacitatea de diferențiere a limfocitelor în T-helper este redusă, fapt care generează stimularea compensatorie a sistemului macrofagal de protecție antiinfecțioasă. În cadrul mecanismelor de cooperare limfocitară la nou-născuți lipsește semnalul de interacțiune a limfocitelor T cu limfocitele B, care sunt într-o stare funcțională redusă și nu pot asigura o sintetiză suficientă de imunoglobuline – doar 20% limfocite B pot sintetiza imunoglobuline. Este demonstrat, că structura morfologică a limfocitelor nu se modifică în dependență de vârsta copilului, iar fenotipul imun de asemeni este constant [1, 5, 16, 21].

Mecanismele celulare nespecifice de protecție la nou-născut se pot realiza prin activarea fagocitozei și prezentarea antigenelor, care facilitează concentrarea neutrofilelor în organele afectate antigenic, migrarea eficientă a monocitelor din măduva osoasă în sânge. Capacitatea monocitelor de a produce citokine proinflamatorii este eficientă din perioada intrauterină și nu este influențată de vârsta de gestație a nou-născutului. Sistemului umoral nespecific de protecție este reprezentat de lizozim, care se determină în concentrații majorate în perioada neonatală cu reducerea ulterioară până la valori normale. Lactoferina din neutrofile se apreciază în cantități optimale la copii. Fibronectina plasmatică cu proprietăți de opsonizare la nou-născuți se determină în concentrații reduse, fapt care favorizează apariția maladiilor infecțioase [3, 5, 16, 19].

Limfocitele B responsabile de imunitatea umorală la nou-născut sunt într-un număr majorat de 4-5 ori mai mare decât la adulți, dar capacitățile funcționale sunt foarte reduse și doar 20% din ele pot sintetiza IgA, IgM, IgG. Numărul limfocitelor B este constant la toate vârstele copilăriei și constituie 10-14% (170/ml) în hemoleucogramă, iar funcțional devin eficiente treptat cu maturarea organismului; la copilul

mic se constată o sensibilitate majorată a limfocitelor B la efectele celulelor T helper [2, 3-5, 16, 19, 21].

Imunoglobulinele serice sunt produsul final al activității sistemului imun, prin care se realizează cele mai eficiente mecanisme de protecție antiinfecțioasă a organismului. IgM constituie 6-10% din cantitatea totală a imunoglobulinelor serice, se sintetizează din perioada fetală și sunt prezente în sângele nou-născutului, dar răspunsul imun mediat de IgM nu poate asigura o protecție imună și o memorie sigură, deoarece IgM este cea mai veche filogenetic și mai puțin specifică imunoglobulină, iar anticorpii IgM au un rol secundar în evoluția proceselor infecțioase. Imunitatea umorală antiinfecțioasă a nou-născutului este asigurată de anticorpii materni IgG, care penetrează bariera placentară și protejează organismul copilului de infecții în primele 4-6 luni de viață. Limfocitele B la nou-născut au capacitatea de a sintetiza subclasele IgG_1 și IgG_3 implicate în protecția antiinfecțioasă, dar nu produc IgG_2 și IgG_4, cărora le aparțin anticorpii specifici pentru polizaharidele capsulare ale pneumococilor, *H. influenzae* tip B, meningococilor; IgG constituie 65-70%, iar IgA – 15% din cantitatea imunoglobulinelor serice. În primele 6 luni se reduce treptat nivelul IgG în ser din contul eliminării IgG materne, care dispar complet la vârsta de 4-6 luni. Sinteza IgG proprii se inițiază la copilul de 2 luni, se majorează progresiv până la 3 ani, apoi mai lent până la 7-10 ani. Fiind cei mai specifici și eficienți, anticorpii IgG constituie o pondere cantitativă redusă la sugarul mic, iar cu vârsta concentrația lor devine majoritară și asigură protecția antiinfecțioasă de durată. Optimizarea cantitativă a subclaselor IgG se produce la școlar și adolescent – valorile serice normale ale IgG_1 și IgG_4 sunt atinse de către copil la 8 ani, IgG_3 – la 10 ani, IgG_2 – la 12 ani. Reacțiile imune primare infecțioase la copilul sugar sunt determinate de anticorpi de clasa IgM, care nu asigură o memorie imună sigură și cu vârsta se reprofilează spre sinteza anticorpilor mai eficienți de tipul IgG**.** Izotipul IgA este decelabil în ser din ziua 10-14 de viață a nou-născutului, dar se menține la valori reduse la sugar, copilul mic și atinge valori normale la 10-12 ani, determinând o protecție imunologică insuficientă a mucoaselor de virusuri, bacterii, toxine. IgA secretorie se decelează doar la vârsta de 2-3 luni, concentrații optimale în secrete se sintetizează la copiii de 2-4 ani. La sugar deficitul sIgA este compensat de IgA secretorii din laptele matern în alăptare la sân [1, 13, 16].

Maladii ale sistemului imun

Funcția esențială a imunității în apărarea organismului cel mai bine este ilustrată atunci când intervine o funcție insuficientă cu apariția infecțiilor severe recurente și tumori, cauzată de apariția unei imunodeficiențe sau hiperactivitate cu inducerea bolilor autoimune. Sistemul imun prin complexitatea sa prezintă o multitudine de interconexiuni, afectarea sau defectul unei componente poate provoca tulburări în funcționalitatea sistemului, inducând stări patologice numite imunodeficiențe [7, 9, 12, 15, 17]. Imunodeficiențele primare (IDP), denumite astăzi erori înnăscute ale sistemului imun, reprezintă un grup heterogen de boli ereditare, caracterizate prin existența unuia sau a mai multor defecte la nivel de sistem imun, prezente frecvent încă de la naștere. Prima descriere a imunodeficiențelor datează de 70 ani, în prezent au fost descrise peste 500 tipuri de IDP, în peste 480 dintre ele fiind cu precizie identificat substratul genetic [9, 12, 19].

Imunodeficiențe sunt defecte genetice cu pierderea funcției unui element, dar există IDP cu creșterea funcției care pot fi la fel de severe ca și cele cu funcție insuficientă [12, 21]. Forme secundare de imunodeficiențe pot fi confirmate în malnutriție și bolile limfoproliferative maligne, cancer, terapiile cu corticosteroizi și imunosupresoare care pot afecta funcția sistemului imun [11, 14, 16, 18]. Aspectele clinice se caracterizează prin debut frecvent în perioadele pediatrice, vulnerabilitate crescută față de infecții cu caracter sever, deseori cu recurențe, durată prelungită, provocată de agenți oportuniști. IDP poartă un risc crescut de boli autoimune (citopeniile autoimune), malignități oncohematologice, afectarea creșterii și dezvoltării, care poate fi în cadrul simptomelor, dar mai frecvent din contul infecțiilor frecvente [8, 10].

Un diagnostic precoce al imunodeficiențelor este important pentru prevenirea complicațiilor ireversibile și la o calitate mai bună a vieții acestor pacienți, iar implementarea *screening*-ului neonatal pentru imunodeficiențe primare ar fi o soluție eficientă pentru un identificarea precoce a acestor maladii [4, 7, 15, 16, 20, 21].

Concluzii

Sistemul imunitar al copilului are o serie de particularități de vârstă, care sunt în relație cu etapele de maturare a organismului. Imunodeficiențele primare sunt preponderent maladii rare cu polimorfism clinic și imunologic. IDP severe la copii evoluează cu infecții, care

determină riscuri majore de evoluții nefavorabile. Diagnosticul precoce și măsurile de prevenție reduc riscurile de infecții, malignități și ameliorează prognosticul și calitatea vieții pacienților.

Bibliografie

1. *Abbas A., Lichtman A.* Basic immunology: function and disorders of the immune system. Philadelphia. 2004.

2. *Bara C.* Esentialul în imunologie. Editura ALL. București. 2009. 240p.

3. *Bonilla F. A. et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Annals of allergy, asthma & immunology 94.5 (2005): S1-S63.

4. *Cristea V., Costin N., Olinescu A.* Immunologie clinică. Cluj-Napoca, 2002, 495 p.

5. *Chaplin David D.* Overview of the immune response. J. allergy clinical immunology, vol. 125,2 2010, S3-23.

6. *Delves P. J., Roitt I. M.* The immune system. New England journal of medicine 343.1, 2000, p.37-49.

7. *Fischer A.* Human primary immunodeficiency diseases. Immunity 27.6 (2007): 835-845.

8. *Ley K., et al.* Neutrophils: New insights and open questions. Science immunology 3.30 (2018): 4579.

9. *McCusker C., Warrington R.* Primary immunodeficiency. Allergy, Asthma, Clinical Immunol 7.1, 2011, p1-8

10. *Nauseef W.M., Niels B.* Neutrophils at work. Nature immunology 15.7, 2014, p.602-611.

11. *Nicholson L.B.* The immune system. Essays in biochemistry, vol. 60,3, 2016, p.275-301.

12. *Notarangelo L. et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update. J.Allergy, Clinical Immun. 114.3 (2004): 677-687.

13. *Roitt I.* Essential Immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1998

14. *Sattler S.* The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. Advances in experimental medicine and biology vol. 1003 (2017): 3-14. doi:10.1007/978-3-319-57613-8_1

15. *Șciuca S., ș.a.* Imunodeficiențe primare la copii. Chișinău. „Print-Caro". 2019. 300 p.

16. *Șciuca S., Turcu O., Neamțu L.* Esențialul în imunologia copilului. Chișinău, 2009, 400 p.

17. *Șciuca S. et al.* Inborn Errors of Immunity in the Republic of Moldova: Advances and Hope. In: *Journal of Clinical Immunology*. New York. 2023, vol. 43, nr. 1, pp. 714–716. ISSN 0271-9142/ISSNe 1573-2592

18. *Șciuca S. ș.a.* Malignitățile hematologice la copii cu imunodeficiențe primare. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2023, nr. 2 (76), pp. 53-56.

19. *Sompayrac L.M.* How the immune system works. John Wiley & Sons, 2019.

20. *Yatim K. M., Fadi G. L.* A brief journey through the immune system. Clinical journal of the American Society of Nephrology, vol. 10,7, 2015: 1274-81.

21. *Zabriskie J. B.* Essential Clinical Immunology. Cambridge, University Press, 2009, 456 p.

CZU: 612.017:616-002
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.03

PROBIOTIC STRAINS AS SYSTEMIC BIOLOGICAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

Borshchev Yuri [1,2], Burovenko Inessa[1], Borshcheva Olga[1], Protsak Egor [1,3], Borshchev Viktor [3], Galagudza Mihail[1,3]
[1]V. A. Almazov National Medical Research Centre, Institute of Experimental Medicine,
[2]N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology,
[3]I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia, niscon@mail.ru

Abstract. *Therapeutic control of the intensity, duration, and quality of immune-inflammatory processes is fundamental to the successful treatment of most infectious and non-infectious diseases, including autoimmune disorders. The aim of this study was to investigate the anti-inflammatory potential of probiotic strains. In an experiment on male Wistar rats using a model of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), significant reductions in key inflammatory markers such as TNF-α, IL-1, IL-12, IFN-γ, and MCP-1 were observed following the administration of a probiotic mix of L. acidophilus (LA-5) and B. animalis subsp. lactis (BB-12), as well as the isolated strain L. delbrueckii TS1-06. Improvements in myocardial functional indicators, behavioral responses, and accelerated reparative and regenerative processes were noted, suggesting the potential of these probiotic strains as candidates for therapeutic agents used as slow-acting anti-inflammatory drugs.*

Key words. *Probiotics, immunity, inflammation, cytokines.*

Introduction

The COVID-19 pandemic has advanced sanitary-epidemiological services at all levels and enriched clinical infectious institutions, while providing fundamental biomedical science with new insights into the nature of systemic inflammatory responses [4]. Terms like „cytokine storm" [5], „cytokine release syndrome", and hypercytokinemia (HC) describe the process of excessive activation of immune cells with uncontrolled production of pro-inflammatory cytokines. HC is characteristic of severe cases of various pathologies: sepsis, viral infections, transplantation, oncology, extracorporeal fertilization, pancreonecrosis, bronchial asthma, and others [16]. As a predictor of

poor prognosis [8], HC is associated with clinical manifestations such as fever, diarrhea, headaches, muscle, and joint pain, and elevated laboratory indicators like ferritin, C-reactive protein, D-dimers, troponins, and lactate dehydrogenase.

The key cytokines implicated in the development of HC include pro-inflammatory (TNF-α, IL-1β, IFN-γ, IL-2, IL-7, IL-12, IL-18, IL-33, IL-6, CXCL8/IL-8, CXCL1/GROα, CXCL2/GRO-β, CXCL9/Mig, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1α, CCL5/RANTES), anti-inflammatory (IL-1RA, TNF-sRI, IL-4, IL-10), and the hematopoietic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). While leaving aside extensive material on the role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) [10], the kallikrein-kinin system, the complement system, and hyaluronic acid [15], we focus on the potential modulation of inflammatory status through oral administration of probiotic strains in a SIR'S model in rats [1].

Given that the list of cytokines involved in various HC scenarios is largely similar, and recognizing that the primary pro-inflammatory mediators associated with complications, including cardiovascular diseases, are TNF-α, IFN-γ, IL-6, GM-CSF, and MCP-1, this study aims to test the hypothesis that it is possible to control the balance of key cytokines and factors through the administration of probiotic strains.

Materials and methods

Wistar rats (280 ± 25 g) were randomized into 5 groups (n = 8 per group):

1. Control (CTR): Rats received standard feed and drinking water ad libitum.

2. SIRS modeling: Animals with primary visceral obesity were chemically induced with colonic inflammation by administering 1 ml of saline per os.

3. SIRS + Probiotic Mix (SPM): Rats underwent procedures according to the previous protocol and were given a mixture of probiotic strains L. acidophilus (LA-5) and B. animalis subsp. lactis (BB-12) at a concentration of 10^8 CFU per animal in 1 ml of saline for 8 days instead of saline.

4. SIRS + L. delbrueckii (SLD): Rats in this group received the probiotic strain L. delbrueckii TS1-06 according to a similar protocol.

One day before the end of the experiment, blood samples (1.5 ml) were collected from the rats under short-term anesthesia from a large

subcutaneous vein for hematological and immunological analysis. Clinical blood analysis was performed using an automatic veterinary hematological 3-diff analyzer (URIT-3000 Vet Plus, URIT Medical Electronic, China). Levels of TNF-α, IL-1α, IFN-γ, MCP-1, IL-2, GM-CSF, G-CSF, and M-CSF were measured by ELISA (MR-96A, Mindray, China). Throughout the experiment, the clinical status of the animals, feed and water consumption, and body weight were monitored daily from 9 to 10 am.

Statistical analysis of the experimental data was conducted using the STATISTICA 12.0 software package. Statistical analysis of discrete values was performed using the non-parametric Kruskal-Wallis H-test to detect statistically significant differences, followed by a posteriori comparison using the Mann-Whitney U-test. Median values (Me) and interquartile ranges (25%; 75%) are provided in the tables. Differences were considered statistically significant at $p<0.05$.

Results and discussions

Throughout the observation period, the body weight of rats in the control group (CTR) increased by an average of 0.60±0.05 g/day. In contrast, body weight in the SIRS, SIRS + Probiotic Mix (SPM), and SIRS + L. delbrueckii (SLD) groups decreased by 1.59±0.81, 1.27±0.51, and 0.95±0.59 g/day, respectively ($p<0.05$ vs CTR). Water consumption per 100 g of body weight in the CTR group was 10.6±1.2 ml/day, which was significantly lower than in the other groups (14.3±2.2, 13.8±2.5, and 13.8±0.7 ml/day for the SIRS, SPM, and SLD groups, respectively, $p<0.05$ vs CTR). Feed consumption in these groups was 2.2±0.8, 1.8±0.4, and 2.2±0.5 g/day, respectively ($p<0.05$), which was significantly lower than in the CTR group (5.2±0.6 g/day).

An increase in spleen mass index (MI) by 24% ($p<0.05$) compared to CTR was observed in the SIRS group. In the SPM group, the kidney mass index increased by 15% compared to CTR ($p<0.05$). Significant increases in cecum mass were observed in the SIRS, SPM, and SLD groups ($p<0.05$ compared to CTR). The visceral fat deposit mass index in the SIRS group was 144% lower than in the CTR group ($p<0.05$), and in the SPM group, it was 65% lower ($p<0.05$) (Table 1).

Table 1. Organ Mass Indices, Me (25%;75%).

Group / organ	CTR	SIRS	SIRS+SPM	SIRS+SLD
Cecum	1.8 (1.7;2.0)	5.7 (5.3;5.9)*	4.9 (4.2;5.2)*	4.6 (4.4;5.3)*
Liver	2.9 (2.8;3.0)	2.8 (2.7;2.9)	2.7 (2.6;2.9)	2.7 (2.6;2.9)
Spleen	0.17 (0.16;0.19)	0.21 (0.19;0.22)*	0.16 (0.15;0.18)	0.17 (0.15;0,19)
Kidneys	0.61 (0.60;0.64)	0.65 (0.64;0.68)	0.70 (0.68;0.71)*	0.63 (0.61;0.67)
Visceral Fat	2.1 (1.9;2.2)	0.86(0.68;1.05)*	1.27 (0.98;1.32)*	1.62 (1.31;1.95)

Note: * – $p<0.05$ compared to KTR (U test).

No significant changes in the number of erythrocytes and platelets compared to the control were observed in the SIRS+SPM and SIRS+SLD groups. In the SIRS group, the number of platelets and leukocytes was significantly higher by 19% and 139%, respectively, with lymphocytes increased by 26%, MID-fraction cells by 50%, and granulocytes by 106% ($p<0.05$). In the SIRS+SPM and SIRS+SLD groups, changes in the blood cell composition mostly differed from the control insignificantly (Table 2).

Table 2. Hematological Parameters, Me ± SD.

Group / Parameter	CTR	SIRS	SIRS+SPM	SIRS+SLD
WBC 10*9/L	5.8 (5.4;6.4)	9.9 (8.1;11.9)*	7.5 (6.1;9.4)	6.8 (5.8;9.2)
LYM 10*9/L	2.3 (1.9;2.7)	2.9 (2.4;3.6)	1.9 (1.4;2.6)	1.7 (1,2;2.5)
MID 10*9/L	0.6 (0.4;0.7)	0.9 (0.6;1.2)*	0.8 (0.7;0.9)*	0.7 (0.4;0.9)
GRAN 10*9/L	2.9 (2.5;3.3)	6.0 (5.7;6.4)*	4.8 (4.3;5.5)*	4.4 (4.0;5.8)*
RBC 10*12/L	6.7 (6.3;7.5)	6.9 (6.5;7.4)	6.3(5.7;6.6)	6.5 (6.2;7.3)
PLT 10*9/L	575 (522;596)	683 (604;715)*	596 (572;638)	612 (590;642)

Note: *– $p<0.05$ compared to control (U-test). ↑ – Increase in parameter.

In Table 3, data on several key markers of SIRS are presented: TNF-α, IL-1α, IL-12α, IFN-γ, MCP-1. In the SIRS group, compared to the CTR group, all indicators were significantly increased: TNF-α by 96%, IL-1α by 87%, IFN-γ by 100%, and MCP-1 by 91% ($p<0.05$). In the SIRS+SPM and SIRS+SLD groups, the indicators were close to control levels in the vast majority of cases (Table 3).

Table 3. Levels of TNF-α, IL-1α, IL-12α, IFN-γ, MCP-1. Me ± SD.

Group / Analyte	CTR	SIRS	SIRS+SPM	SIRS+SLD
TNF-α	4,6(3,2;4,0)	8,3(8,1;10,9)*	3,8(3,5;4,2) #	4,9(4,1;5,6) #
IL-1a	78(64;89)	160(128; 184)*	85(76;91) #	94(88;99) #
IL-12b	2,7(2,6;2,8)	4,7(2,8; 7,7)*	2,6(2,3;3,1) #	4,0(2,4;4,8)
IFN-γ	15(9;20)	60(35;129) *	14 (11;18) #	17(15;19) #
MCP-1	34(25;65)	80(60;140)	21(15;40) #	31(20;40) #

Note: * – $p<0.05$ compared to control; # – $p<0.05$ compared to SIRS; (U-test).

The results of studies using this experimental model regarding myocardial resistance in isolated hearts [2] and in cases of left coronary artery occlusion [13], corroborated by histological data on chemically induced damage to the large intestine [14] and behavioral tests [12], convincingly demonstrate the effectiveness of probiotic strains in the context of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The reduction of visceral fat deposits, characteristic of SIRS, combined with increased levels of pro-inflammatory cytokines [1], particularly cachectin TNF-α, produced by monocytes and lymphocytes [6], endothelial and epithelial cells, smooth muscle cells of blood vessels, and cardiomyocytes [9], aligns with the known role of this cytokine in lipid metabolism [7]. Data on TNF-α cytokines as a key cytokine stimulating the expression of genes necessary for controlling inflammation and tissue damage help understand the importance of maintaining its functions in various immune responses during inflammation, differentiation, and the regulation of cell proliferation and apoptosis [11]. The increase in all studied markers, along with the shift in the leukocyte formula observed in this study, forms the basis for evaluating the impact of probiotic strains on the intensity of cytokinemia. It is known that some cytokines (IL-1, IL-6, TNF-α, and IFN-γ) have systemic effects associated with the development of pronounced inflammation; however, the possibility of modulating their production at the local and systemic levels using probiotic strains remains an open question. Inflammation development, for example, IL-1, TNF-α, and IFN-γ, enhances the adhesive and procoagulant activity of endothelial cells in post-capillary venules, IL-2 stimulates neutrophil migration, IL-1, IL-6, TNF-α, GM-CSF, and IFN-γ potentiate the effector functions of macrophages, etc., demonstrating the pleiotropy of the studied cytokines. Neutrophils are programmed by activated

macrophages through IL-1, IL-8, TNF, IFN-α, G-CSF, and others, as well as by migrating Th1 cells to the site of inflammation, with IFN-γ being a predominant inducer among cytokines [17].

Currently, research is underway to determine the molecular mechanisms of interaction between the macroorganism and individual probiotic strains, including their modulation of the entire intestinal microbiota. Undoubtedly, probiotic modulation of immune-inflammatory responses in the macroorganism represents the most physiological and evolutionarily justified approach for overall control of the pathological process. The search for new, safe therapeutic and preventive tools, used both individually and as part of comprehensive treatment regimens for managing inflammation and pain, is an undoubtedly promising direction. This is because prolonged use of steroidal and non-steroidal drugs, included in clinical treatment guidelines for a wide range of diseases, is associated with undesirable reactions, side effects, and reduced efficacy. Additionally, alongside the expansion of the nomenclature of classical anti-inflammatory and anti-allergic drugs, there has recently been rapid development in genetically engineered biological drugs and selective cytokine blockers, which, despite their efficacy and high cost, also have the aforementioned drawbacks. This further underscores the need for continued research into probiotic regulators of immune-inflammatory responses.

Conclusions

1. Changes in clinical status and blood parameters: Rats subjected to the SIRS model exhibited weight loss and decreased food intake, while water consumption increased. Significant changes in hematological parameters were also observed.

2. Anti-inflammatory potential of probiotic strains: Probiotic strains L. acidophilus (LA-5), B. animalis subsp. lactis (BB-12), and L. delbrueckii TS1-06 have demonstrated significant anti-inflammatory potential. This is evidenced by the reduction in key inflammatory markers such as TNF-α, IL-1, IL-12, IFN-γ, and MCP-1 in rats, along with the normalization of hematological parameters in the SIRS model.

3. Improvement in functional indicators and behavioral responses: The administration of probiotics led to improvements in myocardial functional indicators, accelerated reparative and regenerative processes, and enhanced behavioral responses in experimental animals. This indicates the therapeutic potential of probiotic strains.

4. Need for further research: The study underscores the necessity for further research into probiotic strains as effective therapeutic agents for managing inflammatory and immune reactions without causing undesirable side effects.

References

1. *Borschev Yu. Yu., Burovenko I. Yu., Karaseva A. B. et al.* Modeling of systemic inflammatory response syndrome by chemical induction of colon injury in rats. In: *Medical Immunology* (Russia). 2020, vol. 22(1), p.87-98.

2. *Borshchev Yu. Yu., Burovenko I. Yu., Karaseva A. B. et al.* Probiotic Therapy with Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium animalis subsp. lactis Results in Infarct Size Limitation in Rats with Obesity and Chemically Induced Colitis. In: *Microorganisms.* 2022, vol. 10, No. 11. p. 2293

3. *Bradley J.* TNF-mediated inflammatory disease. In: *J. Pathol*. 2008, vol.214(2), p.149-60.

4. *Charles J., Ploplis V. A.* COVID-19 Induces Cytokine Storm and Dysfunctional Hemostasis. In: *Curr Drug Targets*. 2022, vol. 23(17), p.1603-1610.

5. *Ferrara J. L., Abhyankar S., Gilliland D. G.* Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effect or role for interleukin-1. In: *Transplant Proc.* 1993 Feb., vol. 25(1 Pt 2), p.1216-7.

6. *Jang D. I., Lee A. H., Shin H. Y., Song H. R., Park J. H., Kang T. B., Lee S. R., Yang S. H.* The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) in Autoimmune Disease and Current TNF-α Inhibitors in Therapeutics. In: *Int. J. Mol Sci.* 2021, vol. 22, no. 5, p.2719.

7. *Sethi J. K., Hotamisligil G. S.* Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. In: *Nat Metab*. 2021, vol. 3, p.1302–1312.

8. *Tisoncik J. R., Korth M. J., Simmons C. P. et al.* Into the eye of the cytokine storm. In; *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012, vol. 76, No.1, p.16–32

9. *Urschel K., Cicha I.* TNF-α in the cardiovascular system: From physiology to therapy. In: *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2015, vol.7, p.9–25.

10. *Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. In: *N Engl J Med*. 2020, vol. 382, No.17, p. 1653–1659.

11. *Wallach D.* The cybernetics of TNF: Old views and newer ones. In*: Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2016, vol.50, p.105–14.

12. *Борщев Ю. Ю., Буровенко И. Ю., Минасян С. М. и др.* Влияние пола на размер инфаркта миокарда и поведенческие реакции у крыс с ожирением и системным воспалительным ответом в условиях пробиотической коррекции. In: *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2022, vol. 108, № 2, p.235-248.

13. *Борщев Ю. Ю., Сонин Д. Л., Буровенко И. Ю. и др.* Влияние пробиотических штаммов на размер инфаркта миокарда, биохимические и иммунологические параметры у крыс с синдромом системного воспалительного ответа и полиморбидностью. In: *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022, vol. 108, № 12. p.1639-1654.

14. *Буровенко И. Ю., Борщев Ю. Ю., Минасян С. М и др.* Влияние штамма L. delbruecky D5 на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии у крыс. In: *Терапия*. 2023, vol. 9, № S4(66), p.18.

15. *Петров В. И., Амосов А. А., Герасименко А. С., Шаталова О. В., Пономарева А. В. и др.* Механизмы развития цитокинового шторма при COVID-19 и новые потенциальные мишени фармакотерапии. In: *Фармация и фармакология*. 2020, vol.8(6), p.380-391.

16. *Потапнев М.П.* Цитокиновый шторм: причины и последствия. In: *Иммунология.* 2021, vol.42 (2), p.175–188

17. *Черешнев, В. А., Гусев Е. Ю.* Иммунология воспаления: роль цитокинов. In: *Медицинская иммунология.* 2001, vol. 3, № 3. p. 361-368.

Funding Source: *This research was funded by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00139), https://rscf.ru/project/23-15-00139.*

Conflict of Interest*: The authors declare no conflict of interest.*

CZU: 616-003.96:616-007
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.04

ADAPTAREA LA ȘCOLARIZARE A COPIILOR PRIN PRISMA DEZVOLTĂRII FIZICE ȘI FIZIOLOGICE

Moșanu-Șupac Lora, Coșcodan Diana
Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă" din Chișinău, Republica Moldova, mosanu-supac.lora@upsc.md

Abstract. *This work is devoted to the study of the physical and physiological development of children aged 6-7 years old. in order to facilitate their adaptation to schooling – a problem faced by the children themselves, as well as by their parents and teachers. It is mentioned that children's adaptation to schooling is a complex process, dependent on several subjective factors, among which individual physical and physiological peculiarities, as well as objective factors, notably the family and the social factors are the most important. The results of the investigations of the indicators of the cardiovascular system show that in the vast majority of children (68.75%) the FCC indices are lower than the average values for the given age. These children have adapted to the requirements of the proposed activities during the initial schooling period. 31.25% of children demonstrated relatively higher indices compared to the average level, which indicates problems in adapting to schooling.*

Key words. *Adaptation, schooling, physical indicators, physiological indicators, cardiovascular system.*

Introducere

Școala contemporană străbate un amplu și profund proces de integrare și dezvoltare, care influențează intensificarea vieții colective a elevilor, în acțiunea complexă de instrucție și educație [4]. Actualmente școala se confruntă cu numeroase probleme obiective privind educația copiilor și tineretului, probleme care necesită soluționare operativă ținând cont de numeroase aspecte, printre care și individualitatea copilului, nivelul de pregătire către procesul educațional, adaptarea lui la condițiile noi din școală [10, 8].

Analiza stării actuale din școală a dat posibilitate de a evidenția unele contradicții obiective dintre:

- existența unui număr mare de copii care vin în clasa I cu probleme de adaptare către procesul educațional și ajutorul la timp și operativ din

partea profesorului școlar, care poate avea o influență enormă asupra copilului;
- necesitatea școlii în pedagogi competenți pentru a soluționa probleme de adaptare a copiilor la procesul educațional și incapabilitatea unui număr mare de pedagogi de a preveni dezadaptarea și a contribui la adaptarea copiilor către procesul educațional;
- necesitatea dezvoltării competenței pedagogilor pentru prevenirea problemelor legate de adaptarea copiilor către școlarizare și lipsa unui program special de pregătire a profesorilor școlari și pedagogilor din instituțiile preșcolare pentru adaptarea copiilor către procesul educațional;
- cunoașterea profundă a statusului fiziologic și psihic al copilului și atenuarea factorilor de ordin stresogen fizic și psihic care acționează asupra lor odată cu încadrarea în procesul educațional [2].

Daca adaptarea școlară reprezintă un deziderat major, vizat în cadrul oricărui sistem de învățământ, inadaptarea școlară este un fenomen de mare amploare, cu o cauzalitate și o etiologie multiplă, ce se dorește limitat și pe cât posibil controlat. Astfel, pregătirea copilului pentru o bună adaptare la cerințele școlii se face încă din primii ani de viață ai copilului, în familie și la grădiniță (grupa pregătitoare urmărește tocmai acest lucru), premergător, deci perioadei școlare [11, 3].

Problemele de inadaptare școlară nu sunt însă apanajul primului an de școlarizare. Deși întâlnite încă de la intrarea în școala, situațiile de inadaptare pot să apară la orice vârsta de-a lungul perioadei petrecute de elev în școală, fiind însă mai frecvente la tranziția de la o etapă de școlarizare la alta (clasa I, a V-a, a VIII-a etc.) [6], deoarece aceste treceri necesită prin însăși natura lor, o readaptare a elevului, la noi cerințe educative, la un alt mod de organizare a procesului de învățământ etc. [9].

Acțiunile destinate micșorării duratei procesului de adaptare trebuie sa fie orientate spre sporirea stresorezistenței copiilor la factorii procesului educațional și în același timp, să se țină cont de individualitatea fiecărui copil [7].

Adaptarea copiilor către procesul educațional poate fi împărțită în mai multe etape: *prima etapă* – de orientare, caracterizată de reacții prompte și suprasolicitarea tuturor sistemelor de organe ale organismului. Aceasta perioadă durează 2-3 săptămânii pentru copiii care au fost antrenați anterior în activitate educațională la grădiniță; *etapa a doua* – acomodarea nestabilă, când organismul caută și găsește careva variante optimale de reacții la factorii care acționează asupra lui; *etapa a treia* –

perioada de acomodare relativ stabilă, când organismul găsește cele mai optime variante de a reacționa la suprasolicitare implicând mai puține eforturi din partea sistemelor de organe ale organismului. În corespundere cu durata perioadelor de adaptare se atestă copii care se adaptează ușor la procesul educațional, care au un grad mediu de adaptare sau se adaptează destul de greu. E necesar ca pedagogii să țină cont de aceste lucruri și nu trebuie să forțeze adaptarea, dar să folosească diverse metode, procedee de sporire a acestui proces [3].

Reieșind din cele menționate, scopul studiului a fost ***evaluarea nivelului de dezvoltare fizică, fiziologică a copiilor de 6-7 ani în vederea facilitării adaptării lor la procesul de școlarizare.***

Materiale și metode

În scopul aprecierii unor indici antropometrici și fiziologici au fost planificate și efectuate investigații pe un lot de 17 copii (6 băieți și 11 fete) de 6-7 ani din gimnaziul din s. Borceag raionul Cahul. În urma analizei fișelor medicale și a situației familiare a copiilor a fost stabilit, că toți copiii sunt practic sănătoși au frecventat grădinița înainte de școală mai mult sau mai puțin regulat. 13 copiii sunt din familii complete, 3 din acestea din familii mixte, unde se comunică în 2 limbi, 4 dintre ei sunt lăsați în grija buneilor și rudelor, deoarece părinții sunt plecați la munci peste hotare. Metodele utilizate pentru aprecierea indicatorilor antropometrici sunt tradiționale, accesibile și dau informații adecvate despre starea fizică a organismului copilului. Calculele le-am efectuat, reieșind din mărimile standarde. Indicii sistemului cardiovascular au fost apreciați conform metodei Korotkov în condiții obișnuite de activitate și la suprasolicitare intelectuală, la două săptămâni după școlarizare. În baza lor au fost determinați indirect indicele minut-volumului inimii (Mv) si indicele Kerdo (IK) cu ajutorul formulei Lillihei și Zander [12].

Rezultate și discuții

Orice organism, pentru creștere, dezvoltare și activitate vitală necesită anumite condiții de existență, reprezentând un tot întreg cu mediul extern. Orice schimbare care are loc în mediul extern se manifestă asupra organismului prin intermediul sistemului neuroendocrin și ca rezultat au loc schimbări ale reacțiilor funcționale, care ajută organismul la adaptarea către anumite condiții ale mediului.

Fiind obiect biologic al ecosistemului natural și în același rând membru societății, omul se află sub influența unui complex compus de

factori climatici, chimici, radioactivi, electromagnetici precum și a altor factori caracteristici mediului socio-economic de existență. De aceea starea sănătății este rezultatul interacțiunii complexe a organismului cu natura și societatea. Această interacțiune se reflectă nu doar asupra stării sănătății, dar și a activității copilului, în special în condițiile când el schimbă tipul de activitate și grupul social de interacțiune. Asemenea stare poate fi considerată drept procesul educațional. Pentru încadrarea cu succes și adaptarea la el copilul trebuie să dispună de un anumit nivel al dezvoltării fizice, fiziologice și psihofiziologice, care să poată face față solicitărilor organismului la această etapă. Cunoașterea nivelului de dezvoltare fizică și fiziologică a copiilor orientează învățătorul la activitate ținând cont de particularitățile individuale și de starea sănătății copiilor. Acesta poate doza atât activitățile intelectuale, cât și cele fizice. Analiza nivelului indicilor antropometrici denotă, că în medie toți copiii investigați aveau înălțimea mai sporită decât indicii antropometrici normali pentru vârsta dată (116 cm) și constituiau 124,5±0,56 cm.

Mai sporita față de indicii normă (21 kg) era și masa corporală, atingând valoarea 23, ±0,26kg, precum și perimetrul cutiei toracice, care era de 59,9±0,46 cm față de 57 cm, ultima considerată valoare antropometrică normală. Această tendință de sporire a indicilor antropometrici se atestă de mai mult timp nu numai pe teritoriul Republicii Moldova, dar în general în plan mondial. Anterior toate aceste schimbări erau explicate prin fenomenul accelerației, care avea la bază mai multe teorii, primară fiind cea heliocentrică.

Analiza individuală a indicilor antropometrici ne-a orientat spre clasterizarea copiilor în dependență de sex. În pofida faptului estimat în literatură, că la copiii de până la vârsta de 10 ani nu sunt deosebiri de sex în manifestarea indicilor antropometrici și funcționali, totuși un șir de autori estimează că indicii funcționali la copii au particularități de sex începând cu vârsta de 3 ani.

Analiza de grup a datelor denotă că fetele sunt mai înalte decât băieții cu mai mult de 3 cm, cu peste 2 kg au masa corporală mai mare, cu aproximativ 2 cm au perimetrul cutiei toracice mai sporit (Fig.1).

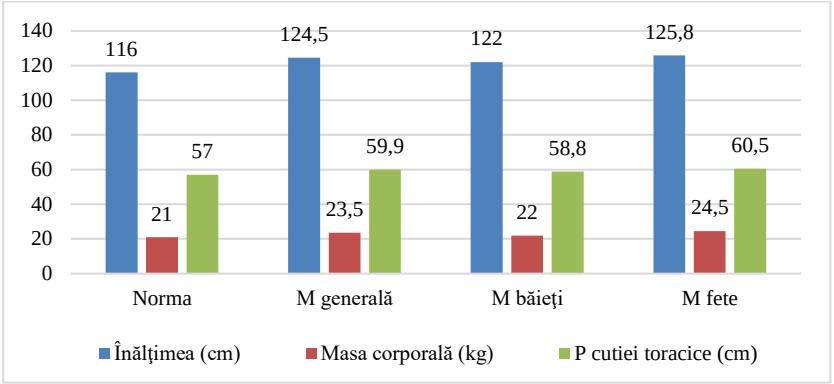


Fig.1. Valorile indicatorilor antropometrici la preșcolari.
(Media generală – semnifică valorile medii obținute, Media băieți,
Media fete – valorile medii la grupurile de sex).

Însă analiza individuală ne indică ca 16,6% din băieți au masa corporală și perimetrul cutiei toracice mai scăzuți față de indicii antropometrici considerați normă, iar 33,3 % au indicii masei corporale mai jos de limitele admisibile. Referitor la fete, datele sunt mai sporite la toți indicii investigați. Aceasta se lămurește și prin rezistența mai sporită a organismului feminin, care se manifestă deja la această vârstă. Aceste date ne orientează la analiza modului de viață și condițiile în care cresc și se dezvoltă acești copii, deoarece această situație în marea majoritate a cazurilor se păstrează până la finalizarea dezvoltării fizice și își lasă amprenta asupra stării generale a organismului. Cunoașterea particularităților anatomo-fiziologice a copiilor de orice vârstă are o importanță deosebită în organizarea procesului educațional în baze științifice.

La vârsta dată, când are loc schimbarea tipului de activitate, predominarea meditațiilor în grupele pregătitoare, organismul copilului este tot mai des supus suprasolicitărilor intelectuale, care influențează toate sistemele de organe și organismul în general.

În cazul când copilul este antrenat în activități care nu suprasolicită la maxim organismul, nu apar dereglări funcționale, dar, în marea majoritate a cauzelor, organismul se mobilizează pentru a îndeplini cu succes activitățile. Deosebit de evident este aceasta în cazul activității cognitive, când copilul treptat se pregătește pentru a se implica într-o o activitate productivă [5].

Cunoscând că sistemul cardiovascular este unul din cele mai vulnerabile sisteme ale organismului și luând în considerare capacitatea de evaluare a lui ne-am trasat ca scop studierea variabilității sistemului dat la copiii de 5-6 ani, iar în baza datelor obținute de a aprecia fenomenul adaptării copiilor la procesul educațional. Aceasta a fost condiționat și de interesul sporit față de acest sistem la etapa când abia a avut loc finalizarea mielinizării unor segmente centrale a SNC, iar după alți autori acest proces mai continuă [1].

În baza indicatorilor cardiovasculari, în special al Mv (minut-volumului inimii) și IK (indicelui Kerdo). ne-am propus să apreciem tipul predominant de sistem nervos al copiilor. Valoarea normă a Mv pentru vârsta dată este 5,5 l, abaterile spre sporire sau diminuarea acestei valori denotă dereglări în activitatea sistemului cardiovascular. Valorile normale ale IK constituie 0. Dacă coeficientul are semnul minus, atunci predomină tonusul sistemului nervos parasimpatic, dacă coeficientul este pozitiv – sistemul nervos simpatic. Concluzia despre predominanța tonusului se face atunci când indicele Kerdo se abate de la zero cu mai mult de zece unități.

Rezultatele investigațiilor noastre denotă că într-adevăr suprasolicitarea intelectuală, după indicii pulsului copiilor, induce schimbări în activitatea cardiacă a lor. Datele atestă că pulsul copiilor investigați în condiții relativ confortogene este mai diminuat față de indicii normă (105–110 b/m) pentru vârsta dată și are valorile medii de 84 b/m. Însă sunt abateri de la valorile medii obținute cu tendințe atât de sporire, cât și de diminuare. Așa dar, din numărul total de copii investigați 6,25% au exact valoarea medie stabilită de noi–84 b/m. 56,25% au demonstrat valori relativ mai sporite față de nivelul mediu, dar care nu ating valorile medii stabilite de Erencov V. (2001) (Fig.2.) [13].

Valori diminuate pentru frecvența contracțiilor cardiace (FCC) au fost stabilite și pentru condițiile stresogene de menajare, induse de stresul emoțional la care au fost supuși copiii. La 68,75% copii indicii FCC sunt mult mai diminuați față de valorile medii stabilite pentru vârsta dată, precum și față de valorile stabilite de noi (91 b/m). Probabil, că acești copii fie s-au adaptat la cerințele din cadrul activităților propuse de noi, fie că aceste suprasolicitări sunt neexcesive. 31,25% copii au demonstrat indici relativ mai sporiți față de nivelul mediu obținut de noi (91 b/m), dar care la fel nu atinge nivelul mediu stabilit pentru vârsta dată.

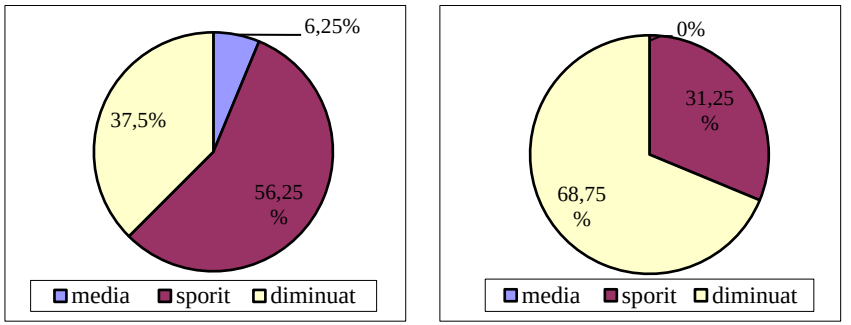


Figura 2. Repartizarea procentuală a copiilor de 6-7 ani după indicii frecvenței contracțiilor cardiace în stare de confort relativ (A) și stres de menajare (B).

Analizând indicii TAS (tensiunea arterială sistolică) și TAD (tensiunea arterială diastolică) atât în confort cât și în stres de menajare am depistat unele abateri de la valorile lor normă (TAS -98 mm/Hg, TAD -55 mm/Hg). În cazul nostru valoarea medie TAS în confort a fost 90,75mm, însă acest nivel al indicatorului dat a fost stabilit doar la 43,75% dintre copii. 37,5% au avut indici sporiți față de valorile medii stabilite de noi mai aproape de valorile medii caracteristice vârstei. Probabil că pentru acești copii este caracteristică accelerația, ceea ce a fost estimat și în cazul indicilor antropometrici. Valori mai diminuate față de cele ale normei stabilite de noi au demonstrat 18,75% copii.

Pentru condițiile stresului de menajare, e cert de așteptat o sporire a indicilor TAS. Valorile medii normă pentru TAS pentru condiții stresogene sunt de 108 mm Hg. În cazul nostru valorile medii s-au plasat mai jos (101 mm/Hg). Analiza individuală a datelor a evidențiat mai multe clastere: cu indici mai diminuați la 25% din copii; cu nivel egal cu cel mediu - 12,5%; cu nivel sporit - la 62,5% din copii. Practic toți copii în testare au suportat bine factorul stresogen emoțional. În același timp s-au evidențiat copii, în special fetițe, care posibil la această vârstă sunt cu un nivel emoțional mai sporit, ceea ce dovedește nivelul avansat de dezvoltarea a sistemului nervos central. Tablou similar se atestă și în cazul TAD.

Indicii Mv și IK ai preșcolarilor investigați de către noi de asemenea s-au dovedit a fi variabili în ambele condiții testate de către noi. Valoarea normă a Mv pentru vârsta dată este 5,5 l, valoarea medie obținută de noi era de 4,1 l, ceea ce denotă o antrenare slabă a inimii la copiii investigați și ca urmare o satisfacere insuficientă cu O_2 a țesuturilor

organismului lor. Însă cel mai alarmant este că 37,5% din copii au Mv și mai jos de 4,1. Sugerăm educatorilor și părinților a acorda atenție mai mult ocupațiilor fizice, plimbărilor la aer liber și mai puțin practicarea activităților intelectuale și celor cu mod sedentar de activitate în încăperi. Aceasta e confirmat și de indicele Mv egal cu 4,1 la 18,75% de copii, care de asemenea este considerat nesatisfăcător (Fig.3).

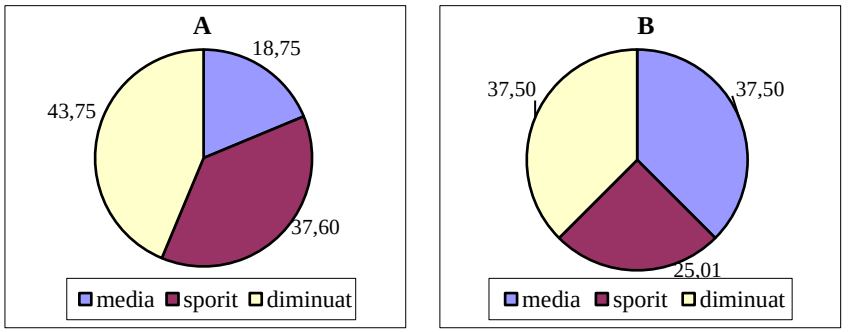


Fig. 3. Clasterizarea copiilor de 6-7 ani după indicii Mv în stare de confort relativ și stres de menajare. **A** – Mv confort; **B** – Mv stres.

Indicele Kerdo ne prezintă o situație clară și precisă despre predominarea sistemului vegetativ simpatic sau parasimpatic în stare confortogenă sau la acțiunea factorilor stresogeni. Studiul acestui indicator în condiții confortogene ne-a oferit următorul tablou: la 81,25% din copii acest indice a fost mai mare de 11, astfel fiind atestată predominarea simpaticului, iar la 18, 75% din ei, el a avut valorile negative, ceea ce ne indică la predominarea parasimpaticului.

Condițiile stresogene induc o corecție în aceste date sporind și mai mult de 93,75% indicii predominării simpaticului și diminuării la 6,25% a parasimpaticului. Predominarea sistemului nervos simpatic este o dovadă a maturizării funcționale a sistemului nervos și o premisa pentru adaptarea mai rapidă la școlarizare.

Concluzii

Așa deci, adaptarea copiilor la școlarizare este un proces complex și dependent de mai mulți factori obiectivi și subiectivi, printre care primatul îl au particularitățile individuale fizice, fiziologice și psihologice, precum și factorii obiectivi, în special factorii familiari și sociali.

Analiza datelor antropometrice ale copiilor denotă, că fetițele sunt mai dezvoltate fizic decât băieții și aceste date se înregistrează practic la toi indicii investigați: masa corporală, înălțimea și perimetrul cutiei toracice.

Rezultatele investigațiilor indicatorilor sistemului cardiovascular denotă, că la marea majoritate din copii (68,75%) indicii FCC sunt mai diminuați față de valorile medii stabilite pentru vârsta dată. Acești copii s-au adaptat la cerințele din cadrul activităților propuse în perioada inițială de școlarizare. 31,25% copii au demonstrat indici relativ mai sporiți față de nivelul mediu, ceea ce indică la probleme în adaptarea la școlarizare.

Investigațiile efectuate asupra copiilor de 6-7 ani în perioada când e definitivată mielinizarea fibrelor nervoase, activitatea cardiacă a lor este determinată de condițiile de activitate. În condițiile relativ confortogene numărul persoanelor la care predomină tonusului simpatic este mai diminuat ca în condițiile stresogene. Astfel condițiile stresogene sporesc IK, ceea ce denotă sporirea numărului persoanelor simpatotonice, care mai ușor se vor adapta la procesul educațional.

Bibliografie

1. *Arseni C.* Psihoneurologie. București. 1983, p.47-114.

2. *Coasan A., Vasilescu A.* Editura Științifică și Enciclopedică. București. 1988. p. 89-111.

3. *Crețu E.* Probleme ale adaptării școlare. Ghid pentru perfecționarea activității educatoarelor și învîțătorilor. Editura all educational. București. 1999.

4. *Golu P.* Învățare și dezvoltare. Editura Științifică și Enciclopedică. București. 1985.

5. *Moșanu L.* Modificarea formării și păstrării vestigiului în memorie la copiii de 5-6 ani în condițiile stresului de menajare. Buletinul Academiei de Științe din Moldova. Științe Biologice, Chimice și Agricole. Chișinău. 2 (291). 2003.

6. *Moșanu-Șupac L., Coșcodan D., Curudimov V.* Manifestarea potențialului de adaptare la copii în perioada de tranziție la treapta gimnazială/Conferința științifico-practică internațională „Instruire prin cercetare pentru o societate prosperă" Ediția a XI-a, 16-17 martie 2024. Volumul II. Tendințe actuale în didactica, științelor vieții și a științelor exacte. 2024. p. 272-278. ISBN 978-9975-46-905-0.

7. *Moșanu-Șupac L., Coșcodan D.* Repercusiunile unor factori biosociali asupra adaptării copiilor la mediul școlar. Acta et Commentationes. Științe ale Educației. Nr.1 (6), 2015. UST. p.36-43. ISSN 1857-0623.

8. *Nour A.* Dezvoltarea creativității la elevi prin intermediul jocului didactic. Materialele conferinței științifice naționale cu participare internațională „Învățământul superior din RM la 85 de ani" Chișunău. 24-25 septembrie 2015. p.120-126. ISBN 978-9975-76-160-4.

9. *Păun E.* Contribuția grădiniței la pregătirea copilului pentru școală. De la Grădiniță la Școală. Culegere metodică. Revista de Pedagogie. București. 1995. 217 p.

10. *Radu C.* Metode inovative de predare-învățare – evaluare. Coordonator, Prof. Balea Liliana Carmen. Buftea. 2020 p. 77-79. ISBN 978-973-0-31282-99.

11. *Бетелева Т. Г.* Формирование следа зрительной информации. Анализ вызванных потенциалов. „Физиология человека". 1996. Т. 22. № 3. стр. 45-51.

12. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. / Под ред. А. М. Вейна. – М.: ООО „Медицинское информационное агентство". 2003. с. 57.

13. *Еренков В. А.* Пособие по педиатрии. Для средних медицинских работников. Київ „Здоров'я". 2001. с.169.

CZU: 612.014:616.69-008.6
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.05

PROPRIETĂȚILE CELULELOR STEM SPERMATOGONIALE ÎN MEDIUL NIȘELOR FIZIOLOGICE ȘI METABOLICE TESTICULARE

Balan Ion[1,2], Gavojdian Dinu[3], Budevici Alexandr[4], Roșca Nicolae[1], Buzan Vladimir[1], Balacci Sergiu[1], Osipciuc Galina[5], Furdui Vlada[1], Harea Vasile[1], Cretu Roman [1], Bacu Gheorghe[1], Țurcanu Parascovia[1], Temciuc Vlad[1], Filippov Artiom[1]

[1]Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova, balanion@rambler.ru

[2]Universitatea Tehnică a Moldovei, Chișinău, Republica Moldova

[3]Institutul de Cercetare și Dezvoltare pentru Creșterea Bovinelor, Balotești, Romania

[4]Republican Unitary Enterprise „The Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Animal Husbandry

[5]Institutul Științifico-Practic de Biotehnologii în Zootehnie și Medicină Veterinară, Maximovca, r-l Anenii Noi, Republica Moldova

Abstract. *Spermatogenesis is a continuous process, maintained by the self-renewal and differentiation of spermatogonial stem cells (SSC), which arise from undifferentiated precursors (gonocytes) in the physiological conditions of the testicular cell niche. SSC serve as the foundation for the physiology of continuous spermatogenesis, they have the ability to self-renew by differentiation to produce spermatozoa suitable for fertilization, therefore the knowledge of the regulatory processes of SSC is of great importance for understanding the fundamental molecular mechanisms of the function of these cells in spermatogenesis. By strict physiological regulation, spermatogonial transitions occur with a complete non-exploitation of equivalent changes in metabolism, a conserved overregulation of mitochondrial function, biogenesis and oxidative phosphorylation in spermatogony differentiation, as well as the relationship between metabolism and the external microenvironment. In the present paper we have tried to review the current state of research in CSS physiology and biology, as well as their molecular regulation, in the physiological and metabolic niches, necessary for fundamental investigations and possible practical applications. Elucidation of the exact mechanisms and characteristics of testicular maturation events and gonocyte transition to SSC by activation of CSS-specific pathways or early embryonic establishment of transcriptional profiling of neonatal and prepubertal spermatogonia will contribute to new achievements of biological,*

physiological and metabolic aspects of SSC. Increased knowledge regarding the biology, physiology and metabolism of SSC will improve our understanding of the possibilities of applying SSC tools and manipulations in the evolution of spermatogenesis mechanisms.

Key words. *Spermatogonial stem cells, spermatogenesis, microenvironment.*

Introducere

Potențialul celulelor stem se află la baza dezvoltării tuturor țesuturilor și are un rol primordial în evoluția și formarea celulelor diferențiate în anumite organe. Menținerea fiziologiei țesuturilor și organelor se realizează prin reînnoirea continuă a celulelor stem, care este capabilă să producă diferențieri într-un mod nelimitat. Prin diferențieri în procesul de spermatogeneză celulele stem spermatogoniale (CSS) transmit informația genetică descendenților. Spermatogeneza este un proces extrem de complex, care menține producția de celule reproductive pe toată durata vieții mamiferelor și este controlată cu precizie de expresia factorilor intrin- și extrinseci. Derularea spermatogenezei depinde de proliferarea și diferențierea continuă a CSS [8, 18], care reprezintă spermatogonii nediferențiate ce mențin potențialul de auto-reînnoire, diferențiere și evoluarea spermatogenezei [16]. Deși, reînnoirea are loc prin diviziunea celulară continuă pe tot parcursul vieții organismului, modul în care celulele germinale își mențin activitatea de reînnoire puțin este elucidat. Prin urmare, CSS situate pe membrana bazală a tubilor seminiferi ai testiculului au capacitatea de a se reînnoi pe parcursul menținerii populațiilor stabile și diferențierii în celule spermatogene la diferite stadii de dezvoltare în procesul de formare a spermatozoizilor [8, 20]. CSS sunt fundamentul spermatogenezei și fertilității masculine, iar această temelie se menține prin replicarea fiziologică a acestora de dimensiuni normale și prin producerea numerică suficientă de spermatogonii progenitoare diferențiate pentru a asigura dezvoltarea continue a spermatozoizilor [8]. CSS, ca și în cazul tuturor celulelor stem specifice țesuturilor, se află într-un mediu fiziologic special sau într-o nișă, constituită din celule somatice testiculare și celulele mioide peritubulare [5, 26], care secretă numeroși factori de creștere și citokine, ce reglează replicarea și diferențierea CSS. Nișa fiziologică a CSS este considerată o nișă deschisă, care nu poate fi definită anatomic cu precizie și își schimbă natura pe parcursul ciclului epitelial seminifer, datorită fluctuațiilor ciclice ale expresiei regulatorilor paracrini. Această nișă este definită de fenomene moleculare, dar nu

anatomice, iar fiziologia micromediului, care asigură reînnoirea CSS și declanșarea diferențierii în celule spermatogene la toate nivelurile, constituie criteriile fiziologice minime pentru o nișă CSS [27]. În aceste condiții, spermatogoniile nediferențiate suferă o serie de diviziuni celulare pentru a forma spermatogonii diferențiate, iar CSS sunt definite prin capacitatea lor de auto-reînnoire sub influența anumitor factori. Primul factor de creștere demonstrat a fi esențial pentru funcționarea fiziologică a nișei CSS este factorul neurotrofic, derivat din linia celulară glială [23]. Mai mult, sub influența acestui factor, bine definit, divizarea CSS poate fi extinsă în esență la infinit, păstrând în același timp capacitatea de reînnoire și capacitatea de a da naștere la colonii spermatogene pe termen lung. Dacă, diviziunea CSS este un proces simetric sau asimetric la mamifere, indiferent de căile de diviziune, CSS suferă, fie auto-reînnoire, pentru a menține un număr suficient de CSS, fie diferențiere în spermatogonii, pregătiți pentru diferențierea spermatogenă. În timp ce modelele tradiționale propun, că capacitatea celulelor stem este limitată la spermatogonii [21], majoritatea datelor actuale susțin un model dinamic de CSS, în care soarta celulelor spermatogoniale poartă caracter variabil [3]. Evaluarea efectului unui număr de molecule candidate asupra fiziologiei spermatogoniilor a constatat, că majoritatea dintre aceste celule au caracteristici asemănătoare progenitoarelor, iar cele cu statut de auto-reînnoire sunt minoritare [19]. Acest lucru se datorează faptului, că CSS sunt depășite numeric de diferențierea spermatogoniilor, spermatocitelor, spermatidelor și spermatozoizilor pe care le produc și sunt definite, ca toate celelalte celule stem, prin capacitatea lor de a echilibra procesele de auto-reînnoire și diferențiere. Acest echilibru fiziologic menține volumul de CSS și satisface cererea proliferativă a testiculelor de a produce zilnic milioane de spermatozoizi, inclusiv și la transplantul lor, ceea ce deschide noi căi de utilizare a CSS pentru biomedicină și agricultură, cum sunt animalele modificate genetic, conservarea resurselor genetice și, în ansamblu, a biodiversității și combaterea infertilității masculine. În ultimile decenii, transplantul celulelor stem spermatogoniale a fost încercat la diferite specii de animale, inclusiv porci, bovine, caprine, ovine, maimuțe, canine și camelide. În mod semnificativ, CSS au un potențial extraordinar benefic și, în același timp, un obstacol major în tehnologia de reproducere asistată, fiind puține la număr și dificil de a fi identificate și izolate. În acest context, apare speranța, că această scurtă informație rezumată va

putea contribui la continuarea cercetărilor asupra detaliilor fiziologice ale CSS.

Nișele testiculare ale celulelor stem spermatogonale

CSS se dezvoltă din gonocite în testiculul postnatal, care apar din celulele germinale primordiale (CGP) în timpul dezvoltării fetale. CGP iau naștere din amniosul dorsal la debutul gastrulației [29] și sunt o populație de celule tranzitorie, care apare inițial într-un grup mic de celule alcaline pozitive pentru fosfatază în embrion după specificarea lor din ectodermul extraembrionar [36]. CGP proliferează în mod activ și migrează către gonada în curs de dezvoltare [5, 32], unde vor ocupa creasta genitală și vor suferi determinarea sexului prin intrarea în căile de dezvoltare specifice sexului masculin sau feminin [20]. În timpul formării alantoidei, CGP sunt îndepărtate pasiv din embrion, înainte de a începe migrarea către gonada indiferentă, se reproduc și colonizează crestele genitale. Semnalele externe din mediul somatic determină sexul CGP [25] și, concomitent, cu dezvoltarea celulelor germinale masculine, CGP infiltrează tubii seminiferi ai testicolelor și sunt denumite gonocite [7], care devin închise în cordoane testiculare formate din celulele precursoare Sertoli și celulele mioide peritubulare. Gonocitele ulterior interacționează cu celulele din nișa fiziologică a CSS pentru a deveni spermatogonii [24], care colonizează membrana bazală și inițiază prima rundă de spermatogeneză, precum și stabilesc grupul primordial de CSS, care mențin spermatogeneza pe tot parcursul vieții postpuberale [39]. Nișa fiziologica, la rândul său, este constituită din două compartimente distincte structural, tubul seminifer și țesutul interstițial [28] și reglează homeostazia testiculară prin echilibrarea reînnoirii și diferențierii CSS. O nișă de CSS este formată din celule, componente ale matricei extracelulare și factori locali, solubili și prezenți în vecinătatea acestei celule, care și reglează activitatea nișei. Baza structurală pentru nișa CSS este compartimentul bazal al tubilor seminiferi, care este compus din celule Sertoli și celule mioide peritubulare [8]. Celulele Sertoli și celulele mioide peritubulare secretă componentele membranei bazale la care CSS sunt conectate prin molecule de adeziune. Celulele Sertoli sunt celule epiteliale polarizate în formă de coloane, care susțin CSS și diferențierea celulelor germinale prin furnizarea de nutrienți și medierea semnalelor externe pentru a menține spermatogeneza [10]. În interiorul tubului seminifer, celulele Sertoli, prin joncțiuni strânse, formează bariera hematotesticulară, care împarte epiteliul seminifer în compartimentele

bazale și luminale și joacă un rol important în reglarea diferențierii celulelor germinale [5]. Bariera hematotesticulară menține un flux selectiv al compușilor între lichidul luminal, plasma sangvină și lichidul interstițial, asigurând un mediu imunitar pentru celulele germinale haploide din compartimentul luminal al tubilor seminiferi, unde sunt localizate CSS în zone adiacente spațiului interstițial. Spermatogoniile nediferențiate se află în zonele tubulare adiacente sistemului vascular [39]. Spermatogoniile se dezvoltă pe suprafața membranei bazale și în continuare evoluează în trei tipuri de celule: spermatogonii nediferențiate, spermatogonii în diferențiere activă și spermatogonii diferențiate [6]. Celulele Sertoli stimulează populația de celule germinale din testicule și sunt esențiale pentru menținerea fiziologică a spermatogenezei prin asigurarea matricei celulare și secreția unor factori de creștere specifici [10], iar nișa fiziologică a CSS, în ansamblu, mediază semnalele endocrine și paracrine, care reglează auto-reînnoirea și diferențierea. Țesutul interstițial reprezintă diferite tipuri de celule, care includ celule mezenchimale, fibre nervoase, țesuturi conjunctive și celulele Leydig, care secretă hormonul testosteron și citokine, acționând direct sau indirect reglarea de auto-reînnoire a CSS [28, 40].

Linia ciclului spermatogen a celulelor stem spermatogoniale

Dezvoltarea ciclului spermatogen se produce potrivit liniei spermatogene, care reprezintă un proces stabilit, împărțit în etape variabile, în funcție de particularitățile celulare specifice ale speciei. Pentru clarificarea reglării CSS este important să descifrăm esența liniei spermatogene pe care o produc. Inițial pe baza morfologiei nucleare au fost descrise trei tipuri de spermatogonii, care reprezintă celule germinale diploide primitive, situate pe membrana bazală a tubilor seminiferi [6]. Prin absența în nucleu a heterocromatinei, o caracteristică generală a celulelor nediferențiate, spermatogoniile de tip A au fost considerate cele mai primitive. Nucleii spermatogonilor de tip intermediar conțin o cantitate mică de heterocromatină, iar spermatogoniile de tip B, conțin o cantitate mare de heterocromatină, indicând o stare mai diferențiată. Aici, investigațiile histologice a țesuturilor tubilor seminiferi au oferit un nivel suplimentar de detalii referitor la morfometria spermatogonială, comparativ cu secționarea țesuturilor testiculare integre. Pe baza examinării secțiunilor transversale și longitudinale a tubilor seminiferi, Huckins și Oakberg [16, 27] au stabilit, că spermatogoniile de tip A nediferențiate pot fi subdivizate în trei tipuri de spermatogonii, care se

deosebesc doar prin dislocarea lor topografică pe membrana bazală a tubului seminifer. Divizarea unui tip de spermatogonii duce la divizarea consecutivă a altor tipuri, care completează citokineza, pentru a produce prin auto-reînnoire, două noi spermatogonii, care rămân conectate printr-o punte citoplasmatică intercelulară și produce un lanț de patru spermatogonii la următoarea diviziune diferențiată. Diviziunile celulare ulterioare duc la formarea de lanțuri de 8, 16 și uneori 32 spermatogonii, iar lanțurile de 4-16 spermatogonii sunt, în general, considerate implicate în procesul de diferențiere și. astfel, grupul de CSS include, cel puțin, două tipuri de spermatogonii. Unii autori au susținut că potențialul CSS se poate extinde la clone mai mari [39], dar acest lucru rămâne abstract. Totodată, în timp ce fiecare clonă poate fi observată în secțiuni histologice ale tubilor seminiferi, dimensiunea clonei poate fi observată numai în preparatele integre ale testiculelor. Pe de altă parte, spre deosebire de spermatogoniile nediferențiate, spermatogoniile de diferențiere, sunt distribuite uniform de-a lungul epiteliului seminifer și se divid în mod sincronizat și se află în stadii specifice ale epiteliului seminifer [27]. În același timp, spermatogoniile de tip B evoluează în spermatocite primare, care progresează în meioză. Două diviziuni meiotice duc la formarea spermatocitelor secundare și, respectiv, a spermatidelor haploide, care suportă 16 etape de modificări morfologice pentru a deveni în final spermatozoizi morfologic și fiziologic apți de a fi eliberați din epiteliul seminifer [27]. O alternativă a modelului menționat de auto-reînnoire a CSS este un model sincron „zero” [6], unde spermatogoniile sunt prezente ca celule unice sau perechi la toate etapele din epiteliul seminifer, fără mitoze și au fost considerate „celule stem de rezervă”, celule care nu contribuie la echilibrul spermatogenezei. CSS de rezervă, evoluate sincron, sunt activate numai în cazul când spermatogeneza este deteriorată prin diversitatea factorilor destructivi. Această dezvoltare spermatogenă sincronizată poate fi facilitată de citokineza incompletă în timpul diviziunilor mitotice, care mențin punțile citoplasmatice între celulele germinale și care pot contribui la coordonarea dezvoltării sincronizate a clonelor de celule germinale [2]. Fiecare etapă este caracterizată și cronometrată de o combinație de tipuri de spermatogonii, spermatocite și spermatide, care parcurg sincron procesul spermatogen.

Metabolismul celulelor stem spermatogoniale

Nișă fiziologică de CSS este, în general, caracterizată printr-o combinație de interacțiuni celulare specifice, matricea extracelulară și factorii de creștere, întru-un anumit mediu metabolic, specific pentru CSS, o nișă metabolică. Datele literaturii demonstrează, că această reglare metabolică este esențială pentru menținerea viabilității CSS [17, 13]. Cu toate acestea, pe lângă cunoscuta metabolismului celular și fenotipul metabolic al majorității celulelor din nișă, rămân un șir de fenomene de investigat și, prin urmare, implicarea detaliată a compartimentului interstițial în mediul metabolic specific CSS nu este complet elucidată. Morfofuncționalitatea nișei CSS actualmente mai este în dezbatere [23, 4]. CSS sunt dispersate printre spermatogoniile diferențiate [32, 39] într-un model de nișă deschisă, dar nu într-o nișă închisă, ca și majoritatea celulelor stem din organism, unde factorii de reglementare sunt, relativ, ușor de definit și explicat [32]. Spre deosebire de alte tipuri de celule stem, metabolismul CSS, modificările metabolice la diferențierea spermatogonială și funcționalitatea fiziologică a acestor celule rămâne puțin studiată. CSS se caracterizează prin capacitatea lor de auto-reînnoire, sub influența factorilor externi și interni cu asigurarea adaptării rapide și menținerii funcției tisulare, care necesită un grad ridicat de plasticitate metabolică în țesutul testicular [18, 37]. Testiculele sunt organe lipsite de oxigen [37], iar CSS se află departe de la vasele sangvine, într-o nișă hipoxică [4, 23], sau populațiile de spermatogonii nediferențiate se află în apropierea sistemului vascular [39]. CSS și spermatogoniile nediferențiate sunt situate adiacent laminei bazale a tubului seminifer în diferite stări transcripționale în funcție de dezvoltarea lor [11, 14]. Deși, investigațiile privind relațiile dintre metabolism și starea CSS au fost mult mai puțin extinse, cercetările funcționale au predeterminat, că CSS, la fel, ca și mulți dintre omologii multipotenți ale acestora și celulele stem pluripotente, nu numai că realizează metabolismul glicolitic, dar și îl utilizează pentru menținerea pe termen lung a capacității de regenerare. Totodată, potrivit cercetărilor, spermatogoniile nediferențiate metabolizează predominant glucoza derivată din fluxul sangvin prin glicoliză, dar nu prin respirația mitocondrială [1], dar, în același timp, studii de flux metabolic, adică analiza aprofundată a consumului preferențial de metaboliți ai CSS nu a fost de găsit. Cu toate acestea, glicoliză în aceste celule a fost confirmată prin analiza de secvențiere a ARN-ului și tranziție în fosforilarea oxidativă cu diferențiere în nișa vasculară a CSS. Această tranziție către

nișa vasculară ar putea fi asociată cu o mișcare de-a lungul lanțului de diferențiere, produsă de micromediile metabolice, inclusiv oxigen, care servește ca un declanșator inițial al modificărilor fluxului metabolic [1, 12, 36]. În primul rând, în cercetările de prelungire a funcționalității CSS s-a stabilit, că implicarea spermatogoniilor nediferențiate în stare glicolitică, prin scăderea presiunii oxigenului a crescut semnificativ numărul CSS și a prelungit capacitatea CSS de a genera cicluri puternice de spermatogeneză [13]. În mod similar, s-a demonstrat, că stimularea ciclului glicolitic a produs o auto-reînnoire crescută a CSS, iar inhibarea acestuia a stabilit scăderea glicolizei și creșterea respirației mitocondriale, provocând devieri de la auto-reînnoire, inclusiv și inhibarea chimică a glicolizei a afectat în mod similar capacitatea de auto-reînnoire a CSS [17]. Cumulativ, aceste studii arată, că CSS nu numai că utilizează preferabil glicoliza, dar și că pot să apără schimbări ale metabolismului oxidativ la tranziția de diferențiere [17]. Alte cercetări au confirmat aceste constatări, sugerând că tranziția de diferențiere este, într-adevăr, asociată cu reglarea funcției mitocondriale epuizate în linia germinativă, care a dus la dereglarea spermatogenezei, cu reducerea numărului de spermatogonii diferențiate, dar fără efect nociv aparent asupra spermatogoniilor nediferențiate [35]. Funcția mitocondrială optimă și metabolismul aerob în compartimentul celular este asigurat de constitutivitatea modificărilor mitocondriale cu facilitarea răspândirii metaboliților, minimizarea heteroplasmei și repararea deteriorărilor mitocondriale, în timp ce, deficitul de mitofusină poate duce la fragmentarea mitocondrială, scăderea expresiei complexelor lanțului respirator și capacitatea redusă pentru celulele liniei spermatogene [35]. Acest fenomen a stabilit, că spre deosebire de CSS participante în glicoliză, diferențierea spermatogoniilor, pentru ași păstra funcționalitatea, evoluează prin creșterea mitocondrială și trecerea la metabolismul oxidativ. Simultan, este de remarcat faptul, că un neajuns al informației accesibile este, că efectele dereglării descrise a fuziunii mitocondriale nu au putut fi evaluate cu siguranță în funcționarea CSS cu auto-reînnoire. Totodată, s-a menționat experimental, că procesul de pregătire a fuziunii mitocondriale poate începe în urma tranziției CSS la progenitor, pentru a sprijini diferențierea spermatogonială [13]. Alte dovezi, referitor la rolul integral al mitocondriilor în facilitarea tranziției diferențiate în spermatogonii nu au fost capabile să susțină diferențierea și regenerarea ulterioară a spermatogenezei, cu ipoteza de reținere a trecerii metabolice de la glicoliză la fosforilarea oxidativă, făcând

imposibilă capacitatea spermatogoniilor la diferențiere [17]. Concomitent, există dovezi indirecte, privind prezența mitocondriilor imature în CSS, bazate pe glicoliză, deși procesul de creștere mitocondrială începe la progenitori prin fosforilarea oxidativă la diferențiere, modificări ale morfologiei mitocondriale, consumul de oxigen și producția de lactat în spermatogonii. În plus, nu este cunoscut nici faptul, dacă aceste preferințe metabolice sunt asociate cu intensitatea diferențială de oxigen în micromediul înconjurător al spermatogonilor din testicul, așa cum este cazul altor tipuri de celule stem. Astfel, prin abordările menționate, ne-am străduit să ne îmbunătățim cunoștințele în domeniul metabolismului CSS. Îmbunătățirea înțelegerii rolului fiziologiei și metabolismului în reglarea funcționalității CSS reprezintă un progres important în domeniul biologiei celulelor germinale masculine, menținerii biodiversității viului și combaterii infertilității. Mai mult, CSS adulte se află într-o nișă fiziologică, determinată de funcția celulelor Sertoli adulte [15, 19, 28], într-un compartiment mic și strâns controlat la membrana bazală, înconjurat de celule complexe de nișă și controlat prin difuzie paracelulară prin diferite complexe joncționale intercelulare. Celulele Sertoli adulte formează un sistem de nișă polarizat metabolic și imunologic. Fluxul metabolic celular este sensibil la fluctuațiile disponibilității substratului și presiunii parțiale a oxigenului și prin modificări celulare poate influența disponibilitățile metaboliților. Menținerea stărilor metabolice distincte sunt esențiale pentru spermatogeneză, dezvoltarea celulelor stem ale liniei germinale [12, 33, 36], menținerea CSS [13, 17], diferențiere [5] și, prin urmare, pentru fertilitatea masculină.

Concluzii și perspective

Progresele în studiul originilor, reglementării și activității CSS au pus bazele cercetării opțiunilor biologice, fiziologice și metabolice ale CSS. În prezenta lucrare am încercat să revizuim stadiul actual de cercetare în fiziologia și biologia CSS, precum și reglarea lor moleculară, necesare pentru investigații fundamentale și posibile aplicații practice. Mecanismele și caracteristicile exacte ale evenimentelor de maturare testiculară și tranziția gonocitelor la CSS prin activarea căilor specifice ale CSS sau stabilirea embrionară timpurie a profilului transcripțional a spermatogoniilor neonatale și prepuberale nu sunt definitiv elucidate. În această ordine de idei, întrucât metabolismul precursorilor CSS sau gonocitele nu a fost investigat multilateral și caracteristicile maturizării

acestora sunt încă în dezbatere, momentul exact al timpului și amprenta metabolică a stadiilor distincte de dezvoltare a celulelor germinale rămân de elucidat în continuare. Gonocitele, care se bazează potențial pe un metabolism diferit față de celulele adulte necesită anumit timp pentru maturarea fiziologică în condițiile de nișă, care duce la asigurarea integrității CSS și modului în care metabolismul CSS este stabilit și protejat în cadrul nișei, ceea ce este foarte important în continuitatea investigațiilor acestui micromediu.

Alt moment de perspectivă sunt funcționalitatea mitocondriilor și disfuncțiile lor în menținerea integrității CSS, care cu siguranță reprezintă o provocare complexă ce necesită cercetări suplimentare. În ghidarea acestor studii, va fi în mod clar avantajos să se ia în considerare cerințele metabolice ale mitocondriilor și să se exploreze strategii prin care să se mențină integritatea acestora. Disfuncțiile și mutațiile mitocondriale au un rol deosebit în metabolismul și reglarea activităților spermatogoniale, legate de infertilitatea masculină, iar deteriorările mitocondriilor pot duce la oprirea completă a spermatogenezei în dependență de defectul specific. Prin urmare, opiniile reviului referitor la creșterea mitocondrială și trecerea la metabolismul oxidativ necesar pentru diferențierea spermatogoniilor va putea explica circumstanțele în care deteriorările funcției fiziologice a mitocondriilor pot duce la infertilitate asociată cu oprirea în acest stadiu de dezvoltare. Mai mult, sunt necesare cercetări pentru a înțelege în detaliu modul în care modificările structurale și metabolice influențează evenimentele din nișa fiziologică și maturarea metabolică ulterioară a CSS în timpul dezvoltării.

În același timp, CSS la toate etapele metabolice și fiziologice, necesită o manipulare eficientă pentru cea mai bună conservare și extindere funcțională a lor în beneficiul reproducției prin optimizarea tehnicilor de aplicare. Țesuturile testiculare sau suspensiile de celule testiculare, care conțin CSS, în perspectivă, pot fi supuse și procesului de crioconservare și pot servi ca o alternativă în conservarea biodiversității. Așadar, cercetările de perspectivă referitor la aplicarea în viitor a CSS conservate, paralel cu tehnicile de reproducere alternative aplicabile animalelor vor contribui la combaterea infertilității masculine, la menținerea speciilor pe cale de dispariție în biodiversitatea viului și la accelerarea progresului creșterii și exploatării animalelor domestice valoroase.

Bibliografie

1. *Boussouar F., Benahmed M.* Lactate and energy metabolism in male germ cells. Trends Endocrinol Metab. 2004, 15(7), 345-350.

2. *Braun R.E. et al.* Genetically haploid spermatids are phenotypically diploid. Nature 337, 1989. 373-376.

3. *Carrieri C. et al.* A transit-amplifying population underpins the efficient regenerative capacity of the testis. Journal of Experimental Medicine. 2017, 214, 1631-1641.

4. *Chan F. et al.* Functional and molecular features of the Id4+ germline stem cell population in mouse testes. Genes Dev. 2014, 28, 1351-1362.

5. *Chen S.R. et al.* Disruption of Genital Ridge Development Causes Aberrant Primordial Germ Cell Proliferation but Does Not Affect Their Directional Migration. BMC Biol. 2013, 11-22.

6. *Clermont Y. & Hermo L.* Spermatogonial stem cells in the albino rat. Am. J. Anat. 1975, 142, 159-175.

7. *Culty M.* Gonocytes, the forgotten cells of the germ cell lineage. Birth Def Res Part C Embryo Today. 2009, 87, 1-26.

8. *Dadoune J.P.* New insights into male gametogenesis: what about the spermatogonial stem cell niche? Folia Histochem. Cytobiol. 2007, 45, 141-147.

9. *De Rooij D.G.* Proliferation and Differentiation of Spermatogonial Stem Cells. Reproduction. 2001, 121(3), 347-354.

10. *Griswold M.D.* The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. Semin. Cell Dev. Biol. 1998, 9, 411-416.

11. *Guo J. et al.* The adult human testis transcriptional cell atlas. Cell Res. 2018, 28, 1141-1157.

12. *Hayashi Y. et al.* Distinct requirements for energy metabolism inmouse primordial germ cells and their reprogramming to embryonic germ cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2017, 114(31), 8289-8294.

13. *Helsel A.R.* Glycolysis-optimized conditions enhance maintenance of regenerative integrity in mouse spermatogonial stem cells during long-term culture. Stem Cell Reports. 2017, 8(5), 1430-1441.

14. *Hermann B.P. et al.* The mammalian spermatogenesis single-cell transcriptome, from spermatogonial stem cells to spermatids. Cell Rep. 2018, 25(6), 1650-1667.

15. *Hofmann M-C.* Gdnf signaling pathways within the mammalian spermatogonial stem cell niche. Mol Cell Endocrinol. 2008, 288(1-2), 95-103.

16. *Huckins C.* The spermatogonial stem cell population in adult rats. I. Their morphology, proliferation and maturation. Anat. Rec. 1971, 169, 533-557.

17. *Kanatsu-Shinohara M. et al.* Aging of spermatogonial stem cells by Jnk-mediated glycolysis activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2019, 116, 16404-16409.

18. *Krisher R.L., Prather, R.S.* A Role for the Warburg effect in preimplantation embryo development: metabolic modification to support rapid cell proliferation. Mol. Reprod. Dev. 2012, 79, 311-320.

19. *Kubota H., Brinster R.L.* Spermatogonial stem cells. Biol Reprod. 2018, 99(1), 52-74.

20. *La H.M. & Hobbs R.M.* Mechanisms regulating mammalian spermatogenesis and fertility recovery following germ cell depletion. Cell Mol. Life Sci. 2019, 76, 4071-4102.

21. *Larose H. et al.* Gametogenesis: A Journey from Inception to Conception. Curr Top Dev Biol. 2019, 132, 257-310.

22. *Lok D. et al.* Morphology, proliferation, and differentiation of undifferentiated spermatogonia in the Chinese hamster and the ram. Anat. Rec. 1982, 203, 83-99.

23. *Lord T., Nixon B.* Metabolic changes accompanying spermatogonial stem cell differentiation. Dev Cell. 2020, 52(4), 399-411.

24. *Ma F. et al.* Cyclin A2 Is Essential for Mouse Gonocyte Maturation. Cell Cycle. 2020, 19, 1654-1664.

25. *Meng X. et al.* Regulation of cell fate decision of undifferentiated spermatogonia by GDNF. Science. 2000, 287, 1489-1493.

26. *Murray SM. et al.* Germ Cell Sex Determination: A Collaboration Between Soma and Germline. Curr Opin Cell Biol. 2010, 22, 722-729.

27. *Oakberg E.F.* Spermatogonial stem-cell renewal in the mouse. Anat. Rec. 1971, 169, 515-531.

28. *Oatley J.M., Brinster R.L.* The Germline Stem Cell Niche Unit in Mammalian Testes. Physiol Rev. 2012, 92, 577-595.

29. *Ogawa T., Ohmura M., Ohbo K.* The Niche for Spermatogonial Stem Cells in the Mammalian Testis. Intl J Hematol. 2005, 82, 381-388.

30. *ReChen L.Y, Brown P.R, Willis W.B, Eddy E.M.* Peritubular Myoid Cells Participate in Male Mouse Spermatogonial Stem Cell Maintenance. Endocrinology. 2014, 155, 4964-4974.

31. *Sasaki K. et al.* The Germ Cell Fate of Cynomolgus Monkeys is Specified in the Nascent Amnion. Dev Cell. 2016, 39, 169-185.

32. *Stine R.R., Matunis E.L.* Stem cell competition: Finding balance in the niche. Trends Cell Biol. 2013, 23, 357-364.

33. *Tischler J. et al.* Metabolic regulation of pluripotency and germ cell fate through α-ketoglutarate. EMBO J. 2019, 38(1), e99518.

34. *Updike D.L.* Quelling Germ Cell Pluripotency on the Genital Ridge. Proc Natl Acad Sci. 2019, 116, 25374-25375.

35. *Varuzhanyan G. et al.* Mitochondrial fusion is required for spermatogonial differentiation and meiosis. Elife. 2019, 8, 1-27.

36. *Verdikt R., Allard P.* Metabolo-epigenetics: the interplay of metabolism and epigenetics during early germ cells development. Biol Reprod. 2021, 105(3), 616-624.

37. *Wenger R.H., Katschinski M.* The hypoxic testis and post-meiotic expression of PAS domain proteins. Semin Cell Dev Biol. 2005, 16(4-5), 547-553.

38. *Ying Y. et al.* Induction of primordial germ cells from murine epiblasts by synergistic action of BMP4 and BMP8B signaling pathways. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2001, 98, 7858-7862.

39. *Yoshida S. et al.* A vasculature-associated niche for undifferentiated spermatogonia in the mouse testis. Science. 2007, 317, 1722-1726.

40. *Zaker H. et al.* Boosting Effect of Testosterone on GDNF Expression in Sertoli Cell Line (TM4): Comparison Between TM3 Cells-Produced and Exogenous Testosterone. Gene. 2022, 812, 146112.

CZU: 636.2/.3:591.85:631.841.7
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.06

ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЖВАЧНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЗАЩИЩЁННОЙ ФОРМЫ КАРБАМИДА

Киц Елена [1], Горячая Екатерина [1], Марынич Александр [1], Семенов Владимир [1], Поветкин Сергей [2], Продиус Алексей [3]
[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр», г. Михайловск, Российская Федерация
kispg@mail.ru
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Государственный университет управления», г. Москва, Российская Федерация

Abstract. *The purpose of the research was to study the effect of „protected" urea added to feed on the biochemical parameters of the blood of some ruminant animals. It was found that the use of „protected" urea in the diet of ewes and lactating cows does not cause pathological changes in the morphological composition of the animals' blood, enhances metabolism, which helps to increase economically useful traits. Thus, to increase wool productivity in sheep and milk productivity in cows. we can recommend the use of „protected" urea in the diet.*

Key words. *Carbamide, protein, albumin, sheep, cows.*

Введение

Достаточно давно известна способность полигастричных животных синтезировать в рубце биодоступный протеин из небелкового азота при недостатке переваримого протеина.

Недостаток протеина в рационе ведет к нарушению обмена веществ, снижению продуктивности, перерасходу кормов и еще ряду проблем. Предотвратить данные проблемы позволяет правильно сбалансированный рацион, особенно по протеиновым добавкам. Однако белковые добавки достаточно дороги в связи с

чем для восполнения дефицита переваримого протеина и дефицита азота в хозяйствах широко применяют кормовой карбамид (защищенный карбамид) для балансирования рациона на протяжении всего периода выращивания [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Защищенная мочевина (азот медленного высвобождения благодаря добавкам – например пальмового масла) полностью растворяется в рубце в течение 12 часов, что обеспечивает 100% усвояемость и равномерное поступление азота бактериям рубца. Что обеспечит их рост и повысит продуктивность животного [4, 10, 11].

Хотя кормовой карбамид ($(NH_2)_2CO$, мочевина, она же и пищевая добавка Е-927) получают промышленным способом при t 15 ^{0}C путем синтеза из аммиака и углекислого газа, конечная стоимость продукта невысока. Низкая стоимость карбамида и содержание около 44% азота, который необходим для синтеза протеина и высокое содержание сырого протеина (около 280%) делают этот компонент очень выгодным источником белка. Так, использование мочевины в рационе позволяет восполнить от 15 до 20% дефицита протеина, способствует на 8-10% увеличению продуктивности КРС при этом позволяет снизить затраты до 10% и многое другое [1, 2, 3, 4, 12, 13].

Положительное влияние на уровень продуктивности входящей в состав рационов мочевины неоднократно освещено в ряде публикаций, однако среди изученных источников литературы достаточно редко можно обнаружить описание влияния кормового карбамида в стандартных или избыточных дозах на метаболические процессы.

Целью и задачей наших исследований являлось изучение изменений морфологических и биохимических показателей крови овцематок и коров первой лактации при добавлении им в рацион «защищенного» карбамида в повышенных концентрациях.

Материалы и методы

Для выполнения задачи были сформированы опытные и контрольные группы.

В рацион КРС опытной группы (50 голов) защищенный карбамид добавляли из расчета 30 кг на тонну корма.

В рацион овец опытной группы (50 голов) защищенный карбамид добавляли из расчета 35 кг на тонну корма.

Морфологические исследования крови проводили с использованием автоматического гематологического анализатора URET-3020. Определяли уровень: WBC, x109/L, RBC, $x10^{12}$/L, HGB, g/L, HCT, %, PLT, $x10^{9}$/L.

Биохимические анализы сыворотки крови провели методом фотометрии в лаборатории ветеринарной медицины Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства – филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ».

В сыворотке крови овцематок и коров определяли количество метаболитов, отражающих интенсивность азотистого и энергетического обменов.

Уровень содержания общего белка в сыворотке крови определяли на рефрактометре RL (POLAND); содержание белковых фракций - нефелометрическим методом на фотоэлектроколориметре КФК 2; определение количества мочевины, глюкозы, креатинина, активность аминотрансфераз (ALT, AST) биохимическими тестами фирмы «Lachema» на фотоэлектроколориметре КФК-2.

Результаты исследований и обсуждение

При проведении исследовательских работ было изучено изменение морфологических и биохимических показателей крови овцематок и коров первой лактации при введении в рацион животных «защищенного» карбамида. Результаты исследований представлены ниже в таблицах.

Таблица 1. Морфологические показатели крови экспериментальных овцематок

Показатели	I контрольная	II опытная	III опытная	Референтные значения
WBC, $x10^{9}$/L	11,23±0,8	7,45±2,4	8,33±1,3	4,0-13,0
RBC, $x10^{12}$/L	9,44±0,8	8,66±0,3	8,88±1,5	8,0-13,0
HGB, g/L	84,0±6,7	80,0±1,0	85,0±12,1	80,0-120,0
HCT, %	31,47±2,6	29,55±0,1	31,4±4,1	24,0-50,0
PLT, $x10^{9}$/L	598,7±133,7	522,5±135,5	311,3±106,3	170,0-530,0
MPV, f/L	7,5±0,2	7,75±0,4	8,7±0,9	7,0-11,0

При анализе морфологических показателей крови экспериментальных животных было установлено, что введение в

рацион животных «защищенного» карбамида не вызывает их патологических изменений. Все показатели, как у овцематок, так и у коров первой лактации находятся в приделах физиологической нормы (таблица 1, таблица 2).

Таблица 2. Морфологические показатели крови коров первой лактации

Показатели	I контрольная	II опытная	Референтные значения
WBC, x10^9/L	13,45±0,1	11,8±1,3	5,0-16,0
RBC, x10^{12}/L	6,97±0,26	7,15±0,08	5,00-10,00
HGB, g/L	79,5±1,0	83,5±2,5	90,0-139,0
HCT, %	33,4±0,2	35,42±1,1	28,0-46,0
PLT, x10^9/L	405,8±71,6	406,0±58,7	120,0-600,0
MPV, f/L	5,5±0,1	5,6±0,2	5,0-9,0

Результаты биохимических показателей крови экспериментальных животных также указывают на то, что скармливание животным «защищенного» карбамида не вызывает развитие патологии метаболических процессов у животных. Но при этом показатели белкового обмена имеют как межгрупповые, так и межвидовые различия. Так в опыте с овцематками нами было установлено превосходство опытных животных над контрольными животными по общему количеству общего белка, мочевины, креатинина и ферментам переаминирования (таблица 3). Превосходство II опытной и III опытной групп над контрольной группой по перечисленным показателям было высоко достоверно выше на 22,6% и в 1,9 раза, соответственно, по белку в 1,7 и в 1,3 раза, соответственно, по количеству альбуминовой фракции, причем превосходство животных III группы по концентрации общего белка было высоко достоверно (таблица 3).

По содержанию общего количества глобулиновой фракции I контрольная группа превосходила II опытную группу на 5,9%, но имела данный показатель в 2,2 раза меньше, чем аналогичный в III опытной группе. При этом овцематки III группы имели меньшее значение отношения альбуминовой фракции общему количеству глобулиновых фракций в 1,8, чем животные I группы и в 2,9 раза, чем аналоги II группы. Согласно справочным данным снижение

данного показателя наблюдается при увеличении шерстной продуктивности у овец, что подтверждается результатами шерстной продуктивности овцематок, где животные III группы превосходили особей контрольной группы и II опытной на 3,7% и 2,0%, соответственно.

Таблица 3. Биохимические показатели крови овцематок

Показатели	Группы			Референтные значения
	I контрольная	II опытная	III опытная	
Общий белок, г/л	62,73±1,8	76,93±22,1	119,70±1,3**	61,0-75,0
Альбумины, г/л	22,44±5,1	38,87±19,1	29,65±4,4	24,4-37,5
Глобулины, г/л	40,29±5,3	38,05±3,1	90,25±4,1**	32-50
А/Г	0,61±0,2	0,96±0,4	0,33±0,1	
Мочевина, ммоль/л	5,21±1,2	6,21±1,2	9,02±4,4	3,7-9,2
Креатинин, мкмоль/л	87,53±19,8	118,5±16,3	151,6±14,6	76-174
AST, Ед/л	60,37±13,7	79,75±12,0	104,5±15,3	49-123
ALT, Ед/л	20,71±4,7	28,61±5,4	35,75±7,5	15-44

Количество общего белка в III опытной группе 119,70 г/л считаем не критичным, поскольку данный показатель указывает на содержание в крови животных всех белков и зависит от поступления белков в составе рациона и от функционального состояния печени. Поэтому такое высокое значение данного показателя связано с вводом в рацион животных «защищенного» карбамида, который за счет активизации и ускорения роста и развития микроорганизмов рубца, стимуляции рубцового пищеварения, способствующей увеличению количества небелкового азота, необходимого для синтеза биодоступного белка в рубце, способствующего увеличению концентрации общего белка.

Следует отметить, что скармливание животным данной кормовой добавки не вызывает патологических изменений с выделением продуктов белкового метаболизма из организма животных, поскольку обладает пролонгированной способностью

высвобождением мочевины в течение 12 часов, что исключает риск аммиачного отравления. Количество мочевины и креатинина в сыворотки опытных животных хоть и превышают данный показатель контрольных животных, но остаются в приделах физиологической нормы. В сыворотке крови овцематок контрольной группы концентрация мочевины и креатинина была ниже, чем аналоги во II-ой и III-ей группах на 16,1% и 26,1% и в 1,7 и 1,7 раза, соответственно (табл.3).

Активность ферментов переаминирования более чувствительна к токсическому воздействию, поэтому показатели активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови широко применяется при диагностике патологии печени различной этиологии для определения степени повреждения гепатоцитов. Активность данных ферментов в сыворотки крови овцематок, получавших «защищенный» карбамид, была соответственно выше в 1,3; 1,7 и в 1,7; 1,2 раза, чем данный показатель в крови особей контрольной группы, находясь при этом в референтных пределах (табл.3).

Таблица 4. Биохимические показатели сыворотки крови коров первой лактации

Показатели	I контрольная	II опытная	Референтные значения
Общий белок, г/л	79,12±1,0	86,7±1,9**	62,0-82,0
Альбумины, г/л	27,25±5,0	37,09±3,6	18,0-42,5
Глобулины, г/л	51,87±4,4	47,36±2,3	29,0-49,0
А/Г	0,58±0,2	0,80±0,1	-
Мочевина, ммоль/л	3,56±0,25	5,40±0,04**	2,8-8,8
Креатинин, мкмоль/л	67,28±0,5	72,0±9,3	56,0-162,0
AST, Ед/л	60,77±1,2	62,3±0,51	45,0-110,0
ALT, Ед/л	34,61±4,5	38,67±0,63	6,9-35,0
Холестерин, ммоль/л	3,00±0,6	3,39±0,2	1,6-5,0
Глюкоза, ммоль/л	2,89±0,05	3,12±0,07*	2,3-4,1

В опыте с применением «защищенного» карбамида в рационе коров первой лактации биохимические показатели сыворотки крови также находились в пределах физиологической нормы, но при этом показатели опытной группы превышали аналоги контрольной группы.

Концентрации общего белка и мочевины в сыворотке крови коров опытной группы высоко достоверно превосходили своих аналогов контрольной группы на 9,6% и в 1,5 раза, соответственно (табл.4). Кроме того, животные опытной группы имели большее чем контрольной группе количества альбуминов в 1,4 раза, количество креатинина на 7,0%, активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы на 2,5% и 11,7%, соответственно, а также на 13% больше концентрацию холестерина и на 8,0% количества глюкозы в сыворотке крови.

На основании вышеизложенного можно говорить о том, что применение кормовой добавки «защищенный» карбамид в рационе лактирующих коров усиливает метаболизм веществ в организме животных, что приводит к повышению среднесуточного надоя молока.

Выводы

Применение повышенных доз «защищенного» карбамида в рационе овцематок и лактирующих коров:

- не вызывает патологических изменений морфологического состава крови животных,
- усиливает обмен веществ, что способствует повышению шерстной продуктивности у овец и молочной продуктивности у коров.

Библиография

1. *Абилов Б.Т., Марынич А.П.* Продуктивность коров при скармливании кормовых добавок с разной распадаемостью протеина в рубце // Приоритетные и инновационные технологии в животноводстве – основа модернизации агропромышленного комплекса России: сб. науч. статей. – Ставрополь: АГРУС Ставропольского гос. аграрного ун-та, 2019, С. 112–117.

2. *Багамаев Б.М., Скляров С.П., Симонов А.Н., Тарануха Н.И., Гахова Н.А., Родин И.А., Машнер О.А., Осипчук Г.В., Вачевский С.С., Поветкин С.Н.* Сезонная динамика отдельных показателей иммунитета. //Ветеринария Кубани. 2013. № 1. С. 15-16.

3. *Вачевский С.С., Осипчук Г.В., Чербу И., Нафорница Н.М.* К вопросу о подготовке баранов к случному периоду. //Сборник научных трудов Северо-Кавказского научно-исследовательского института животноводства. 2014. Т.3. № 1. С. 20-22.

4. *Киц Е.А., Горячая Е.В., Лоптева М.С.* К вопросу о роли лабораторных исследований сыворотки крови мелкого рогатого скота, как одного из метода ранней диагностики нарушения обмена веществ в их организме (клинический случай). //В сборнике: Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности. 2017, С. 201-205.

5. *Кузнецов А.С., Остренко К.С.* Повышение эффективности использования протеина рациона для высокопродуктивных коров. //Эффективное животноводство. 2020. №.9. С. 94-95.

6. *Марынич А.П., Абилов Б.Т., Семенов В.В., Джафаров Н.М.О., Болдарева А.В., Стребкова К.А.* Продуктивность дойных коров при включении в рационы углеводно-протеиновых кормовых добавок //Сельскохозяйственный журнал. 2022. №1(15). С. 58-68.

7. *Погодаев В.А., Киц Е.А.* Показатели метаболизма в организме чистопородных и помесных переярок. //Аграрный научный журнал. 2023, №9, С. 107-111.

8. *Сузанский А.С., Поветкин С.Н., Осипчук Г.В., Скляров С.П., Симонов А.Н., Тарануха Н.И., Апиева Э.Ж., Родин И.А.* Применение новых ветеринарных препаратов в молочном животноводстве. //Ветеринария Кубани. 2012, № 3, С. 3-5.

9. https://www.botanichka.ru/article/o-mochevine-podrobno-osobennosti-primeneniya-dlya-razlichnyih-kultur

10. https://m-ty.ru/mochevina-zashhishhennaya/

11. *Chacher B., Zhu W., Ye JA., Wang DM., Liu JX.* Effect of dietary N-carbamoylglutamate on milk production and nitrogen utilization in high-yielding dairy cows. J Dairy Sci. 2014, №97, P. 2338-2345. doi: 10.3168/jds.2013-7330.

12. *Frank J.W., Escobar J., Nguyen H.V., Jobgen S.C., Jobgen W.S., Davis T.A., Wu G.* Oral N-carbamylglutamate supplementation increases protein synthesis in skeletal muscle of piglets. // J. Nutr. 2007, 137(2), P. 315-319.

13. *Sun L., Zhang H., Fan Y., Guo Y., Zhang G., Nie H., Wang F.* Metabolomic profiling in umbilical venous plasma reveals effects of dietary rumen-protected arginine or N-carbamylglutamate supplementation in nutrient-restricted Hu sheep during pregnancy. // Reprod. Domest. Anim. 2017, Vol.52, P. 376-388. DOI: 10.1111/rda.12919.

CZU: 616-008.853:612.112
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.07

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИОД ПОСЛЕ COVID-19

Ахмедова Гулсара Баходир кизи
Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, г. Ташкент, Узбекистан, gulsara.akhmedova@inbox.ru

Abstract. *This scientific article investigates the impact of COVID-19 on peripheral leukocytes and hematopoietic elements in the blood, exploring changes in their quantitative dynamics throughout the course of the disease and during recovery. The study focuses on understanding how SARS-CoV-2 infection affects the hematopoietic system, particularly observing lymphopenia and eosinopenia during the active phase of the disease and tracking the recovery phase through monitoring changes in formed elements. The research sheds light on physiological responses to COVID-19 and post-COVID-19 conditions, emphasizing the roles of various immune cells such as leukocytes, lymphocytes, monocytes, neutrophils, and eosinophils. This comprehensive analysis contributes valuable insights into the pathophysiology of COVID-19 and highlights potential markers for monitoring disease progression and recovery.*

Key words. *Post-COVID-19, leukocytes, lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils.*

Введение

COVID-19 стал глобальной угрозой здоровью. Гематологические изменения у пациентов с заболеванием COVID-19 могут быть одним из показателей функционального восстановления наряду с иммунным ответом при инфекции SARS-CoV-2 [1, 2]. Поэтому в настоящее время изучаются количественные изменения в периферических лейкоцитах, а также гемопоэтических элементах, чтобы определить, связан ли COVID-19 с летальными исходами в качестве раннего сигнала у пациентов [3, 4].

Анализируя научную литературу, наиболее распространенными гематологическими симптомами при COVID-19 являются уменьшение количества лимфоцитов – лимфоцитопения [5, 6], увеличение числа нейтрофилов – нейтрофилия [7, 8], а также снижение по количеству эозинофилов - эозинопения [9] и легкая тромбоцитопения (35%) [10]. Во многих отношениях эозинофилы рассматривают как противовирусные клетки [11]. Эозинофилы

содержат и продуцируют молекулы с противовирусной активностью и, таким образом, участвуют в адаптивном иммунитете, свойства которого изучены *in vitro* и *in vivo* в отношении ряда респираторных вирусов, включая грипп [12]. Примечательно, что лимфопения и эозинопения наблюдались у 73 (52,9%) из 138 госпитализированных пациентов с COVID-19. Существует положительная корреляция между лимфопенией и тромбоцитопенией у пациентов с тяжелым заболеванием (r=0,486, P <0,001). Поэтому в данной статье проведен динамический анализ гематологических показаний к лечению COVID-19 в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Общий и биохимический анализ крови проводился преимущественно в 16 -й семейной поликлинике Алмазарского района города Ташкента, в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии. Анализы проводили на биохимическом анализаторе BA-88A Mindray Co.Ltd (KNR). Использовали реагенты HUMAN (GmbH) (Германия). Исследование проводилось в помещении с умеренной температурой (26°C) [14].

Участие участников исследования было добровольным и не финансировалось. Исследование проводилось в соответствии с правилами научной этики с сохранением анонимности участников [13]. Цитометрические исследования проводили по стандартам, установленным на микроскопе BM 1800. Подсчет лейкоцитов проводили на биологическом микроскопе BM 1800 с использованием камеры Горяева и автоматических счетчиков. Кровь брали в стерильных условиях, для подсчета лейкоцитов к раствору, окрашенному метиленовым синим, добавляли 0,4 мл 3-5% раствора уксусной кислоты. Капиллярной пипеткой брали 20 мкл свежей крови (разведенной в 20 раз) и подсчитывали лейкоциты. Подсчет тромбоцитов также проводили по стандартам, установленным в камере Горяева под биологическим микроскопом BM 1800. Результаты обрабатывали с помощью программ Excel и OriginPro6.2017 (OriginLab Corporation, США). Результаты обрабатывали с использованием критерия Фишера и t-фактора Стьюдента. Определяли среднее арифметическое (M), среднее отклонение (±m) и индекс статистической значимости (p). При p <0,05 результаты считались статистически значимыми на 95%.

В посткоронавирусном периоде участники исследования были разделены на 4 экспериментальные и 2 контрольные группы. В 1-ю группу на основании добровольного согласия были отобраны лица с тяжелым течением COVID-19, в возрасте до 40 лет, без хронических заболеваний (n=25). 2-я группа на основании добровольного согласия была отобрана со среднетяжелой и легкой формами COVID-19, через 2-3 месяца после выздоровления, не старше 40 лет и без хронических заболеваний (n=25). Вторую контрольную группу составили здоровые люди в возрасте 41-55 лет, не инфицированные COVID-19 (n=12). В 3-ю группу на основании добровольного согласия были отобраны лица с тяжелым течением COVID-19, через 2-3 месяца после выздоровления, в возрасте не старше 41-55 лет, без хронических заболеваний (n=25). В 4-ю группу на основании добровольного согласия были отобраны больные среднетяжелой и легкой формами COVID-19, через 2-3 месяца после выздоровления, в возрасте не старше 41-55 лет, без хронических заболеваний (n=25).

Результаты и обсуждение

Для исследования были отобраны люди без сопутствующих хронических заболеваний, выздоровевшие от COVID-19. Функциональные параметры в период заболевания COVID-19 были получены путем ретроспективного анализа историй болезни. Были получены результаты, представленные на рис. 1. для послеоперационных функциональных и гематологических показателей.

В группе 30-40-летних, средний возраст которых 36,64±2,13 года, ретроспективный анализ показал, что количество лейкоцитов при заболевании составило 6,68±0,37 * 10^9 кл/л, в тяжелых случаях – 6,47±0,41. *10^9 кл/л в легких, что несколько ниже контрольной нормы, наблюдалась лейкоцитопения (P<0,05). На 4-й неделе после заболевания она составила 9,01±1,22*10^9 кл/л в первой группе, 8,79±0,41*10^9 кл/л во второй группе (P<0,05). Установлено, что после выздоровления лейкоциты увеличились на 26% в обеих группах.

Во второй большой группе средний возраст испытуемых составил 46,1±1,87 года. В результате ретроспективного и лабораторного анализа установлено, что количество лейкоцитов при заболевании составляет 5,78±0,65 (P<0,05) в тяжелых случаях, а в

нетяжелых случаях – 7,08±0,81 (P<0,05), умеренная лейкоцитопения наблюдалась несколько меньше контрольной нормы (P<0,05), на 4-й неделе после заболевания – 8,75±1,78, в 3-й группе – 9,15. ±0, в четвертой группе – 68 (P<0,05). После выздоровления лейкоциты увеличились на 19,2% в первой группе и на 19,7% во второй группе (рис.1).

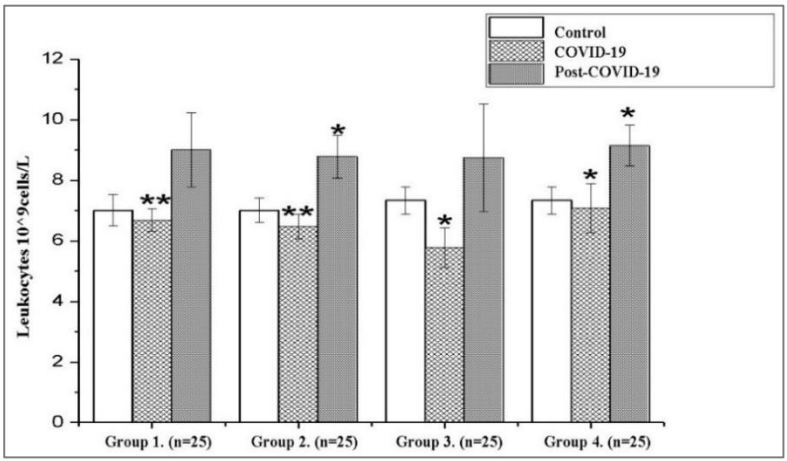


Рисунок 1. Анализ лейкоцитов в период восстановления (M±m) (* – P<0,05; ** – P<0,01; ***– P<0,001).

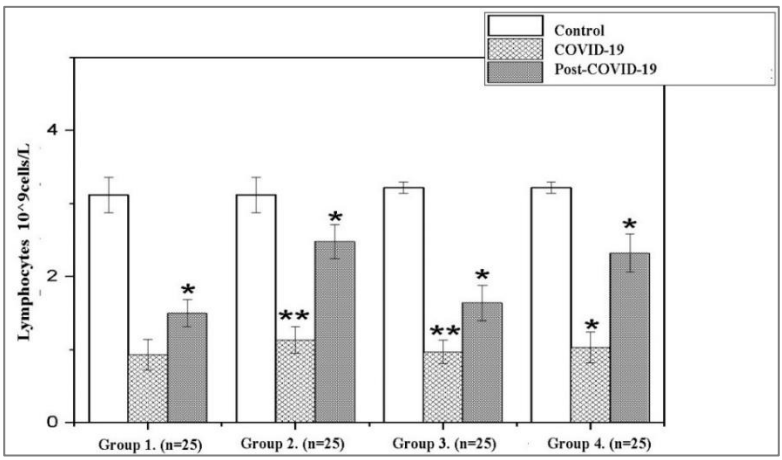


Рис. 2. Динамика лимфоцитов в восстановительном периоде (Примечание: Единица измерения – 10^9 клеток /л; * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001).

Число лимфоцитов было несколько ниже нормы и в течение заболевания составляло 0,93±0,11*10^9клеток/л и 1,03±0,18 (P<0,01), а на 4-й неделе после заболевания – 1,50±0,19 *10^9 кл/л и 2,48±0,23 (P<0,01), что в динамике было близко к норме. Число лимфоцитов в 3-й и 4-й группах заболевания составляло 0,97±0,16 (P<0,05) и 1,03±0,18 (P<0,01), в 3-й группе по составу 1,64±0,24 (P<0,05), в 4-й группе 2,32±0,26 (P<0,01). В 1-й группе установлено, что она была в 3 раза меньше, а во второй группе близка к норме (рис. 2.).

Количество моноцитов в первой и второй группах составляло 0,71±0,17 (P<0,05) и 0,52±0,27 (P<0,05) во время заболевания и находилось в пределах верхней границы нормы. На 4-й неделе после заболевания он составил 0,87±0,26 (P<0,05) в первой группе и 0,72±0,09 (P<0,01) во второй группе. Установлено соответственно, что она увеличилась в 4,0 и 3,7 раза. Число моноцитов в третьей и четвертой группах соответственно в период заболевания составляло 0,78±0,09 (P<0,05) и 0,58±0,01 (P<0,01) и находилось в пределах верхней границы нормы. После заболеваний на 4-й неделе – 0,81±0,07 (P<0,05) в 3-й группе и 0,69±0,12 (P<0,01) во 2-й группе соответственно, она увеличилась в 2,5 и 2,1 раза от контроля (рис. 3).

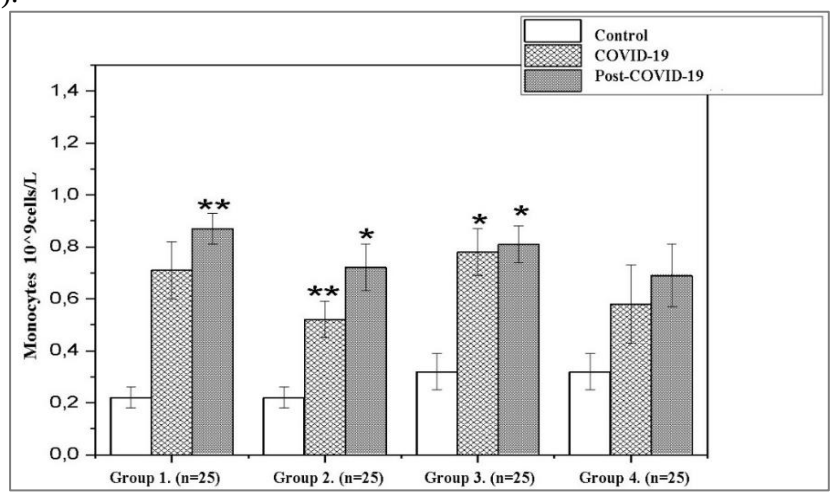


Рис.3. Динамика моноцитов в восстановительном периоде
(Примечание: Единица измерения – 10^9 клеток /л; * – P<0,05;
** – P<0,01; *** –P<0,001)

Число нейтрофилов при заболевании составляло 5,82±0,61 (P<0,05) в первой группе, 5,16±0,44 (P<0,01) во второй группе и наблюдалось на уровне верхней границы нормы. После заболевания снижение числа нейтрофилов продолжилось и на 4-й неделе – в первой группе оно составило 5,18±0,30 (P<0,05), во второй группе – 5,81±0,62 (P<0,05) (3,15 – см. рисунок).). В третьей и четвертой группах он составлял 5,63±0,87 (P<0,05), 5,24±0,16 (P<0,01) и находился на уровне верхней границы нормы. В следующих группах после заболевания снижение числа нейтрофилов продолжалось и на 4-й неделе оно составило в третьей группе 5,22±0,28 (P<0,05), в четвертой группе 5,07±0,51 (P<0,05).) (рис. 4).

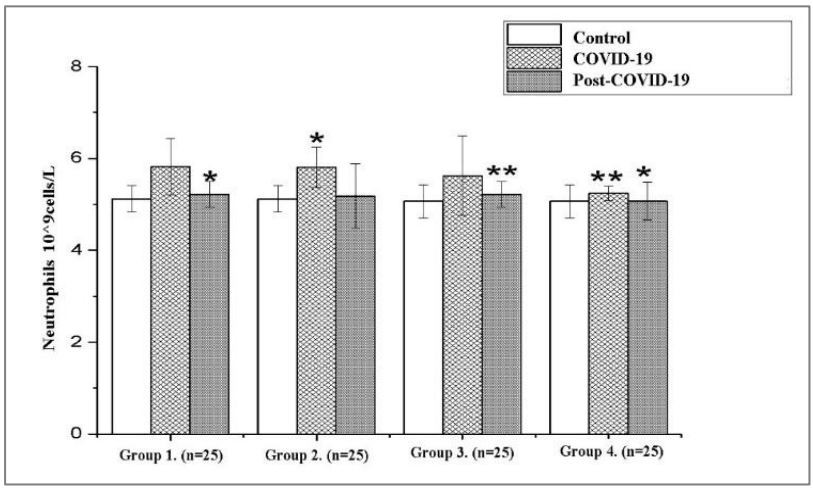


Рис. 4. Динамика нейтрофилов в восстановительном периоде (Примечание: Единица измерения – 10^9 клеток /л ; * – P<0,05; ** –P<0,01; *** – P<0,001)

У ряда эозинофилов наблюдалась слабая эозинопения, количество которых составило 0,017±0,01 (P<0,01) и 0,021±0,03 (P<0,01) в первой и второй группах соответственно. В динамике после заболевания наблюдалось увеличение количества эозинофилов и на 4-й неделе оно составило 0,09±0,04 (P<0,05), 0,20±0,11 (P<0,05). У пациентов с тяжелым заболеванием наблюдалась легкая эозинопения.

Во время заражения COVID-19 синтезируются высокие уровни хемокинов для привлечения эффекторных воспалительных

клеток вследствие иммунного ответа. Этот неадекватный иммунный ответ приводит к инфильтрации легких и гиперактивации моноцитов и макрофагов в результате секреции хемокинов. Большое количество воспалительных цитокинов, хемокинов и моноцитов в легочной ткани привлекают нейтрофилы, что вызывает альвеолярный отек и снижение газообмена [14]. Этот процесс объясняет патогенез изменения количества периферических иммунных клеток.

Выводы

Таким образом, COVID-19 является системным заболеванием, существенно поражающим систему кроветворения и систему гемостаза. Поскольку в ходе заболевания наблюдаются лимфоцитопения и эозинопения, динамический контроль количества кроветворных элементов является одним из важнейших факторов выздоровления. В результате мониторинг гематологических показателей, динамики количества лимфоцитов помогает контролировать период выздоровления от заболевания и своевременно принимать профилактические меры.

Литература

1. *Chen N. et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study //The lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10223. – С. 507-513.

2. *Flores-Torres A. S. et al.* Eosinophils and respiratory viruses //Viral immunology. – 2019. – Т. 32. – №. 5. – С. 198-207.

3. *Guan W. et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China //New England journal of medicine. – 2020. – Т. 382. – №. 18. – С. 1708-1720.

4. *Lippi G., Plebani M., Henry B. M.* Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis //Clinica chimica acta. – 2020. – Т. 506. – С. 145-148.

5. *Liu F. et al.* Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression //International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Т. 95. – С. 183-191.

6. *Mortaz E. et al.* Silent hypoxia: higher NO in red blood cells of COVID-19 patients //BMC pulmonary medicine. – 2020. – Т. 20. – №. 1. – С. 1-6.

7. *Qian G. Q. et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-

centre case series //QJM: An International Journal of Medicine. – 2020. – Т. 113. – №. 7. – С. 474-481.

8. *Thomas T. et al.* Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients //Journal of proteome research. – 2020. – Т. 19. – №. 11. – С. 4455-4469.

9. *Tong X. et al.* Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study //BMC infectious diseases. – 2021. – Т. 21. – №. 1. – С. 1-10.

10. *Wang F. et al.* Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia //The Journal of infectious diseases. – 2020. – Т. 221. – №. 11. – С. 1762-1769.

11. *Zhang J. et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // Allergy. – 2020. – Т. 75. – №. 7. – С. 1730-1741.

12. *Zini G. et al.* Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19 //American journal of hematology. – 2020.

13. *Ахмедова Г. Б. К., Зарипов Б.* Анализ показателей биоимпеданса и основного обмена во время выздоровления от COVID-19 //Universum: химия и биология. – 2022. – №. 8-1 (98). – С. 29-32.

14. *Зарипов Б.* Физиологические особенности восстановительного периода после COVID-19 //The 13 th International scientific and practical conference „Science, innovations and education: problems and prospects" (July 28-30, 2022) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2022. 595 p. – 2022. – С. 38.

CZU: 615.038:616.155.1:616.379-008.64
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.08

IMPACTUL FITOPREPARATULUI HEMAREG D ASUPRA INDICILOR ERITROCITARI PE FONDALUL DIABETULUI EXPERIMENTAL

Bacalov Iurie[1], Crivoi Aurelia[1], Chirița Elena[1], Druța Adriana[1], Mahmud Suleiman Abu Samac[2]
[1]Universitatea de Stat din Moldova, iurabacalov@gmail.com
[2]Institutul de Endocrinologie, Yemen

Abstract. *Medicinal plants are essential in naturopathic medicine because of their biologically active effects that treat various health problems without causing addiction or side effects. Phytocomplexes accelerate and normalize metabolism, regenerate intestinal villi and detoxify the body, having hypoglycemic effects and numerous other therapeutic benefits.*

The study was carried out on white laboratory rats, divided into four groups. Diabetes mellitus was induced by the administration of 5% alloxan solution. The hematological analyzes were performed using the hematological analyzer Erma PCE 210. The phytopreparation Hemareg D includes: Echinacea purpureia, Potentilla alba and Taraxacum officinale.

Research results have identified a decrease in the number of erythrocytes, hemoglobin concentration and hematocrit in experimental diabetes, but the administration of the phytopreparation kept these values close to normal limits. The VSH, on the contrary, was increased in diabetes, and in the group where the animals received the phytopreparation Hemareg D on the background of alloxan diabetes, this index remained at normal values.

Key words. *Erythrocytes; experimental diabetes; phytopreparation; hemoglobin; the VSH.*

Introducere

Unele dintre principalele cauze care condiționează apariția diabetului zaharat sunt obezitatea și ereditatea. Acestea sunt asociate cu un număr mare de complicații cronice, ce antrenează toate sistemele organismului și în primul rând sistemul cardiovascular, al căror rezultat final este diminuarea calității vieții și mortalitatea prematură. Diagnosticarea și tratamentul precoce reprezintă strategia care ar minimaliza aceste efecte.

Mult timp a persistat ideea precum că în diabet nu există modificări hematologice, însă rezultatele ultimelor cercetări contrazic această

afirmație. Astfel, glucoza poate reacționa neenzimatic cu proteinele, inclusiv cu hemoglobina, formând compuși stabili, covalenți. Asemenea, compuși ai hemoglobinei cu glucoza sunt cunoscuți sub numele de hemoglobină glicozilată. Astfel, în cazul diabetului zaharat modificări apar, în special, la nivelul hemoglobinei glicozilate. Hematiile bogate în Hb- glicozilată conferind sângelui proprietăți particulare precum: modificarea fluidității sangvine și cedarea O_2 la nivelul Hb- glicozilată este îngreuiată [1].

De asemenea, vâscozitatea membranei hematice este crescută în diabet, precum și volumul eritrocitelor este mărit, fapt ce s-ar explica prin modificările osmolarității plasmei și creșterea cantitativă a hemoglobinei intraeritrocitare. La fel, este cunoscut faptul că hematiile au o durată de viață mai scurtă în cazul diabetului, decât în sângele omului sănătos.

În legătură cu aceasta, în ultimul timp se acordă o atenție sporită măsurilor profilactice și elaborării metodelor ce ar asigura regresul și remisia diabetului. De asemenea, se fac investigații asupra unor medicamente mai efective pentru tratamentul acestei maladii. Un rol important în rezolvarea acestei probleme o are și fitoterapia [2, 3].

Plantele medicinale, prin substanțele biologic active pe care le conțin, devin esențiale în medicina naturistă. Datorită efectelor pe care le au, ele au fost alese cu scopul de a ameliora diverse dereglări care afectează sănătatea populației contemporane.

Plantele medicinale introduse în organism sau aplicate pe suprafața corpului, prin intermediul principiilor bioactive acționează asupra celulelor, țesuturilor, organelor și sistemelor de organe, inducând efecte în conformitate cu proprietățile lor. S-a constatat că numeroase principii active dintr-o plantă se influențează reciproc și pot determina efecte diferite de cele la care ne-am aștepta la administrarea lor separată. Cu toate acestea, acțiunea fitocomplexelor se supune aceleiași legități generale a cauzalității.

O proprietate importantă a plantelor medicinale este faptul că ele față de medicamentele sintetice nu produc obișnuință, nu dau reacții adverse, nu dau efecte nocive secundare și sunt mult mai accesibile [4].

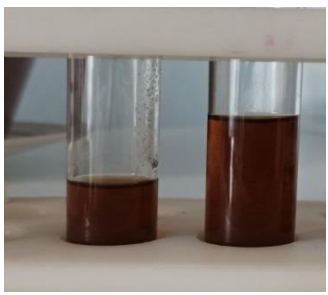
De asemenea, complexele din plante medicinale cu acțiune hipoglicemiantă accelerează și normalizează metabolismul, regenerează vilozitățile intestinale și detoxifică organismul. În plus, ele au efect antiseptic, dezinfectant, antiinflamator, anestezic, analgezic, antibacterial, antifungic, antibiotic, antiviral și pot chiar stimula regenerarea celulară. Prin efectele benefice, ele asigură combaterea numeroaselor probleme de

sănătate și sunt capabile să vindece și să amelioreze boala și complicațiile ei. La fel, contrar medicamentului clasic, fitoterapia prezintă avantajul unui număr mare de proprietăți farmacologice, care permit tratarea multor simptome în același timp. Acțiunea fitopreparatelor este în profunzime, fiind în același timp pur fiziologică, respectând astfel echilibrele interioare [5].

Astfel, scopul acestui studiu a fost de a determina modificările indicilor eritrocitari în diabetul experimental pe fondalul administrării fitopreparatului Hemareg D.

Material și metode

Cercetările a fost realizate pe șobolanii albi de laborator, de ambele sexe, cu greutatea corporală cuprinsă între 160-190 g. Investigația s-a montat pe 60 șobolani care au fost repartizați în 4 loturi experimentale. Modelul diabetului zaharat s-a obținut prin administrarea alloxanului sub formă de soluție de 5 % (200 mg/kg). Pentru a identifica dinamica modificărilor, cercetările au avut o durată de 28 zile, pe parcurs au fost preluate probele necesare pentru cercetare.



Fitopreparatul Hemareg D

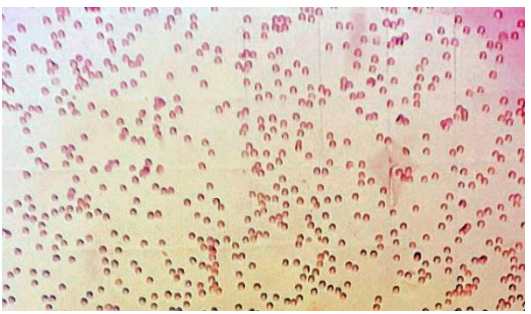


Șobolanul alb de laborator

Pentru determinarea indicilor eritrocitari s-a utilizat analizatorul hematologic Erma PCE 210, iar viteza de sedimentare a hematiilor după metoda lui Pancencov. Ca metodă de obținere a biopreparatului Hemareg D a fost utilizată infuzia care consta în tratarea materialului vegetal mărunțit cu cantitate de apă în clocot și infuzarea lui timp de 30 minute. Fitopreparatul Hemareg D are în componență următoarele plante medicinale: *Echinacea purpureia* 5 g, *Potentilla alba* 10 g, *Taraxacum officinale* 10 g.

Rezultate și discuții

În cadrul preocupărilor de descifrare a proceselor patogenetice a complicațiilor ce apar în diabet, s-a acordat și continuă să se acorde un interes major modificărilor hematologice. Multă vreme s-a crezut ca în diabet nu există modificări hematologice, însă rezultatul ultimelor cercetări contrazic această afirmație. Toate perturbările enzimatice, metabolice și structurale a unei hipervâscozități intraeritrocitare, ca și a unei creșteri a rigidității membranare, au drept consecința o reducere a deformabilității și filtrabilității eritroctare. [6]. Agregarea eritrocitară este, de asemenea, crescută în diabet (după Branemark), atât în acidoză, cât și în dereglările metabolice. Volumul eritrocitelor este mărit, (după Davidson), fapt care s-ar explica prin modificări ale osmolarității plasmei și creșterea cantitativă a hemoglobinei intraeritrocitare. În modul acesta pătrunderea hematiilor în capilare este îngreunată, cu atât mai mult cât flexibilitatea eritrocitelor are fluiditatea scăzută. Aceasta pentru că diametrul eritrocitelor depășește cu mult diametrul capilarului. Traversarea are loc numai dacă eritrocitele sunt destul de flexibile ca să se poată deforma. Ernes în anul 1980 subliniază importanța anomaliilor eritrocitare în alterarea structurii pereților vasculari și pentru perturbarea microcirculației, care contribuie esențial la producerea leziunilor distrofice și a complicațiilor degenerative ale diabetului [7, 8].



Eritrocitele la etapa de debut a diabetului

Orice modificare a statutului endocrin poate induce schimbări la nivelul sângelui. Astfel, globulele roșii au un rol important în asigurarea echilibrului acido-bazic. Această proprietate se datorează pe de-o parte hemoglobinei care are un caracter bazic, iar pe de altă parte membranei, care este selectiv permeabilă pentru anioni și protonul de hidrogen. Majoritatea eritrocitelor îmbătrânite sunt distruse la nivelul celulelor

sistemului reticuloendotelial din splină, ficat și măduva osoasă, care au capacitatea de a le recunoaște și fagocita în câteva minute.

Când numărul eritrocitelor scade sub limita normală, vorbim de anemie, iar când numărul globulelor roșii este mai mare se instalează poliglobulia. Anemia apare ca urmare a reducerii nivelului de hemoglobină funcțională și se caracterizează prin simptome precum oboseala, puls accelerat sau neregulat, dispnee etc. Reducerea numărului de eritrocitelor poate fi ca urmare a unei hemoragii, sau a afectării, distrugerii ori producerii lor în cantități insuficiente în organism. În stabilirea unei anemii, pe lângă numărul de eritrocite, se mai cercetează și volumul hematocritului [9,10].

Tabelul 1. Impactul fitopreparatului Hemareg D asupra indicilor eritrocitari și hemoglobinei în diabetul experimental

Indicii	Martor	Alloxan	Fitopreparatul Hemareg D	Fitopreparatul Hemareg D + Alloxan
Numărul (n)	15	15	15	15
Eritrocite(*10^{12}e/l)	7,04±0,12	5,87±0,33	7,17±0,14	6,49±0,29
Hemoglobina (g/l)	128,8±4,9	116,5±5,6	134,1±6,4	125,7±4,5
Concentrația hemoglobinei în eritrocite (g/dl)	39,03±1,73	27,23±2,11	39,18±1,94	35,42±1,47
Hematocritul (%)	33,36±2,43	26,98±3,02	33,92±2,27	30,75±2,81
VSH (mm/ora)	3,59±0,89	13,92±1,43	3,84±0,0,78	5,77±1,09

Analiza rezultatelor obținute a evidențiat modificări ale numărului de eritrocite chiar la etapele inițiale a evoluției diabetului experimental, atingând valoarea de 5,87 (*10^{12}e/l) în comparație cu norma: 7,04 (*10^{12}e/l), pe când în lotul unde s-a administrat fitopreparatul Hemareg D pe fondalul diabetului alloxanic numărul de eritrocite este de 6,49 (*10^{12}e/l), adică se atesta o tendință de normalizare a acestui indice.

De asemenea, concentrația hemoglobinei în eritrocite se modifică în lotul cu diabet experimental, valoarea reducându-se până la 27,23 g/dl, norma fiind de 39,03 g/dl. Iar administrarea fitopreparatului pe fondalul diabetului alloxanic menține acest indice (35,42 g/dl) aproape de limitele normei (39,03 g/dl).

La fel și hematocritul se reduce în lotul cu diabet alloxanic până la 26,98 % norma fiind 33,36%, pe când în lotul în care s-a administrat fitopreparatul Hemareg D pe fondalul diabetului experimental hematocritului este deja 30,75%.

Un rol important în evoluția diabetului o au și modificările hemoglobinei. Glicozilarea hemoglobinei este un fenomen ce afectează eliberarea tisulară a hidrogenului.

În cercetările date norma hemoglobinei este de 128,8 g/l, îar în cazul diabetului experimental nivelul ei s-a redus până la 116,5 g/l. Administrarea fitopreparatului cercetat contribuie la normalizarea nivelului de hemoglobină, atingând valoarea de 125,7 g/l.

Un VSH prea mare, poate fi semnul unui proces inflamator, unei infecții, unui proces tumoral, unor afecțiuni reumatoide, unor modificări cantitative sau calitative ale globulelor roșii.

Un VSH prea mic, poate fi semnul unei hepatite epidemice, unor modificări cantitative sau calitative ale globulelor roșii, apariției ciclului menstrual, unei sarcini, unei parazitoze digestive, unei alergii.

În diabetul alloxanic au fost determinate modificări ale VSH-ului, valoarea fiind de 13,92 mm/h, norma fiind de – 3,59 mm/h. Rezultatele experiențelor au evidențiat acțiunea efectivă a fitopreparatului Hemareg D și asupra acestui indice prin menținerea lui în limitele normei: 5,77 mm/h.

În cercetările date, majorarea VSH-ului, în paralel cu diminuarea numărului de eritrocite în sânge, este cauza apariției dezechilibrului dintre albuminele și globulinele din plasmă și a vâscozității scăzute a sângelui la șobolani. Putem menționa că în cazul dat s-a produs dereglarea sintezei proteinelor plasmatice, iar administrarea fitopreparatului cercetat menține acest indice in limitele normei.

Din cele menționate mai sus, reiese că substanțele biologic active aflate la baza fitopreparatului cercetat ascund foarte multe secrete, ce atrag un interes deosebit asupra acestui studiu. Pe lângă terapia cu insulină sau antibiotice pe cale orală, care uneori este inevitabilă, regimul alimentar și regimul de activitate fizică fac parte integrantă din abordarea actuală a tratamentului antidiabetic. Pe lângă acestea se folosesc pe larg în profilaxia diabetului zaharat tipul II și biopreparatele pe bază de plante medicinale. Principiile active hipoglicemiante de natură vegetală acționează prin: stimularea celulelor β-pancreatice (pentru producerea și eliberarea de insulină); reactivarea insulinei legate de proteine,

potențându-i efectul; inhibarea insulinazei; modificarea metabolismului glucozei.

Concluzii

1. Rezultatele clinico-funcționale ale cercetărilor au evidențiat efectul hipoglicemiant al extraselor din plante medicinale. Administrarea fitopreparatului Hemareg D pe fondalul diabetului alloxanic exercită o influență pozitivă asupra indicilor eritrocitari. Aceasta se evidențiază prin normalizarea acestora în comparație cu rezultatele lotului cu diabet experimental.

2. Rezultatele cercetărilor au confirmat acțiunea biostimulatoare a fitopreparatului cercetat asupra metabolismului glucidic și hemogramei în patologia pancreasului endocrin. Astfel utilizarea extractului cercetat îmbogățește organismul cu vitamine și minerale, nu are efecte adverse și deci, poate fi utilizat ca adjuvant în profilaxia diabetului zaharat tip II.

Bibliografie

1. *Bacalov Iu.* Indicii eritrocitari în diabetul experimental pe fondalul administrării fitocomplexului JACS 4. Conferința științifică națională consacrată jubileului de 90 ani din ziua nașterii academicianului Boris Melnic, CEP USM, Chișinău, 2018. p.7-11. ISBN-978-9975-71-971-1.

2. *Bacalov I.* Influența extractului din plante medicinale (Fassc-V) asupra glicemiei și indicilor hematologici în diabetul experimental. Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii), 2014, nr. 6(76). p. 28-34. ISSN 1814-3237.

3. *Laza D.* Îndreptar profilactic și terapeutic în medicina naturistă. București, Editura Medicală, 1995. p.123-146.

4. *Bacalov Iu., Crivoi A.* Fitoterapia dereglărilor metabolismului glucidic, Îndrumar instructiv – metodic pentru studenți, Chișinău, CEP USM, 2009. 107 p.

5. *Шарофова М.У, Сагдиева Ш.С, Юсуфи С.Д.* Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 2). Вестник Авиценны. 2019;21(4):661-74. Available from: https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-661-674

6. *Ильин А. В., Арбузов М. И., Князева А. П.* Гликозилированный гемоглобин как ключевой параметр при мониторинге больных сахарным диабетом. Оптимальная организация исследований. ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва (директор – член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко). – 2008. – с. 60.

7. *Вельков В.В.* Память о сахаре в крови: гликозилированный гемоглобин. Новые возможности для диагностики, терапии и оценки рисков. Пущино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2006. 42 с.

8. *Roszyk L., Faye B., Sapin V., Somba F., Tauveron I.* Glycated haemoglobin (HbA1c): today and tomorrow. //Annales d'Endocrinologie. Vol 68.- 2007. -№5. –p. 357-365.

9. *Corcimaru I.* Hematologie. CEP Medicina, Chișinău, 2007. 388 p. ISBN 978-9975-907-99-6.

10. *Holban R.* Sângele și glandele endocrine. Editura Academiei Republicii Populare Romane. România, 1962. p. 30-47.

Subprogram de cercetare cu cifrul 011001 „Mecanismele de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedeelor și măsurilor de menținere a ei"

CZU: 616.8-009.17:616.89-008.437
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.09

PREVENTING MENTAL AND PHYSICAL FATIGUE IN ADOLESCENTS' REPRODUCTIVE SYSTEM DEVELOPMENT BY MODERNISING EDUCATIONAL TECHNOLOGIES

Baciu Anatolie, Listopadova Lyudmila
Institute of Physiology and Sanocreatology, Moldova State University, Chisinau, Republic of Moldova, anatolikbacio@gmail.com

Abstract. *The purpose of this paper is to review and synthesize data on educational technologies aimed at facilitating perception, deeper understanding of mechanisms and apply a method of emotional state detection based on facial action coding system (FACS). The review demonstrates the demand and attractiveness for investment of modernized visualization, computer simulation and virtual immersion techniques in understanding complex fundamental mechanisms of living systems at different levels of organization. The described conceptual solutions have a great potential to facilitate, increase the productivity of the educational process and prevent mental and physical fatigue of schoolchildren, especially in the period of their puberty against the background of increased risk of formation of stressogenic suppression of neuroendocrine mechanisms and reproductive failure in the future mature organism. In the practical part, testing of virtual immersion in conditionally neutral, safe and threatening environments on adolescent volunteers after the end of training sessions showed that viewing threatening video content is accompanied by an increase in mimic movements in the area of localization of musculus corrugator supercilii on the background of minimization of movements in the area of musculus zygomaticus major and minor. We assume that immersive virtual reality technologies can be successfully applied to solve various tasks related to the modernization of science education. Qualitative and quantitative assessment of the expression of emotions in schoolchildren can be successfully used to identify the degree of purposefulness, concentration, the presence of motivation and satisfaction or, conversely, dissatisfaction and disgust, as well as for early detection of manifestations of mental or physical fatigue.*

Key words. *3D modeling; immersive virtual environment; facial action coding system.*

Introduction

The clear evidence that mental and physical fatigue; a violent shift in the diurnal sleep-wake cycle; and exposure to artificial light at night due to intense educational, work and service activities are often associated with neoplastic degeneration of hormone-dependent tissues of the reproductive glands, prostate and mammary glands, especially in young men and women, is of great concern [2, 5, 8, 10, 12]. Psychoemotional stress caused by educational, labor or service activity is accompanied by immunosuppression and suppressive effect on the reproductive system, characterized by irregularity of monthly sexual cycle, deterioration of ovo- and spermatogenesis against the background of insufficient production of sex hormones. According to our working hypothesis: a complex of factors of external and internal environment of the organism, associated with intensive daily educational activities of individuals during the development and formation of reproductive structures and functions in puberty, can have a destructive effect on hormone-dependent tissues and cause subsequent insufficiency of neuroendocrine regulatory mechanisms. The solution to such a socio-economic problem of health-saving human resource is possible by finding ways to modernize educational technologies, particularly in the field of natural sciences. Currently, there is a significant leap in the development of information technologies for computer modeling and virtual visualization of hidden processes of life activity of living systems at the nano- and microlevel. For example, outstanding companies (*3DforScience; O2Labz; The Visual Marketing Agency*) creating 3D/2D biological, biomedical, and various scientific animations are realizing amazing concepts (Figure 1.) [4]. Against this backdrop, there is a surge of interest in the introduction of immersive virtual reality (*Immersive Virtual Reality, IVR*) into educational technologies, which provides for increased investment in numerous studies in this direction [3, 4]. IVR technologies contain a huge potential to accelerate, optimize, improve the efficiency and fruitfulness of modern educational technologies in the field of natural sciences [7]. It is obvious that digital technologies can ensure the modernization of education.

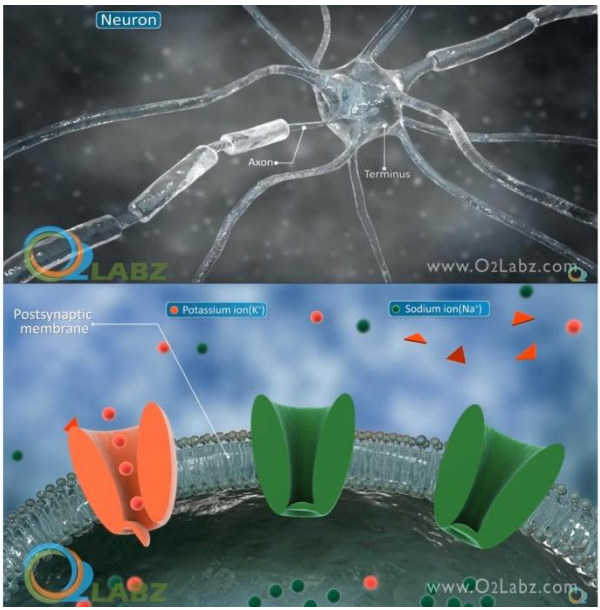


Figure 1. Three-dimensional modeling of a neuron (microscopic) and transmembrane ion flux (nanoscopic) through ion channels (K^+-channels, Na^+-channels) [Extraordinary 3D/2D medical animation and scientific animation company O2Labz, https://www.youtube.com/c/O2Labz]

There are already predictions that virtual reality (VR) and related technologies will reach an ever-increasing multi-million dollars audience of learners. Naturally, investment in VR-based education, research and development programs is growing rapidly [6]. It is now important to develop a conceptual model and software action algorithm that integrates the results of multiple research studies and provides insights into immersive virtual reality learning to modernize educational technology. This is necessary so that stakeholders: students, instructors, curriculum developers, or educational policy makers, know what to consider when selecting, using, designing, developing, and purchasing IVR-based learning applications. From a psychophysiological perspective, IVR is defined as a complex media system that includes a specific technological setup for sensory immersion of the individual, and as a means of complex content presentation capable of modeling and simulating real as well as imagined environments and conditions [9].

Taking into account the above mentioned, the aim of the work is to build a conceptually updated approach in educational technologies in the

field of natural sciences, aimed at preventing mental and physical fatigue in the period of sexual development, increasing the risk of reproductive failure in the future mature body.

Materials and methods

Synthesis of the concept of modernization of the practical approach in educational technology by the help of IVR is made on the basis of literature review and own experiment. The experiment with the use of IVR is taken as an illustrative example of increasing the productivity of learning processes. For example, the experiment is conducted over two days and is based on solving the so-called "Loci" task on the first day and the "Cupboard" task on the second day. Before performing the "Loci" task, each participant performs concentration exercises in an IVR for 15 minutes in order to best prepare for the task. When performing the task, the learner uses a laser pointer to virtually open the cupboard doors and select objects [11]. The total time to complete the tasks for each learner is 30 minutes per task. Trainees participating in the experiment use an immersive virtual reality device with a Head Mounted Display (*HMD, "Oculus Go Standalone Virtual Reality Headset-32GB"*) and a handheld controller that allows them to interact with the system. The general layout of the system based on IVR demonstrates its technological sophistication and, at the same time, simplicity. The generated results are stored in a local database and sent to a remote server in the network for further analysis [11].

In our own experiment, we immersed schoolchildren (boys: 14 years old; n=10) in a conditionally "neutral" (“Control”) virtual environment, as well as in a "Threatening" ("Safety NO") and "Entertaining" ("Safety YES") virtual environment. The adolescents' psychomotor reactions were assessed using the technique used in the Facial Action Coding System (FACS), which allows for a qualitative and quantitative evaluation of facial muscular activity of a person when his emotional state changes. Each facial psychomotor reaction is defined as a motor unit (MU) and a motor descriptor (MD). The FACS arsenal has a list of basic MUs and MDs, where each is assigned a different code: AC 16, AC 22, etc. Statistical analysis methods are implemented using LabChart for Research (*ADInstruments Pty Ltd, Australia*). The minimal level of statistical significance was 0.05 (p-value <0.05).

Results and discussion

In the practical part of the experiment on adolescent volunteers (male sex, age 14 years, n = 10) showed that virtual immersion in a conditionally "threatening" environment by watching video content after the end of classes compared to determinations in the same individuals on a weekend day without classes is characterized by the dynamics of increased movements in the area of *musculus corrugator supercilii* on the background of suppression of activity in the area of *musculus zygomaticus major and minor* (Figure 2).

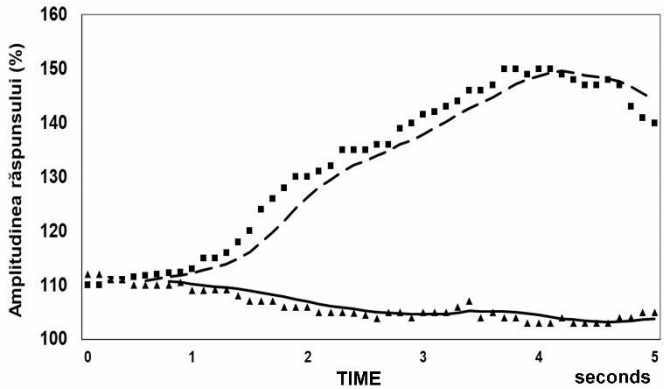


Figure 2. Dynamics of psychomotor reactions manifested in the form of contraction of facial muscles: – *m. corrugator supercilii*; – *m. zigomaticus major and minor*

The diagram constructed based on the results of using the facial acting coding system (FACS) allows us to trace the opposite direction of motor activity in the areas of the musculus corrugator supercilii and musculus zygomaticus major and minor in dynamics during a 5-second recording period. During the period of recording facial movements, the activity in the area of the musculus corrugator supercilii increases to 150%, and then shows a tendency to decrease to 140%. While the activity in the areas of the musculus zygomaticus major and minor is minimized and does not show significant changes. We assume that such dynamics may reflect a characteristic change in the emotional state of the subjects examined, caused by watching video content on the background of the study loading. Obviously, polygraphic registration with the inclusion of EEG, ECG, EMG, respiration, arterial blood pressure and galvanic skin

response (GSR) can be used to increase the objectivity of measurements, but the conditions of such registration themselves have a mental impact. Increased levels of anxiety hinder the productive educational process and promote mental trauma, negative attitudes and loss of motivation towards the learning process itself. This experimental model also allows to objectify and to modernize psychological and psychophysiological laboratory tests, as well as in combination with other methods presents the possibility of early diagnosis of mental and physical fatigue. Other experiments used as illustrative examples focus on adequate assessment of the performance of everyday activities that were not memorization tasks per se, e.g., training on a simulator, vehicle driving simulator [11]. The learning content can be varied and made more complex, for example, by presenting animations of complex molecular or cellular interactions hidden in biological systems, as well as processes in ecosystems. Some IVR-based tasks involve cognitive training and memory assessment to detect memory impairments. The introduction of IVR methods potentially provides an opportunity to prevent mental and physical fatigue by facilitating learning processes, early objective assessment of memory and cognitive performance of adolescent learners, and optimizing the management of mental and physical disorders. Moreover, IVR technologies are becoming widespread in clinical settings, enabling neuropsychologists and psychotherapists to manage a variety of mental disorders and diseases. Especially, it is relevant that IVR technologies can be used to address cognitive impairments caused by brain injuries or neurodegeneration. Currently, severe cognitive disorders, dementias, are also being bought with the help of new IVR technologies being developed. For all its productivity and effectiveness, IVR is becoming a relatively affordable approach to cognitive rehabilitation. Memory training methods using VR have good results [1].

Thus, immersive virtual reality techniques open new ways to modernize educational technologies for the prevention and early diagnosis of mental and physical fatigue, preventing possible harmful effects on the developing structures and functions of the adolescent reproductive system. Science education based on modeling and immersive virtual reality provides new opportunities for the development of simulations in medicine, telemedicine, art history, humanities and, of course, in engineering education.

Conclusion

A review of modern achievements in 3D/2D computer modeling of complex fundamental mechanisms of vital activity of living systems for solving research and educational problems demonstrates their potentially high efficiency in facilitating and productivity of perception and assimilation processes, increasing motivation, innovation, creativity and satisfaction. Conceptually, such advantages of using modeling technologies and virtual reality (VR) should ensure prevention of development of mental fatigue and psycho-emotional stress in subjects during puberty during the implementation of the educational programs.

The use of the facial acting coding system (FACS) allows non-invasively and without additional mental influences to monitor characteristic shifts in the emotional state associated with sensory perception of threatening environmental impact, based on the first manifestations of psychomotor reactions in the areas of the musculus corrugator supercilii, musculus zygomaticus and other groups of facial muscles. Quantitative mathematical assessment of such reactions is successfully implemented by determining the displacement of points in the coordinate system.

References

1. *Alashram A.R., Annino G., Padua E., Romagnoli C., Mercuri N.B.* Cognitive rehabilitation post traumatic brain injury: a systematic review for emerging use of virtual reality technology. In: *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019, 66, pp. 209-219. doi: 10.1016/j.jocn.2019.04.026.

2. *Bustamante-Montes L.P., Flores-Meza B., Hernández-Valero M.A.* Night shift work and risk of breast cancer in women. In: *Archives of Medical Research.* 2019, 50(6), pp. 393-399. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.10.008.

3. *Corriveau Lecavalier N., Ouellet É., Boller B., Belleville S.* Use of immersive virtual reality to assess episodic memory: a validation study in older adults. In: *Neuropsychological Rehabilitation*. 2020, 30(3), 462-480. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807474/

4. *Dick E.* The Promise of immersive learning: augmented and virtual reality's potential in education. Information Technology & Innovation Foundation (ITIF). 2021. https://itif.org/publications/2021/08/30/promise-immersive-learning-augmented-and-virtual-reality-potential/

5. *Garcia-Saenz A., Sánchez de Miguel A., Espinosa A.* Evaluating the association between artificial light-at-night exposure and breast and prostate cancer risk in Spain (MCC-Spain study) Environ. In: *Health Perspect*. 2018; 126(4): 047011. doi: 10.1289/EHP1837.

6. *Makransky G., Petersen G.B.* Investigating the process of learning with desktop virtual reality: a structural equation modeling approach. In: *Computers & Education*. 2019, 134, pp. 15–30. DOI:10.1111/jcal.12335?af=R

7. *Makransky G., Borre-Gude S., Mayer R.* Motivational and cognitive benefits of training in immersive virtual reality based on multiple assessments. In: Journal of Computer Assisted Learning. 2019, 35(6), pp. 691–707. doi:10.1111/jcal.12375

8. National Toxicology Program. NTP cancer hazard assessment report on night shift work and light at night. National Toxicology Program; Durham, NC: official site. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34197056/

9. *Reggente N., Essoe K.Y., Baek H.Y., Rissman J.* The method of loci in virtual reality: explicit binding of objects to spatial contexts enhances subsequent memory recall. In: *Journal of Cognitive Enhancement*. 2020, 4(1), 12-30. doi:10.1007/s41465-019-00141-8

10. *Salamanca-Fernandez E., Rodriguez-Barranco M., Guevara M. et al.* Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies. In: *Sistema Sanitario de Navarra*. 2018, 41(2), pp. 211-22641. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063040/

11. *Varela-Aldás J., Buele J., Amariglio R., García-Magariño I., Palacios-Navarro G.* The cupboard task: An immersive virtual reality-based system for everyday memory assessment. In: *International Journal of Human-Computer Studies*. 2022, 167, P.102885. doi.org/10.1016/j.ijhcs.2022.102885

12. *Zhu Y., Brown H.N., Zhang Y. et al.* Period3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women. In: *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005, 14(1), pp. 268-70. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668506/

CZU: 576.311.347:591.463.12
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.10

MORFOFUNCȚIONALITATEA MITOCONDRIALĂ ÎN EVOLUȚIA SPERMATOGENEZEI LA MAMIFERE

Balan Ion[1], Surai Peter[2], Marin Paula Monica[3], Balacci Sergiu[1], Roșca Nicolae[1], Buzan Vladimir[1], Petcu Igor[4], Mereuță Ion[1], Osipciuc Galina[5], Popa Valerian[1], Vîhrist Ecaterina[1]

[1]Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova, e-mail: balanion@rambler.ru
[2]Centrul de Cercetare Vitagene și Sănătate, Bristol, Marea Britanie
[3]Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară, București, România
[4]Universitatea Tehnică a Moldovei, Chișinău, Republica Moldova
[5]Institutul Științifico-Practic de Biotehnologii în Zootehnie și Medicină Veterinară, Maximovca, r-l Anenii Noi, Republica Moldova

Abstract. *In spermatogenesis, mitochondria are particularly important for the development and maintenance of germ cells and the production of healthy gametes. Deficiencies in these processes lead to mitochondrial dysfunction and abnormal spermatogenesis. The classical roles of mitochondria in energy production, metabolism and apoptosis have been well defined, but they also have various other functions. Mitochondria are also involved in testosterone production, regulating proton secretion in the lumen to maintain an acidic state in the epididymis, and condensing sperm DNA. In the available literature on sperm mitochondria, it is increasingly recognized that the morphology and functional status of mitochondria has a significant impact on sperm characteristics. Although mitochondria are recognized as essential for sperm, their exact pathophysiological role and functioning are complex. Understanding and managing mitochondrial quality control could be a valuable approach for developing new strategies in the physiological evolution of spermatogenesis.*

Key words. *Spermatogenesis, mitochondria, metabolism, mitosis, meiosis, apoptosis.*

Introducere

Mitocondriile sunt organite esențiale, delimitate de membrană dublă, cu formarea cristelor, cu propriu material genetic (ADN) și cu o funcție asigurată, în majoritate, de proteinele codificate în genomul nuclear, care facilitează procesele fiziologice distincte esențiale și

homeostazia celulară. În spermatogeneză, mitocondriile joacă un rol esențial evolutiv în dezvoltarea celulelor germinale și orice defecte ale calității mitocondriale pot avea consecințe grave asupra proprietăților celulelor reproductive. Mai mult, fiziologia mitocondrială este unul dintre principalii factori de menținere a integrității cromatinei și a reacției acrozomale [9]. Funcția clasică atribuită mitocondriilor în procesul de spermatogeneză este producerea de adenozintrifosfat (ATP) prin fosforilarea oxidativă [1, 3], inclusiv furnizarea de energie pentru mobilitatea spermatozoizilor. Mitocondriile nu produc numai energie sub formă de ATP, dar și o cantitate mică de specii reactive de oxigen (SRO), care declanșează în mod normal reacții fiziologice esențiale. De nivelul fiziologic al SRO depinde mobilitatea, vitalitatea și potențialul normal al membranei mitocondriale [25], iar disfuncția în fiziologia mitocondrială poate duce la un dezechilibru al SRO, care poate avea efecte dăunătoare asupra calității materialului seminal.

Mitocondriile servesc și ca unități de stocare a calciului, exercită influență asupra semnalizării SRO, facilitează sinteza steroizilor, contribuie la generarea de căldură, reglează moartea celulelor apoptotice și participă la diferite alte procese biologice [15]. Activitatea mitocondrială în spermatogeneză și în funcția spermatozoizilor este esențială, unde diferențierea mitocondriilor în timpul spermatogenezei include modificări dinamice ale morfologiei și funcției moleculare. Aceste modificări structurale și funcționale drastice sunt vitale pentru spermatogeneză și necesită o adaptare constantă la necesitățile energetice în expresia specifică a etapei proteinelor mitocondriale în timpul meiozei [6, 37].

Unul dintre rolul mitocondriilor este fisiunea și fuziunea, ca procese primare pentru a regla mai multe aspecte, inclusiv distribuția lor în citoplasmă, precum și dimensiunea, forma și numărul lor [9]. Forma și funcția mitocondriilor în fiecare etapă a dezvoltării celulelor spermatogene sunt diferite [36], iar numărul lor crește rapid, de la meioza spermatocitelor, până la formarea acrozomilor spermatidelor, precum și la etapa finală a spermatogenezei, mitocondriile se agreghează cu formarea tecii mitocondriale și a corpurilor reziduale [36]. Prin urmare, controlul calității mitocondriale este menținut prin diferite procese, inclusiv fisiunea și fuziunea mitocondrială, biogeneza, mitofagia și apoptoza [15], procese esențiale pentru mai multe funcții fiziologice, inclusiv pentru spermatogeneză. Spermatogeneza, la rândul său, are loc în tubii seminiferi, unde procesele de proliferare și diferențiere a celulelor

germinale duc la producerea spermatozoizilor, care se bazează, în mare măsură, pe funcția mitocondrială [17]. Pe măsură ce spermatogeneza progresează în evoluție, mitocondriile suferă transformări de condensate, alungire și în activitatea lor de fosforilare oxidativă, de performanța corectă a cărei depinde mobilitatea și funcția spermatozoizilor [33]. În numeroase cazuri, modificările proprietăților fiziologice ale mitocondriilor au potențialul de a provoca disfuncții în derularea spermatogenezei. În acest context, prezentul articol își propune explorarea unei actualizări referitor la rolul mitocondriilor în diferite evenimente ale procesului de spermatogeneză și a calității gameților.

Particularități fiziologice ale mitocondriilor sistemului reproducător masculin

Spermatogeneza, în condițiile menținerii homeostaziei testicului prin formarea barierei hematotesticulare, evoluează într-un micromediu specializat în spațiul adluminal al epiteliului seminifer testicular [23]. În fiziologia mitocondriilor în condițiile acestui micromediu celular diferit al testicului, cu implicarea celulelor stem spermatogoniale (CSS), spermatocitelor și spermatidelor, există modificări metabolice și morfologice [26]. Mitocondriile din CSS sunt imature și foarte vacuolate, de formă sferică și cu o matrice cu puțini electroni și puține criste. În schimb, spermatocitele și spermatidele posedă un număr mare de mitocondrii mature [7], care ulterior își schimbă forma și sporesc până la transformare în spermatozoizi maturi [36]. Aceste variații ale numărului, dimensiunii și formei mitocondriale depind de fiziologia funcționării fuziunii și fisiunii, care sunt esențiale pentru menținerea homeostaziei celulelor germinale masculine în timpul diferitelor etape ale spermatogenezei, dependente de activitatea fosforilării oxidative mitocondriale pentru generarea de energie [12, 36]. Cererea mare de energie este predeterminată de necesitatea de finalizare a spermatogenezei și a numărului de gameți. Un rol aparte în reglarea numărului de celule germinale în testicul revine celulelor Sertoli prin modularea apoptozei, ceea ce previne supraproducția de celule germinale și menține homeostazia testicului [36]. De asemenea, celulele Sertoli joacă un rol important în condensarea mitocondrială în timpul diferențierii, în reglarea evenimentelor transcripționale, asociate cu biogeneza mitocondrială și reglarea gradientului de protoni și a activității fosforilării oxidative în celulele germinale.

Funcționalitatea fiziologică a mitocondriilor este influențată și de către celulele Leydig, din țesutul interstițial al testiculului prin producerea și secreția hormonilor steroizi, care joacă un rol important în reglarea spermatogenezei. În special, celulele Leydig influențează atât matricea mitocondrială, cât și membrana mitocondrială și, prin urmare, participă în procesul de steroidogeneză [30]. În ansamblu, celulele testiculare somatice oferă suport structural și funcțional pentru spermatogeneză.

Ulterior, după părăsirea tubilor seminiferi testiculari, spermatozoizii se maturizează în epididim, celulele cărui sunt considerate ca bogate în mitocondrii, care asigură acidificarea lumenului, activitatea endocitară și secreția de protoni [2]. Activitatea mitocondrială a spermatozoizilor este influențată și de speciile reactive de oxigen, care duc la daune oxidative, afectând funcția spermatozoizilor prin pierderea activității mitocondriale și scăderea mobilității spermatozoizilor [24]. Așadar, mitocondriile joacă un rol vital în fiziologia sistemului reproducător masculin, iar disfuncția lor poate provoca erori semnificative în derularea spermatogenezei.

Dezvoltarea celulelor germinale în funcție de dinamica mitocondrială

În timpul spermatogenezei (mitoza spermatogoniilor, meioza spermatocitelor și spermiogeneza postnatală) numărul, morfologia, dimensiunea și localizarea mitocondriilor din celulele germinale masculine se modifică, în funcție de starea de diferențiere a celulelor [14]. Spermatocitele, spermatidele și spermatozoizii conțin mitocondrii de forma mai condensată și mai potrivită pentru structura flagelului spermatozoidului, care sunt ancorate elicoidal, cap la cap, în jurul piesei mediane a cozii spermatozoizilor, fiind mai eficiente metabolic [31]. Profilul metabolic și morfologia mitocondrială se modifică împreună cu micromediul diferențial din testicul, cu menținerea homeostazei imune prin bariera hematotesticulară [23].

În urma procesului de diferențiere, modificările importante ale mitocondriilor se produc prin creșterea și maturarea mitocondrială, asociate cu sporirea ansamblului complexului lanțului respirator mitocondrial și dezvoltarea cristelor [16] și prin creșterea proteinelor mitocondriale, asociate cu organizarea mitocondrială și replicarea AND mitocondrial [11, 13, 27, 34]. Aceste schimbări dramatice ale caracteristicilor mitocondriale sunt esențiale pentru spermatogeneză și, prin urmare, trebuie să fie reglementate cu precizie pentru a susține evenimentele primordiale în dezvoltarea celulelor germinale.

Mitocondriile sunt organite foarte dinamice, care trec prin cicluri coordonate de fisiune și fuziune [4], fuzionează și se divid continuu în două etape distincte, ambele mediate de enzime, asigurând circulația componentelor lor în întregul bazin organelar. Spre deosebire de majoritatea organitelor, care produc fuziune, mitocondriile prin membranele duble asigură funcționalitatea homeostatică în procesul de spermatogeneză prin fosforilarea oxidativă și înglobarea organelelor, iar devierile mitofusionale duc la disfuncții mitocondriale și celulare [20]. Totodată, dinamica mitocondrială în spermatogeneză modifică caracteristicile și funcțiile mitocondriale într-o manieră specifică stadiului de dezvoltare și tipului de celule germinale, ceea ce, la rândul său, are un impact direct asupra celulelor reproductive [5, 20].

În special, în stadiul de inițiere a procesului spermatogoniile prezintă mitocondrii mărite, ceea ce constată faptul, că mitofuziunea redusă duce la scăderea fisiunii pentru a compensa activitățile mitocondriale dezechilibrate [5, 38]. În acest caz, diferențierea spermatogonială redusă poate să rezulte din stresul oxidativ sau din cauza eșecului în reechilibrarea mitofuziunii și fisiunii. În rezultat, celulele germinale prezintă o expresie redusă a respirației mitocondriale și a fosforilării oxidative [36], care, la rândul său, compromite funcțiile mitocondriale și blochează diferențierea spermatogonială și meioza în spermatogeneză. În același timp, nivelurile scăzute de mitofuziune și fisiune în spermatozoizi sunt predeterminate de reducerea activității dinamicii mitocondriale în gameți și prin disfuncții mitocondriale la baza flagelului [28].

Prin urmare, morfologia și distribuția mitocondriilor se schimbă dramatic în timpul spermiogenezei și orice modificare a funcției mitocondriale are ca consecință o reducere a calității materialului seminal, iar spermatogeneza reglează cu atenție morfologia mitocondrială pentru a susține cerințele fiziologice ale celulelor germinale în curs de dezvoltare. Deși mecanismele moleculare, care stau la baza funcțiilor mitocondriale au fost, în mare parte descifrate, rolul activităților mitocondriale în spermatide și spermatozoizi rămâne, în mare parte, necunoscut. Mai mult, în ciuda tranzițiilor mitocondriale de mult cunoscute, rolul factorilor majori în dinamica mitocondrială în timpul spermatogenezei la mamifere a rămas neelucidat, în special, în reglarea transformării și rearanjamentelor mitocondriale.

Potențialul energetic al mitocondriilor în fiziologia spermatogenezei

În pofida interesului crescând pentru relația dintre alimentație și sănătatea reproducerii, efectele potențiale ale carbohidraților din rații asupra calității materialului seminal rămân în mare parte neexplorate de cercetarea științifică [10]. Rolul principal al mitocondriilor este de a furniza energie, iar căile metabolice implicate în producerea de energie a spermatozoizilor sunt încă în discuție [8, 32], în special, referitor la suficiența pentru a difuza în întregul flagel [22]. Glucoza este principalul combustibil pentru glicoliză în spermatozoizi, unde este metabolizată în piruvat și lactat pentru a produce ATP, care servesc ca surse potențiale de energie esențială pentru mobilitatea spermatozoizilor. Astfel, orice reducere a absorbției de glucoză și a metabolismului de către spermatozoizi poate duce la o scădere a nivelului de ATP, prin afectarea funcției mitocondriale, care este primordială pentru generarea de energie și menținere a mobilității spermatozoizilor [10]. Mișcarea flagelară a spermatozoizilor este asigurată de energia produsă de mitocondrii, iar mitocondriile spermatozoizilor, la rândul lor, folosesc diferite mijloace pentru a oferi echivalente reducătoare lanțului respirator.

Mitocondriile spermatozoizilor pot să beneficieze și de o sursă alternativă de energie pentru spermatogeneză, prin procesul oxidativ în matricea mitocondrială și a acizilor grași în mitocondrii [10]. Capacitatea spermatozoizilor de a folosi diferite surse de energie și căi metabolice este considerată ca un regulator puternic al activității mitocondriale și permite adaptarea funcțiilor spermatice la condițiile de mediu [18]. Spermatozoizii maturi, prin funcționarea fiziologică sporită a mitocondriilor, pentru supraviețuire în diverse condiții de mediu, folosesc atât glicoliza, cât și fosforilarea oxidativă pentru generarea energiei și asigurarea mobilității și fertilității. Aici rămâne întrebarea esențială, dacă mitocondriile spermatozoizilor trebuie să funcționeze la capacitatea lor maximă, deoarece creșterea activității mitocondriale duce la creșterea producției de SRO [21], care, pe de o parte, sunt considerate produse secundare dăunătoare ale metabolismului mitocondrial, pe de altă parte, îmbunătățește capacitatea spermatozoizilor prin reglarea fosforilării [19]. Prin urmare, este necesară menținerea echilibrului mitocondrial optim între generarea de SRO și apărarea antioxidantă pentru susținerea fiziologică a funcționalității procesului de spermatogeneză [21]. În acest context, menținerea funcției mitocondriale optime este esențială pentru spermatozoizii sănătoși și mitocondriile joacă un rol vital în fiziologia și sănătatea spermatogenezei, iar calitatea și buna funcționare a acestora în

spermatozoizi sunt menținute, nu numai prin mecanisme de biogeneză, dar și prin echilibrarea supraproducției și subproducției de ROS. În plus, cercetările viitoare trebuie să se concentreze pe determinarea mecanismelor concrete, care reglează metabolismul mitocondrial și pe identificarea potențialelor posibilități de menținere a funcției mitocondriale în limite fiziologice.

Mai mult, calea metabolică a spermatozoizilor, în ceea ce privește producția de energie, este foarte specifică speciei [35]. La oameni, porci și rozătoare, glicoliza oxidativă este o sursă importantă de energie, în timp ce la cabaline, fosforilarea oxidativă este principala formă metabolică [21]. Cu toate acestea, existența componentelor specifice testiculelor atât ale glicolizei, cât și ale elementelor fosforilării oxidative sugerează schimbări suplimentare sau complementări și în etapele ulterioare de dezvoltare. Aceste două varietăți sunt echilibrate la tauri [29]. Prin urmare, concomitent cu această variabilitate interspecifică, îmbinarea diverselor surse energetice metabolice și diversității informației științifice relevante nu permit de a concluziona unanim referitor la principalele surse metabolice ale spermatozoizilor.

Concluzii

Mitocondriile sunt organite esențiale, cu structură distinctă pentru celulele reproductive, iar funcționarea lor fiziologică este esențială pentru derularea procesului de spermatogeneză. În dinamica mitocondrială rolul mitocondriilor în menținerea homeostaziei și în reglarea transformărilor metabolice vine în proporționalitate cu specificul stadiului de dezvoltare a celulelor germinale în timpul spermatogenezei. Totodată, este cunoscut, că pe parcursul dezvoltării celulelor germinale, morfologia mitocondrială se schimbă dramatic, cu modificarea coordonată a mitocondriilor și metabolismului în evoluția spermatogenezei, cu accesibilitate la oxigen, cerințe și preferințe energetice. În același timp, rămân necunoscute un șir de mecanisme esențiale ale sănătății mitocondriilor.

Mitocondriile joacă un rol esențial în reglarea funcțiilor specifice celulelor germinale, în generarea de ATP, energia necesară mecanismelor fiziologice implicate în spermatogeneză, inclusiv mobilitatea, hiperactivarea, capacitatea și reacția acrozomală a spermatozoizilor. Ele sunt, de asemenea, implicate în echilibrul redox, reglarea calciului și în căile apoptotice, care sunt necesare pentru fuziunea și fisiunea gametică, iar dereglările mitocondriale produc disfuncții ale celulelor reproductive. Mitocondriile sunt susceptibile atât la deteriorările, cât și la prevenirea acestora în funcție de influența factorilor interni și externi, dintre care

sunt supra- și subproducția de ROS, celulele germinale imature, formele patologice de gameți și stresul oxidativ. Evaluarea activității mitocondriale este evidentă pentru menținerea funcției mitocondriale prin echilibrarea căilor metabolice și echilibrului fiziologic în producerea de SRO și prin mecanismul de biogeneza a mitocondriilor funcționale. Menținerea unui echilibru între generarea de ATP și producția de SRO este necesară pentru evoluția fiziologică a spermatogenezei. Astfel, înțelegerea mecanismelor implicate în funcția mitocondrială a proceselor fiziologice specifice celulelor germinale și cercetările privind reglementările mitocondriale ale spermatogenezei vor completa lacunele critice de cunoștințe ale spermatogenezei mamiferelor.

Bibliografie

1. *Bergman O., Ben-Shachar D.* Mitochondrial Oxidative Phosphorylation System (OXPHOS) Deficits in Schizophrenia: Possible Interactions with Cellular Processes. Can J Psychiatry. 2016, 61, 457-469.

2. *Brown D., Breton S.* Mitochondria-rich, proton-secreting epithelial cells. J. Exp. Biol. 1996, 199, 2345-2358.

3. *Chakrabarty R.P. & Chandel N.S.* Mitochondria as signaling organelles control mammalian stem cell fate. Cell Stem Cell. 2021, 28, 394-408.

4. *Chan D.C.* Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health. Annual Review of Genetics. 2012, 46, 265-287.

5. *Chen W. et al.* MFN2 plays a distinct role from MFN1 in regulating spermatogonial differentiation. Stem Cell Reports. 2020a, 14, 803-817.

6. *Cheng C. & Sun F.* Molecular Mechanisms in Spermatogenesis. Springer International Publishing, 2021, 2, 329.

7. *Cho Y.M. et al.* Dynamic changes in mitochondrial biogenesis and antioxidant enzymes during the spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006, 348, 1472-1478.

8. *Du Plessis S. et al.* Oxidative phosphorylation versus glycolysis: what fuel do spermatozoa use? Asian J Androl. 2015, 17, 230.

9. *Durairajanayagam D. et al.* Causes and consequences of sperm mitochondrial dysfunction. Andrologia. 2021, 53(1), e13666.

10. *Ferramosca A., Zara V.* Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 2542.

11. *Guo J. et al.* Chromatin and Single-Cell RNA-Seq Profiling Reveal Dynamic Signaling and Metabolic Transitions during Human Spermatogonial Stem Cell Development. Cell Stem Cell. 2017, 21, 533-546.

12. *Hara H et al.* Mitochondrial Quality Control in COPD and IPF. Cells. 2018, 7, 86.

13. *Hermann B.P. et al.* The Mammalian Spermatogenesis Single-Cell Transcriptome, from Spermatogonial Stem Cells to Spermatids. Cell Rep. 2018, 25, 1650-1667.

14. *Hermo L. et al.* Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Micros Res The. 2010, 73(4), 364-408.

15. *Huang M.L. et al.* The Role of the Antioxidant Response in Mitochondrial Dysfunction in Degenerative Diseases: Cross-Talk between Antioxidant Defense, Autophagy, and Apoptosis. Oxid. Med. Cell. Longev. 2019, 6392763.

16. *Lord T., Nixon B.* Metabolic Changes Accompanying Spermatogonial Stem Cell Differentiation. Dev. Cell. 2020, 52, 399-411.

17. *Lv C. et al.* Role of Selective Autophagy in Spermatogenesis and Male Fertility. Cells. 2020, 9, 2523.

18. *Martin-Hidalgo D. et al.* AMPK function in mammalian spermatozoa. IJMS. 2018, 19, 3293.

19. *Meyers S.A.* Cryostorage and Oxidative Stress in Mammalian Spermatozoa. In Studies on Men's Health and Fertility. Totowa, NJ, USA. 2012, 41-56.

20. *Mishra P. & Chan D.C.* Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. Journal of Cell Biology. 2016, 212, 379-387.

21. *Moraes C.R., Meyers S.* The sperm mitochondrion: organelle of many functions. Anim Reprod Sci. 2018, 194, 71-80.

22. *Mukai C., Travis A.* What sperm can teach us about energy production: sperm energy production. Reprod Domest Anim. 2012, 47, 164-169.

23. *Naito M., Itoh M.* Patterns of infiltration of lymphocytes into the testis under normal and pathological conditions in mice. Am. J. Reprod. Immunol. 2008, 59, 55-61.

24. *O'Flaherty C.* Peroxiredoxins: Hidden players in the antioxidant defence of human spermatozoa. Basic. Clin. Androl. 2014, 24, 4.

25. *Panner Selvam M.K. et al.* The effect of oxidative and reductive stress on semen parameters and functions of physiologically normal human spermatozoa. Free Radic Biol Med. 2020, 152, 375-385.

26. *Park Y.J., Pang M.G.* Mitochondrial Functionality inMale Fertility: From Spermatogenesis to Fertilization. Antioxidants. 2021, 10, 98.

27. *Pfanner N. et al.* Mitochondrial proteins: From biogenesis to functional networks. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2019, 20, 267-284.

28. *Pham A.H. et al.* Mouse lines with photo-activatable mitochondria to study mitochondrial dynamics. Genesis. 2012, 50, 833-843.

29. *Piomboni P. et al.* The role of mitochondria in energy production for human sperm motility: mitochondria functionality in human spermatozoa. Int J Androl. 2012, 35, 109-124.

30. *Prince F.P.* Lamellar and tubular associations of the mitochondrial cristae: Unique forms of the cristae present in steroid-producing cells. Mitochondrion. 2002, 1, 381-389.

31. *Ramalho-Santos J. et al.* Mitochondrial functionality in reproduction: From gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells. Hum. Reprod. Update. 2009, 15, 553-572.

32. *Rodriguez-Gil J.E., Bonet S.* Current knowledge on boar sperm metabolism: Comparison with other mammalian species. Theriogenology. 2016, 85, 4-11.

33. *Ruiz-Pesini E. et al.* Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. Am. J. Hum. Genet. 2000, 67, 682-696.

34. *Sohni A. et al.* The Neonatal and Adult Human Testis Defined at the Single-Cell Level. Cell Rep. 2019, 26, 1501-1517.

35. *Storey B.T.* Mammalian sperm metabolism: oxygen and sugar, friend and foe. Int J Dev Biol. 2008, 52, 427-437.

36. *Varuzhanyan G. et al.* Mitochondrial Fission Factor (Mff) Is Required for Organization of the Mitochondrial Sheath in Spermatids. Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj. 2021, 1865, 129845.

37. *Wang X. et al.* Mitochondrial regulation during male germ cell development. Cell. Mol. Life Sci. 2022, 79, 91.

38. *Zhang J. et al.* ROS and ROS-mediated cellular signaling. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2016b, 4350965.

CZU: 616-036.12:616.12-008.331/351
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.11

EVALUAREA STĂRII DE SĂNĂTATE A PACIENȚILOR CU HEPATOPATII CRONICE CU AJUTORUL INDICATORILOR FIZIOLOGICI

Berezovscaia Elena
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, elenaberezovskaia69@gmail.com

Abstract. *Chronic hepatopathies present one of the important medical issues in Moldova having leading place in terms of incidence and severity. The aim: to study physiological indices in patients with chronic hepatopathies. There were examined 59 patients: 34 – with chronic HBV infection (HBV gr.), 25 – with associated metabolic steatosis liver disease (MASLD gr.), 26 apparently healthy people entered the control group (CG). The indices of systolic (APs) and diastolic (APd) arterial pressure, pulse rate (RPs) and Kerdo Vegetative Index (KVI) were evaluated. The APs average values in the MASLD gr. were 131.96 ± 2.42 mm Hg, in the HBV gr.: 129.12 ± 2.37, in CG: 116.92 ± 1.44 mm Hg. RPs in the MASLD gr. was 81.7 ± 1.7, in the HBV gr. – 74.2 ± 1.3 and in CG 74.3 ± 0.9 beats/min. The HBV gr. was found vagotonic by KVI, the CG -normotonic and the MASLD gr. – normotonic with transition to sympathicotonia. The highest average values of the APs, RPs were determined in patients with MASLD; patients with HBV were predominately vagotonic, patients with MASLD had the tendency towards sympathicotonia; APs, RPs and KVI can be used as additional non-invasive diagnostic tools in chronic hepatopathies.*

Key words. *Chronic hepatopaties, blood pressure, pulse rate, Kerdo Vegetative Index.*

Introducere

Hepatopatiile cronice prezintă una dintre cele mai importante probleme ale medicinei moderne. S-a înregistrat o creștere constantă a incidenței patologiei hepatice la nivel mondial în ultima jumătate a secolului, care în ultimele decenii a luat forma pandemiei. Patologia hepatică de peste 25 de ani ocupă unul dintre locurile de frunte în ceea ce privește incidența, severitatea, frecvența cronicizării, handicapul și daunele economice în Republica Moldova. Aproape de 30 ani bolile cronice difuze ale ficatului, se plasează pe locul trei în structura cauzelor de deces în populația Republicii Moldova [4, 11]. Conform datelor OMS, în ultimii ani mortalitatea cauzată de ciroza hepatică în țara noastră este

una dintre cele mai înalte din lume, ocupând primul loc în Europa [10]. Astfel, hepatopatiile cronice reprezintă una dintre cele mai grave și urgente probleme medicale și sociale ale timpului nostru.

În ciuda numărului mare de publicații dedicate patologiei hepatice, cele mai multe dintre ele au ca scop studierea caracteristicilor clinice și a metodelor de diagnostic și tratament. În timp ce parametrii fiziologice ale pacienților cu hepatopatiile cronice sunt extrem de rar obiectul cercetării.

Scopul studiului: Studierea indicatorilor fiziologice la pacienții cu hepatopatii cronice.

Cuvinte cheie: *hepatopatii cronice, presiune arterială, frecvența pulsului, Indicelui Vegetativ Kerdo.*

Materiale și metode

Pentru elucidarea particularităților fiziologice în hepatopatiile cronice au fost examinați: 59 pacienți adulți cu diferite hepatopatii cronice, care au fost împărțiți în 2 grupe în conformitate cu factorul etiologic: lotul HBV – 34 de pacienți cu infecție cronică cu virusul hepatic B, fără semne de hepatită cronica activă; lotul BFSMA – 25 de pacienți cu boala ficatului steatotic asociată disfuncției metabolice; 26 persoane adulte aparent sănătoase au fost examinate ca lotul martor. Distribuția pacienților după criteriul de gen (B/F): în lotul HBV au fost 44,1 / 55,9%; în lotul BFSMA – 64 / 36% și la lotul martor – 26,9 / 73,1%.

Cercetarea a inclus analiza caracteristicilor fiziologice: parametrii presiunii arteriale sistolice (PAs) și diastolice (PAd), frecvența pulsului (FPs), după ce a fost calculat indicele vegetativ Kerdo (IVK).

Datele obținute au fost prezentate în formatul M±m (puncte), unde M este media aritmetică și m este eroarea standard a mediei. IVK a fost determinat de doi parametri: PAd și FPs și a fost calculat prin formula [4]: IVK = (1 – PAd / FPs) × 100%; unde: TPAd este presiunea diastolică (mm Hg), FPs este frecvența pulsului.

Datele au fost analizate utilizând pachetul de „Statistica Descriptivă” al programului de completare „Analiza datelor” din Excel 365. Pentru a determina nivelul de semnificație statistică a diferențelor (p), au fost utilizate testul Student (în Excel – T.TEST) sau, după necesitatea, testul statistic Mann-Whitney nonparametric pentru două eșantioane neperechi.

Rezultate și discuții

PAs la pacienții cu BFSMA (Fig. 1) s-a determinat la valori medii de 131,96 ± 2,42 mm Hg, iar în lotul cu infecție cronică HBV a fost nesemnificativ (p>0,05) mai joasă (129,12 ± 2,37 mm Hg). La persoanele practic sănătoase acest indice a avut valorile cele mai mici (116,92 ± 1,44 mm Hg) comparativ cu ambele loturi de studiu (p <0,001; p <0,001).

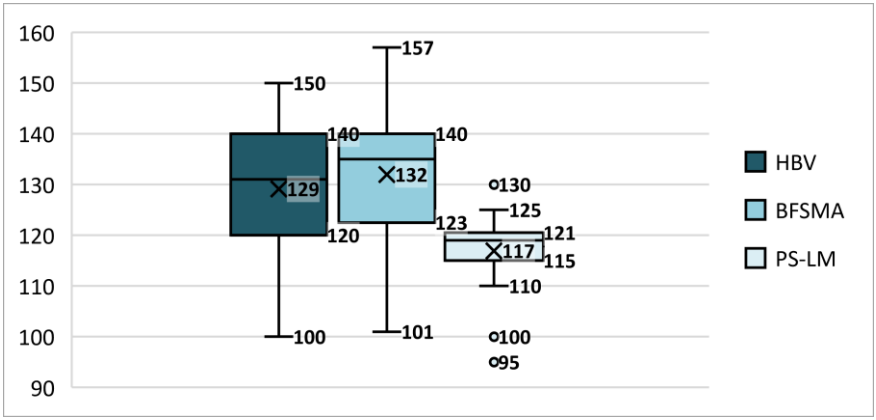


Figura 1. Indicele PAs în grupe de studiu și lotul martor

PAd la pacienții lotului HBV (Fig. 2) s-a determinat la valori medii de 82,66 ± 1,66 mm Hg, iar în lotul BFSMA – 77,28 ± 2,38 mm Hg, însă fără diferențe statistic veridice (p>0,05). Cifrele cele mai mici ale TAd s-au apreciat la persoanele sănătoase din lotul martor (74,23 ± 1,05mm Hg), vs ambele loturi cu hepatopatii (p <0,001; p <0,05).

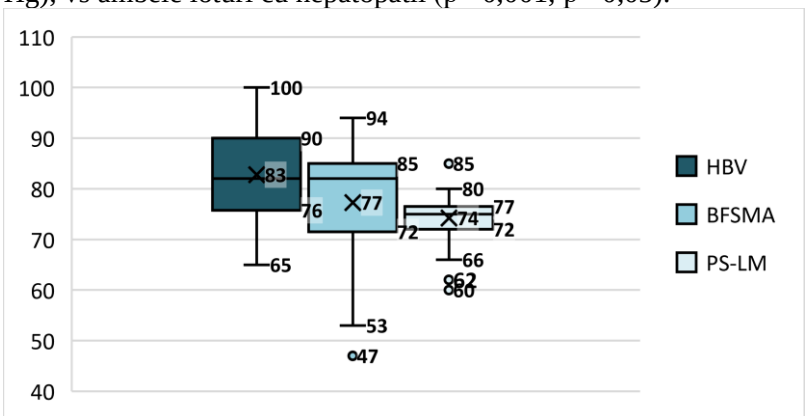


Figura 2. Indicele PAd în grupe de studiu și lotul martor

Presiunea arterială (PA) prezintă un indice primordial în aprecierea modului de adaptare a sistemului circulator la cerințele organismului. PA maximală / sistolică exprimă cheltuielile energetice ale cordului și se află într-un raport direct cu volumul sistolic. PA minimală / diastolică exprimă gradul de rezistență vasculară și starea generală a sistemului vascular [8].

Prin urmare, conform clasificării PA și criteriilor de definiție a gradelor de hipertensiune arterială ce au fost propuse de către G. Mancia cu coautori (2023) datele mediile la pacienții cu BFSMA coincide de categoria înalt normală de PA, la pacienții cu HBV – normală, dar la persoane practic sănătoasă – optimală [6].

Creșterea presiunii arteriale este adesea observată și se încadrează în criteriile de diagnostic pentru sindromul metabolic, care însoțește frecvent boala ficatului gras [3, 9].

Frecvența pulsului (Fig. 3) a fost mai mare în lotul BFSMA (81,7 ± 1,7 bătăi/min), ceea ce este semnificativ mai puțin decât în lotul HBV și vs lotul martor ($p < 0,001$; $p < 0,001$), în care acest indicator a fost de 74,2 ± 1,3 bătăi/min și, respectiv, 74,3 ± 0,9 bătăi/min, între aceste grupuri diferența nu a fost semnificativ statistică.

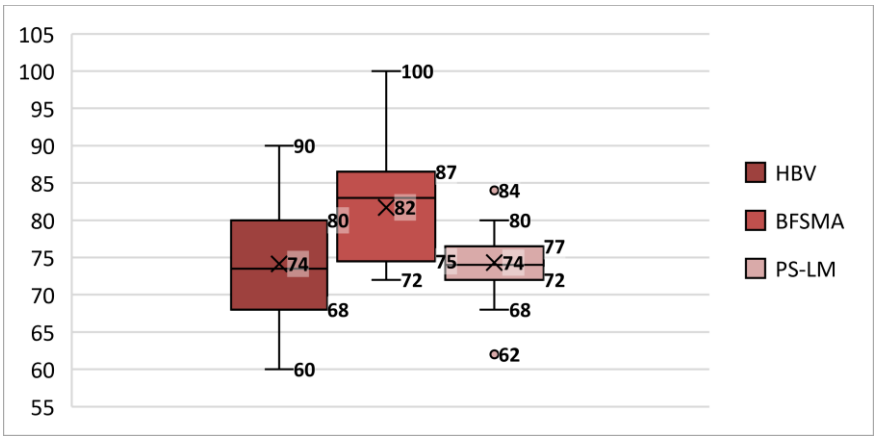


Figura 3. Indicele FPs în grupe de studiu și lotul martor

Palparea pulsului este una dintre cele mai vechi și prețuite metode de examinare folosite în medicină, rămânând și astăzi, în epoca investigațiilor moderne, o metodă simplă, comodă, prin care putem obține informații valoroase, atât asupra activității inimii, cât și a stării circulației.

FPs – depinde de mulți factori: efortul fizic depus, cheltuielile de energie, starea sistemului nervos vegetativ. Pulsul este un indice, ce caracterizează volumul afluxului de sânge în stare de expulzare maximă a sângelui în timpul (sistolei) [4]. După J. M. Mangrum cu coautori (2000) intervalul „normal" al pulsului este de 50 până la 95 de bătăi pe minut [7].

Analizând rezultatele obținute la calcularea indicelui vegetativ Kerdo, trebuie menționat că vagotonia a predominat la subiecții cu infecție HBV (Fig. 4): valorile medii pentru IVK au fost (-11,93 ± 1,87%), probabilitatea de eroare în comparație cu lotul BFSMA și lotul de control este semnificativ mică (p <0,01; p <0,01), normotonia a fost observată la persoanele cu BFSMA și la indivizii practic sănătoși, indicatorii acestora au fost 4,93 ± 2,52 și respectiv 0,05 ± 1,04, totuși ar trebui de remarcat un efect mai mare al simpaticotoniei la pacienții din lotul BFSMA, semnificația diferențelor dintre aceste loturi a fost mai multe de 95% (p<0,05).

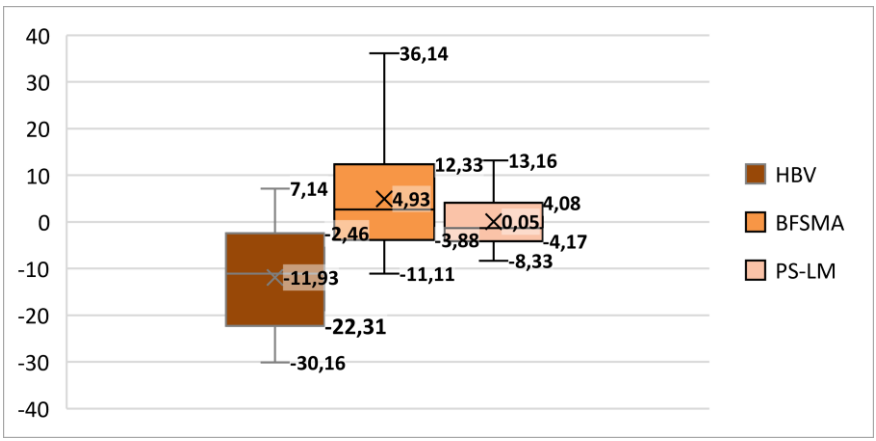


Figura 4. IVK în grupe de studiu și lotul martor

IVK este un indicator integral care face posibilă evaluarea stării funcționale a diferitelor procese ale corpului și oferă o caracteristică indirectă a echilibrului vagosimpatic în organism și pot fi recomandat pentru a evalua echilibrul tonusului sistemului nervos simpatic și parasimpatic. Dacă indicele vegetativ este în intervalul de la -10 % la +10 %, aceasta este norma (persoane normotonice). O valoare pozitivă a indicelui indică predominanța influențelor simpatice, o valoare negativă indică predominarea influențelor parasimpatice [12].

A fost găsit un număr mic de lucrări privind utilizarea indicelui Kerdo la pacienții cu patologie hepatică, s-a observat că simpaticotonia crește odată cu exacerbarea simptomelor de intoxicație [1, 13]. A existat, de asemenea, o normalizare a parametrilor hemodinamici și o tendință de armonizare a compartimentelor simpatic și parasimpatic ale SNC la pacienții cu sindrom metabolic pe fondul reabilitării fizice și al pierderii în greutate [5].

În același timp, există o opinie că în patogeneza degenerării lipidice a hepatocitelor, echilibrul reglării simpatice și parasimpatice este de mare importanță, astfel încât, odată cu scăderea influenței reglării autonome, se observă o creștere a greutății corporale în paralel [2].

Și, de asemenea, predominanța simpaticotoniei la pacienții cu BFSMA poate fi considerată un criteriu de prognostic nefavorabil, deoarece o creștere a influenței sistemului nervos simpatic duce la tulburări hipotonice și hipokinenice ale tractului gastrointestinal, care implică insuficiența aparatului sfincterian cu dezvoltarea diferitelor refluxuri. Astfel, pe de o parte, excitarea nervului simpatic ajută la relaxarea vezicii biliare, pe de altă parte duce la disfuncția sfincterului Oddi, din cauza căreia procesul de formare a degenerării ficatului gras este accelerat [2].

Concluzii

Cele mai înalte valori medii ale parametrilor presiunii arteriale sistolice, frecvența pulsului s-au determinat în lotul de pacienți cu BFSMA.

La pacienții cu infecție virală cronică HBV a predominat vagotonia, iar la pacienții cu BFSMA s-a apreciat tendința către simpaticotonie.

Indicatorii fiziologici, cum ar fi presiunea arterială, frecvența pulsului și indicele vegetativ Kerdo pot fi utilizați ca metode suplimentare neinvazive de diagnostic pentru hepatopatiile cronice.

Mulțumiri

Autorul exprimă profundă recunoștință profesorului dr.hab.șt.med Dumbrava Vlada-Tatiana pentru sprijinul oferit în colectarea materialului pentru publicație.

Bibliografie

1. *Akalaev R. N., Sharipova V. K., Stopnitskiy A. A., Khozhiev K. S.* Assessment of effect of chronic alcohol intoxication on certain parameters of the

autonomic nervous system and cognitive functions. *Messenger Anesthesiol. Resusc.* 2020, Том 17, №. 3, сс. 32–38, doi: https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38.

2. *Ambartsumyan A. R. et al.* Критерии формирования жировой дегенерации печени у лиц различных возрастных групп в отдаленном периоде после миниинвазивной холецистэктомии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* Jul. 2023, Том 31, № 2, сс. 231–242, doi: 10.17816/PAVLOVJ110948.

3. *Ciardullo S., Grassi G., Mancia G., Perseghin G.* Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* Apr. 2022, vol. 34, no. 4, p. 365, doi: 10.1097/MEG.0000000000002299.

4. *Dumbrava V.-T., Lupașco I., Vengher I., Berezovscaia E. Ficatul și hormonii: de la mecanismele esențiale până la manifestările clinice extrahepatice. Monografie*. Chișinău, 2016, 203 p.

5. *Kalmykova Y., Kalmykov S.* The effectiveness of the physical therapy program for patients with metabolic syndrome based on the study of the dynamics of the functional state of the autonomic nervous system and hemodynamic parameters. *Phys. Rehabil. Recreat. Heal. Technol.* 2023, vol. 8, no. 2, pp. 117–127, doi: https://doi.org/10.15391/prrht.2023-8(2).05.

6. *Mancia G. et al.* 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* Dec. 2023, vol. 41, no. 12, pp. 1874–2071, doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.

7. *Mangrum J. M., DiMarco J. P.* The evaluation and management of bradycardia. *N. Engl. J. Med.* Mar. 2000, vol. 342, no. 10, pp. 703–709, doi: 10.1056/NEJM200003093421006.

8. *Meșina V.* Metodele de cercetare și evaluare a stării funcționale a organismului uman în timpul lucrului cu efort fizic. Chișinău. 2013, 23 p.

9. *Polyzos S. A., Kechagias S., Tsochatzis E. A.* Review article: non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: associations and treatment considerations. *Aliment. Pharmacol. Ther.* Oct. 2021, vol. 54, no. 8, pp. 1013–1025, doi: 10.1111/APT.16575.

10. www.worldlifeexpectancy.com (WHO). Liver disease death rate by country. *worldlifeexpectancy.com*, 2023. [Online]. Available: https://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/liver-disease/by-country/. [Accessed: 05-Jul-2024].

11. www.worldlifeexpectancy.com (WHO). Profil de sănătate: Moldova. Surse de date: OMS, CDC, Banca Mondială, ONU. *www.worldlifeexpectancy.com*, 2022. [Online]. Available:

https://www.worldlifeexpectancy.com/ro/country-health-profile/moldova [Accessed: 05-Jul-2024].

12. *Вагин Ю. Е., Деунежева С. М., Хлытина А. А.* Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения. *Физиология человека.* 2021, Том 47, №. 1, сс. 31–42, doi: 10.31857/S0131164620060120.

13. *Филиппова Л. П., Белобородова Э. И., Белобородова Е. В., Алексеева А. С., Шепелева Е. Г.* Качество жизни больных циррозом печени в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы. *Бюллетень сибирской медицины*,.2012. Том 11, №. 4, сс. 152–157.

Articolul este realizat în baza datelor cercetării realizate în cadrul proiectului instituțional cu titlul „Interacțiuni metabolice, nutriționale și psihosociale în boala ficatului steatotic asociată disfuncției metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul bolnavilor” în Laboratorul de gastroenterologie din cadrul Centrului de patologie abdominală și transplant (080401).

CZU: 612.336.3:616.33/34
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.12

CARACTERISTICILE MICROBIOTEI ÎN DIFERITE SEGMENTE ALE TUBULUI DIGESTIV: PARTICULARITĂȚILE DE COLONIZARE ȘI SEMNIFICAȚIA PENTRU SĂNĂTATE

Bogdan Victoria
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova, victoriabogdan@gmail.com

Abstract. *Diverse microbial communities colonize distinct segments of the gastrointestinal tract, influencing human health and pathology. The concentration and composition of the microbiota vary in different parts of the body and digestive tract: 20% in the oral cavity, 15-16% in the oropharynx, 40% in the esophagogastroduodenal region and intestines, 18-20% on the skin, and 2-10% in the urogenital tract. Bacterial colonization is dictated by environmental conditions (aerobic/anaerobic, pH), with most intestinal bacteria being anaerobic, but some segments, such as the cecum, can have high densities of aerobic bacteria. The oxygen concentration along the intestine and in early life determines the bacterial composition, with the first colonizing bacteria being aerobic or facultative anaerobes (Enterobacteria, Enterococci, and Staphylococci). As these consume oxygen, the environment becomes suitable for anaerobic bacteria (Bifidobacterium, Clostridia, Bacteroides). The bacterial community of the digestive tract has coevolved with the human species, establishing mechanisms of beneficial coexistence (commensalism). Proper colonization of the digestive tract immediately after birth is crucial for later health, influenced by the mode of birth, breastfeeding, nutrition, and microbiome modulation by the immune system. This forms the basis for the development of the gastrointestinal tract and immune system and establishes the pattern of the adult microbiome.*

Key words. *Microbiota, gastrointestinal tract, bacterial colonization, microbiome modulation, human health.*

Introducere

Diverse comunități microbiene care colonizează segmente distincte ale tractului gastrointestinal sunt strâns legate de aspecte fiziologice ale sănătății și patologiei omului.

Concentrația și compoziția microbiotei variază în diferite părți ale organismului uman și de-a lungul tubului digestiv. Aproximativ 20% de

microorganisme din microbiota umană se găsesc în cavitatea orală, 15-16% în lorofaringe, 40% în zona esofagogastroduodenală și intestine, 18-20% pe piele și 2-10% în tractul urogenital [39].

Incidența bacteriilor în diferite părți ale organismului uman, precum și în diferite segmente ale tubului digestiv este determinată de condițiile de existență pentru bacterii (aerobe/anaerobe, indicii pH etc.), ceea ce dictează colonizarea acestora de anumite specii de bacterii. De exemplu peste 99% din bacteriile din intestin sunt anaerobe, însă în unele segmente ale tubului digestiv, de exemplu în cecum, bacteriile aerobe pot atinge densități mari [38].

Concentrația de oxigen diferențiat de-a lungul intestinului, precum și în timpul vieții timpurii reprezintă unul din factori determinanți majori ai compoziției bacteriene, deoarece cantitatea relativă de oxigen are un impact asupra capacității de dezvoltare a speciilor aerobe, facultativ anaerobe și obligat anaerobe. Primele bacterii care colonizează intestinul la începutul vieții sunt bacteriile aerobe sau facultativ anaerobe (*Enterobacteria, Enterococci* și *Staphylococci*), datorită nivelului mai ridicat de oxigen prezent. Pe măsură ce aceste bacterii se dezvoltă, ele consumă rapid oxigenul și eliberează metaboliți care determină ca tubul intestinal să aibă un mediu mai potrivit pentru bacteriile anaerobe precum *Bifidobacterium, Clostridia* și *Bacteroides* [13].

Microbiota orală

Microbiota orală reprezintă o parte importantă a microbiotei umane și include câteva sute până la câteva mii de diverse specii, fiind a doua ca mărime și diversitate după microbiota intestinală. Datorită ușurinței de colectare a probelor, a devenit cel mai bine studiat microbiom până în prezent [6].

Au fost identificate aproximativ 700 de specii de procariote în cavitatea bucală. Aceste specii aparțin la 185 de genuri și 12 filumuri, dintre care aproximativ 54% sunt denumite oficial, 14% nu au denumire (dar cultivate) și 32% sunt cunoscute doar ca filotipuri necultivate. Cele 12 filumuri sunt *Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Chlamydiae, Chloroflexi, Spirochaetes*, SR1, *Synergistetes, Saccharibacteria* (TM7) și *Gracilibacteria* (GN02) [23]. Diversitatea microbiomului, în ciuda asemănărilor, este specifică individuală și specifică locului. Limba are numeroase papile cu puține locuri anaerobe și, prin urmare, găzduiește o microfloră diversă care include și anaerobi. Zonele cu diversitate microbiană scăzută sunt

mucoasele bucale și palatine. De menționat, că microbiota cavității bucale are o funcție importantă de a proteja împotriva colonizării bacteriilor extrinseci care ar putea afecta sănătatea sistemică [2]. Cele mai multe studii privind mucrobiota orală, se axează pe microorganismele gingivale și implicarea lor în bolile bucale.

Microbiota esofagiană

Anterior se considera că esofagul este în mare parte absent de bacterii și în acest segment se întâlnesc temporar germeni bacterieni, ce pătrund cu saliva sau cu alimentele. Cu toate acestea, odată cu apariția metodelor independente de cultură, cum ar fi secvențierea genică ARNr 16S, s-a descoperit că esofagul conține un microbiom divers [21]. Astfel, au fost identificate 95 de unități taxonomice operaționale la nivel de specie, aparținând la șase filumuri: *Firmicutes* (70%), *Bacteroidetes* (20%), *Actinobacteria* (4%), *Proteobacteria* (2%), *Fusobacteria* (2%) și TM7 (1%). Cele mai răspândite genuri de bacterii au fost *Streptococcus*, *Prevotella* și *Veillonella*. În timp ce microbiomul esofagian normal avea multe aspecte comune cu microbiomul oral, diferențele-cheie, cum ar fi absența Spirochetelor, au indicat faptul că esofagul are un microbiom unic, care nu este doar produsul colonizării orofaringiene. Studiile ulterioare au confirmat prezența celor șase filumuri de mai sus și predominanța generală a bacteriilor gram-pozitive cu *Streptococcus* ca gen constant foarte abundent [18].

Microbiota gastrică

Ca și în cazul esofagului, cercetările referitor la microbiota caracteristică stomacului, un timp îndelungat nu au fost stopate, în principal, ca urmare a dogmei conform căreia, datorită producției de acid, „stomacul este un organ steril”, inhospitabil pentru bacterii. În plus, refluxul acizilor biliari în stomac, grosimea stratului de mucus și eficacitatea peristaltismului gastric ar fi putut împiedica colonizarea bacteriană a stomacului. Mai mult, nitratul conținut în salivă și alimente este transformat de lactobacilli în nitrit care, odată ce pătrunde în stomac, este transformat în oxid nitric, un puternic agent antimicrobian. Toți acești factori, împreună cu dificultăți tehnice în colectarea mostrelor pentru analiză și lipsa unor teste de diagnostic simple și fiabile au împiedicat studiul provocator al microbiotei gastrice. În 1982, Robin Warren și Barry Marshall au descoperit *Campylobacter pyloridis*, ceea ce a distrus dogma conform căreia stomacul ar fi steril. Bacteria, redenumită

în *Heliobacter pylori* în 1984, colonizează mucoasa gastrică printr-o complexitate de mecanisme bacteriene, care ulterior dăunează mediului. Enzima urează, produsă de *H. pylori*, transformă ureea în amoniac, permițând astfel bacteriei să evite eliminarea gastrică. Amoniacul neutralizează acidul gastric, permițând astfel bacteriei să pătrundă în stratul de mucus, să colonizeze epiteliul și să favorizeze răspunsul inflamator complex care dăunează mucoasei gastrice și duce la gastrită cronică la majoritatea persoanelor infectate sau la ulcerul peptic și malignități gastrice într-o minoritate. De asemenea, în stomac, au fost identificate un număr mare de tulpini bacteriene rezistente la sucul gastric, printre care se numără *Streptococcus, Neisseria* și *Lactobacillus*. Prezența acestor bacterii poate fi din cavitatea orală și refluxul bacteriilor din duoden. Peste 65% din filotipurile identificate în stomac au fost comune cu cele din cavitatea orală. În stomac se pot instala bacilii, apoi cocii gram-pozitivi [19].

În general, stomacul găzduiește doar 10^1 bacterii per gram de conținut (10^3-10^4 UFC/mL). În diverse studii au fost obținute date referitor la grupele de bacterii dominante în stomac. Dominante sunt cinci filumuri detectate în stomac: *Firmicutes, Bacteroidites, Actinobacteria, Fusobacteria* și *Proteobacteria.* La nivel de genuri, stomacul uman sănătos este dominat de *Prevotella, Streptococcus, Veillonella, Rothia* și *Haemophilus* [19]. Conform altor date, bacteriile ce predomină în stomac sunt: *Streptococcus, Staphylococcus, Enterococcus* și *Lactobacillus*. [27]. Compoziția microbiotei gastrice este dinamică și afectată de factori precum dieta, medicamentele și bolile. Astfel de specii de bacterii precum *Veillonella, Lactobacillus* și *Clostridium*, care se găsesc în sucul gastric pot fi doar tranzitorii. *Firmicutes, Bacteroidetes* și Actinobacteriile domină probele de fluid gastric. *Firmicutes* și *Proteobacteria* sunt cele mai abundente filumuri în probele de mucoase gastrice. Bik și colab. au identificat 127 de filotipuri și cinci genuri dominante (*Streptococcus, Prevotella, Rothia, Fusobacterium* și *Veillonella*) [4]. Li și colab. au descris 133 de filotipuri și cinci genuri dominante (*Streptococcus, Prevotella, Neisseriae, Haemophilus* și *Porphyromonas*). În 2013, Engstrand și colab. au determinat 200 de filotipuri și cinci genuri dominante (*Prevotella, Streptococcus, Veillonella, Rothia* și *Pasturellaceae*) [10]. Delgado și colab., analizând probe de suc gastric și de biopsie gastrică au determinat că cele mai abundente genuri au fost *Streptococcus, Propionibacterium* și *Lactobacillus* [5].

Microbiota intestinală

În segmentele intestinului, bacteriile se găsesc în densități și diversității mai mari.

Intestinul subțire este un mediu dur pentru viața microbiană datorită timpului de tranzit scurt, afluxului de enzime digestive și bilă și livrarea intermitentă a substratului alimentar. Respectiv, intestinul subțire adăpostește o comunitate microbiană complexă, dar cu mai puțină diversitate și abundență ($\approx 10^3$-10^7 celule microbiene/gram), decât microbiota colonului ($\approx 10^{12}$ celule/gram) [14]. Conținutul bacterian variază și de-a lungul segmentelor intestinului subțire după cum urmează: în duodenum – 10^3/g; în jejun – 10^4 /g, ileon – 10^7/g [17,34]. Conținutul diferit al populațiilor microbiene în aceste segmente se datorează în mare parte acțiunii factorilor interni, cum ar fi pH-ul scăzut, timpul de tranzit mai rapid, acizii biliari și expunerea la acțiunea peptidelor antimicrobiene. Drept urmare, populațiile bacteriene din această regiune a tractului intestinal au o biomasă mai mică, sunt mai puțin diverse, dar sunt mai dinamice, având în vedere nevoia de a răspunde la schimbarea rapidă a condițiilor luminale. Reprezentanții *Firmicutes* și *Proteobacteria*, care domină intestinul subțire, sunt mai toleranți la acești factori. Bacteroidetele, de asemenea, au toleranță la bilă, dar abundența acestui filum este redusă în intestinul subțire și este crescută în intestinul gros [9].

Intestinul gros. Proporția de bacterii gram-pozitive la cele gram-negative, precum și a bacteriilor anaerobe *versus* celor anaerobe strict facultative, crește de la segmentele proximale spre cele distale ale intestinului subțire și colonului. Aceste modificări sunt considerate secundare, în parte datorită utilizării oxigenului de către comunitățile de bacterii aerobe și facultativ anaerobe din segmentul proximal. Genurile bacteriene întâlnite cel mai frecvent în intestinul subțire sunt: *Lactobacillus, Clostridium, Staphylococcus, Streptococcus* și *Bacteroides*. În duodenum sunt dominanate *Acinetobacter* și *Prevotella*.

Se consideră că bacteriile din intestinul gros reprezintă cca 90% din microbiota colonică totală la om [25]. În intestinul gros cantitatea microorganismelor uneori atinge nivelul de $10^{12\text{-}14}$ UFC/g. În condiții fiziologice normale (sanogene) conținutul bacteriilor în partea cecală și cea iliacă a tubului digestiv variază de la $10^{3\text{-}4}$ UFC /g și 10^{7} UFC/g, iar în colon – 10^{12} bacterii/gram [20]. De regulă, majoritatea microorganismelor intestinale umane sunt strict anaerobe și le prevalează pe cele aerobe de o mie de ori. În general, bacteriile dominante în acest

segment al tubului digestiv aparțin filumurilor *Bacteroidetes, Firmicutes* și *Proteobacteria*. Alte bacterii intestinale cu un procent minor în intestinul sănătos (de obicei sub 1%) aparțin în cea mai mare parte filumurilor *Actinobacteria, Verrumicrobia, Acidobacteria* sau *Fusobacteria* [47]. În părțile proximale ale tubului digestiv se observă, preponderent bacteriile aerobe, gram-pozitive, iar în cele distale – enterobacteriile gram-negative și anaerobe. De exemplu, în rectum domină reprezentanții *Bacteroides* și *Prevotella*. În afară de aceasta, în intestinul gros sunt prezenți și mulți alți reprezentanți ai microorganismelor anaerobe (de tipul protozoarelor nepatogene ș.a.), precum și mai mult de 10 tipuri de virusuri.

Diferența specifică și numerică a bacteriilor diferă nu numai pe orizontală, dar și pe verticală. Bacteriile asociate mucoasei din intestinul subțire distal și din colon sunt dominate de filumurile *Bacteroidetes* și *Firmicutes*, care diferă după conținutul/raportul cantitativ diferit al lor. Bacteriile asociate mucoasei, care au fost izolate din probele de biopsie, sunt cel mai des reprezentate de *Lactobacillus (Firmicutes), Veillonella (Firmicutes)* și *Helicobacter (Proteobacteria)* în intestinul proximal, de Bacili *(Firmicutes), Streptococcaceae (Firmicutes), Actinomycinaeae* și *Corynebacteriaceae* (ambele *Actinobacteria*), care sunt abundente în duoden, jejun sau ileon și de proporții crescute de *Lachnospiraceae (Firmicutes)* și *Bacteroidetes* – în colon [8].

Așadar, fiecare segment al tubului digestiv reprezintă un ecosistem microbian complex cu nișe distincte, care oferă un mediu unic pentru colonizarea și existența microbilor. Mai mult, între microorganisme și mediul din segmentul distinct al tubului digestiv se formează relații simbiotice, bazate pe beneficii reciproce. Populațiile bacteriene comensale nu provoacă daune și mențin controlul asupra speciilor patogene, nepermițându-le să adere la mucoasă. Bacteriile devin patogene numai în cazul, când trec de bariera comensală, adică depășesc efectivul benefic, provocând infecții și boli.

Intestinul gros și colonul este cel mai dens populat „habitat" al microorganismelor, care poate face concurență cu orișice ecosistem de pe pământ: circa 10^{12} de microorganisme pe un gram de conținut intestinal [37]. Se menționează, că flora microbiană normală numai a intestinului gros este implicată în realizarea mai multor funcții: protejează organismul de microbii dăunători; participă la procesul de sintetizare a substanțelor biologic active; inactivează și descompune enzimele (tripsina, amilaza, gelatinaza etc.), care ajung din intestinul subțire și, de asemenea,

fermentează carbohidrații și cauzează putrezirea proteinelor [40]. De exemplu, genul *Bacteroides*, posedând proprietăți de descompunere a carbohidraților, poate contribui la diminuarea riscului dezvoltării obezității organismului sau la micșorarea considerabilă a numărului populației cu tipul hiperstenic al constituției corporale. De facto, potențialul metabolic general al florei microbiene este localizat în intestinul gros, ceea ce determină semnificația ei funcțională pentru organismul gazdă.

Conform raportului dintre cei mai abundenți reprezentanți, microbiomul uman este împărțit în 3 tipuri (enterotipuri): *Bacteroides*, *Prunatella* și *Ruminococcus*. Descoperirea enterotipurilor poate conduce la revoluționarea medicinii moderne. În asemenea caz, cunoscând fenotipul omului, putem presupune veridic care maladii pot să apară în timpul apropiat.

Particularitățile de colonizare a tubului digestiv de către microorganisme și semnificația acestui proces pentru sănătate

Comunitatea de bacterii ale tubului digestiv a coevoluat odată cu specia umană, dezvoltând pe tot acest parcurs mecanisme de coexistență benefică pentru participanții la simbioză (comensalism). Această coevoluție a microorganismelor și organismului gazdă dictează sau mai bine zis orientează la ce etapă a dezvoltării postnatale are loc colonizarea tubului cu anumiți reprezentanți bacterieni.

Colonizarea bacteriană inițială corectă are o importanță majoră ulterioară în dezvoltarea organismului și asigură baza sănătății. Principalii factori care influențează colonizarea sunt: inocularea inițială, ce depinde de modul de naștere, impactul alăptării și a nutriției, și modularea din interior spre exterior a microbiomului de către sistemul imunitar. Din aceste considerente este evident, că colonizarea inițială corectă a tubului digestiv imediat după naștere reprezintă un moment crucial pentru dezvoltarea tractului gastrointestinal și a sistemului imunitar, și formează pattern-ul microbiomului organismului-adult [41].

Colonizarea inițială și speciile pioniere. La naștere sau la scurt timp după naștere, începe colonizarea, iar primii colonizatori se numesc specii pioniere. Tubul digestiv al sugarului la naștere, reprezintă un mediu aerob, care devine treptat anaerob pe o perioadă de câteva zile [12]. Primele bacterii colonizatoare sunt bacterii aerobe facultative, inclusiv *Escherichia* și *Enterococcus*, care stabilesc mediul anaerob prielnic pentru dezvoltarea ulterioară a bacteriilor anaerobe (obligatorii)

dominante în intestin, precum *Firmicutes*, inclusiv *Clostridia, Bacteroidetes* și în special *Bifidobacteria*. Cavitatea bucală este invadată în principal de bacterii aerobe precum *Streptococcus, Lactobacillus, Actinomyces, Neisseria* și *Veillonella*. Bifidobacteriile reprezintă cel mai mare grup de bacterii din microbiomul sugarului, în special, la sugarii hrăniți cu lapte matern, în care se conține bacterii vii, cultivabile [51].

Multe surse bacteriene pentru sugar derivă din microbiota maternă. Prin urmare, colonizarea benefică a sugarului depinde de genetica mamei, de expunerea la mediu și de dieta înainte și în timpul sarcinii, precum și în timpul alăptării.

Modul de naștere și colonizarea microbiană. În timpul nașterii naturale (vaginale), colonizarea intestinului sugarului începe cu inocularea orală de către microbiota vaginală maternă, precum și cu bacterii intestinale materne [16]. Microbiota gastrointestinală a sugarului este dominată de *Actinobacteria (Bifidobacterium, Atobium), Firmicutes (Lactobacillus, Megamonas), Bacteroidetes (Prevotella, Bacteroides, Parabacteroides), Fusobacteria (Sneathia)* și *Proteobacteria (Shigella, Escherichia)*. Majoritatea acestor bacterii produc acizi grași cu lanț scurt (SCFA), care scad pH-ul luminal și inhibă colonizarea agenților patogeni. La copiii născuți natural, flora bacteriană intestinală este mai diversă comparativ cu cei născuți prin cezariană [31]. Odată cu dezvoltarea și creșterea, colonizarea cu succes a tubului digestiv depinde de nutriție și influența factorilor mediului de creștere a copilului [30].

Alăptarea și influența asupra microbiomului. Este bine cunoscut faptul că alăptarea copilului cu lapte matern reduce semnificativ mortalitatea și morbiditatea nou-născuților și copiilor și contribuie la sănătatea mamei [46]. Cu toate acestea, motivele care stau la baza acestei asocieri sunt mai complexe decât teoriile inițiale legate de faptul că laptele matern oferă nutrienți și reduce transferul de agenți patogeni. S-a stabilit, că laptele matern este sursa principală de bacterii, acționând ca „probiotic" și „prebiotic". Bacteriile vii nepatogene din laptele matern au o densitate de 10^5 UFC/ml, ceea ce se încadrează în limitele normale și cu potențial benefic pentru sănătatea nou-născutului [44, 48]. Mai multe analize au detectat în lapte matern uman, bacterii vii, cum ar fi *Firmicutes (Staphylococcus, Streptococcus, Peptostreptococcus, Enterococcus, Clostridia, Lactobacillus), Actinobacteria (Bifidobacterium, Corynebacterium), Bacteroidetes (Bacteroides)* și *Proteobacteria (Escherichia bremonast milaks)*.

Originea bacteriilor din laptele matern poate fi într-adevăr legată de calea enteromamară, un mecanism prin care bacteriile din intestinul mamei se translocă în glanda mamară și, ulterior, în laptele matern [24]. În timpul sarcinii, permeabilitatea crescută a intestinului permite translocarea bacteriilor intestinale în „lamina propria" și peticele Peyer. Bacteriile sunt apoi preluate de celulele mononucleare din sângele periferic și transportate în glanda mamară [15]. Studiile efectuate pe șoareci au arătat că bacteriile pot fi translocate în ganglionii limfatici mezenterici și sân în timpul sarcinii și alăptării. Similar, în studii pe oameni, s-au identificat specii comune de bacterii în probe de fecale materne, sânge periferic și lapte matern, precum și în fecalele sugarilor, ceea ce susține teoria acestei căi enteromamare [32].

Rolul laptelui matern în calitate de prebiotic este foarte important. Oligozaharidele din laptele uman (HMO) sunt prebiotice și a treia cea mai frecventă componentă a laptelui matern după lactoză și lipide [35]. Digestia HMO produce SCFA (cum ar fi acetat, propionat și butirat), care poate fi folosit ca sursă de energie și care scade pH-ul luminal, ceea ce inhibă colonizarea agenților patogeni [45]. În plus, pe lângă lipide și carbohidrați, laptele matern uman conține proteine (imunoglobuline, enzime), precum și hormoni, factori de creștere, nucleotide, leucocite, citokine, lizozime și lactoferină [29].

Copiii alăptați au o microbiotă intestinală dominată în principal de Bifidobacterii și Lactobacili [7], *Bacteroides* (care poate digera HMO) precum și *Staphylococcus*. Copiii hrăniți cu formule de lapte (lapte-praf comercial) au o diversitate bacteriană mai mare și, pe lângă *Bifidobacteriaceae*, sunt detectate *Clostridia*, *Enterococcus* și *Enterobacteriaceae* [36]. De fapt, microbiota intestinală a sugarilor hrăniți cu lapte praf are mai mulți agenți patogeni potențiali [43] fiind dominată de *Firmicutes (Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus, Lactobacillus, Clostridium), Bacteroidetes (Bacteroides), Proteobacteria (Enterobacteria)* și *Actinobacteria (Atopobium)* [33].

Odată cu creșterea copilului, dezvoltarea microbiotei urmează schimbări tipice, cu toate că au fost relevate diferențe individuale semnificative, care depind în mare măsură de mediul în care se află și se dezvoltă copilul. Ce tipuri de microorganisme persistă și în ce cantitate, se bazează pe căile, prin care microorganismele extrag energie și oferă beneficii comensale TGI. Provocarea gazdei, mai bine zis a sistemului imunitar al acesteia, este să accepte aceste bacterii comensale și să se apere împotriva agenților patogeni.

După trei luni de viață tractul intestinal al sugarului este dominat de bacteriile *Actinobacteria (Bifidobacterium), Bacteroidetes (Bacteroides)* și *Proteobacteria (Escherichia)* [42]. Până la sfârșitul primului an de viață, sugarii posedă un profil microbian distinct individual, convergând către microbiota caracteristică unui adult. După 12 luni, TGI al copilului este dominat de *Actinobacteria (Bifidobacterium, Collinsella)* și *Firmicutes (Lactobacillus, Megasphaera, Veillonella)* [22].

Modificările microbiotei intestinale în dependență de vârstă. S-a presupus că mai degrabă întreruperea alăptării, decât introducerea alimentelor solide, conduce la principalele schimbări de compoziție care au ca rezultat un microbiom intestinal „asemănător unui adult". Într-un studiu efectuat pe 98 de sugari, s-a stabilit că înțărcarea timpurie (la vârstă de până la 12 luni), a fost asociată cu o creștere a microflorei intestinale cu *Bacteroides spp., Bilophila spp., Roseburia spp., Clostridium spp.* și *Anaerostipes spp.* Alimentarea doar cu lapte matern, tot la această vârstă, favorizează o compoziție bacteriană mai „imatură", caracterizată prin reprezentanții *Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp., Collinsella spp., Megasphaera spp.* și *Veillonella spp* [3].

Introducerea alimentelor solide la copii crește producția de acizi grași cu lanț scurt, biosinteza vitaminelor și degradarea compușilor xenobiotici. Aceste modificări sunt legate de dezvoltarea funcției digestive și imunitare, influențate de microbi. Tranziția către alimente solide reprezintă ultima etapă a succesiunii microbiomului intestinal, stabilizând comunitatea microbiană pentru restul copilăriei și vieții adulte. Acest proces crește diversitatea microbiomului și îmbogățește speciile *Bacteroides, Clostridium, Ruminococcus, Faecalibacterium, Roseburia și Anaerostipes*, reducând în același timp *Bifidobacterium* și *Enterobacteriaceae* [7].

La vârsta de 2-3 ani, microflora intestinală a copiilor prezintă o diversitate mai mare și diferențe interindividuale mai mici fiind influențată de așa factori de mediu precum: factorii materni, modul nașterii, nutriția neonatală și alți factori ne-structurați temporar, cum ar fi tratamentele cu antibiotice și se seamănă cu microbiota organismului adultului în ceea ce privește diversitatea și complexitatea, cu abundență mare de specii din filumurile *Firmicutes* și *Bacteroidetes* [29].

Astfel, primii 3 ani de viață reprezintă perioada cea mai critică în aspectul influenței dietetice pentru îmbunătățirea creșterii și dezvoltării copilului. Aceasta este perioada în care microbiota intestinală, are un rol

vital extrem de important pentru sănătate și neurodezvoltare, iar toate modificările de destabilizare a acesteia în această perioadă poate ulterior afecta substanțial sănătatea și dezvoltarea organismului gazdei. În mare parte dezvoltarea microbiotei intestinale în aspectul compoziției și funcției se realizează până la vârsta de 3 ani.

Totuși, unele studii realizate pe perioade mai mari de timp (adică pe subiecți cu vârsta mai mare de 3 ani), au stabilit o durata mai mare (lungă), până la maturitate completă a microbiotei, în special, pentru unii reprezentanți ai acesteia. Sunt date care relevă că o diversitate microbiană intestinală la nivel de adult ar putea să nu fie atinsă nici măcar la vârsta de 5 ani. Într-un studiu realizat pe copii cu vârsta cuprinsă între 1-4 ani și adulți s-a constatat că la copii preponderent au fost identificate microorganisme ce aparțin grupelor de bacterii Actinobacteria, Bacili, Clostridium cluster IV (*Ruminococcaceae)* și *Bacteroidetes*. La adulți mai abundenți au fost membrii grupului Clostridium XIVa (*Butyrivibrio crossotus* și bacteriile înrudite). Aceste date arată că unii membri ai microbiotei intestinale pot fi deja stabiliți la copiii mici, în timp ce alții continuă să evolueze. În acest studiu, copiii mai mari (cu vârsta de 3-4 ani) aveau încă o diversitate microbiană mai mică, cu o abundență relativă mai mare de *Bifidobacterium*, decât adulții [26].

Într-un studiu recent, Hollister et al. (2015) a cercetat microbiomul intestinal de la copiii mai mari (7-12 ani), la care, spre deosebire de adulți, mai abundente au fost *Bifidobacterium* și *Faecalibacterium spp.*, iar la adulți dominante au fost *Bacteroides* (adică, *Bacteroides vulgatus* și *Bacteroides xylanisolvens*). Aceste constatări contrastează cu alte studii, care au stabilit că microbiota intestinală a copiilor de această vârstă (vârstă școlară) s-a dovedit a fi îmbogățită în microorganisme ce aparțin taxonilor Bacteroidetes și Actinobacteria (Bifidobacterium) și are o compoziție funcțională similară cu cea a adulților sănătoși [11]. În general, aceste studii indică faptul că microbiota intestinală a copiilor sănătoși continuă să prezinte diferențe funcționale și taxonomice în comparație cu cea a adulților, sugerând că microbiomul intestinal se poate dezvolta mai lent decât se credea anterior.

Astfel, a fost dovedit că în anii copilăriei crește diversitatea la fel ca și stabilitatea microbiotei intestinale. Până la adolescență, microbiomul intestinal nu seamănă încă cu cel al unui adult, dar denotă o schimbare către o scădere generală a numărului de aerobi și anaerobi facultativi, precum și creșteri concomitente ale speciilor anaerobi.

La copii și adulți, factorii de mediu și cei fiziologici sunt principalii declanșatori ce induc schimbări ale compoziției și funcționalității microflorei intestinale. În acest aspect, mediul și stilul de viață, membrii familiei și rudele apropiate (frații) au fost, de asemenea, descriși ca factori ambientali care influențează colonizarea intestinală de către microorganisme. Locația geografică are, de asemenea, un impact asupra microbiotei, deoarece diferențele de microbiotă sunt legate de tiparele alimentare și stilul de viață dintr-o anumită zonă (oraș, sat, țară, religie etc.). Mai mult, s-a stabilit că modelele comune de dezvoltare a microbiomului intestinal au fost identificate în primul an de viață la toate populațiile, iar bifidobacteriile au fost grupul cel mai răspândit, dominând microbiota sugarului din toate cele trei grupuri în această perioadă.

S-a demonstrat, că statutul fiziologic al organismului gazdă de asemenea influențează microbiota intestinală. În special s-a dovedit că obezitatea este asociată cu o microfloră intestinală alterată și induce modificări în compoziția acesteia, în particular, influențează negativ efectivul numeric al *Bacteroidetes,* care unul dintre cele mai abundente filumuri din intestin [47].

În acest aspect prezintă interes studiul microbiotei intestinale a populației în vârstă. Mai multe studii (de exemplu, ELDERMET în Irlanda și CENIT în Spania) au avut ca scop determinarea specificului modificărilor microbiotei intestinale odată cu îmbătrânirea. S-a stabilit că microbiota persoanelor în vârstă (peste 65 de ani) prezintă variații interindividuale mai mari decât cea a adulților. De asemenea, s-a constatat că microbiota centenarilor este mai puțin diversă decât cea a adulților și persoanelor mai tinere. La persoanele bătrâne s-a semnalat o creștere a anaerobilor facultativi, cum ar fi *Proteobacteria* și Bacilli, și o scădere a bacteriilor specifice, cum ar fi bacteriile *Faecalibacterium prauznitzii* și *Clostridium cluster XIVa*. De asemenea, s-a determinat că microbiota centenarilor arată un nivel scăzut de *Bacteroides*, *Bifidobacterium* și *Enterobacteriaceae*, în timp ce pentru *Clostridium spp*. nivelurile au fost crescute în comparație cu persoanele mai tinere. Relevanța acestor modificări observate în timpul îmbătrânirii nu este încă pe deplin înțeleasă și sunt necesare pe viitor alte studii (în special studii de intervenție alimentară) pentru a investiga dacă modificarea tiparului alimentar al persoanelor în vârstă poate influența microbiota intestinală într-un mod care este benefic pentru sănătatea lor generală [28].

În general, microbiota intestinală a unui individ poate fi privită ca un continuum, care la un capăt este predominat de membrii din filumul

Bacteroidetes, iar la celălalt capăt – de *Firmicutes*. În plus, atunci când microbiota intestinală a unui individ a atins punctul său stabil, aceasta este constantă pentru o perioadă semnificativă de timp. Semnificația acestei stabilități a microflorei intestinale poate fi dedusă din faptul că microorganismele pe parcursul creșterii și dezvoltării organismului gazdă ocupă o nișă (sau organismul oferă această nișă). Această nișă reprezintă garantul că funcțiile importante ale microbiomului sunt întotdeauna prezente. Mai mult, această stabilitate poate fi benefică și pentru sistemul imunitar înnăscut, întrucât va percepe aceeași microbiotă ca parte indispensabilă a organismului său.

Astfel, putem presupune că pe parcursul dezvoltării postnatale a organismului (creșterii și dezvoltării), la anumite etape, predomină anumiți reprezentanți ai microbiotei intestinale, care au cele mai mari beneficii pentru organism la acel moment.

Concluzii

1. Comunitățile microbiene din tractul gastrointestinal joacă un rol major în sănătatea și patologia umană, influențând diverse segmente ale acestuia prin concentrația și compoziția specifică de bacterii.

2. Incidența bacteriilor în diferite segmente ale tubului digestiv este determinată de condițiile de existență pentru bacterii (aerobe/anaerobe, indicii pH etc.), ceea ce dictează colonizarea acestora de anumite specii de bacterii, iar concentrația de oxigen de-a lungul intestinului, precum și în timpul vieții timpurii reprezintă unul din factori determinanți majori ai compoziției bacteriene.

3. Colonizarea corectă a tractului digestiv imediat după naștere este esențială pentru sănătatea pe termen lung, influențând dezvoltarea tractului gastrointestinal și a sistemului imunitar și stabilind baza microbiomului adult. Factori precum modul de naștere, alăptarea, nutriția și modularea microbiomului de către sistemul imunitar sunt determinanți cheie în acest proces.

4. Succesiunea microorganismelor în microbiomul intestinal reflectă un proces ecologic complex similar cu succesiunile din ecosistemele terestre, unde fiecare etapă a dezvoltării influențează formarea și stabilizarea microbiotei, de la stabilirea speciilor-pionier la tranziția către o compoziție microbiană matură și stabilă, cu implicații semnificative pentru sănătatea și funcția imunitară a gazdei.

Bibliografie

1. *Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D. et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. In: Nature. 2011, nr. 473(7346), pp. 174-80. doi: 10.1038/nature09944.

2. *Arweiler N.B. et al.* The Oral Microbiome. In: *Journal of Clinical Periodontology*. 2016, 43(1), 12-17.

3. *Azad M. B., Konya T., Maughan H. et al.* Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. In: *Canadian Medical Association Journal*. 2013, 185(5), pp. 385-394.

4. *Bik E.M. et al.* Molecular Analysis of the Bacterial Microbiota in the Human Stomach. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006, 103(3), 747-752.

5. *Delgado S. et al.* Microbiota of the Gastric Mucosa and Its Role in Gastric Diseases. In: *World Journal of Gastroenterology* 2013, 19(30), 4967-4978.

6. *Deo P.N, Deshmukh R.* Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. In: *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019, 23(1), pp. 122-128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP. 304. 18.

7. *Derrien M., Alvarez A.S., De Vos W.M.* The Gut Microbiota in the First Decade of Life. In: Trends Microbiol. 2019, nr. 27(12), pp. 997-1010. doi: 10.1016/j.tim.2019.08.001.

8. *Dieterich W., Schink M., Zopf Y.* Microbiota in the Gastrointestinal Tract. In: *Med Sci (Basel).* 2018, 6(4), p.116. doi: 10.3390/medsci6040116.

9. *Donaldson G.P. et al.* The Gut Microbiota and Host Health: A New Theory of Metabolic Disease. In: *Current Opinion in Microbiology*, 2015, 25, pp. 91-98.

10. *Engstrand L. et al.* The Gastric Microbiota: Composition, Function, and Role in Gastric Diseases. In: *Current Opinion in Gastroenterology*, 2013, 29(6), pp. 602-608.

11. *Hollister E.B., Riehle K., Vandenplas Y.* Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. In: Microbiome. 2015, nr. 3, p. 36. doi: 10.1186/s40168-015-0101-x.

12. *Johnson C.L., Versalovic J.* The human microbiome and its potential importance to pediatrics. In. *Pediatrics.* 2012, 129(5), pp. 950-960. doi: 10.1542/peds.2011-2736.

13. *Kaiko G.E., Stappenbeck T.S.* Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. In: *Trends Immunol.* 2014, 35(11), pp. 538-548. doi: 10.1016/j.it.2014.08.002.

14. *Kastl A.J. Jr., Terry N.A., Wu G.D., Albenberg L.G.* The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. In: *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2020, 9(1), 33-45. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.07.006.

15. *Kordy K., Gaufin T., Mwangi M., Li F., Cerini C., Lee D.J. et al.* Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of Bifidobacterium breve. In: *PLoS One*. 2020, 15(1), p. e0219633.

16. *Makino H., Kushiro A., Ishikawa E. et al.* Transmission of intestinal Bifidobacterium longum subsp. longum from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. In: *Appl Environ Microbiol*. 2011, 77(19), pp. 6788-6793.

17. *Martinez-Guryn K. et al.* The microbiota of the small intestine: composition and functional contributions. In: *Journal of Digestive Diseases*. 2018, 19(2), pp. 97-104.

18. *May M. et al.* Diverse Bacterial Communities in the Esophagus: Understanding Their Role in Esophageal Diseases. In: *Gastroenterology*. 2018, 154(3), pp. 568-575.

19. *Nardone G. et al.* Helicobacter pylori and the gastric microbiota: a new perspective on gastric health. In: *Gastroenterology Clinics of North America*. 2015, 44(1), pp. 51-63.

20. *Park H. et al.* Role of the Gut Microbiota in Health and Chronic GI Disease. Probiotics Prebiotics Anim. Heal. Food Saf. Cham: Springer International Publishing, 2018. pp. 35-62.

21. *Pei Z., Bini E.J., Yang L., Zhou M, Francois F., Blaser M.J.* Bacterial biota in the human distal esophagus. In: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004, 101(12), pp. 4250-4255.

22. *Penders J., Thijs C., Vink C.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. In: *Pediatrics.* 2006, 118(2), pp. 511-521.

23. *Perera M. et al.* Oral microbiota diversity and its impact on systemic health. In: *Journal of Oral Microbiology*. 2016, 8(1), pp. 30129.

24. *Perez PF, Dore J, Leclerc M. et al.* Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? In: *Pediatrics.* 2007, 119, pp. e724-e732.

25. *Pushpanathan P. et al.* The Human Gut Microbiome: Current Insights and Future Directions. In: *Microorganisms*. 2019, 7(8), p. 259.

26. *Ringel-Kulka T., Cheng J., Ringel Y. et al.* Intestinal microbiota in healthy U.S. young children and adults--a high throughput microarray analysis. In: *PLoS One.* 2013, nr. 8(5), p. e64315. doi: 10.1371/journal.pone.0064315.

27. *Rodriguez A.D., Ryan P.M., Toro Monjaraz E.M. et al.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. In: *Front. Pediatrics*. 2019, 7, p. 363.

28. *Rodríguez J.M., Murphy K., Stanton C. et al.* The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. In: *Microb Ecol Health Dis.* 2015, 26, p. 26050. doi: 10.3402/mehd. v26.26050.

29. *Sainsus N., Velciu A., Timoșco M., Proca (Bogdan) V.* Componența bacteriocenozei intestinale la copii în perioada timpurie postnatală. In: Analele

Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2009, nr. 2(10), pp. 39-44. ISSN 1857-1719.

30. *Selma-Royo M., Calatayud Arroyo M., García-Mantrana I. et al.* Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. In: *Microbiome*. 2020, 8, p. 167. https://doi.org/10.1186/s40168-020-00940-8

31. *Senn V., Bassler D., Choudhury R.* Microbial colonization from the fetus to early childhood – A comprehensive review. In: *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020, 10, p. 573735. doi: 10.3389/fcimb.2020.573735.

32. *Singh P., Al Mohannadi N., Murugesan S. et al.* Unveiling the dynamics of the breast milk microbiome: impact of lactation stage and gestational age. In: *J Transl Med.* 2023, 21, p. 784. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04656-9

33. *Stewart C.J. et al.* Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. In: *Nature*. 2018, 562 (7728), pp. 583-588.

34. *Thadepalli H., Lou M.A., Bach V.T., Matsui T.K., Mandal A.K.* Microflora of the human small intestine. In: *Am J Surg*. 1979, 138, pp. 845-850.

35. *Thongaram T. et al.* Human milk oligosaccharide consumption by probiotic lactobacilli and bifidobacteria. In: *Journal of Dairy Science*. 2017, 100(1), pp. 772-782.

36. *Timmerman H.M. et al.* Association between milk feeding patterns and fecal microbiota composition of infants at 1 month of age. In: *The Journal of Pediatrics*. 2017, 180, pp. 54-61.

37. *Timoșco M.* Dismicrobismul intestinal și disfuncțiile diareice – componente ale stării sănătății organismului. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2019, nr. 4(82), pp. 367-370. ISSN 1729-8687.

38. *Timoșco M., Bogdan V., Velciu A.* Utilitatea unor genuri de bacterii intestinale și semnificația lor în sănătătea organismului. In: Studia Universitatis Moldaviae. Seria Științe Reale și ale Naturii. 2016, nr. 6(96), pp. 52-57. ISSN 1814-3237.

39. *Timoșco M., Velciu A., Bogdan V.* Starea bacteriocenozei intestinale ca factor de semnalizare a dereglarilor în sănătate. In: Buletin de Perinatologie. 2015, nr. 3(67), pp. 54-58. ISSN 1810-5289.

40. *Van Den Bogert B. et al.* Immunomodulatory properties of streptococcus and veillonella isolates from the human small intestine microbiota. In: *PLoS One*. 2014. V. 9, № 12. pp. 114-277.

41. *Velciu A., Timoșco M., Ciochină V.* Reconstituirea bacteriocenozei intestinale la copii. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. 2013, nr. 3(321), pp. 13-18. ISSN 1857-064X.

42. *Velciu A., Timoșco M., Sainsus N., Bogdan V.* Bacteriocenoza intestinală a copiilor cu divers mod de constituire. In: Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2008, nr. 2(9), pp. 61-64. ISSN 1857-1719.

43. *Velciu A., Timoshko M.* The comparison of separate genera of intestinal bacterias of children in dependence of health status. In: Microbial Biotechnology, 12-13 octombrie 2016, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, 2016, Ediția 3, p. 111.

44. *Weaver L.T., Ewing G., Taylor M.J., Wiggins R.* Bacterial flora of human colostrum. In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019, 9(3), pp. 314-321.

45. *Yu Z.T. et al.* Human milk oligosaccharides: their properties, biosynthesis, and potential benefits. In: *Nutrition Reviews.* 2013, 71(7), pp. 466-481.

46. *Zhao L., Liu Q., Cao J. et al.* Lactation improves maternal health by reducing the risk of metabolic syndrome. In: *Molecular Nutrition & Food Research.* 2020.

47. *Ziemer C.J. et al.* Gut microbiota and its role in human health and disease. In: *Journal of Microbiological Methods*. 2014, 107, pp. 17-25.

48. *Фурдуй Т., Чокинэ В., Фурдуй В., Врабие В., Бодруг А., Полякова Л., Георгиу З., Житарь Ю.* Пребиотики, пробиотики и эубиотики– важнейшие компоненты саногенных рационов питания человека. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. 2014, nr. 3(324), pp. 32-38. ISSN 1857-064X.

CZU: 636.084:633.15
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.13

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗЕРНА КУКУРУЗЫ В КОРМЛЕНИИ ТЕЛЯТ

Богданович Ирина
РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству», г. Жодино, Республика Беларусь, labkrs@mail.ru

Abstract. *The results obtained during the production inspection to establish the dependence of productivity and physiological condition of calves on feeding grain in whole and crushed form confirmed the previously made conclusions about the possibility of effective inclusion of grain in the composition of compound feeds in a ratio of 70:30%.*

It was found that the cultivation of animals in the dairy period on compound feeds with the introduction of whole and crushed corn grains in the amount of 30% by weight, allows in the post-dairy period to obtain average daily increases at the level of 888 and 871 g or 5.5 and 3.5% higher than control, while reducing the cost of growth by 4.8 and 2.7 percent.

Key words. *Young cattle, crushed grain, rations, productivity, efficiency*

Введение

При выращивании молодняка основная задача заключается в том, чтобы получить здоровых телят с хорошо развитым сложным желудком. Интенсивный рост и развитие молодняка являются важнейшим условием высокоинтенсивного молочного скотоводства. Технология выращивания телят связана с особенностями развития желудочно-кишечного тракта. Первые шесть месяцев жизни телят отличаются наибольшей интенсивностью их роста. Вместе с тем, это период становления рубцового пищеварения [1, 7, 11]. Поэтому именно в этом возрасте требования к полноценности кормления особенно высокие. Телята должны быть обеспечены необходимым количеством энергии, полноценного белка, минеральных веществ, витаминов [5, 6, 14].

В связи с этим, система выращивания телят должна строго соответствовать биологическим особенностям изменения параметров интерьера и экстерьера животного. Соблюдение этих требований создаст предпосылки для формирования нужного типа

телосложения животного и направления их продуктивности [3, 10, 15].

Поэтому во всех схемах выращивания телят в первые 6 месяцев предусмотрено раннее приучение к поеданию растительных кормов (зерновых и грубых), что ускоряет у них морфологическую и функциональную зрелость преджелудков, а в последующем и потребление ими и лучшее переваривание большого количества объемистых кормов. Следовательно, этот период в жизни телят является наиболее эффективным для вмешательства человека в направленное их выращивание, то есть формирование у них желательного типа пищеварения и обмена веществ, что обязательно проявляется в желаемом типе их телосложения [2, 8, 12].

Определяя тип кормления телят, надо стремиться не к увеличению объема рубца, а стимулировать развитие в нем папил, от которых зависит уровень всасывания продуктов ферментации и продуктивность животных [4, 9, 13].

Цель работы – установление зависимости развития пищеварительной системы телят послемолочного периода от количества и вида скармливаемого цельного и дроблёного зерна в молочный период.

Материалы и методы

Для подтверждения результатов научно-хозяйственных опытов по установлению зависимости развития пищеварительной системы телят от количества скармливаемого цельного и дробленого зерна в молочный период на продуктивность молодняка в послемолочный период проведена производственная проверка на молодняке крупного рогатого скота в возрасте 116-180 дней с начальной живой массой 120,2-125,1 кг.

Согласно схеме опыта, молодняк контрольной и опытных групп с основным рационом получал базовый комбикорм КР-3, принятый в хозяйстве (таблица 1).

Различия в кормлении подопытного молодняка заключались в том, что в молочный период телятам контрольной группы скармливали комбикорм КР-1, КР-2, а аналогам опытных групп – комбикорм КР-1, КР-2 с включением зерна кукурузы (II группа – цельное, III – дробленое) в соотношении 70:30%.

Таблица 1. Схема исследований

Группа	Количество животных, голов	Живая масса на начало опыта, кг.	Продолжительность опыта, дней	Особенности кормления
I контрольная	120,2	50	65	Основной рацион (ОР) – силосно-сенажная смесь, комбикорм КР-3
II опытная	125,1	50	65	Основной рацион (ОР) – силосно-сенажная смесь, комбикорм КР-3
III опытная	122,8	50	65	Основной рацион (ОР) – силосно-сенажная смесь, комбикорм КР-3

В ходе исследований изучены следующие показатели: химический состав, питательность и поедаемость кормов, морфо-биохимический состав крови, переваримость и использование питательных веществ рационов, показатели рубцового пищеварения, интенсивность роста животных, экономическую эффективность выращивания телят.

Результаты и обсуждение

В кормлении животных производственной проверки использовали корма, имеющиеся в хозяйстве. В период проведения опыта молодняк всех групп потреблял практически одинаковое количество кормов. Незначительные различия отмечены в потреблении грубого корма. Концентрированный корм поедали животные без остатка.

В структуре рациона сочные корма занимали 58,5-58,9%, концентрированные – 41,1-41,6%. Отмечена несущественная разница в потреблении травяных кормов между группами.

На основании полученных результатов проведенных контрольных кормлений животных, определена питательность рационов – 4,11-4,14 корм. ед., а концентрация в сухом веществе на уровне 1-1,1%. Концентрация обменной энергии в сухом веществе находилось на уровне 10,7-10,8 МДж. В расчете на 1 кормовую единицу во всех группах приходилось 77,0-77,1 г переваримого протеина.

Потребление сырого жира на СВ находилось на уровне 3,03% в контроле, 3,03 и 3,04 % – во II и III опытных. Содержание сырой клетчатки в 1 кг СВ рациона телят контрольной группы составило 19,47%, в опытных – 19,23 и 19,55%. Содержание сахара в сухом веществе в контрольной группе составило 5,59%, в опытных – 5,58 и 5,62%.

По составу крови можно объективно оценить жизненные процессы и все изменения, протекающие в организме, охарактеризовать условия кормления. Все исследуемые показатели крови находились в пределах физиологической нормы (таблица 2).

Таблица 2. Морфо-биохимический состав крови телят

Показатель	Группа		
	I	II	III
Эритроциты, 10^{12}/л	5,21±0,33	5,52±0,07	5,3±0,14
Гемоглобин, г/л	100,67±3,48	109,33±0,88	104,0±3,05
Лейкоциты, 10^{9}/л	10,9±0,78	9,57±0,45	9,43±0,48
Общий белок, г/л	70,6±0,71	76,43±0,49	74,87±0,76
Глюкоза, ммоль/л	3,7±0,14	4,22±0,16	3,84±0,08
Мочевина, ммоль/л	4,17±0,238	3,76±0,267	4,04±0,287
Кальций, ммоль/л	2,35±0,139	2,61±0,257	2,45±0,084
Фосфор, ммоль/л	1,98±0,082	2,1±0,187	2,05±0,154

На основании результатов исследований крови животных контрольной и опытных групп не отмечено существенной разницы между показателями (в пределах физиологических норм с незначительными колебаниями), что позволяет судить о безвредном действии зерна на организм животных.

При скармливании цельного и дробленого зерна кукурузы телятам в молочный период выращивания содержание общего белка в сыворотке крови у животных II и III опытных групп отмечен его рост на 8,2 и 6,0%, по отношению к контрольному значению, отмечалась тенденция к повышению содержания гемоглобина, эритроцитов при снижении концентрации мочевины по отношению данных показателей крови молодняка контрольной группы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что значения некоторых показателей повысились с включением цельного и дробленого зерна 30% по массе в составе комбикорма.

На основании динамики роста животных установлено, что скармливание в молочный период комбикормов с включением

цельного и дробленого зерна кукурузы в количестве 30% по массе, позволило увеличить показатель живой массы опытного молодняка по отношению к контрольным аналогам в послемолочный период (таблица 3).

Таблица 3. Динамика живой массы и среднесуточный прирост

Показатель	Группа		
	I	II	III
Живая масса, кг: в начале опыта	120,2±0,76	125,1±1,42	122,8±1,05
в конце опыта	174,9±1,39	182,8±1,69	179,4±0,70
Валовой прирост, кг	54,7±1,45	57,7±1,95	56,6±1,14
Среднесуточный прирост за опыт, г	842±22,24	888±30,08	871±17,54
% к контролю	100	105,5	103,5

Использование в рационе телят молочного периода выращивания цельного и дробленого зерна кукурузы в составе комбикормов позволило получить среднесуточный прирост живой массы телят на уровне 842-888 г. Наибольшей энергией роста обладали телята, потреблявшие в молочный период цельное зерно кукурузы в количестве 30% от массы комбикорма (II группа) – 888 г, что выше на 5,5% по отношению к контрольной группе. Включение в молочный период выращивания дробленого зерна кукурузы в состав комбикорма для телят III опытной группы, способствовало увеличению среднесуточного прироста на 3,5%.

Экономическая эффективность выращивания молодняка в послемолочный период, с использованием цельного и дробленого зерна кукурузы в комбикормах для телят молочного периода, характеризует практическую значимость полученных результатов и позволяет определить целесообразность дальнейшего использования цельного и дробленого зерна в рационах молодняка.

На основе результатов контрольных кормлений, взвешивании подопытных животных (таблица 4) производственной проверки, определена экономическая эффективность.

Таблица 4. Экономическая эффективность выращивания телят в послемолочный период

Показатель	Группа		
	I	II	III
Затраты кормов за период опыта, корм. ед.	267,2	269,1	268,5
Стоимость суточного рациона, руб./гол.	1,523	1,534	1,532
Прирост живой массы за период опыта, кг	54,7	57,7	56,6
Стоимость кормов за период опыта, руб./гол.	98,8	99,5	99,5
Затраты кормов на 1кг прироста, корм. ед.	4,88	4,66	4,74
Стоимость 1 корм. ед., руб.	0,37	0,37	0,37
Стоимость кормов на 1 кг прироста, руб.	1,81	1,72	1,76
Себестоимость 1 кг прироста, руб.	2,91	2,77	2,83

На основании результатов производственной проверки по установлению влияния скармливания цельного и дробленого зерна телятам молочного периода на переваримость и использование питательных веществ рационов молодняка в послемолочный период, установлено, что скармливание молодняку крупного рогатого скота в возрасте 10-65 и 66-115 дней комбикормов с вводом 30% цельного и дробленого зерна кукурузы по массе, позволило получить эффективность их применения, выразившуюся в снижении стоимости кормов на 1 кг прироста на 5,0 и 2,8%, при увеличении прироста на 5,5 и 3,5%, что привело к снижению себестоимости прироста на 4,8 и 2,7%.

Выводы

Установлено, что выращивание животных в молочный период на комбикормах с вводом цельного и дробленого зерна кукурузы в количестве 30% по массе, позволяет в послемолочный период получить среднесуточные приросты на уровне 888 и 871 г или на 5,5 и 3,5% выше контроля, при снижении себестоимости прироста на 4,8 и 2,7 процента.

Библиография

1. *Радчиков В.Ф., Кот А.Н., Шевцов А.Н.* Использование новых БВМД на основе местного сырья в рационах бычков. Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. 2004. Т. 40. № 2. С. 205.

2. *Радчиков В.Ф., Шинкарева Л.С., Гурин В.К., Ганущенко О.Ф., Ярошевич С.А.* Комбикорм КР-3 экструдированным обогатителем в рационах бычков на откорме. Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. 2014. № 17-1. С. 114-123.

3. 114 Новые ферментные препараты в кормлении молодняка крупного рогатого скота. Жодино, 2003.

4. *Шейко И.П., Радчиков В.Ф., Саханчук А.И., Линкевич С.А., Кот Е.Г., Воронин С.П., Воронин Д.С., Фесина В.В.* Организация полноценного кормления сельскохозяйственных животных с использованием органических микроэлементов. Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя аграрных навук. 2014. № 3. С. 80-86.

5. *Люндышев В.А., Радчиков В.Ф., Гурин В.К.* Поваренная соль с микродобавками в рационах бычков. Агропанорама. 2012. № 6 (94). С. 13-15.

6. *Люндышев В.А., Радчиков В.Ф., Гурин В.К.* Продуктивное использование энергии рационов бычками при включении в состав комбикормов органического микроэлементного комплекса. В сборнике: Инновационное развитие АПК: проблемы и перспективы. Сборник материалов международной научно-практической конференции. 2015. С. 123-130.

7. *Богданович Д.М., Радчиков В.Ф., Будевич А.И., Петрушко Е.В., Кот А.Н., Приловская Е.И.* Рекомендации по использованию молока коз-продуцентов рекомбинантного лактоферрина в рационах телят молочного периода. Национальная академия наук Беларуси, Министерство сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь, РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству». Жодино, 2021.

8. *Барановичи Д.М.* Совершенствование системы полноценного кормления молодняка крупного рогатого скота. 2003.

9. *Радчиков В.Ф., Радько М.Е., Приловская Е.И., Горлов И.Ф., Сложенкина М.И.* Сравнительная эффективность использования в кормлении телят цельного молока и его заменителя. Аграрно-пищевые инновации. 2020. № 2 (10). С. 50-61.

10. *Кот А.Н., Радчиков В.Ф., Цай В.П., Бесараб Г.В., Ярошевич С.А., Возмитель Л.А., Ганущенко О.Ф., Сучкова И.В., В.Н.* Куртина Сушеная барда в рационах бычков. В сборнике: Современные технологии сельскохозяйственного производства. Сборник научных статей по

материалам XXI Международной научно-практической конференции. Ответственный за выпуск В. В. Пешко. 2018. С. 161-163.

11. *Попков Н.А., Петрушко И.С., Сидунов С.В., Лобан Р.В., Леткевич В.И., Радчиков В.Ф., Козырь А.А., Зубко И.Г., Мысливец М.М., Янель И.П., Чадович М.Н., Булыга М.М., Кузьменко А.В., Пилюк В.Н.* Технология получения конкурентоспособной говядины от мясного скота в условиях пойменного земледелия. Методические рекомендации. РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству»; Министерство сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь. Жодино, 2015.

12. *Радчиков В.Ф., Горлов И.Ф., Гурин В.К., Люндышев В.А.* Физиологическое состояние и продуктивность бычков при скармливании зерна новых сортов крестоцветных и бобовых культур. Сельское хозяйство. 2014. Т. 26. С. 246.

13. *Радчиков В.Ф., Шинкарева С.Л., Гурин В.К., Цай В.П., Ганущенко О.Ф., Кот А.Н., Сапсалева Т.Л.* Экструдированный пищевой концентрат в рационах молодняка крупного рогатого скота. Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству, Витебская ордена „Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины. Жодино, 2017.

14. *Радчиков В.Ф., Кот А.Н., Сапсалёва Т.Л., Джумкова М.В., Гамко Л.Н., Менякина А.Г., Ганущенко О.Ф., Микуленок В.Г.* Эффективность включения в рацион телят заменителя сухого обезжиренного молока. В сборнике: Инновации в отрасли животноводства и ветеринарии. Международная научно-практическая конференция, посвящённая 80-летию со дня рождения и 55-летию трудовой деятельности Заслуженного деятеля науки РФ, Заслуженного учёного Брянской области, Почётного профессора Брянского ГАУ, доктора сельскохозяйственных наук Гамко Леонида Никифоровича. 2021. С. 263-271.

15. *Панова В.А., Радчиков В.Ф., Лосев Н.В.* Эффективность скармливания биологически активного препарата оксидата торфа молодняку крупного рогатого скота. Зоотехническая наука Беларуси. 2002. Т. 37. С. 173.

CZU: 616.24-008.4:616.24-073.96
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.14

MONITORIZAREA LA DISTANȚĂ A FRECVENȚEI RESPIRAȚIEI UTILIZÂND TEHNOLOGIA MĂSURĂRII TRANSIMPEDANȚEI TORACICE

Botnaru Nicolai
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova, nicolaibotnaru@gmail.com

Abstract. *The key element of the method for determining and monitoring the breathing frequency in Wireless mode, used in an electronic prototype, developed by the author, is to detect using the technology of measuring chest transimpedance. The ADS1292R integrated circuit was used to measure the impedance, which has a built-in chest movement detection circuit. The method involves the use of a mathematical algorithm for digital signal processing using an SoC system based on an ESP32 controller and using of IoT technologies for wireless data transmission.*

Key words. *Remote monitoring, respiratory rate, sanogen, thoracic transimpedance, pneumogram.*

Introducere

Sistemele de monitorizare la distanță a semnelor vitale, este un subiect de interes practic din ce în ce mai important în ultimul deceniu, iar progresul rapid din tehnologia informației va avea un impact major asupra serviciilor de sănătate în viitorul apropiat [1].

De aceea, nu întâmplător, atât medicina, fiziologia și sanocreatologia, cât și bioingineria permanent sunt în căutarea posibilității monitorizării și creării sistemelor de analiză a funcțiilor acestor sisteme de la distanță și în dinamică [2].

Republica Moldova, conform Hotărârii Guvernului nr. 857 din 31.10.2013 cu privire la Strategia Națională de dezvoltare a societății informaționale „Moldova Digitală 2020”, a aprobat Strategia Națională de e-Sănătate 2020, utilizarea tehnologiilor, informației și comunicațiilor pentru sănătate, de exemplu, tratarea pacienților, cercetarea continuă, supravegherea bolilor și monitorizarea sănătății [4].

Telemedicina este o practică nouă pentru Republica Moldova, ea reprezintă o modalitate inovativă de furnizare a informațiilor medicale, care se bazează pe utilizarea diferitelor mijloace de comunicare la

distanță, disponibile la momentul actual. Acest instrument este extrem de util în îmbunătățirea relației de comunicare medic-pacient [7].

Integrarea tehnologiei în medicină și rolul acesteia în îmbunătățirea calității îngrijirii medicale a fost unul dintre subiectele discutate pe larg în cadrul Digital Health Forum 2024, care prezintă o gamă largă de inovații care vor transforma modul în care este practicată și înțeleasă sănătatea [8].

Se consideră, că serviciile de telemonitorizare și telemedicina le aparține viitorul, deoarece este indiscutabil faptul, că elaborarea și implementarea echipamentului de telemonitorizare prezintă o problemă actuală de cercetare.

Necesitatea studiului cu privire la elaborarea unui sistem de monitorizare la distanță a unor parametri fiziologici a sistemelor cardiovascular și respirator în situații reale de viață, luând în considerație rolul lor în asigurarea activității organismului și menținerii sănătății somato-vegetative pe deplin se înscrie în strategia contemporană, a dezvoltării medicinii și sanocreatologiei ce alcătuiește domeniu de studiu.

Scopul cercetărilor constă în fundamentarea utilizării unor indici reprezentativi a sistemelor vitale ale organismului - cardiovascular și respirator ce ar servi ca componenți a unui dispozitiv special elaborat (prototip), modul de telemonitorizare a activității funcționale ale acestor organe vitale și preventiv a reflectării relative a stării sănătății somato-viscerale a organismului în dinamică [3].

Unul din obiectivele propuse a fost: elaborarea unui modul de monitorizare a frecvenței respirației cu ajutorul tehnologiei măsurării transimpedanței toracice în scopul evaluării la distanță a activității funcționale stării relative a sănătății somato-vegetative.

Cercetările s-au efectuat în cadrul Laboratorului Fiziologia stresului, adaptării și Sanocreatologie generală al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie și în cadrul Serviciului Medical al Ministerului Afacerilor Interne.

Materiale și metode

Mișcările respiratorii au fost detectate cu ajutorul tehnologiei măsurări transimpedanței toracice pe un eșantion de 6 voluntari. Pentru măsurarea impedanței s-a folosit circuitul integrat ADS1292R care are încorporat circuitul de detecție a mișcărilor cutiei toracice. Principiul de funcționare se bazează pe injectarea unui curent de valoare mică și frecvență înaltă și măsurarea voltajului la nivelul țesutului.

Pentru modulul ADS1292R valorile curentului injectat, frecvența este de 32 kHz iar valoarea curentului 30 μA. Curentul este injectat prin electrozii ECG astfel se reduce numărul de componente necesare monitorizării respiratorii. Datele sunt transmise prin interfața SPI către microcontroler unde sunt analizate. Înregistrarea mișcărilor respiratorii permite obținerea pneumogramei.

Impedanța este o proprietate electrică a materialului de a se opune curgerii curentului și depinde de prezența ionilor, celulelor dar și alte componente. Pentru modelul electric valoarea impedanței este o variabilă dependentă de frecvență care poate fi calculată folosind ecuația Cole-Cole [6]:

$$Z_{(f)} = R_\infty + \frac{R_0 - R_\infty}{1+(j\omega\tau)^\alpha} \quad (1)$$

unde R_0 reprezintă rezistența la frecvența zero, R_∞ rezistența la frecvență infinită, τ constanta de timp și α coeficient care în dependență de țesturi poate lua valori între 1 și 0. Pentru a determina bioimpedanța este necesar un modul care injectează un semnal electric de anumită frecvență și intensitate, iar în baza semnalului recepționat se estimează impedanța. Matematic valoarea voltajului măsurat se calculează după următoarea expresie [6].

$$V = Z \times I \sin(\omega t) = R \times I \sin(\omega t) + X \times I \cos(\omega t) \quad (2)$$

Semnalul este de obicei injectat cu ajutorul unor electrozi care sunt aplicați pe suprafața toracelui au avantajul enorm de a fi non-invaziv, permite cercetarea și dezvoltarea sistemelor de monitorizare sau aplicații portabile pentru pacienții ambulatorii. În funcție de numărul de electrozi și configurația acestora, definim două metode de măsurare: bipolară sau tetra-polară.

Pentru metoda bipolară sunt folosiți doi electrozi care au rol de a injecta curent și de a măsura voltajul. Pentru metoda tetra-polară se utilizează patru electrozi care joacă roluri diferite. Doi electrozi aplică curentul iar ceilalți doi recepționează semnalul [5]. Analiza statistică a datelor obținute s-a efectuat cu ajutorul programului Excel 2019.

Rezultate și discuții

Metoda de analiză a frecvenței respiratorii utilizată este pneumograma, care reprezintă înregistrarea grafică a mișcărilor respiratorii prin determinarea impedanței electrice. Graficul obținut prezintă o pantă ascendentă mai rapidă, care reprezintă procesul activ de inspirație și o pantă descendentă mai lentă prezentând procesul pasiv de expirație. Cu ajutorul graficului obținut permite de a analiza următorii

parametri: frecvența, amplitudinea și ritmicitatea respirației, precum și reacția la diferite situații fiziologice ca: efort fizic, somn sau patologice: ca exemplu monitorizarea pacienților cu boli cronice sau cei care prezintă sindromul apnee de somn. Pneumograma nu oferă informații despre volumetria, capacitățile și debitele pulmonare.

Algoritmul de calcul s-a bazat pe o matrice unidimensională de valori se completează timp de 30 de secunde cu cele 250 de valori după care are loc determinarea maximului, minimului, mediei și calculul valorii de prag adaptive. Are loc contorizarea numărului de intersectări ale pneumografiei cu valoarea de prag. Astfel, se obține valoarea care reprezintă numărul de respirații timp de 30 de secunde respectiv pentru calcularea numărului de respirații pe minut se înmulțește la doi.

În scopul determinării corectitudinii algoritmului implementat de calcul a frecvenței respirației s-au realizat o serie de comparații a datelor, obținute prin spirograful Spirobank II Advanced și prototipul creat datele au fost colectate pe un eșantion de 6 voluntari.

Astfel, cu ajutorul spirometrului a fost preluată pneumograma pentru a compara cu datele preluate cu ajutorul prototipului creat figura 1.

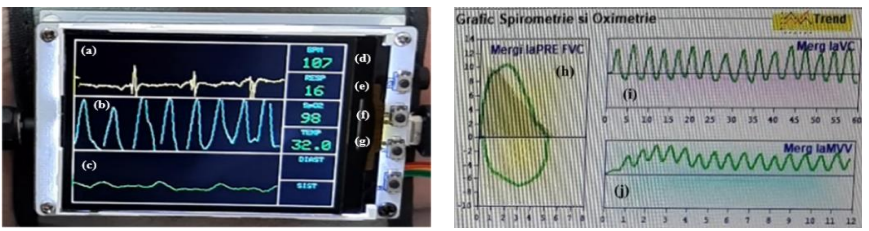


Figura 1. Comparație graficul variației fluxului de aer cu variația transimpedanței toracice. (a) – semnalul ECG, (b) – pneumograma, (c) – fotopletismograma, (d) – valoarea FCC, (e) – valoarea frecvenței respirației, (f) – saturația cu oxigen a sângelui, (g) – temperatura corporală, (h) – diagrama curbei debit/volum, (i) – pneumograma în regim normal, (j) – pneumograma în regim forțat.

S-a stabilit, că pneumograma captată cu ajutorul spirografului (fig.1 – i) coincide cu graficul pneumogramei (fig.1 – b) prelevate de prototipul elaborat, iar numărul de respirații pe minut coincide cu numărul de vârfuri din cele două grafice.

Pentru validarea preciziei algoritmului de calcul a frecvenței respirației s-a efectuat o comparare dintre valorile obținute cu ajutorul prototipului și valorile determinate cu ajutorul spirometrului. În tabelul 1

sunt introduse datele calculate cu ajutorul prototipului și datele determinate din spirograma captată cu ajutorul spirografului Spirobank.

Tabelul 1. Compararea rezultatelor obținute cu ajutorul spirometrie și transimpedanței.

Subiect	Vârsta (ani)	Greutate (kg)	Înălțime (cm)	Sex	FR Spirobank	FR prototip
I	66	78	174	M	14	15
II	53	90	173	M	15	14
III	58	100	178	M	15	15
IV	69	86	173	M	16	15
V	31	103	182	M	16	16
VI	61	92	175	M	14	15
Media					15,00	15,00

În rezultatul analizei statistice a datelor obținute s-a stabilit, că frecvența respirației determinate cu ajutorul prototipului elaborat are o deviație standard de 0,9, variația 0,8 și o eroare de 0,3 %. Acuratețea generală de determinare a frecvenței respiratorie constituie 95,47%.

Putem confirma cu certitudine că determinarea numărului de respirații prelevate cu ajutorul prototipului elaborat corespunde cu datele preluate cu ajutorul spirografului și poate fi propus pentru monitorizarea frecvenței respirației la distanță. Din datele experimentale relevă o dependență aproximativ liniară dintre cele două echipamente testate, ceea ce demonstrează, că prototipul elaborat poate fi utilizat în monitorizarea frecvenței respirației în dinamică la distanță.

Concluzii

1. Determinarea numărului de respirații prelevate cu ajutorul prototipului elaborat corespunde cu datele preluate cu ajutorul spirografului și poate fi propus pentru monitorizarea frecvenței respirației la distanță.
2. Frecvența respirației determinate cu ajutorul prototipului elaborat are o deviație standard de 0,9, variația 0,8 și o eroare de 0,3 %. Acuratețea generală a algoritmului de determinare a frecvenței respirației constituie 95,47%.
3. Metoda studiată are avantajele este noninvazivă și datorită unei ergonomii net superioare poate fi aplicată pe un spectru larg de pacienți.

Bibliografie

1. *Botnaru N.M.* Telemedicina – medicina viitorului. Conferința." Învățământ superior: tradiții, valori, perspective" Științe Exacte și ale Naturii și Didactica Științelor Exacte și ale Naturii. Chișinău, 29-30 septembrie 2020, Vol. 1, 82-86. ISBN 978-9975-76-312-7.

2. *Botnaru N. M.* Telemonitorizarea sănătății – solicitarea incontestabilă a zilei. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. 2017, 2(332), 38-49. ISSN-1857-064X.

3. *Botnaru N. M.* Telemonitorizarea în dinamică a funcțiilor și stării sistemului cardiorespirator la om. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții.2020, 3(342), 79-95. ISSN 1857-064X

4. Hotărîrea Guvernului nr. 857 din 31.10.2013 cu privire la Strategia națională de dezvoltare a societății informaționale „Moldova Digitală 2020" 35p. Publicat: 08-11-2013 în Monitorul Oficial Nr. 252-257 art. 963. [citat 22.04.2017] disponibil: https://www.who.int/goe /policies/moldova.Strategia-eSanatate-si-Planul-de-implementare2020.pdf?ua=1.

5. *Bashford Curtis.* Development of a multi-lead trans-thoracic impedance pneumograph for heart rate variability studies. Theses. 1995. 1144. disponibil la: https://digitalcommons.njit.edu/theses/1144.

6. *Serres Víctor.* AD5933-Based System for Transthoracic Impedance Measurements: Master thesis. University of Boras 2012. p. 45.

7. https://adra.md/telemedicina-practica-noua-pentru-republica-moldova/

8. https://www.moldova.org/perspectivele-integrarii-solutiilor-tehnologice-in-domeniul-sanatatii-au-fost-discutate-in-cadrul-digital-health-forum-2024/

CZU: 612.017.1:612.398
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.15

ИММУНОМОДУЛЯТОРНЫЙ ЭФФЕКТ РАЦИОНОВ ПИТАНИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ПРОТЕИНОВ

Булат Ольга
Институт Физиологии и Санокреатологии, Молдавский Государственный Университет, Кишинев, Республика Молдова,
bulatolga@mail.ru

Abstract. *With the development of sanocreatology, special attention is given to methods aimed at influencing the functions of various systems and organs, including the immune system. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of diets with different protein ratios on the concentrations of immunoglobulins A, M, and G in old rats. Experiments were conducted on aged (24 months) female white laboratory rats. The experiments were conducted over a period of 30 days.*

It was found that in groups of animals fed a diet with protein concentration exceedingly twice the norm, the serum immunoglobulin A levels significantly decreased, while immunoglobulins M and G remained unchanged. This indicates a selective deficiency of immunoglobulin A, which may be explained by nephrotic syndrome.

Key words. *Aging, nutrition, immunity, proteins, immunoglobulins.*

Введение

Последнее годы, на фоне роста инфекций, остро встал вопрос о иммунодефицитных состояниях, о поддержание и коррекции иммунного статуса, в том числе и посредством питания. Вторичные иммунодефицитные состояния еще более актуальны в пожилом и старческом возрасте, так как проявляются и возрастные изменения органов и систем организма.

Иммунная система – это система биологических структур, органов и клеток, осуществляющая защитную функцию организма. Оптимальное функционирование иммунной системы, во многом зависит от адекватного питания. Посредством питания организм получает триаду макроэлементов (белки, жиры, углеводы), а также микроэлементы (витамины, минералы и др.) [4].

Достоверно известно, что нарушения в питание ведет за собой, изменения функций и систем организма, в том числе и иммунной. Так по данным ВОЗ, неполноценное питания является основной причиной иммунной недостаточности [3]. Пищевые компоненты в рационе питания, такие как: белки, жиры и углеводы помимо обеспечения организма энергией, являются пластическим материалом, учувствуют в формирование иммунных клеток.

По мере старения, риск и тяжесть инфекций изменяются в соответствии с иммуннокомпетентностью организма, в зависимости от того, как иммунная система развивается, созревает и ослабевает. На иммунную систему и ее компетентность влияют несколько факторов, включая питание. Существует двунаправленная связь между питанием, инфекцией и иммунитетом: изменения в одном компоненте влияют на другие. Например, различные иммунные особенности, присутствующие на каждом этапе жизни, могут влиять на тип, распространенность и тяжесть инфекций, в то время как неадекватное питание может поставить под угрозу иммунную функцию и увеличить риск заражения [5].

Старение иммунной системы включает функциональные изменения в отдельных популяциях клеток, в кроветворных тканях, а также и на системном уровне. Они опосредованы факторами, вырабатываемыми циркулирующими клетками, нишевыми и системными клетками [1]. Возрастные изменения в костном мозге и тимусе вызывают снижение продукции наивных иммунных клеток и функциональные иммунодефициты. Другим показателем старения и снижения иммунного статуса, является накопление стареющих клеток в тканях. Некоторые вирусные инфекции истощают адаптивные иммунные клетки, что увеличивает риск аутоиммунных и иммунодефицитных состояний, что приводит к общему снижению специфичности и эффективности иммунной системы в пожилом возрасте [8].

Как прямой результат старения, иммунная система находится в постоянном субклиническом воспалительном состоянии, известном как «inflammaging». Предполагается, что «inflammaging» является следствием активации врожденного иммунитета и снижения адаптивного иммунитета без экзогенных стимулов [11].

При старении иммунной системы происходит несколько ключевых процессов: уменьшение общего объема костного мозга за счет его замены жировыми тканями; нарушение продукции

предшественников стволовыми клетками костного мозга с последующим уменьшением количества, как предшественников тимоцитов, так и предшественников В-клеток; инволюция тимуса снижает выброс наивных лимфоцитов в кровоток; истощение рецепторов Т- и В-клеток; уменьшается количество полноценных функциональных клеток иммунной системы с необходимой пластичностью (например, Т-хелперов); нарушение созревания клеток, участвующих в продукции высокоактивных антител; нарушение структуры вторичных лимфоидных органов; накопление истощенных лимфоцитов, неспособных размножаться и реагировать на раздражители; накопление терминально дифференцированных клеток адаптивного иммунитета и увеличение количества стареющих клеток, секретирующих несколько про воспалительных цитокинов; повышение воспалительного фона организма. Развивается нарушение баланса регуляции между супрессорной функцией и воспалительной реакцией, чрезмерная толерантность в некоторых периферических тканях. Кроме того, значительно снижается функция скавенджеров: фагоцитоз, хемотаксис к очагам воспаления, способность к дегрануляции в ответ на инфекционные стимулы и пластичность миелоидных клеток. Все эти процессы приводят к снижению адаптивного и врожденного иммунитета в ответ на инфекции, к нарушению способности контролировать амплитуду иммунного ответа, что замедляет очищение тканей от стареющих и поврежденных клеток и поддержание тканей организма в функциональном состоянии. Что в целом снижает эффективность иммунных реакций против инфекционных и онкологических заболеваний, снижает иммунные функции организма [8].

Белки являются важными макронутриентами для иммунной системы, поскольку включают в себя, аминокислоты столь необходимые для синтеза иммунных белков, включая цитокины и антитела, которые опосредуют иммунные реакции. Метаболическая деградация некоторых аминокислот (триптофана, аргинина) приводит к образованию химических субстратов, участвующих в биологических процессах. Так метаболизм триптофана способствует синтезу кофактора НАД+, который участвует в окислительно-восстановительных реакциях и переносе электронов. Деградация аргинина связана с индукцией неканонического пути NF-κB и регуляцией транскрипции генов в контексте иммунной

толерантности. Метаболизм аргинина и метионина, также приводит к синтезу полиаминов, которые представляют собой органические соединения, регулирующие пролиферацию клеток посредством их роли в поддержании стабильности ДНК, мРНК и клеточных мембран; полиамины связаны с индукцией и регуляцией воспаления и распознаванием патогенов, влияя на связывание рецептора с лигандом. Деградация метионина приводит к синтезу глутатиона, органического антиоксидантного соединения, участвующего в предотвращении окислительного стресса, регулировании цитотоксичности NK- и Т-клеток, активности макрофагов, а также активации Т-клеток. Аминокислоты выполняют множество функций в иммунной системе, включая регуляцию активации адаптивных и врожденных иммунных клеток (В- и Т-клеток, NK-клеток, макрофагов), пролиферацию лимфоцитов и выработку антител, цитокинов и цитотоксических факторов [2, 6, 7, 9, 10]. Наиболее иммунногенными являются пептиды, состоящие из 8 – 10 аминокислот, что является оптимальным для закрепления между цепей молекулы Major Histocompatibility Complex II класса. Расщепление протеинов до пептидов, активизирует иммунную систему. Значительное воздействие на иммунный статус оказывает снижение белка в рационе ниже определенной критической границы, различной для каждого вида млекопитающих [16].

Белково-энергетическая недостаточность приводит к снижению общего количества лимфоцитов. Наблюдается преимущественное уменьшение числа CD3+ Т-лимфоцитов при стабильном содержании В-лимфоцитов. Установлено, что среди Т-лимфоцитов белковому голоданию более подвержены CD4+ лимфоциты [12]. Так же ингибируется синтез цитокинов Т-хелперами, синтез антител и антигензависимых неспецифических иммуноглобулинов (Ig), что обусловливает супрессию общего и локального иммунного ответа на бактериальные антигены. Голодание в течение 7 дней, приводит к снижению абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов; снижению Т-хелперов, а также индекса отношения Т-хелперов к цитотоксическим Т-лимфоцитам, относительное содержание которых повышается. В реабилитационный период после голодания иммунологические показатели и неспецифическая резистентность к инфекции восстанавливаются крайне медленно [16].

Наибольшее влияние на иммунный статус, оказывает снижение протеина в рационе питания ниже определенной критической границы, которая различна для каждого вида. В экспериментах на животных, было доказано, что при уровне белка в рационе ниже 4% снижается синтез IL-2, ослабляются кооперативные взаимодействия между лимфоцитами, замедляется пролиферация клеток, уменьшается число антитело-образующих клеток и цитотоксических лимфоцитов [14].

Вместе с тем показано, что значительное увеличение содержания белка в рационе также сопровождается нарушениями иммунной реактивности, проявляющимися ухудшением показателей естественного иммунитета, угнетением реакций замедленного типа. В частности, в экспериментах установлено, что максимальная активность комплемента и фагоцитарная активность наблюдается при содержании белка в рационе из расчёта 13 – 23% по калорийности. Большее или меньшее содержание белка в рационе приводит к снижению данных показателей [12].

Очевидно, что состояние иммунной системы во многом зависит от качества, количества и содержания макро и микроэлементов в рационе питания.

Целью настоящего исследования было изучение влияния рационов питания с различным содержание белка на гуморальный иммунный статус (концентрацию IgA, IgM, IgG) в период деминуации функций и общебиологической деградации организма, то есть в период старения.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на белых лабораторных самках крыс в возрасте 24-25 месяцев и массой тела 250-300 г. Животных содержали в виварии в стандартных условиях, со свободным доступом к пище и воде; получали рацион питания с различным содержанием протеинов. Были сформированы 5 групп, животных. Первая группа – контрольная, животные получали стандартный рацион питания: 15-20% белка, 60-65% углеводов и 10% жиров [13]. Следующие экспериментальные группы получали большее количество белков. Так, вторая группа получала: 25-30% белка, 50-55% углеводов и 10% жиров. Рацион третьей группы состоял из: 35-40% белка, 40-45% углеводов и 10% жиров; четвертой группы – 45-50% белка, 30-35% углеводов и 10% жиров и пятой группы – 55-60%

белка, 20-25% углеводов, 10% жиров. Животные содержались на соответствующих рационах в течение 30 дней.

Количественное определение иммуноглобулинов А, М и G (IgA, IgM, IgG) классов проводили иммуноферментным методом на биохимическом анализаторе Stat Fax 1904 Plus (Awareness Technology INC, США)**.** Забор крови для иммуноферментного анализа проводили методом декапитации, в утренние часы.

Статистический анализ полученных данных. проводили определением достоверности методом непрямых разностей по Е.В. Монцевичюте-Эрингене [15].

Результаты и обсуждения

В результате проведённого исследования установлено, что концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови животных, находящихся на рационах питания с преимущественным преобладанием белка, имеет существенное различие в сравнение с контрольной группой (табл.).

Таблица. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотки крови старых крыс при рационах питания с разным содержанием белка (в мг/мл)

Группа	IgA	IgM	IgG
I	1,4±0,4	0,3±0,1	2,5±0,5
II	0,5±0,2	0,6±0,2	3,4±1,1
III	0,3±0,1**	0,8±0,3	5,5±1,0**
IV	0,4±0,2**	0,8±0,2	3,8±1,4
V	0,2±0,1**	0,4±0,1	4,1±1,7

Примечание: * – недостоверная, ** – переходная удовлетворительная, *** – переходная хорошая, **** – достоверная.

Так, содержание IgA в сыворотке крови крыс содержащихся на стандартном рационе питания было на уровне 1,4±0,4 мг/мл, у крыс второй группы с 25-30% содержанием белка в рационе – 0,5±0,2 мг/мл, тогда как в следующих группа подопытных животных наблюдалось достоверно существенное снижение данного иммуноглобулина, так в третьей экспериментальной группе с содержанием белка – 35-40% показатель IgA составил 0,3±0,1 мг/мл, а в четвертой с процентным соотношением белка – 45-50%, и в пятой – 55-60%, соответственно – 0,4±0,2 мг/мл и 0,2±0,1 мг/мл. Содержание иммуноглобулина М в этих пяти группах, было соответственно равно 0,3±0,1; 0,6±0,2; 0,8±0,3; 0,8±0,2 и 0,4±0,1

мг/мл. Уровень иммуноглобулина G в сыворотке крови лабораторных животных, содержащихся на стандартном рационе питания, был равен 2,5±0,5 мг/мл, у II группы – 3,4±1,1 мг/мл, III – 5,5±1,0 мг/мл, IV – 3,8±1,4 мг/мл и в V – 4,1±1,7 мг/мл

Таким образом, установлены некоторые особенности состояния гуморальной иммунной системы в зависимости от преимущественного потребления белка в рационе. Так, значительное снижение концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов класса А, под влиянием рационов питания с высоким содержанием белка, в экспериментальных группах с сравнение с контрольной группой: во второй группе уменьшилось более чем 2,8 раз, в третьей группе 4,7, в четвертой и пятой, в 3,5 и 7,0 соответственно; свидетельствует об вторичном иммунодефицитном состоянии, в следствии снижения усвоения белка в организме, то есть, нарушение белкового обмена в следствии длительной, повышенной белковой нагрузке. Чрезмерное потребление белка в рационе питания не ведет к повышению его запасов в организме. Так как, избыточное потребление белка, неблагоприятно влияет на обмен веществ, а также на функции органов, таких как печень и почки и не приводит к повышению его запасов в организме.

Достоверных изменений в концентрации иммуноглобулинов классов М и G, не установлено, но имеется тенденция к их увеличению, что свидетельствует о воспалительном процессе, которое обусловлено накоплением азотистых продуктов, формирующимся в процессе метаболизма протеинов при избыточном поступлении белка. А также на ряду низкими показателями IgA, можно судить о том, что IgM берёт на себя функции IgA, выступая в первом ряду иммунологической защиты организма от чужеродных веществ. А увеличение IgG в сыворотке крови, может дополнительно свидетельствовать об поражении печени и почек на фоне высокобелковой диеты.

Выводы

Применение в течении 30 дней, рационов питания с высоким содержание белка, которое более чем в 2 раза превышал норму потребления протеинов, охарактеризовалось иммунной недостаточностью, в частности, дефицитом иммуноглобулина А. Которое образовалось на фоне повышенной белковой нагрузке.

Таким образом было доказано, что длительное потребление большого количества протеинов в пище не ведет к позитивным иммуномодулирующим эффектам, а ведет к угнетению гуморального иммунитета. Для определения оптимального количества белка, которое будет способствовать эффективному функционированию иммунной системы, необходимы дополнительные исследования.

Литература

1. *Blanco E. et al.* Age-associated distribution of normal B-cell and plasma cell subsets in peripheral blood. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018, N 141:2208-2219.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.017

2. *Grohmann U. et al.* Amino-Acid Sensing and Degrading Pathways in Immune Regulation. In: *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2017, N 35, p. 37–45.

3. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition

4. *Maggini S. et al.* Vitamins C, D and Zinc: Synergistic Roles in Immune Function and Infections. In: *Vitamins & Minerals*. 2017, N 6, p.167. doi:10.4172/2376-1318.1000167

5. *Maggini S., Pierre A., Calder PC.* Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. In: *Nutrients*. 2018, N 10, p.1531.

6. *Markova M. et al.* Effects of Plant and Animal High Protein Diets on Immune-Inflammatory Biomarkers: A 6-Week Intervention Trial. In: *Clinical Nutrition*. 2019, N 39, p. 862–869.

7. *Rubio-Patino C. et al.* Low-Protein Diet Induces IRE1alpha-Dependent Anticancer Immunosurveillance. In: *Cell Metabolism* . 2018, N 27, p. 828–842.

8. *Rybtsova N., Berezina T.N., Rybtsov S.* Molecular Markers of Blood Cell Populations Can Help. Estimate Aging of the Immune System. In: *International Journal of Molecular Sciences.* 2023, 24, 5708. doi: 10.3390/ijms24065708.

9. *Tourkochristou E., Triantos C, Mouzaki A.* The Influence of Nutritional Factors on Immunological Outcomes. In: *Frontiers in Immunology*. 2021, N 12, 665968. doi: 10.3389/fimmu.2021.665968.

10. *Whelan R.* The Role of Amino Acids in the Immune System-a Special Focus on Broilers. 2019. Available at: https://en.engormix.com/poultry-industry/articles/the-role-amino-acids-t43647.htm.

11. *Yeo G.E.C. et al.* Potential of Mesenchymal Stem Cells in the Rejuvenation of the Aging Immune System. Int. In: *Journal of Molecular Sciences*. 2021, N 22, 5749. doi: 10.3390/ijms22115749.

12. *Вологжанин Д. А., Калинина Н. М., Князев П. С.* Иммунитет и питание. В: *Иммунология*. 2005, Т. 6. с. 3-25.

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

14. *Мартынова Е. А., Морозов И. А.* Питание и иммунитет: роль питания в поддержании функциональной активности иммунной системы и развитии полноценного иммунного ответа. В: *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001, Т.11, Прил. 14, N 4. с. 28-38

15. *Моннцевичюту-Эринеге Е.* Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе. В: *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1964, N 4, с. 71-78.

16. *Петров И.М., Гагина Т.А., Трошина И.А., Медведева И.В.* Современные особенности питания и иммунная система. В: *Сибирский медицинский журнал*. 2006, N 6. с. 10-14.

***Примечание**. Статья разработана в рамках подпрограммы 011001: Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului şi a sănătăţii şi elaborarea procedeelor şi măsurilor de menţinere a ei.*

CZU: 616.233-002:612.215
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.16

STRESUL OXIDATIV ÎN DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPIII NĂSCUȚI PREMATUR

Ceahlău Mariana, Tagadiuc Olga, Selevestru Rodica, Șciuca Svetlana
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, ceahlau.mariana@inbox.ru

Abstract. *Bronchopulmonary dysplasia begins in the neonatal period and is responsible for recurrent respiratory morbidity, chronic bronchopulmonary diseases of the child.*

The purpose of the research - evaluation of biochemical markers of oxidative stress in children with bronchopulmonary dysplasia (BPD). A cohort study was conducted that included 41 children with a history of preterm birth and postnatal oxygen therapy in respiratory distress who achieved BPD. The comparative study with preterm infants who did not perform BPD (40 infants) identified a 4.86-fold ($p<0.001$) increase in total pro-oxidant activity and a significant 62% ($p<0.001$) increase in malondialdehyde content in children. With BPD, but also a 12% ($p<0.001$) reduction in nitric oxide.

Children with bronchopulmonary dysplasia show disorders of the redox status by triggering oxidative/nitrosative stress, which are included in the pathogenic mechanisms of chronic bronchopulmonary processes in children born prematurely.

Key words. *oxidative stress, bronchopulmonary dysplasia, children.*

Introducere

După frecvență și importanță clinică, displazia bronhopulmonară (DBP) ocupă primul loc printre patologiile cronice pulmonare în perioada neonatală, dar și cu procent major de agravare în timp. Nivelul înalt de invalidizare a acestor pacienți, prezența multiplelor patologii comorbide, diverse grade de dificultate în diagnosticul și tactica de conduită a acestor pacienți, redau problemei studierii DBP o importanță nu numai din punct de vedere medical, dar și social [1, 1]. La fel și stresul oxidativ (SO) și diferite aspecte ale SO continuă să rămână un subiect de interes pentru comunitatea științifică până în prezent [2, 3].

Patologia organelor respiratorii ocupă un loc de frunte în structura morbidității la copii și adolescenți, devenind astfel un pericol, ce necesită noi tactici și conduite în profilaxie, diagnostic și tratament. Odată cu

perfecționarea tehnicilor de îngrijire, metodelor de suport respirator intensiv al nou-născuților prematuri cu masă mică și extrem de mică la naștere, devine un imperativ al timpului de a soluționa multiplele situații ce duc la dezvoltarea patologiei cronice pulmonare la acest contingent de copii [5].

Displazia bronhopulmonară este o boală care afectează pulmonii, cu debut în perioada neonatală, care poate fi responsabilă de morbiditate respiratorie recurentă în perioada copilăriei, de maladii cronice bronhopulmonare ale copilului și adultului [6, 22]. Dezvoltarea pulmonilor este un proces complex cu mai multe etape mofofuncționale distincte și de lungă durată, cu debut în perioada intrauterină și continuă în primii ani de viață. La copii prematuri, în special cei cu grad important de prematuritate (până la 30 săptămâni de gestație), la momentul nașterii, pulmonii sunt la faza embriologică de dezvoltare și se caracterizează prin mai multe particularități – subdezvoltare morfologică, carență de surfactant, apărare antioxidantă insuficientă etc., ce creează premise pentru lezarea organului și afectarea altor organe și țesuturi. Printre factorii principali care determină dezvoltarea DBP este concentrația crescută de oxigen în aerul inhalat și efectul ventilației artificiale asupra țesutului pulmonar imatur al nou-născuților prematuri. Ca urmare, excesul formelor active de oxigen în combinație cu o deficiență a sistemului de apărare antioxidant facilitează un dezechilibru în sistemul „oxidant-antioxidant" cu instalarea excesivă a stresului oxidativ în organismul copiilor din nașterile premature. Se cunoaște că plămânii unui copil prematur cu insuficiență respiratorie sunt expuși la influențe negative, cum ar fi stresul oxidativ și ventilația mecanică [20, 21] .

Stresul oxidativ (SO) se manifestă prin diverse tulburări de homeostazie la nivel celular și tisular: dezechilibru între citokinele pro- și antiinflamatorii (inflamație aseptică cronică sistemică subclinică), ischemie (disfuncție endotelială), hipoxie (membranopatie datorată activării peroxidării lipidice a membranelor celulare), tulburări ale recepției și percepției celulare (areflexia și hiporeflexia celulei), disfuncție vegetativ-mediatoare a celulei (tulburări în metabolismul aminelor biogene), tulburări energetice și metabolice (disfuncție mitocondrială), tulburări ale activității telomerazei cromozomilor celulari. Cel mai cunoscut produs secundar al peroxidării lipidelor – dialdehida malonică (DAM), care este un biomarker al stresului oxidativ, leziunilor membranei celulare, dar și al leziunilor oxidative ale țesuturilor și celulelor [7, 15, 16]. DAM este o cetoaldehidă care se formează ca

urmare a procesului de peroxidare a acizilor grași polinesaturați și este frecvent folosită pentru evaluarea leziunilor cauzate de specii reactive de oxigen (SRO), fiind și un indicator bine cunoscut al dereglării integrității și permeabilității membranelor biologice [17, 18, 19].

Oxidul nitric (NO) și speciile reactive de azot sunt implicate în dezvoltarea stresului nitrosativ. Multe procese fiziologice și patologice în organism sunt influențate de oxidul nitric, inclusiv ale sistemului cardiovascular (reglarea tonusului și structurii vasculare, efectul antitrombotic), organelor sistemului respirator (efect bronhodilatator), sistemului nervos (participarea la reglarea tonusului musculaturii netede vasculare, bronhiilor și digestive), sistemului imun (reglarea inflamației și protecției imune). În concentrații mici, oxidul nitric reglează tonusul și structura vaselor, inhibă agregarea și adeziunea trombocitelor, funcționează ca antiinflamator și împiedică proliferarea și migrarea celulelor musculare netede, se implică în reglarea proceselor de regenerare a endoteliului vascular, precum și a chemotaxiei leucocitare și a aderării plachetare. Fenomenele de degradare a celulelor, apoptoză și îmbătrânirea fiziologică sunt favorizate de concentrațiile mari de oxid nitric [7, 12, 14].

Scopul cercetării a fost de a evaluat markerii biochimici ai stresului oxidativ la copiii născuți prematuri care au realizat displazie bronhopulmonară.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu de cohortă care a inclus 81 de pacienți internați în IMSP Institutul Mamei și Copilului cu antecedente pozitive pentru nașteri premature și oxigenoterapie postnatală în suferință respiratorie. Pacienții au fost cercetați după un protocol unic, care a inclus examinarea complexă clinică și explorativă a copiilor născuți prematur. Grupurile de comparare au fost evaluate prospectiv, prin examenul clinic, paraclinic și instrumental. Copiii au fost divizați în lotul de bază (copiii născuți prematur care au realizat DBP) – 41 copii (50,6%: 95%CI 39,3-61,9) și lotul martor (copii născuți prematur care nu au dezvoltat DBP) – 40 copii (49,4%: 95%CI 38,1-60,7). Vârsta medie a copiilor cu DBP (41 copii) a fost egală cu 1,2±0,5 ani, iar a copiilor fără DBP (40 copii) nesemnificativ mai mare – 1,28±0,93 ani, F stat=0,048, p>0,05. Cercetarea a fost efectuată conform metodologiei descrise în „Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare” [13].

Determinarea dialdehidei malonice (DAM), care este un produs final al peroxidării lipidelor, s-a efectuat conform procedeului descris de către Галактионова Л.П. și coaut., în modificația Gudumac V. și coaut. [8]. Metoda dată se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetinic colorat, format în urma interacțiunii acidului tiobarbituric cu DAM.

Dozarea metaboliților oxidului nitric (NO) a fost realizată conform procedeului descris de Метельская В.А. și Гуманова Н.Г. în modificarea Gudumac V. și coaut. [9]. Principiul acestei metode constă în deproteinizarea materialului biologic, reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea cu reactivul Griss a supernatantului și măsurarea densității optice a produsului reacției. Calculul concentrației nitritului s-a efectuat cu ajutorul curbei de calibrare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de nitrit de sodiu și a fost exprimat în μmol/L.

Baza de date a materialului de studiu a fost procesată statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată a gradului de relaționare între parametrii de sănătate a celor două loturi de studiu, utilizând programele *Microsoft Excel, Epi Info – 3,5 și* SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0).

Rezultate și discuții

Copiii cu DBP incluși în cercetare au prezintat o respirație dificilă, stridor, tahipnee, *wheezing*, tuse, bătăi ale aripioarelor nazale, tiraj intercostal sau costal, participarea mușchilor accesorii în actul respirator, tegumente palide, oboseală la supt, încetinire a dezvoltării fizice etc., iar frecvența respiratorie fiind un parametru de evaluare clinică de primă intenție la copilul cu probleme bronhopulmonare. Analiza frecvenței respiratorii la copiii cu DBP în cadrul examenului clinic a constatat valori de 45,54±1,6 respirații/minut comparativ cu frecvența respiratorie a copiilor prematuri fără DBP – 31,9±1,7 respirații/minut, care este semnificativ mai redusă (T stat=7,6, $p<0,0001$).

Rezultatele cercetării statutului redox la copiii din studiu a pus în evidență o majorare excesivă a proceselor oxidative la copiii cu DBP comparativ cu copiii din lotul martor (tabelul 1). Studiul comparativ a identificat o creștere de 4,86 ori ($p<0,001$) a activității prooxidante totale la copiii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu cei fără afectare pulmonară. Acest fenomen marchează o intensificare a producerii și acumulării prooxidanților de diferită natură, care poate amplifica

procesele de oxidare de speciile reactive de oxigen și speciile reactive de azot (SRO/SRN) până la nivel de stres oxidativ/nitrozativ.

Tabelul 1. Valorile markerilor stresului oxidativ la copiii cu displazie bronhopulmonară

Marker	Copii fără DBP (n = 40)		Copii cu DBP (n = 41)		Veridicitatea diferențelor dintre loturi
APT (μM/L)	28,42±14,3	100%	138,15±38,9	486%	p<0,001
NO (μM/L)	64,93±3,8	100%	57,13±4,8	88%	p<0,001
DAM (μM/L)	20,42±8,2	100%	33,03±8,9	162%	p<0,001

Notă: Variabilele sunt prezentate drept Mean ± SD; APT – activitatea prooxidantă totală; NO – oxidul nitric; DAM – dialdehida malonică.

Nivelul oxidului nitric a fost la copii prematuri din lotul cu DBP concludent statistic diminuat (cu 12%, p<0,001) comparativ cu copiii din lotul martor. Scăderea conținutului de NO indubitabil a avut impact negativ asupra echilibrului prooxidant/antioxidant dat fiind consumul lui în procesele de generare a speciilor reactive de azot (peroxinitrit, peroxinitrit protonat), care pot promova stresul nitrozativ și, în același timp, sustrag NO din procesele fiziologice de reglare a tonusului vascular cu efecte vasodilatatoare. Modificările nivelurilor de NO la copiii cu DBP trebuie investigate în continuare pentru a stabili cu certitudine dacă diminuarea constatată de noi este rezultatul consumului compusului în căile de generare a altor specii reactive ale azotului și a exacerbării stresului nitrozativ cu nitrozilarea macromoleculelor, în special a proteinelor, sau este determinată de afectarea sintezei lui de către nitric oxid sintaza, inclusiv de eNOS și iNOS.

Cercetarea noastră a constat și deteriorarea lipidelor cu acumularea produsului final al peroxidării lipidelor – DAM (+62%, p<0,001). DAM este o cetoaldehidă, marker al leziunilor cauzate de SRO la nivelul membranelor biologice, cu efect de deteriorare a integrității structurale și a permeabilității lor, deoarece se formează în rezultatul oxidării

peroxidice a acizilor grași polienici membranari [19]. Fiind produsă în cantități patologice, DAM va deteriora macromoleculele datorită proprietăților aldehidelor de a interacționa rapid cu și de a se lega la proteinele intracelulare (factorul 2 de elongare al translației, factorul H de activare a complementului, protein kinaza C, etc.) și membranare. Instalarea statutului prooxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară, a inițiat oxidarea atipică a lipidelor pe cale peroxidativă, ce s-a manifestat prin creșterea semnificativă cu 62% a conținutului de DAM, produsul final al peroxidării acizilor grași nesaturați, preponderent din membranele celulare.

Evaluarea sistemului redox la copiii cu displazie bronhopulmonară din studiul nostru a constatat o amplificare a reacțiilor de producere a SRO/SRN, instalarea unui statut prooxidant și declanșarea stresului SRO/SRN, care în final determină deteriorarea biomoleculelor și structurilor macromoleculare celulare, membrane.

Concluzii

Copiii cu displazie bronhopulmonară prezintă tulburări ale statutului redox prin declanșarea stresului oxidativ/nitrozativ, majorarea activității prooxidante, a dialdehidei malonice, care se includ în mecanismele patogenice ale proceselor cu caracter cronic realizate în sistemul bronhopulmonar al copiilor născuți prematur.

Bibliografie

1. *Van Keulen B.J., Romijin M. et all.* Sex-specific differences in HPA axis activity in VLBW preterm newborns. *Endocr Connect.* 2021;10(2):214-219. doi:10.1530/EC-20-0587. PMID:33480864; PMCID: PMC7983523.

2. *Ovsyannikov D.Yu., Petruk N.I. et all.* Bronchopulmonary dysplasia in children. *Pediatriya* 2004; 1:91–94.

3. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*, 2002;109(2):330-338. https://doi.org/10.1542/peds.109.2.330.

4. *Dweik R.A. et al.* An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011;184(5):602-615. doi:10.1164/rccm.9120-11ST. PMCID: PMC4408724. PMID : 21885636.

5. *Adeva-Andany M., López-Ojén M., Funcasta-Calderón R. et al.* Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*. 2014; 17: 76-100. doi: 10.1016/j.mito.2014.05.007. PMID: 24929216.

6. *Bancalari E., Jain D.* Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology.* 2019;115(4):384–391. doi:10.1159/000497422. PMID: 30974430.

7. *Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Volodin N.N., Davydova I.V., et all.* Managing Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(4):319-333. https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1603.

8. *Grotto D. et al.* Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quim Nova*. 2009;32(1);169-174. doi:10.1590/S0100-40422009000100032.

9. *Gudumac V., Tagadiuc O., Andronache L., Ștîrba O., Pantea V.* Procedeu de dozare a dialdehidei malonice în materialul biologic. *Certificat de inovator* nr. 5157 din 14.12.2012.

10. *Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., Pantea V. et al.* Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. *Elaborare metodică*. Tipogr. "Elena-VI", 2010;97 p. ISBN 978-9975-106-06-1.

11. *Abe A., Yamashita S., Noma A.* Sensitive, direct colorimetric assay for copper in serum. In: *Clinical chemistry*, 1989;35(4), 552–554. https://doi.org/10.1093/clinchem/35.4.552

12. *Ambalavanan N., Carlo W.A.* Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in perinatology*, 2006;30(4):192–199.
https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.05.006. PMID: 16860159.

13. *Desjardins F., Balligand J.L.* Nitric oxide-dependent endothelial function and cardiovascular disease. Acta *Clin Belg.* 2006;61(6):326-334. doi:10.1179/acb.2006.052. PMID: 17323842.

14. *Bogdanova A.V., Boitsova E.V., Starevskaya S.V., Popov S.D., Murygina G.L.* Clinical features and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pulmonologiya.* 2002;1:28–32.

15. *Luiking Y.C., Engelen M.P., Deutz N.E.* Regulation of nitric oxide production in health and disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13(1);97-104. doi: 10.1097/MCO.0b013e328332f99d. PMID: 19841582; PMCID: PMC2953417.

16. *Panda S., Kar A., Biswas S.* Preventive effect of agnucastoside C against isoproterenol-induced myocardial injury. *Scientific reports.* 2017;7(1):1-14. doi:10.1038/s41598-017-16075-0.

17. *Singh Z., Karthigesu I.P. et all.* Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iran J Pub Health.* 2015;43(3):7-16.

18. *Siddique Y.H., Ara G., Afzal M.* Estimation of lipid peroxidation induced by hydrogen peroxide in cultured human lymphocytes. Dose Response. 2012;10(1):1–10. doi: 10.2203/dose-response.10-002.Siddique. PMID:22423225; PMCID: PMC3299524.

19. *Timercan T., Timercan V.* Malondialdehyde variations in experimental myocardial infarction. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine. Collection of abstracts.* 2018;2(2):78-79. ISSN 2570-5911. doi:10.29256/v.02.02.2018.escbm69.

20. *Ceahlău M., Selevestru R., Tagadiuc O., Șciuca S.* Harmfulness of prooxidants in bronchopulmonary dysplasia in premature children. In: *Moldovan Journal of Health Sciences.* Chișinău, 2023, vol. 10, issue 3, pp. 3-10. ISSN 2345-1467.

21. *Ceahlău M., Tagadiuc O., Șciuca S.* Stresul oxidativ la copiii cu displazie bronhopulmonară. În: *Culegerea de lucrări a conferinței cu participare internațională „Actualități în pneumologia copilului”*. Chișinău, 2023, pp. 56-61. ISBN 978-9975-82-328-9.

22. *Ceahlău M., Tagadiuc O., Cotoman A., Conica C., Selevestru R., Șciuca S.* Activitatea prooxidantă în displazia bronhopulmonară la copiii din nașterile premature. În: *Materialele Conferinței Naționale Zilele Pediatriei Ieșene „N.N. Trifan”, ediția a XXXV-a*. Iași, România, 2023, pp. 57-58. ISBN 978-606-13-7701-5.

23. *Șciuca S., Ceahlău M., Cotoman A., Selevestru R.* Impactul antecedentelor perinatale în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematuri. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Chișinău, 2023, nr. 2(76), pp.56-62. ISSN 1857-0011.

CZU: 616.12-008:616.12-009.81
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.17

MODIFICĂRILE PARAMETRILOR FIZIOLOGICI ÎN ORGANISMUL SPORTIVILOR ÎNOTĂTORI ÎN TIMPUL EFORTULUI FIZIC REALIZAT PE VELOERGOMETRU

Deleu Inga
Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Educație Fizică și Sport, Chișinău, Republica Moldova, deleu.i@mail.ru

Abstract. *This paper talks about the estimation of the functional indexes (HR, VO2 max.) of the professional swimmers during physical effort on the cycle ergometer. It has been determined the heart rate of the untrained youth, as well as swimmers, during resting state. The average heart rate value over 50 seconds of exertion increased in both groups, but it increased significantly more in untrained young individuals compared to swimmer athletes. The maximum oxygen capacity after 50 seconds of exertion shows higher values in swimmer athletes. At the 5th minute of exertion on the cycle ergometer, the trend of increasing heart rate is more evident in untrained young individuals. The maximum oxygen capacity after 5 minutes of exertion increases in both groups, but athletes show higher values. After 9 minutes of physical exertion, the heart rate reaches its highest values in young individuals from both groups, but in untrained individuals, it presents significantly higher values compared to swimmer athletes. The maximum oxygen capacity at the 9th minute of exertion shows significant values in swimmer athletes. This result characterizes the remarkable adaptive capacity of the cardiorespiratory system. At the 15th minute of exertion, lung vital capacity decrease in both groups of young individuals.*

Key words. *Physical effort, swimmers, the cardio-respiratory system, heart rate, maximum oxygen consumption.*

Introducere

Activitatea fizică și sportul joacă un rol semnificativ în dezvoltarea calităților fizice și psihice, menținerea sănătății organismului, rol în educarea persoanelor, dar și creșterea nivelului de performanță în sport. Antrenamentele fizice regulate exercită efecte pozitive asupra funcționalității tuturor sistemelor de organe, îndeosebi asupra sistemelor cardiovascular și respirator [7, 8, 9].

Odată cu amplificarea efortului fizic se majorează și sarcina asupra acestor sisteme de organe. Miocardul necesită un consum crescut de oxigen, dar și nutrienți ca sursă de energie pentru a face față efortului

fizic propus. Rata volumetrică a alimentării cu sânge a organelor crește ca rezultat al sporirii contractilității cordului și majorării frecvenței respiratorii. Efortul fizic regulat determină creșterea volumului fibrelor musculare ale miocardului, astfel sporește forța de contracție și volumul de sânge, care este aruncat din ventricule. În consecință necesitatea crescută a țesuturilor în oxigen este satisfăcută [6, 7, 8].

Capacitatea funcțională a sistemului cardio-respirator determină rezistența organismului și abilitatea de mobilizare a rezervelor funcționale. În timpul activității fizice crește frecvența cardiacă, tensiunea arterială, volumul sistolic și minut volumul inimii, sporește numărul alveolelor funcționale în plămâni, astfel transportarea oxigenului către celule, țesuturi se intensifică [1, 2, 3].

Parametrii fiziologici esențiali care stabilesc capacitatea sistemului cardio-respirator de a satisface nevoia crescută de oxigen a organismului în timpul activității fizice sunt frecvența cardiacă (FC/HR) și consumul maxim de oxigen (VO_2 max.) Indicii reflectă răspunsul organismului la efortul fizic realizat. Ritmul cardiac sau frecvența cardiacă (FC/HR) reprezintă numărul de cicluri cardiace pe unitate de timp (minut) [1, 4, 10].

Conform literaturii de specialitate, frecvența cardiacă la persoanele neantrenate în stare de repaus constituie 70-80 de bătăi /minut, iar la sportivi parametrul prezintă valori în jur de 60 b/min. La sportivii care se antrenează în probele de rezistență frecvența cardiacă prezintă valori sub 60 b/min., ceea ce caracterizează starea de bradicardie sportivă. Ritmul cardiac sub limitele normei (sub 60 b/min.) sau starea de bradicardie în cazul sportivilor este benefică, deoarece în timpul efortului fizic crește volumul sistolic, ventriculele eliberează eficient sângele din cord, astfel miocardul funcționează mult mai econom [6, 7, 10].

Oxigenul reprezintă elementul vital sau indispensabil, datorită căruia nutrienții pătrunși în organism se transformă în așa-numitul „combustibil", adică în energie pentru realizarea tuturor proceselor în organism. Consumul maxim de oxigen (VO_2 max.) este cantitatea maximă de oxigen pe care organismul o poate consuma într-un minut. Factorii, care influențează VO_2 max. sunt: ventilația pulmonară, debitul cardiac, gradul de difuziune a oxigenului prin pereții alveolari, gradul de utilizare a oxigenului sanguin, dar și randamentul muscular. Parametrul se măsoară în mililitri pe kilogram de greutate corporală pe minut (ml/kg/min.) și depinde sex, vârstă, greutate corporală [1, 2, 3, 7].

Din literatura de specialitate se cunoaște că persoanele neantrenate au valori ale VO_2 max. între 25-35 ml/kg/min., iar la sportivi parametrul prezintă valori mult mai înalte de la 40-50 ml/kg/min. și mai mult, în funcție de proba sportivă practicată [1, 3].

Tabelul 1. Testul cardio-respirator, VO_2 max. (ml/kg/min.)

Foarte rău	Mediu	Bine	Foarte bine	Excelent
<25,0	25,0 – 33,0	34,0 – 42,0	43,0 – 52,0	> 52,0

Notă: *pentru vârsta < 29 ani* [1, 2, 3].

Consumul maxim de oxigen (VO_2 max.) reprezintă indicele, care reflectă rezistența și nivelul de performanță a organismului în timpul eforturilor aerobe în probele sportive ciclice [3, 5]. Proba sportivă ciclică – înotul, reprezintă una dintre cele mai eficiente și sănătoase probe de sport. În efort sunt implicați toți mușchii scheletici și sistemele de organe, care asigură parcurgerea eficientă a anumitor distanțe de înot [4, 5].

Din informația expusă anterior putem stabili **scopul cercetării –** determinare frecvenței cardiace și a consumului maxim de oxigen (VO_2 max.) la sportivii înotători de performanță în timpul efortului fizic realizat pe veloergometru. În vederea realizării scopului propus au fost marcate următoarele **obiective**:

1. aprecierea frecvenței cardiace (FC) la tinerii neantrenați (grupul I – martor) și la sportivii înotători (grupul II) în stare de repaus și în timpul efortului fizic efectuat pe veloergometru;
2. aprecierea volumului maxim de oxigen (VO_2 max.) la tinerii neantrenați (grupul I – martor) și la sportivii înotători (grupul II) în stare de repaus și în timpul efortului fizic efectuat pe veloergometru.

Materiale și metode

La cercetare au participat 6 sportivi înotători, candidați în maeștri în sport, cu vârsta cuprinsă între 16-18 ani. A fost studiată informația despre anamneza fiecărui tânăr testat. Viteza de deplasare a tinerilor pe veloergometru a fost de 10-12 km/oră, sarcina de 150-180 watt. Parametrul fiziologic – frecvența cardiacă (FC) a fost determinată în stare de repaus și în timpul efortului fizic realizat pe veloergometru COSMED Bike.

Consumul maxim de oxigen (VO_2) a fost estimat în stare de repaus și în timpul efortului fizic pe veloergometru la diferite etape ale efortului

fizic, timp de 15 minute în total. În rezultatul testării, datele obținute au fost prelucrate statistic.

Rezultate și discuții

Estimarea frecvenței cardiace în stare de repaus la tinerii neantrenați prezintă valori în limita normei, în medie 70,71 ± 2,21 b/min. La sportivii înotători frecvența cardiacă prezintă valori mai joase, în medie 57,57 ± 2,63 b/min., adică s-a determinat bradicardie sportivă (fig.1).

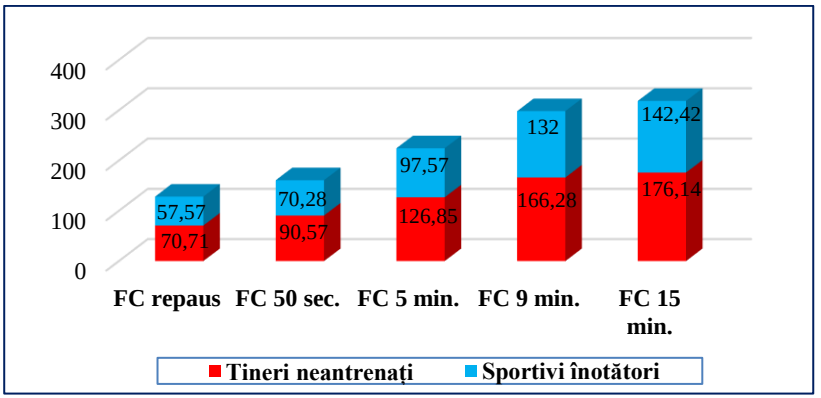


Figura 1. Frecvența cardiacă la tinerii neantrenați și sportivii înotători în timpul efortului fizic (b/min.).

Consumul maxim de oxigen în stare de repaus la tinerii din lotul martor atestă valoarea medie de 2,51 ± 0,21 ml/kg/min., iar la sportivii înotători valoarea de 3,12 ± 0,17 ml/kg/min. După 50 secunde de efort fizic pe veloergometru valorile frecvenței cardiace cresc în ambele grupuri de tineri testați (fig.2).

Consumul maxim de oxigen după 50 secunde de efort prezintă valori mai înalte la înotători (19,14 ± 1,06 ml/kg/min.) față de tinerii neantrenați (13,42 ± 1,71 ml/kg/min.).

În minutul al 5-lea de efort fizic se menține tendința de majorare a ritmului cardiac în ambele grupuri de tineri, dar la cei neantrenați creșterea ritmului este mai evidentă (126,85 ± 1,46 b/min.) față de (97,57 ± 1,51 b/min.) înotători.

Valorile consumului maxim de oxigen de asemenea cresc, dar la sportivii înotători se manifestă o creștere vădită a parametrului testat (29,14 ± 1,34 ml/kg/min.), ceea ce caracterizează efectuarea efortului fizic în regim aerob. În minutul al 9-lea de efort pe veloergometru se

apreciază cele mai înalte valori ale consumului maxim de oxigen în ambele grupuri de tineri. VO_2 max. la sportivii înotători prezintă valoarea medie maximă de 50,28 ± 1,91 ml/kg/min. (pragul de sus), fapt care demonstrează capacități funcționale și adaptive remarcabile ale sistemului cardio-respirator, dar și a organismului integru.

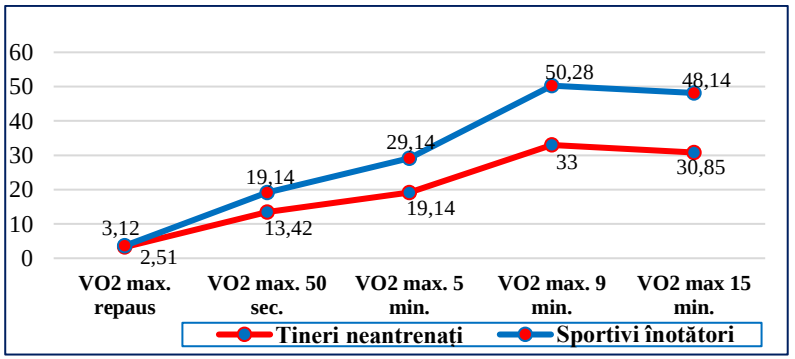


Figura 2. Consumul maxim de oxigen la tinerii neantrenați și sportivii înotători în timpul efortului fizic efectuat pe veloergometru.

Referitor la frecvența cardiacă la tinerii din ambele loturi testate se menține tendința de creștere a acestui indice, dar la cei neantrenați se evidențiază o creștere bruscă și semnificativă (166,28 b/min.) față de sportivii înotători (132 b/min.). La finele testării, la al 15-a minut de efort fizic valorile consumului maxim de oxigen în ambele loturi de tineri testați diminuează neesențial, ceea ce caracterizează apariția acidozei, adică trecerea treptată la tipul anaerob de efort fizic cu acumulare de acid lactic. Tipul de efort fizic anaerob impune corespunzător creșterea frecvenței cardiace la tinerii neantrenați, dar și la sportivii înotători, astfel FC la finele testării prezintă valorile cele mai înalte atât la tinerii neantrenați, cât și la sportivii înotători.

Concluzii

1. Aprecierea frecvenței cardiace la tinerii neantrenați în stare de repaus prezintă valori în limitele normei, iar la sportivii înotători prezintă valori sub limita normei, astfel se manifestă starea de bradicardie sportivă. Consumul maxim de oxigen în stare de repaus atestă valori de 2,51 ± 0,21 ml/kg/min. la tinerii din lotul martor, iar parametrul la sportivii înotători prezintă valoare medie de 3,12 ± 0,17 ml/kg/min. La 50 secunde de efort fizic efectuat pe veloergometru se atestă creșterea

frecvenței cardiace în ambele loturi de tineri, dar mai evidentă la cei neantrenați. Consumul maxim de oxigen la 50 secunde de efort fizic arată valori mai înalte la înotători.

2. În minutul al 5-lea de efort fizic tendința de creștere a parametrilor funcționali se menține în ambele grupuri. La sportivi se manifestă o creștere neesențială a frecvenței cardiace 97,57 ± 1,51 b/min. față de 126,85 ± 1,46 b/min. la tinerii din lotul martor, dar o majorare semnificativă a consumului maxim de oxigen 29,14 ± 1,34 ml/kg/min. față de 19,14 ± 1,06 ml/kg/min. la tinerii neantrenați. Astfel, putem conchide, că efortul fizic este efectuat în regim aerob cu implicarea avansată a sistemului cardio-respirator, a organelor hematopoietice, dar și a musculaturii scheletice.

3. La al 9-lea minut de efort fizic se manifestă cea mai mare creștere a VO_2 max. la tinerii din ambele grupuri, doar că la sportivii înotători prezintă valoarea medie de 50,28 ± 1,91 ml/kg/min. față de tinerii neantrenați (33,00 ± 2,44 ml/kg/min.). Rezultatele se încadrează în zona foarte bună de realizare a efortului fizic (tabelul 1.), astfel putem concluziona că sportivii înotători dețin o rezervă funcțională înaltă și o capacitate de adaptare semnificativă a sistemului cardio-respirator, dar și a întregului organism. Frecvența cardiacă la tinerii din lotul martor prezintă valori mult mai înalte (166,28 ± 3,19 b/min.) față de sportivii înotători (132,00 ± 1,91 b/min.), fapt explicat prin majorarea cantității de oxigen furnizată către țesuturi pe baza creșterii frecvenței cardiace la tinerii neantrenați.

4. La finele testării (minutul al 15-lea de efort fizic) se apreciază descreșterea neesențială a consumului maxim de oxigen în ambele loturi de tineri testați. Acest fapt demonstrează apariția acidozei, adică trecerea treptată la tipul anaerob de efort fizic cu acumulare de acid lactic. Tipul de efort fizic anaerob impune corespunzător creșterea frecvenței cardiace din cauza diminuării conținutului de oxigen furnizat către țesuturi, atât la tinerii neantrenați 176,14 ± 1,57 b/min., cât și la sportivii înotători 142,42 ± 2,63 b/min.

Bibliografie

4. *Costache A.D., Roca M., Honceriu C., Costache I.I., Leon-Constantin M.M., Mitu O., Miftode R.S, Mastaleru A., Iliescu-Halitchi D., Halitchi-Iliescu C.O., Ion A., Duca S.T. Popa D.M., Abalasei B., Mocanu V., Mitu F.* Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiac Biomarker Measurements in Young Football Players: A Pilot Study. Journal Of Clinical Medicine, 2022, Volume11, Issue10, Article Number 2772.

5. *Honceriu C., Pătrășcan A.* Study on TlimvVO2MAX in soccer players. Sport și Societate, Vol. 21, nr. 1, 2021, p. 1-6.

6. *Teodoru M., Teodoru A., Manițiu I.* Testul de efort cardiopulmonar – complexitate și performanță. Sibiu: Universitatea „Lucian Blaga", pag. 129-132.

7. *Deleu I.* Aprecierea stării fizice a sportivilor înotători (băieți și fete) în baza unor parametri fiziologo – biochimici. În: Studia Universitatis. Seria: Științe reale și ale naturii, 2012, nr. 1, pp. 119 - 124. ISSN 1857-1735.

8. *Kari G.* Înot. București: Ed. Fundației România de mâine, 2012. 80 p.

9. *Денисенко Ю. П.* Механизмы срочной адаптации спортсменов к воздействиям физических нагрузок. Теория и практика физической культуры, 2005. № 3, с. 12-16.

10. *Солодков А.С.* Адаптация в спорте: теоретические и прикладные аспекты. Теория и практика физической культуры, Москва, 1990, nr. 5, сс. 3 – 5. ISSN 0040-3601.

11. *Солодков А.С., Сологуб Е.Б.* Физиология спорта: учебное пособие. Санкт-Петербург: Государственная Академия Физической Культуры им. П. Ф. Лесгафта, 1999. 232 с.

12. *Уилмор Д., Костилл Д.* Физиология спорта и двигательной активности. Киев: Олимпийская литература, 2001. 504 с.

13. *Янсен П.* ЧСС, лактат и тренировки на выносливость. Мурманск: Тулома, 2012, 150с.

CZU: 547.472.3:612.396.13:797.21
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.18

EVALUAREA NIVELULUI DE ACID LACTIC ȘI A GLUCOZEI ÎN ORGANISMUL SPORTIVILOR ÎNOTĂTORI

Deleu Inga, Delipovici Irina
Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Educație Fizică și Sport, Chișinău, Republica Moldova, deleu.i@mail.ru

Abstract. *The biochemical tests that have been done, are important and aim to estimate the effectiveness of the effort level in swimming. Also, they tend to determine the ability of the body to respond through specific mechanisms of mobilization and adaptation to the proposed physical effort. This paper talks about the importance estimating the level of lactic acid and glucose in the body of swimming athletes at rest, but also during swimming effort at different distances.*

Assessment of the biochemical parameter – lactic acid at rest shows the norm, only in one athlete was the increased value of this index appreciated. The blood glucose level shows average values within the normal range. After completing the 100-meter, 1000-meter swim, glucose levels decreased non-essentially and blood lactic acid levels increased in all tested athletes. Assessment of biochemical parameters at the distance of 1500 meters shows changes in the sense of non-essential increase of glucose and non-essential decrease of lactic acid, which highlights high capacities of endurance and adaptation to effort.

Key words. *Lactic acid, glucose, swimmers, swimming training, physical effort.*

Introducere

Actualmente, activitatea fizică și sportul joacă un rol semnificativ în dezvoltarea calităților fizice și intelectuale ale indivizilor, rol în educarea acestora ca personalități, promovarea modului sănătos de viață și creșterea nivelului de performanță în sport. Antrenamentul în orice probă de sport trebuie să aibă ca obiectiv pregătirea multilaterală a organismului, pe baza căreia se formează și se îmbunătățesc acele calități, care sunt de importanță primordială într-o anumită probă de sport [5, 4, 17].

Înotul, ca probă de sport care se realizează în 2 medii este unul dintre cele mai eficiente și sănătoase sporturi, o formă ideală de exercițiu muscular, care include în efort toată musculatura scheletică, dar și

sistemele de organe, care asigură parcurgerea eficientă a distanței propuse [6, 8, 10, 11]. De rând cu caracteristicele morfologice, fiziologice și psihologice, un rol semnificativ în formarea tipului de înotător le revine capacităților energetice ale organismului, care determină dezvoltarea calităților fizice de bază, în special rezistența [8, 10, 11].

Rezistența se bazează pe proprietățile organismului de a preveni și distanța instalarea oboselii. Această calitate fizică se formează ca urmare a modificărilor fiziologice și biochimice la nivelul musculaturii scheletice, a țesuturilor și organelor care sunt implicate în asigurarea activității musculare.

Din datele expuse în literatura de specialitate, în organismul uman substanța chimică înaltenergetică – adenozintrifosfatul (ATP) este sursa universală de energie. În timpul contracției musculare ATP – ul se descompune până la adenozindifosfat (ADP) și în acest moment are loc eliberarea energiei, care se utilizează de către organism, îndeosebi de către mușchii funcționali. Rezervele de ATP epuizate trebuie reînnoite imediat, altfel mușchii pierd capacitatea de a se contracta. [5, 12, 14, 18].

Resinteza ATP-ului se realizează prin procese anaerobe și aerobe, astfel organismul recuperează potențialul energetic folosind 3 sisteme:

- ✓ *sistemul anaerob alactacid* sau *sistemul fosfat* - reprezintă un sistem de obținere a energiei fără necesitate de oxigen și intră în acțiune atunci când se evidențiază o creștere spontană a cererii de energie. Acest sistem se bazează pe sursa energetică – *creatinfosfat (CP)* și reprezintă cel mai rapid mod de producere a energiei. Sistemul fosfat este eficient doar pentru perioade scurte de efort, sursa energetică se finisează foarte repede timp de 10 - 15 secunde, mai întâi se folosesc depozitele ATP din mușchii scheletici (2 - 5 secunde), apoi se consumă creatinfosfatul (CP) pentru resinteza ATP timp de 8 - 10 secunde. Imediat după epuizarea surselor energetice (ATP, CP) organismul dobândește energie pe calea anaerobă glicolitică sau aerobă pentru a prelungi formarea ATP-ului [1, 18].
- ✓ *sistemul anaerob lactacid* sau *glicoliza anaerobă* este cunoscut și sub denumirea de *sistem lactic*. În rezultatul trecerii la sistemul lactacid din carbohidrați se produce ATP, iar substanța intermediară care se formează este acidul lactic. Reacția mecanismului glicolitic este următoarea:

Glucoza + ADP → acid lactic + ATP

Sursa: П. Янсен 2012, p. 12 [2, 3, 18].

Sistemul lactacid produce destul ATP pentru a susține efortul fizic timp de 1 - 5 minute. Glucoza este descompusă până la ATP și hidrogen, care stă la baza apariției acidului lactic. Reacțiile biochimice în procesele de glicoliză anaerobă derulează cu formarea acidului piruvic, care ulterior se transformă în acid lactic. Transformarea acidului piruvic în acid lactic are loc cu degajare de energie. Din cauza lipsei de oxigen, acidul lactic care se obține nu se neutralizează complet, dar se acumulează în mușchi și în rezultatul acidozei crescute se resimt dureri la nivelul musculaturii scheletice. Creșterea concentrației de acid lactic în sânge induce oboseala și deci la pierderea din intensitate a efortului fizic. Sportivul, care este în stare să spațieze sau să distanțeze momentul acidozei este mai pregătit fizic și mai rezistent [7, 8, 11, 12, 13, 14, 18].

Se cunoaște faptul, că glicoliza anaerobă este specifică și preponderentă efortului muscular brusc sau intens;

- ✓ *sistemul aerob* poate utiliza carbohidrații și grăsimile pentru a produce energie. Glicoliza aerobă decurge cu degradarea completă a glucozei și ca rezultat se formează apa, bioxidul de carbon și se eliberează o cantitate mare de energie. Sistemul aerob se realizează strict în prezența oxigenului, este foarte eficient în eforturi muscular de intensitate joasă sau medie și de o durată de timp mai lungă.

Deci, descompunerea carbohidraților (glicoliza) are loc în două etape succesive:

Prima etapă:

- ✓ *Glucoză + ADP → acid lactic + ATP (se desfășoară în lipsa oxigenului)*

Etapa a doua:

Acid lactic + oxigen + ADP → dioxid de carbon + ATP + apă (se desfășoară cu participarea oxigenului).

Sursa: П. Янсен, 2012

Sistemele de aprovizionare a organismului cu energie funcționează simultan, dar la intensități diferite. Cauzele care determină nivelul de utilizare al acestora sunt "combustibilii" pe care îi are organismul la dispoziție și condiția fizică a sportivului [18].

Pe baza informației expuse mai sus **scopul cercetării** este de a estima nivelul acidului lactic și a glucozei în organismul sportivilor înotători de înaltă calificare atât în stare de repaus, cât și în timpul efectuării efortului de înot la distanță de 100 m, 1000 m, 1500 m. Pentru realizarea scopului au fost stabilite următoarele sarcini:

- *determinarea nivelului de acid lactic și a glucozei în organismul sportivilor înotători în stare de repaus;*
- *aprecierea parametrilor biochimici în organismul sportivilor după traversarea distanței de înot de 100 metri;*
- *aprecierea acidului lactic și a glucozei în sânge după 1000 metri de înot;*
- *estimarea acidului lactic și a glucozei în sânge după 1500 metri de înot.*

Materiale și metode

La cercetare au participat 7 sportivi înotători, candidați în maeștri în sport, cu vârsta cuprinsă între 15 – 18 ani. În procesul de acumulare a datelor a fost studiată informația despre anamneza fiecărui sportiv. Efortul de înot a fost realizat în regim anaerob - aerob. Pentru determinarea indicilor biochimici au fost colectate probele de sânge, atât în repaus, cât și în timpul efortului de înot. Nivelul acidului lactic în sânge la sportivi a fost determinat cu ajutorul aparatului Lactate SCOUT^{+}. Rezultatele obținute sunt indicate pe ecranul Lactate SCOUT^{+}-ului în mmol/l. Nivelul glucozei în sânge a fost determinat cu ajutorul glucometrului MAJOR II, în mmol/l. Prelucrarea statistică s-a realizat conform criteriului t-Student.

Rezultate și discuții

Pentru cercetare au fost selectați parametri, care pot reflecta evident starea funcțională a sportivilor înotători. Acidul lactic reprezintă un produs secundar, care se formează în timpul efortului fizic din cauza lipsei de oxigen. Norma de acid lactic în sânge, în stare de repaus este de 1,0 – 1,5 mmol/l (până la 2,0 mmol/l).

Aprecierea nivelului de acid lactic la sportivii înotători în stare de repaus, în medie arată 2,12 ± 0,46 mmol/l. La un sportiv nivelul acidului lactic în repaus este puțin peste normă (3,7 mmol/l), ceea ce demonstrează că organismul nu s-a recuperat total după efort, astfel nu este pregătit pentru a începe un alt efort fizic (tab.1).

În urma parcurgerii distanței de 100 metri nivelul acidului lactic a crescut evident, în mediu până la 9,04 ± 0,73 mmol/l. După traversarea distanței de înot de 1000 metri tendința de creștere a parametrului biochimic se păstrează și prezintă valoarea medie de 13,42 ± 0,47 mmol/l, ceea ce indică faptul, că efortul fizic s-a realizat la intensitate

înaltă, în regim anaerob lactacid, cu acumulare semnificativă de acid lactic în sânge.

Tabelul 1. Nivelul acidului lactic și a glucozei în organismul sportivilor (mmol/l)

Nr. ord.	**Nivelul acidului lactic și a glucozei în organismul sportivilor în stare de repaus și în timpul efortului de înot la diferite distanțe**			
1.	*acidul lactic în repaus*	*acidul lactic, 100 m de înot*	*acidul lactic, 1000 m de înot*	*acidul lactic, 1500 m*
	2,12 ± 0,46	**9,04 ± 0,73**	**13,42 ± 0,47**	**7,54 ± 0,51**
2.	*glucoza în repaus*	*glucoza, 100m de înot*	*glucoza, 1000 m de înot*	*glucoza, 1500 m de înot*
	5,24 ± 0,17	**4,9 ± 0,16**	**4,5 ± 0,15**	**4,98 ± 0,09**

În urma parcurgerii distanței de înot de 1500 metri nivelul acidului lactic descrește esențial la toți sportivii înotători, în medie până la 7,54 ± 0,51 mmol/l. Acest rezultat semnifică abilități înalte de mobilizare a rezervelor funcționale ale organismului. Aprovizionarea organismului cu oxigen cauzează trecerea la un alt sistem de furnizare a energiei, cel aerob. Acidul lactic acumulat se utilizează mai departe ca sursă de sinteză a energiei. Deci, diminuarea acidozei induce majorarea pH-ului sangvin, astfel, crește anduranța și posibilitatea de adaptare la efortul de înot.

Glucoza – reprezintă parametru biochimic important care susține activitatea celulară și este combustibilul principal al musculaturii în timpul efortului fizic. Limitele normei a acestui indice biochimic în stare de repaus variază între 3,5-5,5 mmol/l, norma se menține datorită mecanismelor de reglare a glucozei în sânge.

Aprecierea nivelului de glucoză la sportivii înotători în stare de repaus, în medie arată norma, și anume 5,24 ± 0,17 mmol/l. În urma parcurgerii distanței de 100 m s-a evidențiat scăderea nivelului de glucoză până la 4,9 ± 0,16 mmol/l, deci glucoza a fost utilizată ca sursă de energie pentru efectuarea efortului de înot. Traversarea distanței de 1000 m continuă cu scăderea nivelului de glucoză, în medie până la 4,5 ± 0,15 mmol/l (fig.2).

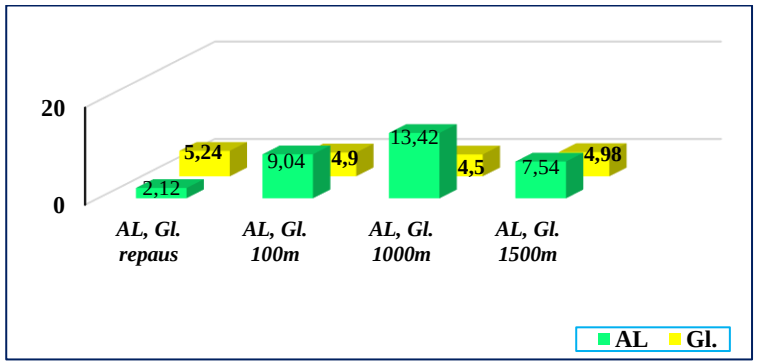


Figura 1. Nivelul acidului lactic și a glucozei în organismul sportivilor înotători în repaus și în timpul parcurgerii traseului de înot.

Notă: *AL – acid lactic; Gl. – glucoza.*

Testarea finală a glucozei (după parcurgerea distanței de 1500 m) indică o creștere semnificativă a acestui parametru (în mediu 4,98 ± 0,09 mmol/l). În opinia noastră, rezultatul poate fi explicat prin faptul, că din cauza scăderii nivelului de glucoză în sânge (100 m , 1000 m), se secretă glucagonul – hormon pancreatic, care stimulează ficatul și mușchii scheletici să transforme rezervele sale de glicogen în glucoză (glicogenoliza), care este eliberată imediat în sânge. Astfel, nivelul glucozei la sportivi în ultima etapă a testării (1500 m) prezintă valori ridicate față de testările anterioare.

Concluzii

1. Nivelul de acid lactic la sportivii înotători în stare de repaus prezintă valoare medie puțin peste limitele normei (2,12 ± 0,46 mmol/l). În urma parcurgerii distanței de înot de 100 m, 1000 m valorile indicelui biochimic crește semnificativ la toți sportivii înotători, motivul fiind realizarea efortului fizic la intensitate înaltă, în regim anaerob lactacid (în lipsă de oxigen), cu acumulare relevantă (13,42 ± 0,47 mmol/l) de acid lactic în sânge.

2. Estimarea finală a acidului lactic (1500 m) indică descreșterea esențială a indicelui la toți sportivii înotători, în medie până la 7,54 ± 0,51 mmol/l. Rezultatul obținut semnifică capacități înalte de mobilizare a rezervelor funcționale ale organismului. Acidul lactic acumulat anterior se utilizează mai departe ca sursă de sinteză a energiei. Diminuarea acidozei induce majorarea pH-ului sangvin, astfel, crește rezistența și posibilitatea de adaptare la efortul fizic realizat.

3. Nivelul de glucoză în stare de repaus prezintă norma (5,24 ± 0,17 mmol/l)**.** Traversarea distanței de înot de 100 m, 1000 m se realizează cu utilizarea glucozei ca sursă de energie, astfel glucoza în sânge scade 4,9 ± 0,16 / 4,5 ± 0,15 mmol/l. Testarea finală (1500 m) a glucozei indică creșterea acestui indice la toți sportivii înotători, fapt care poate fi caracterizat prin secreția avansată a hormonului pancreatic – glucagon. Hormonul, stimulează ficatul și mușchii scheletici să transforme rezervele sale de glicogen în glucoză cu eliberare imediată în sânge.

4. Testările biochimice realizate sunt importante și au scopul de a estima eficacitatea realizării efortului de înot, precum și posibilitatea organismului de a răspunde prin mecanisme specifice de mobilizare și adaptare la efortul fizic propus. Durata și intensitatea efortului fizic determină calea de resinteză a ATP -ului.

Bibliografie

1. *Adam E., Delipovici I.* Acidul lactic, unul dintre cei mai importanți indici biochimici utilizați în sport. În: Conferința științifică internațională studențească ”Probleme actuale ale teoriei și practicii culturii fizice”, ed. a 13-a, 15 apr. 2009. Chișinău, 2009, pp. 3 - 7. ISBN: 978-9975-68-119-3.

2. *Deleu I.* Acțiunea antrenamentelor la altitudine asupra unor indici biochimici la înotătorii de performanță. În: Materialele Congresului VII al fiziologilor din Republica Moldova ”Fiziologia și sănătatea”, 27-28 septembrie 2012. Chișinău, 2012, pp. 247 - 251. ISBN 978-9975-62-323-0.

3. *Deleu I.* Aprecierea stării fizice a sportivilor înotători (băieți și fete) în baza unor parametri fiziologo – biochimici. În: Studia Universitatis. Seria: Științe reale și ale naturii, 2012, nr. 1, pp. 119 - 124. ISSN 1857-1735.

4. *Dragnea A., Mate-Teodorescu S.* Teoria sportului. București: Ed. FEST, 2002. 179 p.

5. *Dricu A., Purcaru O., Tache D., Dănoiu S.* Elemente de Biochimie. Craiova: Ed. Medicală Universitară, 2009. 235 p. ISBN 978-973-106-140-5.

6. *Dumitrescu N., Oprișescu I.* Înotul. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 2001. 157 p.

7. *Erhan E., Deleu I.* Monitorizarea nivelului de acid lactic al halterofililor de performanță. În: Conferința științifică internațională studențească “Probleme actuale ale teoriei și practicii culturii fizice” : ed. a 17-a, 16-17 mai 2013. Chișinău, 2013, pp. 88 - 91. ISBN 978-9975-4452-8-3.

8. *Kari G.* Înot. București: Ed. Fundației România de mâine, 2012. 80 p.

9. *Manolachi V. ș. a.* Strategia de dezvoltare a culturii fizice și sportului în Republica Moldova. Chișinău: Universitatea de Stat de Educație Fizică și Sport, 2012. 138 p.

10. *Mureşan E.* Curs de înot. Ed. a 3-a. București: Ed. Fundației România de mâine, 2007. 218 p. ISBN 973-582-512-0.

11. *Волков Н. И.* Биохимия. Москва: Физкультура и спорт, 1986. 462 с. ISBN 985-489-022-8.

12. *Волков Н. И., Несен Э. Н., Осипенко А. А., Корсун С. Н.* Биохимия мышечной деятельности. Киев: Олимпийская литература, 2000. 502 с.

13. *Денисенко Ю. П.* Механизмы срочной адаптации спортсменов к воздействиям физических нагрузок. Теория и практика физической культуры, 2005. № 3, с. 12 – 16.

14. *Мохан Р., Глессон М., Гринхафф П.А.* Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки. Киев: Олимпийская литература, 2001. 296 с.

15. *Платонов В.Н.* Плавание. Киев: Олимпийская литература, 2000. 146 с. ISBN 966-7133-40-0.

16. *Солодков А.С.* Адаптация в спорте: теоретические и прикладные аспекты. Теория и практика физической культуры, Москва, 1990, nr. 5, сс. 3 – 5. ISSN 0040-3601.

17. *Солодков А.С., Сологуб Е.Б.* Физиология спорта: учебное пособие. Санкт - Петербург: Государственная Академия Физической Культуры им. П. Ф. Лесгафта, 1999. 232 с.

18. *Янсен П.* ЧСС, лактат и тренировки на выносливость. Мурманск: Тулома, 2012, 150 с.

CZU: 616.34-008.87: 312.6
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.19

THE RELATIONSHIP OF THE INTESTINAL MICROFLORA AND REPRODUCTIVE HEALTH (REVIEW)

Furdui Vlada[1], Ciobanu Elena[2], Leorda Ana[1], Balan Ion[1]
[1]Institute of Physiology and Sanocratology, Moldova State University, Chișinău, Republic of Moldova, e-mail: vlada.furdui@mail.ru
[2]Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

Abstract. *În prezent, există o creștere pe scară largă a interesului pentru microflora intestinală și impactul acesteia asupra sănătății și bolilor umane. Acest articol prezintă sinteză narativă privind interrelația dintre microbiomul intestinal și sănătatea reproductivă. Sunt studiate atât patologiile sistemului de reproducere feminin asociate cu disbioza intestinală, cât și relația dintre microbiota intestinală și funcția de reproducere a bărbaților. Cercetările viitoare ar trebui să se orienteze pe identificarea mecanismelor moleculare care stau la baza relației cauzale dintre microbiota intestinală și sănătatea reproducerii.*

Cuvinte-cheie. *sănătatea reproductivă, microbiota intestinală, disbioza intestinală, mecanisme moleculare.*

The human intestinal microflora is an integral part of the human body and performs numerous vital functions. The total number of microorganisms inhabiting various parts of the macroorganism is approximately two orders of magnitude greater than the number of its own cells, amounting to about 10^{14}-10^{15}. The highest concentration of microorganisms is found in the gastrointestinal tract (GIT), including the oropharynx (75-78%), while the rest inhabit the urogenital tract (up to 2-3% in men and up to 9-12% in women) and the skin. In healthy individuals, the intestine contains more than 500 species of microorganisms. The total mass of the intestinal microflora ranges from 1 to 3 kilograms [32].

Currently, there is a widespread increase in interest in the intestinal microflora and its impact on human health and disease. Data has emerged indicating a connection between the gut microbiota and diseases not only of the gastrointestinal tract [31; 37], but also of the cardiovascular system

[39], obesity [26], diabetes mellitus [33], malignant neoplasms [38], allergic [34] and immune pathologies [36; 9].

The "epidemic" of reproductive pathologies and the increase in the prevalence of intestinal dysbiosis have triggered the study of the relationship between these phenomena. This article is dedicated to the systematization of information regarding this issue.

A literature review has shown that changes in the number of certain types of microorganisms in a specific biotope or the detection of species not characteristic of a given habitat serve as signals for adaptive or irreversible changes in the corresponding link of the microecological system. It is known that these changes can be interrelated and occur simultaneously in several biotopes. In this regard, the study of intestinal and vaginal microbiota as indicators of women's reproductive health deserves special attention today. Several recent studies have identified a correlation between microbial communities present during pregnancy and pregnancy complications. Both vaginal and intestinal microbiota contribute to the transmission of bifidobacteria from mother to child, and establishing the fact that vaginal and intestinal bacteria represent the same population is an important step for future research on maternal and newborn health [35].

It is known that the intestinal microbiome influences hormone levels in the host organism, including estrogen levels in women [10]. The intestinal microbiota primarily regulates estrogen levels by secreting β-glucuronidase (gmGUS), an enzyme that converts conjugated estrogen into deconjugated estrogen in the gastrointestinal tract, facilitating its binding to estrogen receptors. Another mechanism by which the intestinal microbiome can influence sex steroid hormone levels in women is the production of short-chain fatty acids (SCFAs). SCFAs are the main by-products of bacterial anaerobic fermentation of dietary fibers in the intestine. Acetate, propionate, and butyrate are SCFAs that play a role in this process. Research indicates that women with polycystic ovary syndrome (PCOS) exhibit distinct intestinal microbiota profiles compared to age-matched healthy controls. The abundance of microorganisms from the genera *Ruminococcaceae UCG-002* and *Clostridiales XIII AD3011* correlated with markers associated with PCOS, such as cystic ovarian morphology and higher testosterone levels. Moreover, patients with PCOS and prediabetes had significantly lower alpha diversity (Shannon index) and higher content of the genera Dorea and Bacteroides (*Ruminococcus torques group* and *Lachnospiraceae UCG-004*) compared

to patients with PCOS with normal glucose tolerance [18]. It has been reported that the number of bacteria producing gamma-aminobutyric acid, including *Parabacteroides distasonis* and *Bacteroides fragilis*, was increased in patients with PCOS, while *Escherichia coli* showed a positive correlation with serum luteinizing hormone (LH) levels and the LH/follicle-stimulating hormone (FSH) ratio [16]. Finally, Qi et al. (2021) found that the level of *Bacteroides vulgatus* was elevated in the intestinal microbiota of people with PCOS [20].

Recent data suggest that endometriosis is associated with dysbiosis of intestinal microorganisms, although findings from different studies vary widely. For example, one study found that patients with stage three or four (moderate to severe) endometriosis had more microorganisms from the genera *Shigella* and *Escherichia* in their colon microbiota than healthy participants [3]. Conversely, another study found no differences between the intestinal microbiomes of patients with endometriosis and a healthy control group during the proliferative and secretory phases of the menstrual cycle [19]. However, this study did not specify the stages of endometriosis. A larger study conducted on human stool samples showed that both alpha diversity (microbial diversity within a single sample) and beta diversity (a measure of similarity or dissimilarity between two communities), as well as the *Firmicutes* to *Bacteroidetes* ratio, were higher in the stool samples of control groups (n=198) than in those of patients with endometriosis [25]. The study by Svensson et al. (2021) also reported significant differences in 12 bacteria belonging to the classes *Bacilli*, *Bacteroidia*, *Clostridia*, *Coriobacteriia*, and *Gammaproteobacteria* between stool samples from patients with endometriosis (n=66) and those from a similar healthy control group (n=198). Two bacteria from the class *Bacteroidia* (*Bacteroides* and *Parabacteroides*) and two from the class *Clostridia* (*Oscillospira* and *Coprococcus*) were found in higher quantities in patients with endometriosis, whereas two species of bacteria from the class *Bacteroidia* (*Paraprevotella* and one unidentified) and the class *Clostridia* (*Lachnospira* and one unidentified) were found in lower quantities in the stool samples of patients with endometriosis. This study appears to contradict another study in which patients with stage three or four endometriosis had lower alpha diversity of gut microbiota and a higher *Firmicutes* to *Bacteroidetes* ratio than healthy control groups [21].

Microbiological studies of the intestinal microflora in healthy women and those with chronic endometritis have shown that the number

of representatives of the normal microflora – lactobacilli and bifidobacteria – is significantly reduced in patients with chronic endometritis: by 81.1% and 64.2%, respectively. Alongside the reduction in bifidobacteria (the average value corresponding to 10^4 CFU/mL with reference values of 10^9-10^{10} CFU/mL), there was a decrease in *Fusobacterium* and *Peptostreptococcus*, and an increase in the growth of *Clostridium* and *Candida albicans*. Fungal flora of more than 10^5 CFU/mL was present in 13.7% of observations ($p<0.001$). Only 39.6% of patients with chronic endometritis had sufficient *E. coli* of the typical type in their intestines (reference values – 10^7-10^8 CFU/g), compared to 51.5% of practically healthy women [30]. The differences in the results of these studies indicate the need for larger-scale studies evaluating potential factors that may influence the development (e.g., stage of endometriosis, age, race/ethnicity, other health conditions, medications, and diet).

Wang Z. et al. (2019) found that the microbial composition of the intestine differed significantly between stool samples from patients with cervical cancer and those from a healthy control group. Specifically, cancer patients had more *Bacteroides* and fewer *Firmicutes* than the healthy controls [27]. Another study showed that *Prevotella*, *Porphyromonas*, and *Dialister* were significantly more prevalent, while *Bacteroides*, *Alistipes*, and *Lachnospiraceae* were less prevalent in the intestinal microbiomes of patients with cervical cancer compared to those of a similar healthy control group [24]. Similarly, Kang GU reported that *Prevotella* was more abundant in stool samples from patients with early-stage cervical cancer than in those from healthy controls [13]. The intestinal microbiota composition of patients with ovarian cancer was also studied, revealing that patients with primary platinum-resistant disease had lower phylogenetic diversity than those who were platinum-sensitive [12].

Although the exact mechanism remains unclear, it is certain that the intestinal microbiota is closely associated with tryptophan and serotonin (5-HT) metabolism. 5-HT is present in the midpiece of human spermatozoa [11]. 5-HT can activate transmembrane adenylyl cyclase (tmAC) and open membrane Ca^{2+} channels (CatSper), leading to Ca^{2+} influx and activation of protein kinase A (PKA), which is involved in regulating tyrosine phosphorylation and Ser/Thr protein phosphorylation in sperm. This, in turn, leads to improved sperm quality [4; 14]. Studies are needed to determine whether 5-HT secreted by the intestinal

microbiota can penetrate the testes through the bloodstream and play a direct role in spermatogenesis [23].

Studies have shown that intestinal microbiota can alter the content and proportion of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) [2], one of the important biological effects of which is to enhance sperm activity [5]. For example, *Bacillus proteus* and *Lactobacillus plantarum* reduce PUFA levels in the intestine by converting linoleic acid (LA) to stearic acid. Additionally, intestinal bacteria can regulate the accumulation of lipid droplets [6], affecting the absorption of PUFAs, which influence sperm membrane stability, sperm motility, acrosome reaction, and sex hormone synthesis, as well as enhance the anti-inflammatory and antioxidant capabilities of testicular cells [7]. Intestinal microbiota and its metabolites can promote glycolysis to maintain sperm energy supply and improve sperm motility. For instance, leucine supplementation can enhance the average sperm bending speed [17]. 5-HT can lower circulating melatonin levels [15], which plays an important role in male reproduction, including promoting lactate production by Sertoli cells by activating certain glycolysis-related enzymes and increasing sperm energy supply. Additionally, *Bacteroides*, *Streptococcaceae*, and *Akkermansia* are believed to improve energy supply to spermatid cells by enhancing glycolysis [29]. When intestinal barrier permeability changes, microorganism-associated molecular structures such as lipoproteins and peptidoglycans can enter the bloodstream, reach the testes through the testicular artery, and bind to receptors on the cell membrane of testicular cells, ultimately causing cellular oxidative stress, local inflammation, and disruption of testicular structure.

There is cross-talk between the intestinal microbiota and the endocrine system. The abundance of *Adlercreutzia*, *Ruminococcus*, *Dorea*, *Clostridium*, and *Parabacteroides* is significantly correlated with testosterone levels [28]. The numbers of *Acinetobacter*, *Dorea*, *Ruminococcus*, *Megamonas*, and *Lactobacillus* are also notably associated with testosterone levels [22; 1]. A study has shown that *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* improve sexual behavior by enhancing the activity of the dopaminergic system [8].

The presented data convincingly demonstrate that disruptions in the intestinal microbiome are associated with several diseases of the female reproductive tract, commonly including endometriosis, PCOS, gynecological cancers, and infertility. It is also undeniable that the intestinal microbiota, by influencing levels of tryptophan, serotonin,

melatonin, LPS, and PUFAs, can affect male reproductive function. However, there is a significant gap in knowledge regarding the mechanisms through which specific bacterial species or groups of species can influence reproductive system function. Collectively, the aforementioned studies have shown that reproductive health is linked to changes in the intestinal microbiome, but causal relationships have not been established. While much remains to be discovered, the existing data suggest that the influence of the intestinal microbiome is a lever for impacting human reproductive health.

Bibliography

1. *Akram M. et al.* Dietary intake of probiotic fermented milk benefits the gut and reproductive health in mice fed with an obesogenic diet. *In: Food Funct.* 2022. 13. 737-752.

2. *Albouery M. et al.* Age-related changes in the gut microbiota modify brain lipid composition. *In*: *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2019. 9. 444.

3. *Ata B. et al.* The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *In*: *Scientific Reports.* 2019. 9. 2204.

4. *Bae J. W. et al.* Vanadium adversely affects sperm motility and capacitation status via protein kinase A activity and tyrosine phosphorylation. *In*: *Reprod. Toxicol*. 2020. 6. 195–201.

5. *Castellini C. et al.* Expression of genes and localization of enzymes involved in polyunsaturated fatty acid synthesis in rabbit testis and epididymis. *In*: *Sci. Rep*. 2022. 12. 2637.

6. *Danielli M., Perne L., Jarc Jovičić E., Petan T.* Lipid droplets and polyunsaturated fatty acid trafficking: balancing life and death. *In*: *Front. Cell Dev. Biol*. 2023. 11. 1104725.

7. *Ding N. et al.* Impairment of spermatogenesis and sperm motility by the high-fat diet-induced dysbiosis of gut microbes. *In*: *Gut.* 2020. 69. 1608-1619.

8. *Edem E et al.* Lactobacillus plantarum mitigates sexual-reproductive deficits by modulating insulin receptor expression in the hypothalamic-pituitary-testicular axis of hyperinsulinemic mice. *In: Drug Metab. Pers. Ther*. 2021. 36. 321-336.

9. *Ewaschuk JB., Johnson IR., Madsen KL.* Barley-derived β-glucans increases gut permeability, ex vivo epithelial cell binding to E. coli, and naive T-cell proportions in weanling pigs. *In*: *J Anim Sci.* 2012. 90. 2652-2662.

10. *Flores R., Shi J., Fuhrman B., Xu X.* Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *In*: *Journal of Translational Medicine.* 2020. 10. 253.

11. *Gao J. et al.* Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *In*: *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2018. 8. 13.

12. *Jacobson D., Moore K., Gunderson C.* Shifts in gut and vaginal microbiomes are associated with cancer recurrence time in women with ovarian cancer. *In*: *PeerJ.* 2021. 9. 11574.

13. *Kang Gu. et al.* Dynamics of Fecal microbiota with and without invasive cervical cancer and its application in early diagnosis. *In*: *Cancers.* 2020. 12. 3800.

14. *Kushawaha B. et al.* Mercury-induced inhibition of tyrosine phosphorylation of sperm proteins and altered functional dynamics of buck spermatozoa: an in vitro study. *In*: *Biol. Trace Elem. Res.* 2020. 198. 478-492.

15. *Laborda-Illanes A. et al.* A new paradigm in the relationship between melatonin and breast cancer: gut microbiota identified as a potential regulatory agent. *In: Cancers (Basel).* 2021. 13:3141.

16. *Liang Z., Di N., Li L., Yang D.* Gut microbiota alterations reveal potential gut–brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *In*: *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021. 44. 1727-1737.

17. *Lin Y. et al.* Effects of dietary L-leucine supplementation on testicular development and semen quality in boars. *In*: *Front Vet Sci.* 2022. 9. 904653.

18. *Lüll K., Arffman RK., Sola-Leyva A.* The gut microbiome in polycystic ovary syndrome and its association with metabolic traits. *In*: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021. 106. 858-871.

19. *Perrotta AR., Borrelli GM., Martins CO.* The vaginal microbiome as a tool to predict rASRM stage of disease in endometriosis: a pilot study. *In*: *Reproductive Sciences.* 2020. 27. 1064-1073.

20. *Qi X., Yun C., Pang Y., Qiao J.* The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *In*: *Gut Microbes.* 2021. 13. 1-21.

21. *Shan J. et al.* Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis. *In*: *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2021. 304. 1363–1373.

22. *Shin J. et al.* Serum level of sex steroid hormone is associated with diversity and profiles of human gut microbiome. *In: Res. Microbiol*. 2019. 170. 192-201.

23. *Shuya L., Jingrong H., Yadan L.* Gut microbiota is involved in male reproductive function: a review. *In: Front. Microbiol.* 2024. 15.

24. *Sims TT., Colbert LE., Zheng J.* Gut microbial diversity and genus-level differences identified in cervical cancer patients versus healthy controls. *In*: *Gynecologic Oncology*. 2019. 155. 237-244.

25. *Svensson A. et al.* Associations between endometriosis and gut microbiota. *In*: *Reproductive Sciences.* 2021. 28. 2367-2377.

26. *Tokarek J. et al.* What Is the Role of Gut Microbiota in Obesity Prevalence? A Few Words about Gut Microbiota and Its Association with Obesity and Related Diseases. *In: Microorganisms.* 2022. 10. 52.

27. *Wang Z., Wang Q., Zhao J.* Altered diversity and composition of the gut microbiome in patients with cervical cancer. *In*: *AMB Express.* 2019. 9. 40.

28. *Yuan X. et al.* Gut microbiota: effect of pubertal status. *In: BMC Microbiol*. 2020. 20. 334.

29. *Zhu Y. et al.* Catalpol ameliorates diabetes-induced testicular injury and modulates gut microbiota. *In: Life Sci*. 2021. 267. 118881.

30. *Кобаидзе Е.Г.* Особенности влагалищной и кишечной микрофлоры у больных с хроническим эндометритом в контексте исследования клеточного иммунитета. *В: Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019. 19. 1. 80-85.

31. *Корниенко Е.А.* Значение кишечной микробиоты и пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника. *В: Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2015. 1-2. 6-9.

32. *Костюкевич О.И.* Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза. *В: Российский медицинский журнал*. 2011. 5:304.

33. *Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Сарайкина Д.А.* Микробиота кишечника при сахарном диабете 2 типа. *В: Журнал Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2019. 506-511.

34. *Мазурина С.А., Гервазиева В.Б., Сверановская В.В.* Микробиота кишечника и аллергические заболевания. *В: Журнал инфектологии*. 2020. 12(2). 19-29.

35. *Николаева А.В., Козлова А.А., Баранов И.И., Припутневич Т.В* Современные представления о взаимосвязи кишечной и вагинальной микробиот. *В: Акушерство и Гинекология*. 9. 2021.

36. *Оганезова И.А.* Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты Lactobacillus rhamnosus GG. *В: Российский медицинский журнал*. 2018. 9:39-44.

37. *Полуэктова Е.А., Сидорина Ю.О., Кучумова С.Ю.* Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *В: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. 25. 2. 58-68.

38. *Семиглазова Т.Ю., Бриш Н.А., Галунова Т.Ю.* Роль кишечной микробиоты в формировании ответа на иммунотерапию злокачественных новообразований: состояние проблемы. *В: Медицинский совет*. 2018. 10: 128-133.

39. *Файзуллина Р.А., Сафина К.А*. Значение кишечной микробиоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *В: Журнал Практическая медицина*. 2020. 18(1). 54-59.

CZU: 616.24-008.4:616.12-009.81
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.20

PARAMETRII PATTERN-ULUI RESPIRATOR CA PREDICTORI ÎN CUANTIFICAREA RAPORTULUI SIMPATOVAGAL

Ganenco Andrei, Lozovanu Svetlana, Vovc Victor, Timotin Ina, Grabovschi Ion

Catedra de fiziologie a omului și biofizică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, andrei.ganenco@usmf.md

Abstract. *Two major variables in the series of breathing pattern (BP) parameters, rate and tidal volume, most influence heart rate variability (HRV), they can serve as predictors of the change in the sympathovagal balance in the low-frequency breathing pattern. We used the standardized values, obtained as a result of the descriptive analysis, of the BP parameters and the LF/HF ratio as one of the indices of the frequency domain of HRV, recorded in two respiratory pattern models - the resting breathing pattern and the low-frequency respiratory pattern pattern and the equal duration of inspiration and expiration, namely 5 s. We used the Backward method to establish predictors extracted from the BP parameters recorded in the two breathing patterns in order to quantify the role of each of the BP parameters in predicting the sympathovagal balance expressed by the LF/HF ratio of the HRV when the BP changes. The obtained results allow us to state that in the series of BP parameters recorded during resting and paced breathing, several factors can be extracted as factors that modulate the sympathovagal balance, and as predictors only the breathing frequency and respiratory minute volume remain, as they can improve autonomic balance at the expense of increased parasympathetic dominance.*

Key words. *Breathing pattern, heart rate variability, sympathovagal balance.*

Introducere

Cordul are ca scop menținerea debitului cardiac în conformitate cu cerințele și schimbările homeostatice momentane prin ajustarea frecvenței contracției. Această abilitate este numită variabilitatea ritmului cardiac (VRC) ce se caracterizează printr-o fluctuație a intervalului RR în ms pe ECG. Valori înalte a VRC sunt caracteristice unei persoane sănătoase din punct de vedere fizic, social, mintal și spiritual. O menținere la valori înalte a VRC este semnificativă pentru pacienți cardiaci deoarece se

prezintă ca un indice a prognosticului favorabil și al calității tratamentului [1, 6, 7].

Echilibrul dintre sistemul simpatic și parasimpatic modulează frecvența cardiacă, și această relație neurocardiacă reflectă interacțiunea între inimă și creier și poate fi măsurată prin VRC [4]. VRC este folosită de către clinicieni și cercetători pentru a măsura controlul autonom al inimii și este un concept în curs de dezvoltare ce reflectă tratamentul medical, iar datele privind factorii care influențează VRC sunt foarte controverse [2, 3]. În literatura de specialitate există multe studii privind influența factorilor individuali asupra VRC ca factorii fiziologici, patologici, neuropsihologici, și factorii de mediu. Studiile care au ca scop stabilirea factorilor care pot îmbunătăți VRC pot facilita prestatorii de asistență medicală să elaboreze strategii pentru a sprijini grupul de risc cu VRC scăzută [9, 11]. Creșterea VRC este legată de activarea sistemului parasimpatic, iar stabilirea factorilor care îmbunătățesc VRC este obiectivul principal în identificarea predictorilor pozitivi ai VRC.

Din datele controversate, existente în literatura de specialitate, care investighează efectul respirației profunde asupra diferitor variabile autonome, rezultă că o respirație profundă și rapidă induce un efect diferit asupra ritmului cardiac comparativ cu o respirație profundă și lentă [5, 8]. De asemenea, activitatea autonomă este influențată de pauze respiratorii între expirație și inspirație și pauze postinspiratorii [10]. Este acceptat totalmente, că din toți parametrii pattern-ului respirator, două variabile majore, frecvența și volumul curent, influențează cel mai mult VRC. Scopul acestui studiu este de a evidenția parametrii PR care pot servi ca predictori ai modificării echilibrului simpatovagal în pattern-ul de respirație cu frecvență joasă.

Materiale și metode

Actualul studiu a avut ca scop crearea modelelor predictive, folosind datele obținute în urma analizei descriptive din cadrul studiului efectuat pentru realizarea tezei de doctor în cadrul Catedrei de fiziologie a omului și biofizică ce vizează valorile parametrilor pattern-ului respirator și VRC în diferite modele de pattern respirator.

În cadrul studiului dat vom prezenta datele înregistrate doar în 2 modele de pattern respirator, modelul respirației de repaus și modelul de pattern respirator cu frecvență joasă (6 respirații pe minut) și durata egală a inspirației și expirației, și anume 5 s.

Valorile standardizate ai parametrilor pattern-ului respirator, incluși în studiu, ca volumul curent (Vt), timpul de inspirație (Ti), timpul de expirație (Te), timpul total al ciclului respirator (Tt), raportul dintre durata inspirației și durata întregului ciclu respirator (Ti/Tt), raportul volumului curent la durata inspirației (Vt/Ti), minut-volumul respirator (MVR), au fost. stabilite cu ajutorul analizei descriptive. Acești parametri, considerați în continuare ca factori ce pot cuantifica echilibru simpatovagal, ne vor permite crearea modelelor predictive și selectarea celor parametri care au valoare predictivă pentru modificarea raportului LF/HF.

Valorile standardizate ale raportului LF/HF ca unul din indicii domeniului de frecvență al VRC, larg utilizat pentru aprecierea echilibrului simpatic-vagal între cele două ramuri ale SNV, la fel a fost înregistrat în aceleași două modele de respirație.

Reieșind din interacțiunile complexe posibile între factorii măsurați, în continuare a fost efectuată analiza multivariată. Am folosit metoda Backward pentru a stabili predictori extrași din parametrii PR înregistrați în cele 2 modele de respirație în scopul cuantificării rolului fiecăruia din parametrii pattern-ului respirator în prezicerea echilibrului simpatovagal exprimat prin raportului LF/HF al VRC la schimbarea pattern-ului de respirație.

Rezultate și discuții

Necesitatea analizei multivariate poate fi argumentată prin interacțiunile complexe posibile între parametrii PR și echilibrul simpatovagal. Rezultatele analizei statistice descriptive, referitor la valoarea medie, mediana și deviația standard a parametrului PR în respirația de repaus, sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Valorile parametrilor pattern-ului respirator în respirația de repaus

Parametrii pattern-ului respirator	Media ± DS	Minimum – Maximum	Mediana (P25-P75)
Vt, l	0,47±0,10	0,27-0,66	0,48 (0,40-0,53)
Ti, s	1,64±0,36	1,15-2,41	1,51 (1,43-2,01)
Te, s	2,42±0,87	1,14-4,64	2,24 (1,71-3,05
Tt, s	4,06±1,17	2,32-7,05	4,0 (3,22-4,61)
MVR, l/min	7,09±1,59	4,49-10,16	7,01 (5,66-8,17)
FR, r/min	15,92±4,21	8,5-24,53	15,15 (13,0-18,6)

În continuare, în baza rezultatelor prezentate în tabelul 1 s-a elaborat modelul matematic, Modelul RR, care a avut ca scop predicția raportului LF/HF ca instrument de evaluare a mecanismelor de reglare autonomă a sistemului cardiovascular în respirația de repaos. Modelul RR a inclus în calitate de predictori valorile standardizate ale volumului curent, timpului total al ciclului respirator, frecvența respiratorie și minut volumul respirator (tabelul 2).

Tabelul 2. Datele statistice ale analizei multivariate pentru Modelul RR. IBM SPSS 26 output

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0,880	0,775	0,684	0,561
Predictors: (Constant), Zscore (Tt), Zscore (Vt), Zscore (FR), Zscore (MVR)				
Dependent Variable: Zscore (LF/HF)				

Datele analizei multivariate utilizând valorile măsurate în stare de repaus au fost în stare să explice 68,4% din modificările raportului LF/HF. Coeficientul de determinare (Adjusted R Square) a fost 0,684, suma pătratelor a constituit 10,845 din 14 posibile, ceea ce înseamnă că modelul propus explică peste două treimi din dispersia variabilei LF/HF pentru respirația în stare de repaus. Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea LF/HF pentru respirația în stare de repaus mai bine decât un oarecare model arbitrar) a fost respinsă (F =8,593, p=0,003) (tabelul 3).

Tabelul 3. Testul ANOVA pentru modelul RR. IBM SPSS 26 output

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	10,845	4	2,711	8,593	**0,003**
Residual	3,155	10	0,316		
Total	14,0	14			
Dependent Variable: Zscore: LF/HF					
Predictors: (Constant), Zscore (Tt), Zscore (Vt), Zscore (FR), Zscore (MVR)					

Inițial pentru a elabora modelul și pentru a testa puterea predictivă a parametrilor măsurați, s-au inclus în model toate variabilele. Ulterior, s-a utilizat metoda Backward, prin care parametrii nesemnificativi au fost

excluși etapă cu etapă până la momentul când au rămas doar combinația optimă de variabile pentru a forma ecuația de regresie și a prezice rezultatul studiat. Modelul rezultat este prezentat în tabelul 4. Acesta a inclus drept variabile constanta (B= 3,310, p=1,000) și valorile standardizate ale MVR (B= 1,731, p= 0,040), FR (B= 1,379, p= 0,049), Vt (B= -1,622, p= 0,062), și Tt (B= 3,580, p<0,001). Modelul final nu a inclus constanta și valoarea standardizată a Vt din cauza faptului că acestea au fost nesemnificative în acest caz și din cauza faptului că intervalul de încredere a inclus valoarea 0. Astfel, s-a determinat că valoarea LF/HF în modelul de respirație de repaus poate fi prezisă utilizând expresia

*LF/HF în modelul de respirație în repaus = Zscore (MVR) * 1,731 + Zscore (FR) * 1,379 + Zscore (Tt) * 3,580.*

Tabelul 4. Coeficienții predictorilor pentru modelul RR. IBM SPSS 26 output

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	3,310e-15	0,145		0,000	1,000	-0,323	0,323
Zscore (MVR)	1,731	0,733	1,731	2,363	0,040	0,099	3,363
Zscore (FR)	1,379	0,614	1,379	2,246	0,049	0,011	2,747
Zscore (Vt)	-1,622	0,771	-1,622	-2,105	0,062	-3,340	0,095
Zscore (Tt)	3,580	0,703	3,580	5,090	0,000	2,012	5,147
Dependent Variable: Zscore (LF/HF)							

Nota: *B – coeficientul nestandardizat al regresiei; Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B; Beta – coeficientul standardizat; t – testul t; Sig. – semnificația; 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B; Lower Bound – limita inferioară; Upper Bound- limita superioară.*

Condițiile necesare pentru reziduurile regresiei liniare au fost întrunite de modelul elaborat. Analiza acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive

și reziduurile standardizate (fig.1). Toate acestea împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

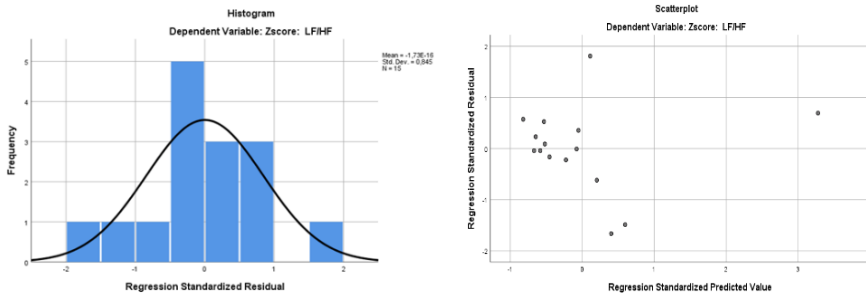


Figura 1. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta) pentru modelul LF/HF în stare de repaus. IBM SPSS 26 output.

Notă: unul din criteriile ca modelul să fie funcțional este distribuția normală a reziduurilor și lipsa oricărei coliniarități

Rezultatele analizei statistice, referitor la valoarea medie, mediana și deviația standard a parametrului PR în modelul respirației cu frecvența 6 resp/min și păstrarea duratei inspirației și expirației 5 s la 5 s (Modelul R5/5), sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5. Parametrii pattern-ului respirator în modelul de respirație dirijată cu frecvența 6/min, durata inspirației/expirației 5 s la 5 s.

	Minimum	Maximum	Media±DS	Mediana	P25	P75
Vt	0,62	1,12	0,89±0,12	0,91	0,81	0,94
Ti	4,87	5,18	5,02±0,10	5,01	4,93	5,12
Te	4,83	5,13	4,96±0,09	4,93	4,86	5,03
Tt	9,87	10,21	10,04±0,10	10,05	9,97	10,10
Ti/Tt	0,48	0,51	0,50±0,01	0,50	0,49	0,51
Vt/Ti	0,12	0,22	0,18±0,03	0,18	0,16	0,19
MVR	3,71	6,65	5,30±0,72	5,47	4,92	5,61
FR	5,88	6,08	5,97±0,06	5,97	5,94	6,02

Notă: *DS – deviația standard; P25 – percentila 25%; P75 – percentila75%.*

Pentru crearea modelului predictiv în evaluarea indicelui vegetativ LF/HF (Modelul R5/5) au fost folosite scorurile standardizate a parametrilor respiratori înregistrați în respirația de repaos și în cadrul respirației cu durata inspirației 5 s și durata expirației 5.

Tabelul 6. Datele statistice ale analizei multivariate pentru Modelul R5/5. IBM SPSS 26 output

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
	0,965[e]	0,931	0,805	0,441
Predictors: (Constant), Sexul, Zscore (FRB), Zscore (MVR), Zscore (LF/HFB), Zscore (CCB), Zscore (TeB), Zscore (FR), Zscore (Te), Zscore (VtB)				
Dependent Variable: Zscore (LF/HF)				

Pentru acest model statistic, coeficientul de determinare (Adjusted R Square) a fost 0,08, astfel putem preciza că 80% din varianța raportului LF/HF (echilibrul dintre activitatea simpatică și parasimpatică, adică raportul LF/HF la persoanele cu raport respirator de 5/5) este determinat de factorii de predicție expuși în tabelul 6. Suma pătratelor a constituit 13,027 din 14,0 posibile. Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice echilibrul dintre activitatea simpatică și parasimpatică apreciat pe baza raportului LF/HF la persoanele cu respirație dirijată) nu a fost respinsă ($F = 7,4$ $p < 0,05$), testul Fisher fiind semnificativ statistic (tabelul 7).

Tabelul 7. Testul ANOVA pentru modelul 5/5. IBM SPSS 26 output

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	13,027	9	1,447	7,441	**0,020**
Residual	0,973	5	0,195		
Total	14,000	14			
Dependent Variable: Zscore (LF/HF)					
Predictors: (Constant), Sexul, Zscore (FRB), Zscore (MVR), Zscore (LF/HFB), Zscore (CCB), Zscore (TeB), Zscore (FR), Zscore (Te), Zscore (VtB)					

Metoda Backward s-a utilizat la elaborarea și acestui model. Inițial, au fost incluse în model toate variabilele existente, apoi au fost excluse cele nesemnificative. Modelul rezultat este prezentat în tabelul 8. Astfel,

s-a determinat că valoarea LF/HF în raportul respirator de 5/5 poate fi prezisă utilizând expresia:

*LF/HF în modelul respirație R5/5 = – Zscore(VtB) * 3.710 - Zscore(TeB) * 6.900 - Zscore(FRB) * 8.875 + Zscore(LF/HFB) * 2.937 + Zscore(Te) * 2.700 - Zscore(MRV) * 1.747 - Zscore(FR) * 2.872 - Zscore(Sexul) * 7.014.*

Tabelul 8. Coeficienții predictorilor pentru Modelul R5/5. IBM SPSS 26 output

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	-9,819	1,485		-6,612	0,001	-13,637	-6,002
Zscore (VtB)	-3,710	0,639	-3,710	-5,809	0,002	-5,352	-2,068
Zscore (TeB)	-6,900	1,392	-6,900	-4,956	0,004	-10,479	-3,321
Zscore (FRB)	-8,875	1,623	-8,875	-5,470	0,003	-13,047	-4,704
Zscore (LF/HFB)	2,937	0,590	2,937	4,976	0,004	1,420	4,455
Zscore (Te)	2,700	0,505	2,700	5,343	0,003	1,401	3,998
Zscore (MVR)	1,747	0,314	1,747	5,561	0,003	,940	2,555
Zscore (FR)	-2,872	0,575	-2,872	-5,000	0,004	-4,349	-1,396
Sexul	7,014	1,058	3,557	6,631	0,001	4,295	9,733
a. Dependent Variable: Zscore (LF/HF)							

Nota: *B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară*

Reziduurile modelului obținut în cadrul regresiei liniare au întrunit condițiile necesare. S-a observat o ușoară distribuție asimetrică la dreapta și o împrăștiere aleatorie fără careva legități de repartizare (fig. 2).

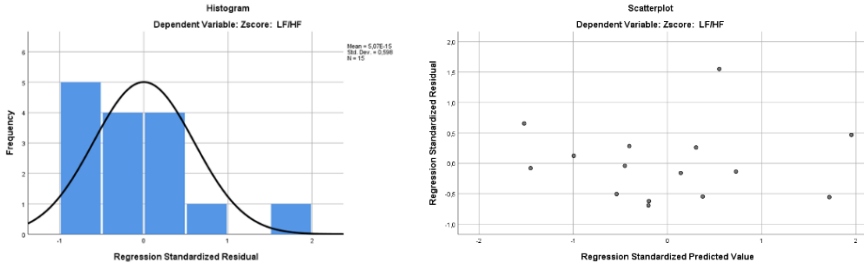


Fig. 2. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al reziduurilor standardizate (dreapta) pentru modelul LF/HF în respirație 5/5. IBM SPSS 26 output.

Notă: unul din criteriile ca modelul să fie funcțional este distribuția normală a reziduurilor și lipsa oricărei coliniarități.

Caracteristicile enumerate fac posibilă considerarea modelului elaborat ca fiind unul optim în predicția LF/HF la persoanele cu raportul respirator de 5/5 pornind de la datele luate în calcul. Aceste date, prezentate în actualul studiu, ne permit să afirmăm că din șirul parametrilor de PR înregistrați în respirația de repaus și cea dirijată, pot fi extrași ca factori ce modulează echilibrul simpatovagal mai mulți factori, iar în calitate de predictori rămân doar frecvența respirației și minut-volumul respirator.

Concluzii

1. Rezultatele prezentate în acest studiu ne permit să afirmăm că în prezicerea variației raportului simpatovagal LF/HF cel mai evident parametru al PR cu valoare predictivă din șirul parametrilor respiratori înregistrați în cele 2 tipare ale respirației este minut-volumul respirator (l/min), înregistrat în respirația de repaos.

2. Modularea cu ajutorul a respirației dirijate a doi parametri ai pattern-ului respirator, MVR și durata totală a unui ciclu respirator de care depinde frecvența respirației, înregistrați în timpul respirației obișnuite la persoanele sănătoase, pot îmbunătăți echilibru autonom pe contul creșterii dominanței parasimpatice.

Bibliografie

1. *Amjadian M., Bahrami Ehsan H., Saboni K. et al.* A pilot randomized controlled trial to assess the effect of Islamic spiritual intervention and of breathing technique with heart rate variability feedback on anxiety, depression and psycho-physiologic coherence in patients after coronary artery bypass

surgery. În: *Ann Gen Psychiatry* 19, 46 (2020). https://doi.org/10.1186/s12991-020-00296-1.

2. *Baevsky R., Chernikova A.* Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods. În: *Cardiometry*, 2017; 10:66-76. DOI:10.12710/cardiometry.2017.10.6676; www.cardiometry.net/no10-may-2017/heart-rate-variability-analysis.

3. *Gullett N., Zajkowska Z, Walsh A, Harper R, Mondelli V.* Heart rate variability (HRV) as a way to understand associations between the autonomic nervous system (ANS) and affective states: A critical review of the literature. În: *Int J Psychophysiol*. 2023, 192:35-42. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2023.08.001.

4. *Hopf H. B., Skyschally A., Heusch G., Peters J.* Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. In: *Anesthesiology* 1995, 82(3):609–619. https://doi.org/10.1097/00000542-199503000-00002.

5. *Laborde S. et al.* Slow-Paced Breathing: Influence of Inhalation/Exhalation Ratio and of Respiratory Pauses on Cardiac Vagal Activity. În: *Sustainability*. 2021; 13(14):7775. https://doi.org/10.3390/su13147775.

6. *Licht C. M. M., De Geus E. J. C., Van Dyck R., Penninx B. W. J. H.* Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). În: *Psychosom Med*. 2009, 71(5):508–518. https://doi.org/10.1097/psy.0b013e3181a292a6.

7. *Lin I. M. et al.* Heart rate variability biofeedback increased autonomic activation and improved symptoms of depression and insomnia among patients with major depressive disorder. In: *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019, 17:222–232. https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.222.

8. *Lin I. M., Tai L. Y., Fan S. Y.* Breathing at a rate of 5.5 breaths per minute with equal inhalation-to-exhalation ratio increases heart rate variability. În: *Int J Psychophysiol*. 2014, 91:206–211. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.101980.

9. *Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, Makowski D.* Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. În: *Sensors*. 2021; 21(12):3998. https://doi.org/10.3390/s21123998.

10. *Strauss-Blasche G. et al.* Relative timing of inspiration and expiration affects respiratory sinus arrhythmia. În: *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000, 27(8):601–606. https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2000.03306.x.

11. *Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P.* Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. În: *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e160721189770. https://doi.org/10.2174/1573403X16999201231203854.

CZU: 612.398.192:616.1:616-008.9
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.21

РОЛЬ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ПОДДЕРЖАНИИ САНОГЕННОГО ГОМЕОСТАЗА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Гараева С.Н., Постолати Г.В., Чокинэ В.К.
Институт физиологии и санокреатологии МГУ, Кишинэу, Республика Молдова, garaeva.47@mail.ru

Abstract. *The article reviews the scientific literature on the impact of free amino acids on the healthogenicity of the cardiovascular system and against the development of many pathologies of the heart. It describes the influence of amino acids and amino acid groups on myocardial structure, metabolism, bioenergetics, myocardial bioenergetics, functionality.*

Key words. *Amino acids, healthogenicity, heart, cardiovascular system, metabolism, functionality.*

Сердечно-сосудистая система (ССС) с ее нейрогуморальным аппаратом реагирует на малейшие изменения потребности разных органов и систем в кровоснабжении и обеспечивает согласование кровотока в них с гемодинамическими параметрами на организменном уровне. Все это дает основание рассматривать систему кровообращения в качестве универсального индикатора адаптационно-приспособительной деятельности целостного организма. Оценка деятельности сердечно-сосудистой системы является показательной и часто используемой, так как гемодинамические изменения в различных органах обычно возникают раньше метаболических и изменения энергетических процессов в миокарде предшествуют снижению его сократительной способности, а значит и развитию нарушений кровообращения [7, 23].

Исследованиями последних лет показано, что перспективным путем профилактики и коррекции функциональной активности ССС является использование веществ, обладающих метаболическим типом действия, которые в большинстве своем характеризуются малой токсичностью и в то же время широким спектром фармакологического и терапевтического действия, в том числе свободные аминокислоты [5, 8].

Аминокислоты являются составной частью ферментов, гормонов, витаминов и других биологически активных веществ. Недостаток или избыток их приводит к нарушению важнейших функций организма. К настоящему времени накоплен огромный фактический материал об участии биологически активных пептидов и отдельных аминокислот в различных физиологических процессах в норме и патологии, в том числе их действии на сердечную мышцу. Так, нейротензин, включающий в свой состав 13 аминокислот, увеличивает частоту сердечных сокращений, повышается сократительная способность миокарда и изменяется характер парасимпатической регуляции ритма сердца [5].

На сегодняшний день имеются доказательства значимости свободных аминокислот не только в качестве строительных блоков для синтеза белка, но и регуляторов экспрессии генов на уровне трансляции mRNA по mTor-зависимому механизму, сигнальных молекул и модификаторов биологических реакций, а также предшественников широкого спектра биорегуляторов, играющих ключевую роль в интеграции основных метаболических потоков при сердечно-сосудистой патологии [20].

Свободные аминокислоты играют решающую роль в метаболизме белков и биоэнергетике миокарда. Известно, что сердце „метаболически всеядно", поскольку в порядке уменьшения предпочтения способно активно окислять жирные кислоты, глюкозу, кетоновые тела, пируват, лактат, аминокислоты и даже свои структурные белки [8]. Энергия этих субстратов обеспечивает не только механическое сокращение, но и работу различных трансмембранных насосов и транспортеров, необходимых для поддержания ионного гомеостаза, электрической активности и метаболизма [16]. Миокард использует большое количество свободных аминокислот в качестве энергетических субстратов и регуляторов белкового обмена. Так, при сердечной недостаточности из-за дефицита энергии зависимость метаболических процессов в миокарде от его аминокислотного фонда возрастает. Существенным для метаболизма аминокислот является и то, что накопление этих соединений в миокарде практически исключительно зависит от их артериальных концентраций: даже небольшое повышение содержания аминокислот в артериальной крови приводит к значимому увеличению „поглощения" их миокардом [8].

С позиций возможного включения аминокислот в биоэнергетику миокарда в условиях ишемии потенциально наиболее активными из исследуемых являются аспарагин, гистидин и глутамин, то есть те, которые не требуют для своего превращения в субстраты цикла Кребса АТФ и окисленных форм ферментов [8]. Установлено, что глутамат и аспартат в качестве метаболитов малат/аспартатного шунта активируют скорость митохондриального окисления гликолитического NADH. Глутамат также контролирует скорость синтеза мочевины не только как предшественник аммиака и аспартата, но и в качестве субстрата для синтеза N-ацетилглутамата – активатора карбамоилфосфат-синтазы [20].

Показано, что аминокислоты с разветвлённой углеводородной цепью (АРУЦ) – валин, изолейцин, лейцин являются активаторами реакций анаболизма в сердце, а артериальный пул свободных ароматических аминокислот (ААК) – тирозин, фенилаланин при сердечной недостаточности так же активирует поглощение аминокислот миокардом. Протекторное действие АРУЦ в миокарде проявляется в поддержании его сократимости, уровней макроэргов (АТР, креатининфосфата), нормализации аортального и коронарного кровотока, сердечного и минутного выброса сердца. АРУЦ активируют наработку катаболитов адениновой системы в процессе постишемической реперфузии и утилизацию вводимых аминокислот до высокоэнергетических субстратов ЦТК, что способствует восстановлению функциональных возможностей гладкомышечных структур [22].

Современные исследования показывают, что ишемия тканей сопровождается нарушениями обмена аминокислот, при котором образуются их биологически активные производные, в том числе биогенные амины, компоненты системы антиоксидантной защиты, кофакторы ферментов [2, 19]. Уменьшение доступности триптофана и торможение синтеза серотонина приводит к снижению вариабельности сердечного ритма, что является неблагоприятным прогностическим признаком при сердечно-сосудистых заболеваниях [4].

Антиаритмическое действие аминокислот можно объяснить несколькими механизмами, одним из которых является взаимодействие тестируемых субстратов со специфическими рецепторными структурами. Так, к настоящему времени идентифицированы рецепторы гамма-аминомасляной кислоты,

таурина, глутамата, аспартата. Пролин проявляет наибольшую антиаритмическую активность на скрининговых моделях аритмий. Нонапептидный тканевой гормон, включающий в свой состав пролин и другие аминокислоты, проявляет широкий спектр биологической активности на сердечно-сосудистую систему и одним из ранних этапов действия его является связывание с липидным матриксом плазматической мембраны эффекторной клетки [5].

Серосодержащие аминокислоты играют особую роль в поддержании саногенного гомеостаза ССС. Имеются данные, что серосодержащие аминокислоты, являясь донаторами тиоловых групп, уменьшают или устраняют гистотоксическую гипоксию миокарда, возникающую под влиянием адреналина, восстанавливают сократительную способность и нормализуют ритм сердца [5].

Хотя таурин не участвует в синтезе белка, он занимает значительный объем в составе пула свободных аминокислот плазмы и других тканей. В сердечной мышце человека таурин занимает более 50 % от общего пула свободных аминокислот, а в плазме − определяется в концентрациях 48,9 мм/мл. Клиническая эффективность таурина была показана у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, интоксикацией сердечными гликозидами, различными нарушениями сердечного ритма [Ена Л.М., и др.,2015, Н.В. Теплова и др., 2017]. Имеются единичные работы о влиянии таурина на диастолическую функцию миокарда левого желудочка и уровень биомаркеров, отражающих эффективность лечения и прогноз заболевания (Н.В. Теплова и др., 2017)

Поэтому таурин представляет особый интерес для исследования механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [18, 2].

Показано, что таурин в концентрации 50 мкмоль/л улучшает насосную функцию сердца путем нормализации диастолической компоненты, увеличения коронарного кровотока и предупреждения развития реперфузионной фибрилляции желудочков. Эффективность использования таурина для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) не вызывает сомнений, что обусловлено способностью препарата уменьшать ишемию и гипоксию тканей, расстройства микроциркуляции, снижать уровень

артериального давления положительным инотропным действием [17]. Введение таурина оказывает положительный эффект при ХСН путем: усиления выведения натрия; модуляции секреции натрийуретического фактора и вазопрессина; модуляции кальциевых потоков и повышения инотропной и β-адренергической активности через воздействие на уровень цАМФ; усиления влияния ангиотензина II на транспорт кальция, синтез белка [3].

Была выявлена способность таурина устранять нарушения в электрокардиограммах на уровне сегмента S-T и зубца T [10]. Благодаря воздействию на продолжительность потенциала действия посредством модуляции внутриклеточного содержания калия, таурин проявляет инотропное действие на миокард.

Кроме того, имеются данные, что увеличение активности цитокинов при сердечной недостаточности повышает потребность в цистеине и таурине [11, 6]. Показано, что таурин вызывает плейотропный эффект, модулируя продукцию цитокинов и эйкозаноидов [1]. В постинфарктном периоде добавки таурина помогают стабилизировать электрическую возбудимость мембран, модулируя концентрацию Ca^{2+} и одновременно снижая агрегационную способность тромбоцитов [17].

Результаты исследований последних лет подтверждают роль таурина в предотвращении апоптоза на уровне эндотелия микрососудов, вызванного высоким уровнем сахара в крови, а также в стимуляции секреции инсулина и повышении чувствительности инсулиновых рецепторов [14].

Существуют убедительные данные, подтверждающие антиатерогенное влияние таурина на организм, которое проявляется, помимо конъюгации с желчными кислотами, в способности стимулировать синтез NO, ингибирующего синтез холестерола, регуляции соотношения липидов крови (повышение ЛПВП и снижение ЛПНП), а также в улучшении состояния эндотелия сосудов посредством влияния на метаболизм и активность макрофагов [13]. Введение кроликам с экспериментальным атеросклерозом таурина приводит к уменьшению липоидоза крупных артерий и, как следствие, улучшению кровотока и оксигенации тканей [15]. Таурин участвует в регуляции активности аполипопротеина А-1, который является переносчиком ЛПВП и необходим при их сборке. Кардиопротекторная роль таурина осуществляется также благодаря его антиоксидантным эффектам:

снижение синтеза маркеров оксидативного стресса – GPP78 и CHOP, связывание гипохлорной кислоты, подавление NaF-индуцированной цитотоксичности. Таурин редуцирует секрецию аполипопротеина B100 и жиров в HepG2 клетках [24].

Интересно, что исследования по определению концентрации таурина и ряда преобладающих в миокарде аминокислот (глутамат, аспартат, глутамин и аспарагин) при коронарной недостаточности показали различия в их содержании в левом и правом желудочках. Сравнение уровней указанных аминокислот при аортальном стенозе и ишемической болезни сердца в биоптатах миокарда показало более высокие концентрации таурина в левом желудочке в обоих ситуациях [8]. Наконец, клинические исследования выявили существенное влияние метионина на разрастание клеток гладкой мускулатуры с последующей эндотелиальной дисфункцией сосудов и развитием артериальной гипертонии с высоким риском тромбозов [8].

Анализ биологической роли глутатиона позволяет рассматривать его как одно из неспецифических средств регуляции и поддержания саногенного уровня здоровья. Глутатион, являясь активным переносчиком иона H^+ и благодаря наличию γ-глутамильной связи и реактивной сульфгидрильной группы, участвует в многочисленных реакциях метаболизма, обеспечивая тем самым, нормальное течение ряда физиологических и биохимических процессов. Поскольку глутатион обладает антиоксидантными свойствами, его действие на функциональные системы организма может быть оценено как регулирующее адаптогенное, что дает основание полагать, что глутатион может служить маркером адаптационного резерва антиоксидантной системы [11].

В цикле метаболизма метионина путем его деметилирования в многостадийном процессе образуется гомоцистеин. В результате окисления гомоцистеина в плазме крови образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, снижение эластичности внутрисосудистой выстилки и интенсивное окисление липопротеидов низкой плотности. Гомоцистеин также угнетает синтез оксида азота, расширяющего кровеносные сосуды, и сульфатированных гликозаминогликанов. Наконец, гомоцистеин усиливает синтез интерлейкина-6, который стимулирует

пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. В результате формируется тромбоваскулярная патология, ведущая к тромбу или к разрыву сосуда, со всеми возможными последствиями (в том числе инсульт, инфаркт миокарда, эмболия в легкое и даже летальный исход). Увеличение содержания гомоцистеина сыворотки на каждые 5 мкм/л свыше 10 мкм/л приводит к возрастанию риска коронарной патологии у мужчин на 60% и на 80% − у женщин, а также к возрастанию риска цереброваскулярной патологии на 50%, как у мужчин, так и у женщин. Поэтому, если содержание циркулирующего в крови гомоцистеина превышает уровень 8-10 мкм/л, то этот показатель считают „независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни и атеросклероза" и их маркером [11]. Значимость уровня гомоцистеина как диагностически информативного параметра при хронической сердечной недостаточности (ХСН) подтверждается тем, что гипергомоцистеинемия наблюдается только при наличии признаков ХСН, в то время как показатели обмена серосодержащих аминокислот, имеющие отношение к транспорту аминокислот в клетку, изменяются при ИБС даже без значимых проявлений ХСН [4].

Таким образом, ведущая роль серосодержащих аминокислот в поддержании саногенного гомеостаза ССС несомненна. С позиции санокреатологического принципа единого подхода к оценке морфофункционального состояния организма, правомерно и обосновано использование серосодержащих аминокислот [11].

Аргинин, гомоаргинин и триптофан также широко изучались в контексте сердечно-сосудистых заболеваний. В результате установлено их действие, подобно влиянию иммуногенеза, в качестве ключевых регуляторов сосудистого гомеостаза, а на развитие атеросклероза [8].

Тирозин оказывает влияние на ССС, регулируя артериальное давление, снижая риск гипертонии, улучшая тонус сосудов, способствуя лучшему питанию клеток. Уменьшает частоту и интенсивность вегетососудистых спазмов, укрепляет сердечную мышцу. В механизме аритмогенного действия тирозина, являющегося предшественником катехоламинов, существенную роль играет, видимо, его способность в больших дозах активировать симпатическую иннервацию [21, 5].

Предполагается, что уровень холестерина регулируется не только инсулином и глюкагоном, но и количествами диетических (экзогенных) и эндогенных аминокислот. Так, аргинин и глицин индуцируют уменьшение, а лизин и аминокислоты с разветвленной цепью – увеличение уровня холестерина в сыворотке крови [8]. На состояние сосудистой стенки влияют и другие аминокислоты. Лизин формирует связи между трансаминазами и пиридоксальфосфатом, так как несет в своем составе две аминогруппы: одна влияет на пептидную связь с белками трансаминаз, другая сохраняет резервы и целостность пиридоксальфосфата. Лизин участвует в образовании коллагена, укреплении сосудистой стенки, в формировании карнитина, способствует утилизации жирных кислот для энергетического потенциала клеток и сохранения иммунной реактивности организма. Потребности организма в аргинине превышают способности к его эндогенному синтезу, в связи с этим аргинин рассматривается как полузаменимая аминокислота. Аргинин служит предшественником оксида азота, влияющего на агрегацию и адгезивную способность тромбоцитов, снижая способность к тромбообразованию и уменьшая сосудистую реактивность атеросклеротически измененных артерий и способствует формированию коллагена в стенках сосудов [9]. Сочетанное введение аргинина и таурина способствует достоверному снижению показателей агрегационной активности тромбоцитов у пациентов, страдающих ИБС, сопровождается достоверным изменением показателей липидного спектра крови – снижением общего холестерина, холестерина-ЛПНП, триглицеридов и увеличением количества холестерина-ЛПВП [18]. Показано, что отдельные аминокислоты (лейцин, лизин) стимулируют синтез белка и ингибируют лизосомальную деградацию белка, поскольку они стимулируют mTOR и протеинкиназу, являющуюся одним из компонентов сигнальной трансдукции инсулина. В случае низкого энергетического обеспечения клеток стимуляция mTOR аминокислотами ингибируется путём активации cAMP-зависимой протеинкиназы. Аминокислотно-зависимая сигнализация способствует продукции инсулина β-клетками и стимулирует анаболическое действие аминокислот [12].

Ряд авторов считают, что в основном диагностическую значимость имеют групповые сдвиги в уровнях функционально и метаболически связанных аминокислот и их производных, а не

специфические изменения в физиологических жидкостях их индивидуальных концентраций [4].

Выводы

1. В поддержании саногенного функционирования ССС ключевыми являются серосодержащие аминокислоты (метионин и его производные, таурин), а также ароматические и аминокислоты с разветвлённой цепью.

2. Повышенную концентрацию гомоцистеина в крови можно считать маркером доклинических стадий развития патологий ССС, в частности, хронической сердечной недостаточности.

Литература

1. *Басалай О.Н., Радковец А.Ю., Бушма М.И.* Таурин: регулятор метаболизма и лекарственное средство // Медицинские новости. 2017. №5. С. 3–7.

2. *Белюк Н.С., Зуховицкая Е.В., Снежицкий В.А.* Аритмии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и биохимические особенности. /Гродно: ГрГМУ, 2014. 215 с.

3. *Гордеев И.Г., Покровская Е.М., Лучинкина Е.Е.* Влияние таурина на частоту нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):65–70.

4. *Дорошенко Е.М., Снежицкий А., Лелевич В.В.* Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточность. //Ж. Гродненского государственного медицинского университета. 2017. Том 15. № 5. 106-108.

5. *Елаева Е.Е., Якимова Е.А., Комарова Н.А.* Возможность использования аминокислот с целью коррекции функционального состояния сердечно-сосудистой системы. //Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского Биология. Химия. Том 4 (70). 2018. № 2. С. 57-64.

6. *Ена Л.М., Артеменко В.О., Чаяло П.П.* Метаболические подходы в лечении хронической сердечной недостаточности. Серцева недостатність. 2015. 1:46–53.

7. *Игнатьева Л.Е., Елаева Е.Е., Киреева Ю.В., Каирова А.С.* Исследование индивидуального «вегетативного портрета» и функционального состояния сердечной мышцы юных биатлонистов.

//Культура физическая и здоровье: научно-методический журнал. 2016. № 5(60). С. 19-24.

8. *Каравай Т.Ф., Нефедов Л.И.* Свободные аминокислоты в качестве регуляторов метаболизма при сердечно-сосудистой патологии (обзор). // Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии. 2022. Т. 1, вып. 1. С. 104-109.

9. *Синькеев М.С., Скворцов Ю.И., Богданова Т.М., Скворцов К.Ю.* Аминокислоты крови в патогенезе и клинике ишемической болезни сердца// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11-3. – С. 480-484.

10. *Теплова Н.В., Абдурагимов С.А., Волов Н.А. и др.* Таурин в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью. //Терапия 2017 №8 28-34.

11. *Чокинэ В.К., Гараева С.Н., Невоя А.В. и др.* Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. //Buletinul AȘM. Științele vieții. Nr. 3 (315) 2011. 15-35.

12. *Huang, Y.* Branched-chain amino acid metabolism in heart disease: an epiphenomenon or a real culprit. //Cardiovascular Research. 2011. Vol. 90. P. 220–223.

13. *Choi M.J., Kim J.H., Chang K.J.* The effect of dietary taurine supplementation on plasma and liver lipid concentrations and free amino acid concentrations in rats fed a highcholesterol diet. //Advances in Experimental Medicine and Biology. 2006. 583. p. 235–42.

14. *El Idrissi A., Boukarrou L., Splavnyk K. et al.* Functional implication of taurine in aging. //Adv Exp Med Biol. 2009. 643. p.199-206.

15. *Ito T., Azuma J.* Taurine is a possible anti-atherosclerotic agent. //Nippon YakurigakuZasshi. 2004.123 (5). p.311-317.

16. *Karavay P.A., Nefyodov L.I., Karavay N.L.* Amino acids in Metabolomics: Perspective for the Use of Regulatory effects of Fee Amino Acids in the Creation on their Basis of Infusion Solutions. //International Journal of Hematology & Therapy. 2016. № 2. P. 1–7.

17. *Kim C., Cha Y.N.* Taurine chloramine produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects. Amino Acids. 2014;46(1):89–100.

18. *Lourenco R., Camilo M.E.* Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. //Nutr. hosp., 2002. Vol. 17. №6. P. 262–270

19. *Nitz K., Lacy M., Atzler D.* Amino Acids and Their Metabolism in Atherosclerosis. //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019. Vol. 39, №3. P. 319–3305.

20. *Odia O.Z., Esezobor P.P.* Therapeutic Uses of Amino Acids. //Amino Acid – New Insights and Roles in Plant and Animal – IntechOpen. 2017. P. 3–14.

21. *Pencharz PB, Hsu JW, Ball RO*. Aromatic amino acid requirements in healthy human subjects. //The Journal of Nutrition. 2007. 137 (6 Suppl 1): 1576S–1578S.

22. *Satomi S.* Branched-Chain Amino Acids-Induced Cardiac Protection Against Ischemia/Reperfusion Injury. //Life Sciences. 2020. Vol. 15, № 237. P.117–138.

23. *Yakimova E. A., Elaeva E. E., Grizlova L. V.* Seasonal features of the clotting reactions to physical load ///Advances in Environmental Biology. 2014. № 8 (10). P. 313-317.

24. *Yanagita T., Han S.Y., Hu Y. et al.* Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. //Lipids in Health and Disease. 2008. 7. p.38.

CZU: 612.398.192:612.017.1
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.22

ROLUL AMINOACIZILOR LIBERI ÎN FUNCȚIONALITATEA SANOGENĂ A SISTEMULUI IMUNITAR

Garaeva Svetlana, Postolati Galina, Poleacova Lilia
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: garaeva.47@mail.ru

Abstract. *The immune system, in connection with its functional tasks, is key in protecting the body from pathogenic external and internal factors. The formation of sanogenic homeostasis of the immune system depends on the intake of immunoactive amino acids into the body and the content in the blood, among which dicarboxylic amino acids are of greatest importance. An analysis of the literature allows us to conclude that the maintenance of sanogenic immunity is regulated by the level of intake of proteinogenic, primarily essential, amino acids into the body. The most significant for maintaining sanogenic homeostasis of the immune system are aromatic, branched-chain and sulfur-containing amino acids.*

Key words. *Homeostasis, immune system, amino acids.*

Introducere

Sistemul imunitar, în legătură cu sarcinile sale funcționale, este esențial în protejarea organismului de factorii patogeni externi și interni și participă la toate procesele de reglare din organism. Varietatea funcțiilor imunitare și sensibilitatea la diverși factori duc la aceea că dereglările sistemului imunitar se pot întâlni în cazul diferitor boli, determinând adesea, în mare măsură, însăși patogeneza bolii. Disfuncția sistemului imunitar este asociată cu dezvoltarea patologiilor infecțioase, oncologice și autoimune, a diferitor tipuri de alergii și a altor forme cronice ale bolilor. În plus, chiar dacă dereglările sistemului imunitar nu determină patogeneza bolii, ele pot afecta sensibilitatea la medicamente, caracterul decurgerii și rezultatul procesului patologic de bază, nemaivorbind de dezvoltarea complicațiilor. Cele mai timpurii semne ale dereglării homeostaziei imunitare ar trebui căutate la nivel celular, unde începe formarea răspunsurilor la influențele externe, ceea ce, la rândul său, ne permite să ne formăm o idee despre strategia metabolică a răspunsului

imunitar ales de către organism [15]. Este important de subliniat faptul, că sistemul imunitar funcționează în strânsă legătură cu sistemele nervos, endocrin, digestiv și alte sisteme și organe.

Având în vedere conținutul informativ sporit al indicatorilor metabolici pentru caracterizarea stării funcționale a sistemului imunitar, studiul parametrilor metabolici va îmbunătăți diagnosticul dereglărilor imunitare, va selecta corect metoda terapiei imunocorectoare, va evalua efectul diferitor imunomodulatoare și va elabora măsuri de imunoreabilitare, ținând cont de dereglările metabolice identificate [15]. Prin urmare, este importantă identificarea rolului aminoacizilor liberi în formarea homeostaziei sanogene a sistemului imunitar, ceea ce a determinat scopul acestui articol.

Unul dintre principalii factori care determină activitatea funcțională a componentelor sistemului imunitar este alimentația [13]. Se știe că o alimentație sănătoasă și echilibrată include numeroși nutrienți care au o importanță crucială în menținerea eficienței sistemului imunitar [3] și asigură energie pentru funcționarea sistemului imunitar; blocuri de construcție pentru sinteza acizilor nucleici, proteinelor și celulelor noi, menținerea integrității barierelor de protecție; substraturi specifice pentru sinteza metaboliților necesari funcționării sistemului imunitar (de exemplu, arginina pentru sinteza oxidului nitric sau acizii grași polinesaturați (AGPN) pentru sinteza eicosanoidelor); nutrienți necesari pentru sinteza factorilor de reglare (de exemplu, vitamina A, zinc); nutrienți cu proprietăți antibacteriene sau antivirale specifice (de exemplu, vitamina D, zinc); nutrienți care protejează împotriva stresului oxidativ și inflamator (de exemplu, vitaminele C, E, zinc, seleniu, AGPN și alți antioxidanți); nutrienți care susțin starea normală a microbiomului (pre- și probiotice).

Deficitul de proteine în rație afectează funcția imunitară și crește sensibilitatea organismului la agenții infecțioși. În același timp, scade concentrația majorității aminoacizilor în plasma sanguină. Administrarea exogenă de glutamină, arginină, glicină, taurină, triptofan și cisteină este utilizată pentru modularea funcțiilor celulare, inclusiv a sistemului imunitar. Rolul AA liberi în funcționarea sistemului imunitar constă în: 1) activarea limfocitelor T, a limfocitelor B, a celulelor killer naturale și a macrofagelor, 2) păstrarea potențialului redox celular, exprimarea genelor și proliferarea limfocitelor, 3) producerea de anticorpi, citokine. Apar din ce în ce mai multe dovezi că adăugarea de aminoacizi individuali în rație în caz de malnutriție sau boli infecțioase, îmbunătățește sistemul

imunitar. Arginina, glutamina și cisteina sunt cei mai studiați compuși în acest sens [20].

În ultimii ani, cercetătorii au identificat un grup funcțional de aminoacizi imunoactivi, care include treonina, valina, triptofanul, acizii aspartic și glutamic, serina, alanina, cistina și acidul γ-aminobutiric (GABA). Pe lângă faptul că formează proteinele imunoactive ale organismului, aminoacizii imunoactivi au capacitatea de a accelera producția de limfocite T și de a spori producerea de anticorpi specifici. Acești aminoacizi au activitate imunologică într-un interval larg de doze și, prin urmare, sunt la fel de promițători ca și peptidele în calitate de imunomodulatori. În acest sens, acidul aspartic este deosebit de caracteristic, distingându-se prin activitatea sa cea mai pronunțată. Manifestările activității imunologice ale acestor aminoacizi, atât cei care fac parte din proteine, cât și cei care nu fac parte din proteine (GABA), indică prezența pe limfocitele T a receptorilor pentru aceste legături [11]. Activitatea imunologică sporită a aminoacizilor individuali permit de a presupune că aminoacizii, ca structuri mai vechi din punct de vedere filogenetic, îndeplinesc funcția de imunoreglare independentă în organism, adică împreună cu peptidele, ele sunt o legătură independentă în sistemul homeostaziei [11]. Un grup de cercetători (Белокрылов А.А. и др.,), încă în anii 1986-1988, au studiat efectul imunomodulator direct al aminoacizilor care fac parte din proteine – acid aspartic, asparagină, acid glutamic, glutamină, serină, alanină, valină, treonină, cistină, arginină, triptofan – asupra diferențierii precursorilor T din măduva osoasă în limfocite T și au demonstrat capacitatea acestora de a stimula răspunsul imunitar dependent de timus în organism. Acești aminoacizi accelerează maturarea precursorilor T din măduva osoasă. S-a demonstrat că acizii aspartic și glutamic, ce se află în concentrații mari (20-65%) în peptidele timusului, și triptofanul stimulează răspunsul imunitar dependent de timus la eritrocite într-o gamă largă de doze și, prin urmare, împreună cu peptidele, sunt promițătoare (de perspectivă) ca imunomodulatori. Imunostimularea pronunțată a răspunsului dependent de timus de către aminoacizi în absența unui efect asupra răspunsului imunitar independent de timus arată că efectul aminoacizilor este asociat cu funcția celulelor T, dar nu și a celulelor B [11].

Conform teoriei lui Newsholme E., glutamina este un substrat cheie pentru celulele sistemului imunitar. Glutamina constituie în multe privințe aminoacidul limitativ pentru limfocite, deoarece stimulează nu numai creșterea acestora, ci și expresia antigenelor de suprafață, formarea

citokinelor și sinteza proteinelor fazei acute. În cazul unui deficit de glutamină în plasma sanguină, proliferarea limfocitelor scade, activitatea monocitelor și macrofagelor se modifică, se modifică sinteza proteinelor fazei acute și apoptoza celulară este stimulată. S-a demonstrat că glutamina stabilizează ARN-ul [5]. Lipsa glutaminei în mediu duce la oprirea mitozei în faza G(0). Multe dintre aceste efecte se datorează unei scăderi a potențialului celular, care depinde și de raportul dintre glutation oxidat/redus – administrarea glutaminei la animale crește concentrațiile tisulare de glutation redus [6]. Este interesant faptul, că starea imunității neutrofilelor este practic independentă de conținutul relativ de aminoacizi, cu excepția glutaminei [10].

Fondul acidului glutamic este unul din cel mai semnificativ din limfocitele, izolate din diferite țesuturi [20]. Acest lucru se datorează probabil nu numai sintezei glutaminei din acesta, ci și rolului său cheie în procesele de transaminare și dezaminare a aminoacizilor. Pe lângă rolul său important în calitate de metabolit, acidul glutamic este un neurotransmițător și un imunomodulator important. S-a demonstrat prezența receptorilor pentru acidul glutamic pe suprafața celulelor T și expresia transportatorilor de glutamat pe celulele prezentatoare de antigen (celule dendritice, macrofage) [1].

Transmiterea semnalelor prin intermediul receptorilor hidrocarburilor aromatice (tirozină, fenilalanină, triptofan) este considerată o componentă cheie a răspunsului imunitar la nivelul barierei intestinale și, prin urmare, este critică pentru homeostazia intestinală, modulând regenerarea epiteliului, integritatea barierei intestinale și extinderea multor tipuri de celule imune, precum limfocitele intraepiteliale, T-helper-17, celulele limfoide, macrofagele, celulele dendritice și neutrofilele [4].

Astfel, metaboliții triptofanului sunt implicați în controlul echilibrului inflamației și toleranței în limfocite. Proliferarea celulelor T este inhibată în condițiile deficitului de triptofan și acumularea de metaboliți toxici ai triptofanului [8]. Administrarea orală exogenă a triptofanului prin intermediul influenței asupra celulelor intestinale (celule enterocromofine, endocrine, celule ale sistemului imunitar etc.), precum și catabolizarea acestuia de microbiotă, poate afecta homeostazia nu numai în tractul gastrointestinal, ci și în întregul organism [18]. Cea mai mare parte a triptofanului care intră în organism este absorbită în intestinul subțire [19]. Totodată, rația are un rol hotărâtor, deoarece aportul simultan de aminoacizi neutri și aromatici (în special valina,

leucina, izoleucina) limitează absorbția și disponibilitatea acestui aminoacid pentru organism. O parte semnificativă a triptofanului este metabolizată în tractul gastrointestinal de către microbiota intestinală [9].

În pofida popularității largi a argininei ca imunomodulator, cu toate acestea, mecanismele specifice de participare a acestui aminoacid la răspunsul imunitar nu au fost clarificate. Se cunoaște, că în celulele mieloide arginina este metabolizată în primul rând de NO-sintaza inductibilă (NOSi) sau arginaza 1, enzime a căror activitate este stimulată de citokinele T helper de tip 1 sau, respectiv, de tip 2. Limfocitele T necesită arginină pentru proliferare, exprimarea complexelor receptorilor și formarea mecanismelor de „memorie". Arginina este un aminoacid relativ esențial în condiții catabolice. Sepsisul, traumatismele severe și tumorile maligne sporesc necesitatea de arginină și epuizează rezervele acesteia din organism. Aportul cesteia se completează prin alimentație. Administrarea suplimentară de arginină îmbunătățește echilibrul de azot și funcția limfocitelor, stimulează transportul argininei în ficat.

Conținutul de leucină, izoleucină și valină din limfocite, comparativ cu alți aminoacizi proteinogeni, este destul de mare. Celulele sistemului imunitar nu numai că folosesc acești aminoacizi cu lanț ramificat pentru sinteza proteinelor, dar sunt și capabile să-i oxideze. Ei sunt necesari limfocitelor pentru sinteza proteinelor, ARN-ului și ADN-ului, adică pentru a permite stimularea acestora. Aportul alimentar limitat de aminoacizi cu catenă ramificată (AACR) afectează funcția sistemului imunitar și crește susceptibilitatea la agenți patogeni. S-a demonstrat că administrarea de AACR a îmbunătățit starea imunitară [2]

Metionina este un aminoacid care inițiază sinteza peptidelor și proteinelor și este, de asemenea, implicată activ în procesele de metilare a acizilor nucleici. În plus, metaboliții săi joacă un rol activ în reglarea reacțiilor metabolice cheie [17]. Reglând nivelul de calciu intracelular și formarea radicalilor liberi în limfocite, derivații metioninei care conțin sulf modulează gradul de apoptoză. Derivații metioninei – cisteina și homocisteina – sunt implicați activ în realizarea acestor mecanisme. Producerea sporită de homocisteină în celule are un efect negativ asupra funcției imunitare. Astfel, deficitul acidului folic și vitaminei B12 este însoțit de scăderea imunității, apoptoza precursorilor hematopoietici ai celulelor măduvei osoase și apariția leucocitelor cu ADN hipometilat în circulația periferică. Homocisteina activează celulele T într-un mod dependent de concentrație, declanșând procesele de apoptoză. Există o legătură dovedită între acumularea de homocisteină, stresul oxidativ și

activarea sistemului imunitar. Pe de altă parte, proliferarea celulelor imunocompetente este însoțită de necesitatea crescută a vitaminelor grupului B, ceea ce duce la acumularea de homocisteină [7]. O proprietate importantă a taurinei este efectul său imunocorector. Taurina se găsește în leucocite și participă în orice răspuns inflamator din organism. Prin urmare, administrarea de taurină induce o creștere a numărului de limfocite T, T-helper, elimină disfuncția imunității umorale și crește rezistența nespecifică a organismului [14]. În cele din urmă, sinteza ciclică și descompunerea glutationului joacă un rol semnificativ în formarea aminoacizilor glutamic și aspartic. Din perspectiva principiului sanocreatologic al unei abordări unificate pentru evaluarea stării morfofuncționale a organismului, este justificat și întemeiat să recunoaștem aminoacizii care conțin sulf drept mijloace nespecifice de reglare și menținere a unui nivel sanogen al homeostaziei somato-vegetative în general și al imunității în special. [17].

A fost stabilită influența lizinei asupra formării răspunsului imunitar umoral, precum și a efectului stimulator al acesteia asupra activității fagocitare a neutrofilelor și sporirea fagocitozei [12].

Un studiu detaliat al influenței conținutului de aminoacizi liberi din serul sanguin asupra stării sistemului imunitar a fost realizat de Vologjanin D.A. și colaboratorii săi (2005) [10]. Printre aminoacizii care au avut o influență predominantă asupra stării imunității, acești autori au remarcat metionina, arginina și valina, ceea ce probabil reflectă participarea lor în metabolismul intermediar al celulelor imunocompetente. Transformându-se în succinil-CoA, metionina și valina sunt incluse în ciclul citratului, care joacă un rol central în metabolismul intermediar. Componentele reductoare formate în acest proces sunt oxidate în lanțul respirator, cu formarea de ATP. Acest lucru ne permite să asociem influența acestor aminoacizi cu includerea lor în procesele enzimatice care reînnoiesc rezerva de produși intermediari ai ciclului acidului citric. Conținutul aminoacizilor glicogeni corelează semnificativ cu starea principalelor elemente ale imunității. Cea mai pronunțată legătură a fost observată cu imunitatea celulară, ceea ce poate indica o dependență energetică mai mare a acestui element al imunității. Influența predominantă a aminoacizilor glicogeni asupra stării diferitelor părți ale sistemului imunitar poate indica, de asemenea, despre utilizarea preponderentă a acestor aminoacizi liberi pentru producerea de energie. Aminoacizii glicogeni au avut o influență mai puțin semnificativă asupra imunității neutrofilelor și a răspunsului umoral. Cel mai mare număr de

corelații între starea diferitelor componente ale imunității a fost identificat cu aminoacizii care conțin sulf, în special cisteina și metionina. Nu numai imunitatea celulară și umorală, ci și activarea limfocitelor au fost asociate cu conținutul lor relativ. Autorii au ajuns la concluzia că această grupă funcțională de aminoacizi exercită o influență unidirecțională asupra stării răspunsului imunitar, în special în legătură cu faptul că ambii aminoacizi au proprietăți antioxidante pronunțate, și sunt implicați în sinteza acizilor nucleici, colagenului și a altor proteine.

Analiza literaturii de specialitate ne permite să concluzionam că analiza compoziției calitative a aminoacizilor care au cea mai mare influență asupra elementelor imunității și parametrilor săi individuali, a arătat că printre aceștia se găsesc practic toți aminoacizii care sunt considerați în prezent a fi imunonutrienți [10].

Astfel, influența aminoacizilor liberi asupra imunității are loc, pe de o parte, prin intermediul aminoacizilor liberi care circulă în sânge, iar pe de altă parte, prin activitatea pancreasului, ficatului și metabolomului intestinal, care consumă activ aminoacizii și participă în menținerea homeostaziei lor în organism [16]. Formarea fondului sanogen al sistemului imunitar depinde de aportul de aminoacizi imunoactivi în organism și de conținutul lor în sânge, printre care cea mai mare importanță o au aminoacizii dicarboxilici. Analiza literaturii ne permite să concluzionăm, că menținerea imunității sanogene este reglată de nivelul aportului de aminoacizi proteinogeni, în primul rând esențiali, în organism. Cei mai semnificativi pentru menținerea homeostaziei sanogene a sistemului imunitar sunt aminoacizii aromatici, cu lanț ramificat și care conțin sulf.

Bibliografie

1. *Boldyrev A.A., Carpenter D.O., Johnson P.* Emerging evidence for a similar role of glutamate receptors in the nervous and immune systems. In: *J Neurochem*. 2005, V. 95, nr. 4, pp. 913-918.

2. *Calder P.C.* Branched-chain amino acids and immunity. In: *J Nutr*. 2006, V.136, nr. 1, pp. 288S-293S.

3. *Calder P.C.* Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. In: *Nutr Diabetes*. 2021, Vol. 11, nr. 1, p. 19.

4. *Elleuch L, Shaaban M, Smaoui S, Mellouli L, Karray-Rebaii Fourati-Ben, Fguira L, Shaaban KA, Laatsch H.* Bioactive secondary metabolites from a new terrestrial Streptomyces sp. TN262. In: *Appl Biochem Biotechnol*. 2010, nr. 162(2), pp. 579-593.

5. *Li P. et al.* Amino acids and immune function. In: *Br J Nutr*. 2007, V.98, N2, pp. 237-252.

6. *Roth E., Oehler R. et al.* Regulative potential of glutamine–relation to glutathione metabolism. In: *Nutrition*. 2002, V.18, nr. 3, pp. 217-221.

7. *Schroecksnadel K., Frick B., Wirleitner B.* Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation. In: *Curr Pharm Biotechnol*. 2004, V.5, nr. 1, pp. 107-118.

8. *Watanabe M.* Microanalysis of tryptophan metabolites andsuppressor factor of delayed-type hypersensitivity in mice. In: Yakugaku Zasshi. 2002, V.122, nr. 7, pp. 429-434.

9. *Watson M.D., Cross B.L., Grosicki G.J.* Evidence for the Contribution of Gut Microbiota to Age-Related Anabolic Resistance. In: *Nutrients*. 2021, nr. 13(2), pp. 706-727.

10. *Вологжанин Д.А., Сосюкин А.Е., Калинина Н.М., Губанов А.И.* Белковый обмен и иммунный статус пострадавших при травматичееской болезни. В: *Российский биомед. Журнал*. 2005, №6, сс. 530-540.

11. *Гараева С.Н., Рендкозубова Г.В., Постолати Г.В.* Аминокислоты в живом организме. Кишинев, 2009. 550 с.

12. *Долгинцев М.Е.* Нейротропные и иммуноторпные эффекты L-лизина. Дисс. канд.мед.н. Курск, 2007.

13. *Зайцева О.В., Шумейко Н.К., Беседина М.В.* Питание и иммунитет: есть ли связь? В: *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021, Т. 10, № 4. сс. 105-114.

14. *Кузнепцова С.М., Красноченко Т.Д.* Роль таурина и его дефицита в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. В: *Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського.* 2018, Том 6, № 2, сс. 27-32.

15. *Савченко А.А., Борисов А.Г.* Основы клинической иммунометаболомики. Новосибирск: Наука, 2012. 263 с.

16. *Стома И.О.* Микробиом в медицине. Москва ГЭОТАР-Медиа. 2020. 320 с.

17. *Чокинэ В.К., Гараева С.Н., Невоя А.В. и др.* Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. В: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, Ştiinţele vieţii. 2011, nr. 3 (315), сс. 15-35.

18. *Шейбак В.М., Николаева И.В., Павлюковец А.Ю.* Свободные аминокислоты в микробно-тканевом комплексе и пейеровых бляшках после курсового введения триптофана. В: *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр.: в 2 т*. Минск, 2022, Вып. 12, Т.2: Фундаментальная наука – медицине. Фармация. сс. 243-247.

19. *Шейбак В.М., Павловец А.Ю.* Триптофан: ключенвой метаболит гомеостаза и регулятор функций организма. В: *Гепатология и гастроэнтерология.* 2021, № 2, сс. 143-148.

20. *Шейбак В.М., Горецкая М.В., Дорошенко Е.М.* Спектр свободных протеиногенных аминокислот в лимфоцитах. В: *Журнал ГрГМУ*. 2008, № 3, сс. 62-66.

21. *Шумейко Н.К., Беседина М.В.* Питание и иммунитет: есть ли связь? В: *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 4. сс. 105-114.

CZU: 616.89-008.46:599.323.43: 577.182.75(478)
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.23

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ БЕЛЫХ КРЫС В ВОДНОМ ЛАБИРИНТЕ МОРРИСА ПОД ВЛИЯНИЕМ БИОМАССЫ ШТАММОВ СТРЕПТОМИЦЕТОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПОЧВ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Гарбузняк Анастасия[1], Шептицкий Владимир[1], Бурцева Светлана[2]
[1]Институт физиологии и санокреатологии, Молдавский Государственный Университет,
[2]Институт микробиологии и биотехнологии, Технический университет Молдовы, Кишинэу, Республика Молдова,
11_lav_11@mail.ru

Abstract*. The aim of the work is to investigate the effect of long-term consumption of biomass of local strains of streptomycetes - Streptomyces massasporeus CNMN-Ac-06 and Streptomyces fradiae CNMN-Ac-11 on the spatial learning and memory in rats in the Morris water maze. It was found that biomass of strains Streptomyces massasporeus CNMN-Ac-06 and, to a greater extent, Streptomyces fradiae CNMN-Ac-11 leads to a noticeable decrease in such indicators, recorded during the training of animals in the Morris water maze, as the duration of the latent period of the animals the platform, the length of the path to the platform and the duration of the animal's stay in the non-target sectors of the maze, while the duration of the animals' stay in the target sector of the maze increased significantly. Thus, the biomass of studied local strains of streptomycetes contributes to the intensification of spatial orientation learning, improvement of working memory and the process of consolidation of spatial memory in rats, and these strains are promising for further research in order to isolate and identify substances with neuroprotective and nootropic properties.*

Key words. *Spatial learning and memory, working and long-term memory, Morris water maze, streptomycetes, biomass.*

Введение

Исследование обучения и памяти на разных уровнях организации, несмотря на свою длительную историю, остается одним из центральных разделов как нейрофизиологии, так и фундаментальной науки вообще. Обучение и память тесно связаны

между собой, имея фундаментальное значение для живого организма [8, 11].

Выяснения причин преждевременного нарушения когнитивных процессов, в том числе, памяти, и поиск способов его профилактики приобрели в настоящее время особую актуальность. Человечество стало гораздо больше сталкиваться с патологиями, которые сопровождаются нейродегенеративными процессами такими, как болезни Альцгеймера, Паркинсона и др. [7, 16, 21], они быстро прогрессируют, особенно в развитых странах [22], и одними из наиболее важных причин увеличения распространённости когнитивных нейропсихических нарушений, является хронический психогенный стресс, стрессогенный образ жизни, резкие изменения условий жизнедеятельности современного человека [1, 2].

Одним из способов решения проблемы преждевременного угасания памяти является поиск веществ с нейропротекторными и антиоксидантными свойствами, влияющими на различные нейрональные образования головного мозга, участвующих в процессах обучения и памяти [7, 12]. Санокреатологические подходы к повышению саногенности организма и предотвращению ранней деградации функций, в том числе, психических, включают и получение саногенных веществ природного происхождения [1].

В последние годы было обнаружено, что вторичные метаболиты ряда штаммов стрептомицетов способны оказывать нейропротекторное действие при применении различных моделей нейродегенерации, показано их значение как мощных нейропротекторных веществ в условиях индукции липидной пероксидации [10, 18]. Более того, некоторые из метаболитов стрептомицетов, обладают способностью стимулировать нейритогенез, оказывая влияние на ультраструктурную организацию различных нейрональных образований головного мозга [14, 20], и дифференцировку нейральных стволовых клеток [6]. Несмотря на увеличивающееся число сообщений о воздействии продуктов жизнедеятельности стрептомицетов на нейрональные процессы, их влияние на поведение животных еще очень мало исследовано. Ранее в Институте физиологии и санокреатологии было обнаружено, что длительное потребление белыми крысами обоих полов культуральной жидкости и, особенно, биомассы

штаммов *Streptomyces massasporeus* CNMN-Ac-06 и *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, выделенных из почв Республики Молдова, облегчает выработку оборонительных условных рефлексов и способствует увеличению скорости целенаправленных двигательных реакций, а также вызывает существенную стимуляцию формирования условно-рефлекторной памяти [4, 5, 17]. При изучении воздействия метаболитов штаммов *Streptomyces avermectilis* и *Streptomyces lincolniensis* на поведенческие реакции крыс выявлен, в частности, их анксиолитический эффект [19].

Целью работы является изучение влияния длительного потребления биомассы штаммов *Streptomyces massasporeus* CNMN-Ac-06 и *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, выделенных из почв центральной части Республики Молдовы, на пространственное обучение и память белых крыс линии *Wistar* в водном лабиринте Морриса.

Материалы и методы

Исследования выполнены на белых крысах-самцах линии *Wistar* в возрасте 5-ти месяцев, содержавшихся в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Начиная с возраста 2-х месяцев, животные 2-ух опытных групп в течение 90 дней в качестве пищевой добавки к рациону питания получали высушенную биомассу штаммов стрептомицетов – *Streptomyces massasporeus* CNMN-Ac-06 (BM1) или *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 (BM2) в дозе 250 мг/кг массы тела в сутки. Животные контрольной группы содержались на стандартном рационе питания. Используемые в работе штаммы стрептомицетов выделены из почв центральной части Республики Молдова и находятся на хранении в Национальной коллекции непатогенных микроорганизмов Института микробиологии и биотехнологии Технического университета Молдовы. Культивирование штаммов стрептомицетов проведено на стандартной комплексной питательной среде SP-1.

Особенности пространственного обучения и памяти у крыс исследовали с помощью современной и хорошо зарекомендовавшей себя в лабораториях различных стран методики «Водный лабиринт Морисса» (ВЛМ). Этот метод позволяет исследовать процессы пространственного обучения и памяти (рабочей и долговременной), где рабочая память рассматривается как оперативная составляющая кратковременной памяти [3]. Методика ВЛМ, основана на том, что

животное обучается находить кратчайшую дистанцию до спрятанной под водой платформы [13, 15]. С помощью данного теста исследовали длительность латентного периода, в течение которого крыса находила платформу и забиралась на нее (ЛП, с), и длину пройденного пути, который животное проходило от места помещения в воду до платформы (ПП, см). Лабиринт Морриса представляет собой бассейн, заполненный непрозрачной, окрашенной порошковым обезжиренным молоком, водопроводной водой, поверхность которого условно разделена на четыре сектора (I – целевой; II, III, IV – не целевые). В целевом секторе находится платформа, скрытая на 0,5 см под водой. Движения животного внутри бассейна регистрировали с помощью цифровой видеокамеры [3]. Опыт состоял из фазы обучения и фазы тестирования. Животное в течение 4 дней проходило фазу обучения. Ежедневное обучение включало 3 попытки с интервалом 30 с. ЛП и ПП для каждого дня вычисляли как среднее значение. Эффективность обучения и активацию рабочей памяти оценивали по уменьшению значений ЛП и ПП. Проверку активации долговременной пространственной памяти проводили на 5-й день эксперимента – убирали скрытую платформу, животное с интервалом 30 с 3 раза помещали в центр бассейна, далее в течение 1 минуты проводили наблюдения за его движениями. Определяли время нахождения в каждом из секторов (в % от общего времени нахождения в бассейне). Статистически значимое превышение времени нахождения в целевом секторе над случайным свидетельствовало о том, что крыса помнит расположение платформы. На 9-й день и 30-й день эксперимента оценивали сохранность следов пространственной памяти и длительность их удержания. Статистический анализ данных выполнен при помощи программы Microsoft Excel 2016.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученной динамики показателей пространственного обучения и рабочей памяти в ВЛМ – ЛП и ПП показывает существенные их изменения под влиянием биомассы стрептомицетов (рис. 1 и 2). Обнаружено, что длительное потребление биомассы способствует существенному облегчение процесса пространственного обучения, при этом обнаружено, что штаммы *Streptomyces massasporeus* CNMN-Ac-06 и *Streptomyces*

fradiae CNMN-Ac-11 в разной степени способствует облегчению обучения в ВЛМ.

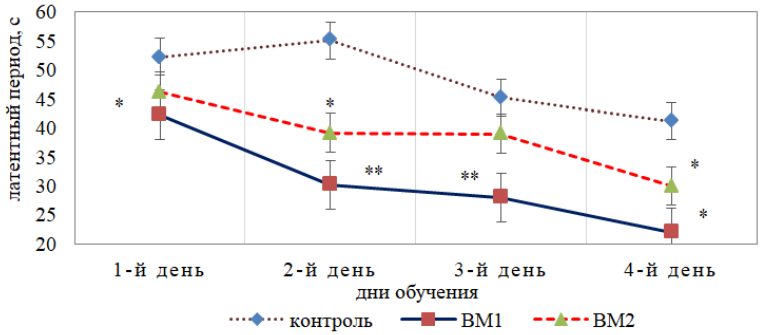


Рисунок 1. Динамика ЛП в процессе обучения крыс в ВЛМ под влиянием биомассы стрептомицетов. * – достоверные отличия от контроля, **- достоверные различия между ВМ1 и ВМ2, p<0,01-0,05.

В отличие от ВМ2, ВМ1 уже на 1-й день обучения вызывает достоверное снижение ЛП (на 20,2±6,2%), на 2-й день обучения ЛП у крыс, потреблявших ВМ2 на 29,9±4,6% ниже контроля, а ВМ1 - на 45,2±5,9%, на 3-й день, соответственно, – на 16,0±6,3% и на 38,2±4,9%, на 4-й день, соответственно, – на 27,2±5,4% и на 46,7±4,6% (рис. 1). Сходная картина наблюдается и при исследовании другого показателя пространственного обучения в ВРЛ – ПП (рис. 2).

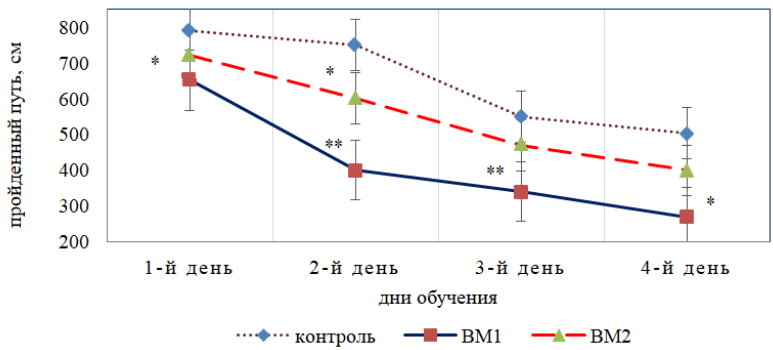


Рисунок 2. Динамика ПП в процессе обучения крыс в ВЛМ под влиянием биомассы стрептомицетов. * – достоверные отличия от контроля, ** – достоверные различия между ВМ1 и ВМ2, p<0,01-0,05.

Согласно методике, для исследования активации долговременной пространственной памяти находили классический критерий запоминания – время нахождения крыс в целевом секторе после окончания обучения (на 5-й день), когда платформу убирали из бассейна. Обнаружено, что животные, потреблявшие биомассу стрептомицетов, бóльшую часть времени проводили в целевом секторе по сравнению с контролем, что свидетельствует о стимуляции у них процесса активации долговременной пространственной памяти, процесса консолидации энграммы. При этом, животные, потреблявшие ВМ1 и ВМ2, находились в целевом секторе примерно одинаковую часть времени (37,2±3,5% и 40,1±4,2%, соответственно) (рис. 3).

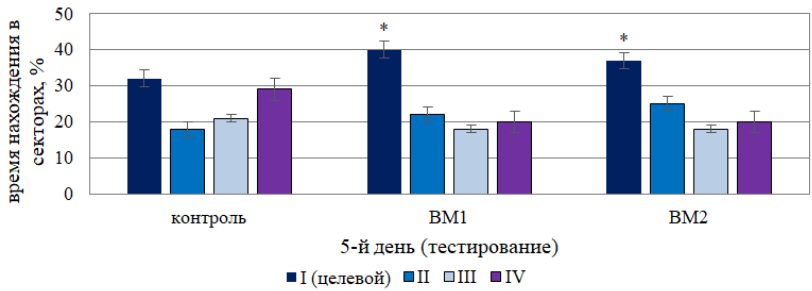


Рисунок 3. Относительная продолжительность пребывания крыс в секторах ВЛМ на 5-й день тестирования под влиянием биомассы стрептомицетов. * – достоверные отличия от контроля, p<0,01-0,05.

Для оценки сохранности следа памяти и, соответственно, пространственной долговременной памяти, согласно методике, тестирование повторили на 9-й, а затем 30-й день после начала обучения. Полученные результаты показали, что на 9-й день опыта, т.е. спустя 5 дней после окончания обучения крысы, получавши с кормом ВМ1 и ВМ2, относительно больше времени находятся в целевом секторе по сравнению с контролем м даже несколько больше по сравнению с 5-м днем опыта (45,3±3,3% и 40,1±2,8%, соответственно), что свидетельствует о сохранности следов памяти и эффективности метаболитов стрептомицетов в отношении собранности следа памяти (рис. 4).

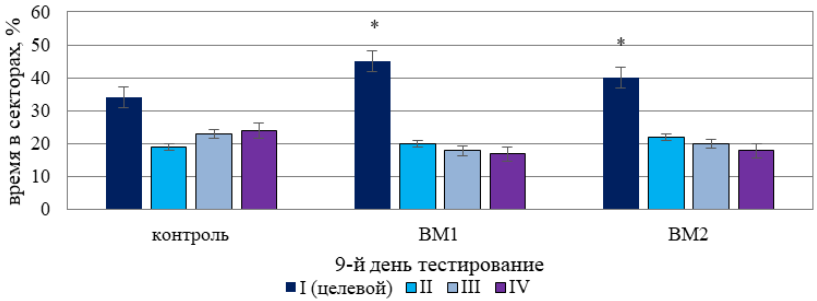


Рисунок 4. Относительная продолжительность пребывания крыс в секторах ВЛМ на 9-й день тестирования под влиянием биомассы стрептомицетов. * – достоверные отличия от контроля, p<0,01-0,05.

Результаты тестирования на 30-й день опыта, показывают, что даже спустя длительное время, крысы, потреблявшие биомассу стрептомицетов, в отличие от контроля, сохраняют следы памяти о месте нахождения платформы и чаще находятся в целевом секторе ВЛМ (рис. 5), при этом, эффективность ВМ1 больше по сравнению с ВМ2.

Таким образом, биомасса штаммов *Streptomyces massasporeus* CNMN-Ac-06 (в большей степени) и *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 способствует стимуляции процесса пространственного обучения, активизации рабочей и долговременной пространственной памяти и улучшению сохранности следов памяти.

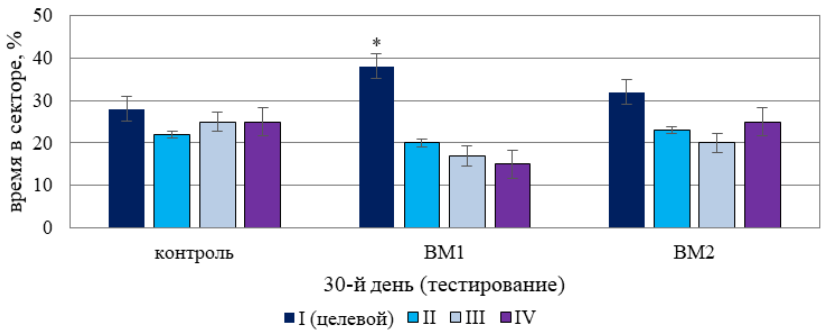


Рисунок 5. Относительная продолжительность пребывания крыс-самцов в секторах водного лабиринта Морриса на 30-й день тестирования под влиянием биомассы стрептомицетов. * – достоверные отличия от контроля, p<0,01-0,05.

Следует отметить, что исследование процесса пространственного обучения и памяти лабораторных животных в водном лабиринте Морриса под влиянием биомассы штаммов *Streptomyces massasporeus* CNMN-Ac-06 и *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 были проведены впервые. Полученные данные могут косвенно демонстрировать влияние вторичных метаболитов биомассы исследуемых штаммов на те или иные механизмы обучения, рабочей и долговременной памяти у лабораторных животных, что, по-видимому, определяется неодинаковым составом биомассы штаммов.

Эффективность биомассы исследуемых штаммов в отношении процессов обучения и памяти, очевидно, обусловлена, нейропротекторным действием входящих в ее состав антиоксидантов (хорошо известно, что плавание в воде в модели ВЛМ, является достаточно сильными стрессовым фактором для крыс на начальном периоде обучения [13, 15]), а также метаболитов, способных стимулировать и поддерживать нейрональные процессы, лежащие в основе обучения и памяти, о чем свидетельствуют и результаты, полученные нами ранее [4, 5, 9, 17].

Выводы

1. Биомасса штаммов *Streptomyces massasporeus* CNMN-Ac-06 и *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, выделенных из почв центральной части Республики Молдова, способствует существенному облегчению процесса пространственного обучения белых крыс-самцов в водном лабиринте Морисса, активации рабочей и долговременной пространственной памяти, увеличению длительности хранения следа памяти.

2. Сравнительный анализ показателей пространственного обучения и памяти в водном лабиринте Морисса под влиянием биомассы штаммов *Streptomyces massasporeus* CNMN-Ac-06 и *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, культивируемых на комплексной среде SP-I, показывает, что биомасса штамма *Streptomyces massasporeus* CNMN-Ac-06 обладает бóльшей эффективностью в отношении процессов обучения и памяти по сравнению с биомассой штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11.

3. Существенное изменение динамики процессов пространственного обучения и памяти под влиянием длительного потребления белыми крысами биомассы исследуемых штаммов стрептомицетов свидетельствует о перспективности дальнейших исследований по идентификации биологически активных веществ штаммов *Streptomyces massasporeus* CNMN-Ac-06 (в первую очередь) и *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 с нейропротекторными и ноотропными свойствами.

Библиография

1. *Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф., Глижин А.Г., Врабие В.Г., Шептицкий В.А. Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том 1. Проблема здоровья. Санокреатология. Потребность общества в ее развитии.* Chișinău: Tipografia AȘM, 2016, 228 p.

2. *Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф., Глижин А.Г., Врабие В.Г., Шептицкий В.А. Трактат о научных и практических основах санокреатологии*. Том 2. Психическое здоровье. Психосанокреатология. Необходимость общества в ее развитии. Chișinău: Tipogr. AȘM, 2018. 360 p.

3. *Хоцкин Н.В., Куликов В.А., Завьялов Е.Л. и др.* Проведение и автоматизация теста «водный лабиринт Морриса» в условиях SPFвивария. В: *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015, № 19, с. 388-393.

4. *Шептицкий В.А., Березюк Ю.Н., Бурцева С.А.* Условно-рефлекторная деятельность белых крыс при длительном потреблении биомассы штамма Streptomyces fradiae CNMN-Ac-11. In: *Buletinul AȘM, Științele vieții*. 2017, nr. 1 (331), p. 16-24.

5. *Шептицкий В.А., Братухина А.А., Бурцева С.А.* Условно-рефлекторная деятельность белых крыс при длительном потреблении биопрепаратов на основе метаболитов Streptomyces massasporeus. In: *Buletinul AȘM. Științele vieții*. 2007, nr. 2 (302), p. 7-12.

6. *Arai M.A., Koryudzu K., Ishibashi M.* Inubosins A, B, and C are acridine alkaloids isolated from a culture of Streptomyces sp. IFM 11440 with Ngn2 promoter activity. In: *J. Nat. Prod*. 2015, vol. 78, nr. 2, p. 311-314.

7. *Bonda D.J., Wang X., Perry G. et al.* Oxidative stress in Alzheimer disease: a possibility for prevention. In: *Neuropharmacology*. 2010, vol. 59, p. 290–294.

8. *Brem A., Ran K., Pascual-Leone A.* Learning and memory. In: *Handbook of clinical neurology*. *Elsevier. Brain stimulation*. 2013, vol. 116, p. 693–737.

9. *Garbuzneac A., Sheptitsky V.* Conditioned reflex learning and memory of white rats of different ages under the influence of the biomass of streptomycetes isolated from the soils of the Republic of Moldova. In: *Life*

sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community. Chisinau, 2022, p. 131.

10. *El-Naggar N., El-Ewasy S.* Bioproduction, characterization, anticancer and antioxidant activities of extracellular melanin pigment produced by newly isolated microbial cell factories *Streptomyces glaucescens* NEAE-H. In: *Scientific Reports,* 2017, nr. 7, p. 1-19.

11. *Josselyn S.A., Frankland P.W.* Memory Allocation: Mechanisms and Function. Annu. In: *Rev. Neurosci*. 2018, vol. 41, p. 389–413.

12. *Morén C., De Souza R.M., Giraldo D.M. et al.* Antioxidant Therapeutic Strategies in Neurodegenerative Diseases. In: *J. Mol. Sci*. 2022, vol. 23, p. 9328.

13. *Morris R.* Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. In: In: *J. Neuroscience Methods.* 1984, vol. 11, nr. 1, p. 47-60.

14. *Ōmura S., Crump A.* Lactacystin: first-in-class proteasome inhibitor still excelling and an exemplar for future antibiotic research. In: *The Journal of Antibiotics*, 2019, vol. 72, p. 189–201.

15. *Penley S.C., Gaudet C.M., Threlkeld S.W.* Use of an eight-arm radial water maze to assess working and reference memory following neonatal brain injury. In: *J. Vis. Exp.* 2013, vol. 82, p. 78-84.

16. *Samadian M., Gholipour M., Hajiesmaeili M. et al.* The Eminent Role of microRNAs in the Pathogenesis of Alzheimer's disease. In: *Front. Aging Neurosci,* 2021, vol. 13, p. 641.

17. *Șeptițchi V., Vasilciuc A., Garbuzneac A. et al.* Influența consumului pe termen lung al biomasei tulpinilor Streptomyces massasporeus CNMN-36 și Streptomyces fradiae CNMN-Ac-11 asupra învățării și memoriei reflector-condiționate a șobolanilor albi de diferite vârste. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții.* 2021, nr. 2, p. 72-82.

18. *Ser H.L., Palanisamy U.D., Yin W. et al.* Presence of antioxidative agent, pyrrolo[1,2-a] pyrazine-1,4-dione, hexahydro- in newly isolated *Streptomyces mangrovisoli* sp. nov. In: *Front. Microbiol.,* 2015, vol. 6, p. 854.

19. *Spinosa H.S., Stilck S.R., Bernardi M.M.* Possible anxiolytic effects of ivermectin in rats. In: *Vet. Res. Commun.* 2002, vol. 26, nr. 4, p. 309-321.

20. *Sunazuka T., Hirose T., Omura S.* Efficient total synthesis of novel bioactive microbial metabolites. In: *Acc. Chem. Res*. 2008, vol. 41, p. 302–314.

21. *Xincui F., Jing Z., Jianping Z. et al.* Effect of Resveratrol Combined with Donepezil Hydrochloride on Inflammatory Factor Level and Cognitive Function Level of Patients with Alzheimer's Disease. In: *Journal of Healthcare Engineering.* 2022, p. 1-7.

22. *Zheng J.C., Chen S.* Translational Neurodegeneration in the era of fast-growing international brain research. In: *Transl. Neurodegener.* 2022, p. 45-48.

CZU: 616.155.2:616-056.52
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.24

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ИНФИЦИРОВАННЫХ COVID-19

Гельмич Татьяна[1], Лупашко Юлианна[1], Березовская Елена[1], Бурда Татьяна[2], Оуш Мариана[2]
[1]Лаборатория Гастроэнтерологии ГУМФ «Nicolae Testemițanu»
[2]Республиканская Клиническая Больница IMSP «Timofei Moșneaga»
Кишинев, Республика Молдова, glmtt14@gmail.com

Abstract. *The COVID-19 infection causes systemic intravascular coagulopathy, with acute respiratory distress syndrome development and multi-organ failure. Platelets are blood cells that mediate hemostasis and their dysfunction can be manifested by thrombocytopenia, or hyperactivation. SARS-CoV-2 causes platelets' hyperactivation with an inflammatory cytokine releasing with a blood coagulation disorder, followed by acute severe distress syndrome and thrombocytopenia in 55% of patients. There were examined 44 patients divided according BMI: gr. 1 BMI =30-34.9 kg/m², gr. 2, BMI = 35-39.9 gr. 3 BMI >40, group 4 served a control group, consisted from COVID-19 infected patients with a normal weight.*

The number of platelets was reduced in 3 gr.-183±30 10³/un.l, compared to 4 gr. – 238.7±40 10³/un.l p≤0.001.

Platelet index PCT was higher in 3 gr. – 0.36±0.03, p≤0.01 compared to 4 gr. – 0.27±0.01(fl).

C-reactive protein level was higher as well in 3 gr.– 48.6±2.6 mg/l, compared to 4 gr. – 45.3±8 mg/l, p≤0.001.

On the background of thrombocytopenia in all evaluated groups, depending on BMI, there was an increase in platelet indexes, PCT and C-reactive protein level.

Key words. *Platelets, C-reactive protein, Covid-19, platelet indexes.*

Введение

С момента вспышки в декабре 2019 года новой коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) официально зарегистрировано 635145 заражённых человек и 12218 летальных исходов во всем мире [14].

Известно, что COVID-19, вызванный коронавирусом (SARS-CoV-2), вызывает респираторное и системное заболевание, которое

может прогрессировать до тяжелой формы пневмонии у 10–15% пациентов [14].

Развитие внутрисосудистой коагулопатии из-за дисрегуляции в системе гемостаза, может привести к тяжелой стадии заболевания COVID-19 с развитием острого респираторного дистресс-синдром с полиорганной недостаточностью [10].

Тромбоциты, небольшие безъядерные клетки крови, являются важным звеном медиаторов гемостаза. Дисфункция тромбоцитов может проявляться как тромбоцитопенией, так и их гиперактивацией. Активированные тромбоциты высвобождают различные иммуномодулирующие цитокины и хемокины, участвующие: в коагуляции, в регуляции иммунного ответа, играют центральную роль в иммунотромбозе - физиологическом процессе, при котором иммунные клетки индуцируют микротромбогенез, чтобы предотвратить распространение патогенов и облегчить их выведение из организма. Важным фактором является способность тромбоцитов напрямую взаимодействовать с вирусными рецепторами SARS-CoV-2 [13].

Вирус SARS-CoV-2, в отличие от других вирусных инфекций, нарушает функциональное состояние эндотелия и иммунных клеток, индуцирует локальную и/или системную гиперактивацию тромбоцитов, с высвобождением воспалительных цитокинов, для генерации цитокинового и тромботического шторма [2].

Выброс цитокинов и тканевых факторов вызывает у 20% пациентов с COVID-19 аномальную гиперкоагуляцию крови, с развитием до 70% – симптомов тяжелого ДВС синдрома и критического состояния [16]. При тяжелом остром респираторном синдроме (ТОРС) выраженная тромбоцитопения была выявлена у 55% пациентов, гипоксемия – в 96,2% случаев.[11].

Современные гематологические анализаторы позволяют определять не только форменные элементы крови, но и тромбоцитарные и эритроцитарные индексы. Тромбоцитарные индексы (ТИ) отражают функциональную активность и морфометрическую характеристику тромбоцитов, интенсивность тромбоцитопоэза и их интегральную агрегационную активность.

Цель нашего исследования: изучить уровень тромбоцитов и показатели ТИ (PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, PCT – тромбокрит (доля тромбоцитов в

общем объеме цельной крови)) у лиц с ожирением в зависимости от индекса массы тела при заболевании COVID-19.

Материалы и методы

Были осмотрены 44 пациента: мужчин 27 (61,62%), женщин 17 (38,8%). Средний возраст 55,16±4,5 лет. Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от индекса массы тела: группа 1 (n=9) пациенты с индексом массы тела (ИМТ) =30-34,9 кг/м², группа 2 (n=8) ИМТ = 35-39,9 кг/м², группа 3 (n=10) пациенты с ИМТ >40 кг/м² и пациенты (n=17) составили 4 контрольную группу, инфицированных COVID-19 больных, с нормальным весом.

Степень ожирения выявляли на основе расчета индекса массы тела (ИМТ): соотношение между весом тела в килограммах и ростом в квадратных метрах (кг/м²).

Проведены лабораторные исследования: С-реактивный белок в сыворотке крови определен иммунотурбодиметрическим методом, общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и тромбоцитарных индексов (ТИ), флуоцитометрическим методом (фл): PCT (0,108-0,282%) – тромбоцитокрит, показывает сооотношение объема циркулирующих тромбоцитов к общему объему крови и зависит от числа тромбоцитов и их размеров; PDW (9-16%) – ширина распределения тромбоцитов по объему, отражает степень гетерогенности тромбоцитов.

Диагноз COVID-19 установлен на основе клинических данных и результата ПЦР-обратной транскрипции, компьютерной томографии легких, в соответствии с утвержденным протоколом [3]. Наше исследование представляет собой ретроспективную серию случаев из 44 последовательно госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 в Республиканской клинической больнице IMSP «Timofei Moșneaga», Кишинев, Республика Молдова. Анализ медицинских карт пациентов проведен исследовательской группой лаборатории гастроэнтерологии [9].

Работа проводилась в Лаборатории Гастроэнтерологии ГУМФ «Николае Тестемицану» (080401-21), входящей в состав Центра абдоминальной патологии и трансплантации 080401, в рамках проекта «Нутрициональные, метаболические и психосоциальные взаимодействия при жировой болезни печени ассоциированной с метаболическими нарушениями, роль биоэтических принципов в менеджменте пациентов».

Результаты исследований

Отмечается повышение уровня острофазового С-реактивного белка, с максимальным значением в III гр. – 48,6±2,6 мг/л, p≤0,001, во II гр. – 46,6±3,3 мг/л, p≤0,001, в I гр. – 44,4±9,4 мг/л, p≤0,001, по сравнению с контрольной группой – 45,3±8 мг/л, p≤0,001.

Выявлена тенденция к снижению количества тромбоцитов во всех исследуемых группах с наиболее выраженным значением в III гр. – 183±30 10^3/ед.л. p≤0,001, во гр.II – 199±16 10^3/ед.л p≤0,001,в I гр. – 282±32 10^3/ед.л p≤0,05 в сравнении с контролем IV гр. – 238,7±40 10^3/ед.л p≤0,001.

В ходе исследования было выявлено повышение уровня относительной ширины распределения тромбоцитов, максимально высокий по объему в гр. III – 16,38±0,8 p≤0,001, во гр. II – 13,3±0,5 p≤0,05, в I гр.– 13,2±0,6 p≤0,001, по сравнению с контролем -12±0,2 (фл). ТИ PCT, характеризующий долю тромбоцитов в общем объеме цельной крови, также выявил самые высокие значения в гр.III – 0,36±0,03, p≤0,01, в гр. II – 0,24±0,02, p≤0,01, в I I гр. – 0,22±0,02, p≤0,05, по сравнению с контрольной IV группой – 0,27±0,01 (фл).

В ходе проведенных нами исследований было выявлена тенденция к увеличению уровня ТИ (ширины распределения тромбоцитов по объему-PDW и тромбоцитокрита-PCT) на фоне снижения тромбоцитов во всех 3-х исследуемых группах, что, по всей видимости, указывает на реактивное усиление активности процессов тромбоцитопоэза в костном мозге и совпадает также с литературными данными [7].

Снижение общего количества тромбоцитов и увеличение показателей ТИ PDW и PCT в исследуемых группах, по всей видимости, является результатом компенсаторной, реактивной активации процессов кроветворения и тромбоцитопоэза с наличием молодых форм тромбоцитов в периферическом кровеносном русле, находящихся на разных стадиях созревания и формирования [13]. Güçlü с соавторами в своем исследовании у пациентов с COVID-19, выявил увеличение ТИ – MPV - среднего объема тромбоцитов и показателя PDW и PCT, как маркеров повышенной функциональной активности тромбоцитов и активации процессов тромбоцитопоэза [5].

Считается, что SARS-CoV-2 проникает через рецепторы в гемопоэтические стволовые клетки и ингибирует образование первичных тромбоцитов. [1] Цитокиновый шторм с помощью

воспалительных цитокинов-IL-6, IL-1β и TNF-α разрушает гемопоэтические клетки-предшественники в костном мозге со снижением первичной выработки тромбоцитов, что может приводить к тромбоцитопении в периферической крови [1].

Повреждение легочной ткани и эндотелия активирует тромбоциты и их агрегацию, с образованием микротромбов и секвестрации тромбоцитов легкими [2].

Доказано, что повреждение эндотелия и коагулопатии происходят из-за действия Р-селектина, находящегося внутри α-гранул в компонентах тромбоцитов. При воздействии COVID-19, Р-селектин выходит из гранул, тем самым способствуя адгезии тромбоцитов и образованию сигналов, которые активируют местный иммунный ответ [6]. Патологические повышенные уровни Р-селектина активируют лейкоциты, индуцируют экспрессию тканевых факторов TF и стимулируют нейтрофилы к образованию нейтрофильных ловушек-NETs, что косвенно способствует гиперкоагуляции тромбоцитов [6].

С-реактивный белок в сыворотке крови (СРБ) – неспецифический белок острой фазы, индуцируемый интерлейкином -6 (IL-6) в печени, чувствительный биомаркер воспаления и повреждения ткани. Повышение уровня СРБ встречается у 75-93% пациентов с COVID-19, при тяжелых формах заболевания в 100% случаев с летальным исходом. Определение уровня СРБ был использован как диагностический критерий для прогнозирования клинического течения и степени тяжести COVID-19 [8].

На основе ряда работ было предположено, что ИМТ тесно связан с тяжестью COVID-19. Так по мере увеличения ИМТ, у пациентов с ожирением, инфицированных COVID-19, возрастали риски госпитализации в отделение интенсивной терапии. Жировая ткань секретирует различные факторы воспаления, такие как лептин, адипонектин, резистин и висфатин, запуская воспалительные реакции. В настоящее время известно, что ожирение, – это хроническое метаболическое заболевание, которое связано с хроническим неинфекционным воспалением, окислительным стрессом и с гормональными нарушениями в организме. Лица с ожирением, как правило, имеют более высокий уровень лептина и более низкий уровень адипонектина по сравнению с лицами с нормальным ИМТ [15]. Макрофаги, как компонент жировой ткани,

секретируют цитокины и хемокины – фактор некроза опухоли (TNF)-альфа, интерлейкин (IL)-6, интерлейкин (IL)-8, интерлейкин (IL)-17 и моноцитарный хемотаксический белок-1, которые активируют иммунную систему и вызвают цитокиновые бури [12].

SARS-CoV-2 – использует ангиотензин превращающий фермент 2 (ACE2) в качестве рецептора инвазии. Домен, связывающий рецептор белка-шипа SARS-CoV-2, взаимодействует с ACE2 для проникновения в клетки. В свою очередь, ACE2 экспрессируется в жировой ткани, и у пациентов с ожирением, инфицированных COVID-19, вероятность развития тяжелых клинических исходов выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ [4].

В этой связи представляет интерес изучение тромбоцитарного индекса ширины распределения тромбоцитов (PDW), который отражает изменения размеров тромбоцитов в крови. В состоянии стресса или болезни, размер тромбоцитов может допустимо варьировать от 10 до 20%. Повышение уровня PDW указывает на большую вариабельность размера тромбоцитов, которое может быть вызвано воспалением, анемией или аутоиммунными заболеваниями, и как следствие, дисфункция коагуляции.

С другой стороны тромбоцитарный индекс PCT-тромбоцитокрит также не остаётся не вовлечённым в каскад тромбоцитарных изменений. Доказана связь между значением этого индекса и клиническим течением COVID-19 и при других заболеваниях таких как туберкулез легких, болезнь Крона, ишемическая болезнь сердца, тромбоз глубоких вен, эндотоксемия, гастрит и инфаркт миокарда. На сегодняшний день известно, что низкий уровень PCT может быть предиктором плохого прогноза у пациентов с COVID-19 [5].

Мониторинг уровня тромбоцитов и ТИ во время госпитализации пациентов необходим для прогноза терапевтической эволюции особенно у больных с хроническими заболеваниями печени с повышенной массой тела и коморбидными патологиями инфицированных COVID-19. Простое измерение тромбоцитов, ТИ PDW и PCT, полученное при рутинном полном анализе крови, позволяет легко оценить эти показатели при поступлении в стационар и может быть простым и недорогим предиктором клинического течения COVID-19.

Выводы

1. Во всех исследуемых группах, у пациентов выявлено снижение количества тромбоцитов, но преимущественно в 3 группе больных с ИМТ >40 кг/м².

2. Отмечалась тенденция к повышению значения уровня острофазового С-реактивного белка также во всех группах с максимальным значением в 3 группе больных с наибольшим ИМТ >40 кг/м².

3. Показатели исследуемых тромбоцитарных индексов PDW и PCT увеличивались по мере возрастания индекса массы тела.

4. Тромбоцитарные индексы PDW и PCT могут быть использованы в качестве простых и недорогих предикторов клинического течения COVID-19 у больных с хроническими заболеваниями печени с повышенной массой тела и коморбидными патологиями инфицированных COVID-19.

Библиография

1. *Bobirca A., Bobirca F., Ancu I. et al.* COVID-19 - a trigger factor for severe immune-mediated thrombocytopenia in active rheumatoid arthritis. Life (Basel). 2022; 12(1):77. https://doi.org/10.3390/life12010077.

2. *Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al.* Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021;21(5):319-29. https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9.

3. *Curocichin Gh., Şalaru V., Gîţu L. Protocolul clinic standardizat pentru medicii de familie. Infecţia cu coronavirus de tip nou COVID-19. Pentru aplicare în cazul de sfăşurării Scenariului 3 din Planul de pregătire şi răspuns, la infecţia.* Chișinău, 2023.

4. *Furuhashi M, Moniwa N, Takizawa H, Ura N, Shimamoto K. Potential differential effects of renin-angiotensin system inhibitors on SARS-CoV-2 infection and lung injury in COVID-19*. Hypertens Res 2020; 43:837–40.

5. *Güçlü E., Kocayiğit H., Okan H.D. et al. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices.* Rev Assoc Med Bras (1992). 2020; 66(8):1122-7. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1122.

6. *Ivanov I.I., Apta B.H.R., Bonna A.M., Harper M.T. Platelet P-selectin triggers rapid surface exposure of tissue factor in monocytes*. Sci Rep. 2019; 9(1):13397. https://doi.org/10.1038/s41598-019-49635-7

7. *Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity*. Obes Rev. 2020; 21(6):e13034. doi: 10.1111/obr.13034.

8. *Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection.* Clin Chem Lab Med. 2020; 58(7):1131-1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.

9. *Lupașco I., Tcaciu, E., Dumbrav, V.-T., Venghe, I., Tara, N., Berezovscaia E. Ghid de conduită a pacienților cu boli cronice difuze hepatice în condiții de pandemie cu Covid-19*. Ediția a II-a. Chișinău: CEP Medicina, 2022; 130 p. ISBN 978-9975-82-243-5.

10. *Mattiuzzi C., Lippi G. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak?*Ann.Transl.Med.,8(2020) http://atm.amegroups.com/post/view/which-lessons-shall-we-learn-from-the-2019-novel-coronavirus-outbreak.

11. *Mellema R.A., Crandel J., Petrey A.C. Platelet dysregulation in the pathobiology of COVID*. Hamostaseologie. 2022;42(4):221-8. https://doi.org/10.1055/a-1646-3392.

12. *Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Pioli C, Sesti G, Lagana B. Cytokine release syndrome in COVID-19 patients, a new scenario for an old concern: the fragile balance between infections and autoimmunity.* Int J Mol Sci 2020; 21:3330.

13. *Wool GD, Miller JL*. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. Pathobiology. 2021. 88:15-27. https://doi.org/10.1159/000512007.

14. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 47 (2020)*. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200307-sitrep-47-covid-19.pdf?sfvrsn=27c364a4_2.

15. *Yang BM, Wang L, Liu J, Fu et. al. Obesity or increased body mass index and the risk of severe outcomes in patients with COVID-19. ·Medicine* 101(1):p e28499, January 07, 2022. | *DOI:* 10.1097/MD.0000000000028499.

16. *Zheng Z, Peng F, Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis.* J Infect. 2020; 81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.

CZU: 611-018.26:616-056.52:616.36-002
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.25

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТОПАТИЯМИ

Головатюк Людмила, Лупашко Юлианна, Березовская Елена
Лаборатория гастроэнтерологии ГУМФ им. Н. Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова, e-mail: golovatiuc@mail.ru

Abstract. *Excess body weight is a serious health problem. Adipose tissue is involved in metabolic disorders formation. White and brown adipose tissue are organs that have anatomical, functional and genetic diversity.*

The aim: to study the functions and physiological significance and diagnostic methods of adipose tissue in patients with chronic hepatopathies.

There were examined 591 patients with chronic hepatopathies: 177 with BMI <25 (Group I), 228 with BMI 25-30 (Group II) and 186 patients with BMI >30 kg/m2 (Group III).

In group I, BMI was 23.20 ± 0.19 kg/m², and waist circumference was 89.62 ± 0.73 cm; in group II, these indicators were: 27.62 ± 0.12 and 99.32 ± 0 .61 respectively, and in group III: 34.21 ± 0.32 and 112.32 ± 0.82, respectively.

The highest percentage of body fat and visceral fat indexes were observed in patients with BMI >30 kg/m2.

Diagnosis of metabolic disorders in patients with chronic hepatopathies should include BMI and waist circumference evaluation, and, if necessary, supplemented by determining the percentage of fat and visceral fat data using bioimpedance analysis.

Key words. *Excess body weight, chronic hepatopathy, white adipose tissue, brown adipose tissue.*

Введение

Избыточный вес тела является глобальной проблемой здравоохранения из-за малоподвижного образа жизни и нездорового питания, затрагивая 2 миллиарда человек во всем мире. Ожирение является основным фактором риска метаболических заболеваний. Вместе с тем метаболический риск ожирения во многом зависит от распределения веса тела, причем не подкожный жир, а висцеральная жировая ткань, тесно связана с сопутствующими ожирению заболеваниями, включая неалкогольную жировую болезнь печени [14].

Жировая ткань – разновидность соединительных тканей, она обладает специальными свойствами. В последние десятилетия интерес к ней существенно возрос. Различают два вида жировой ткани: белую и бурую, функции которых четко дифференцированы. Белая жировая ткань – самая распространенная форма жировой ткани, встречающаяся практически в каждой области тела. Основные отложения белой жировой ткани классифицируются в соответствии с их анатомическим расположением как подкожные или висцеральные. Распределение и локализация жировой ткани определяют ее функцию. Самую большую долю жировой ткани у людей, 80 % или более, составляет подкожный жир, который находится под кожей и концентрируется в брюшных и ягодично-бедренных отложениях. В то время как висцеральный жир находится в брюшной полости, соответствуя сальниковым и брыжеечным отложениям. Распределение жира в организме очень пластично и может быть изменено гормонами. Перераспределение жировой ткани достигается путем изменения скорости усвоения питательных веществ и липолиза до тех пор, пока не будет достигнуто новое устойчивое распределение [2, 3, 5].

Белая жировая ткань является основной тканью, хранящей энергию в организме, и ей также приписывают функцию изоляции и обеспечения механической защиты некоторых жизненно важных органов. Зрелые клетки белой жировой ткани, демонстрируют профиль экспрессии, необходимый для синтеза триацилглицеридов, усвоения глюкозы и липогенеза, а также липолиза. Такой фенотип гарантирует, что при избыточном поступлении энергии в организм и/или сниженном расходе энергии избыток энергии эффективно откладывается в белой жировой ткани в виде триацилглицеридов. С другой стороны, при недостаточном поступлении энергии и/или повышенном расходе энергии белая жировая ткань мобилизует липидные отложения для высвобождения жирных кислот и глицерина, которые транспортируются кровью в ткани, где они окисляются для получения энергии. Концепция белой жировой ткани радикально изменилась за последние 20-30 лет, в настоящее время она рассматривается в том числе и как эндокринный орган, который секретирует множество факторов с аутокринными, паракринными и эндокринными функциями. Кроме того, белая жировая ткань не может рассматриваться как однородная ткань, поскольку она демонстрирует различные метаболические свойства в

зависимости от локализации [4, 13].

Бурая жировая ткань, хотя и составляют небольшую долю от общей жировой ткани, присутствует у взрослых людей в значительном, хотя и изменчивом количестве, она располагается в паравертебральных соединениях, шейных и подмышечных областях, вдоль трахеи и кровеносных сосудов, а также в околопочечных и надпочечниковых областях Бурая жировая ткань выполняет физиологическую роль метаболизма жирных кислот для производства тепла, будучи полностью активной, она может увеличить расход энергии в организм человека на 40%–80%. Функциональные различия и баланс между белой и бурой жировой тканью способствуют поддержанию энергетического баланса в организме. Поддержание баланса между ними очень важно для поддержания энергетического гомеостаза [2, 13].

Жировая ткань состоит в основном из жировых клеток, организованных в дольки, и представляет собой очень сложную ткань, состоящую из зрелых адипоцитов, составляющих более 90% объема ткани, и фракции стромально-сосудистых клеток, которая включает преадипоциты, фибробласты, сосудистые клетки. гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки, резидентные моноциты/макрофаги и лимфоциты. В отличие от большинства тканей и органов взрослого человека, которые обычно имеют стабильный размер, жир может расти и регрессировать на протяжении взрослой жизни. В связи с этим, в то время как сосуды большинства взрослых тканей находятся в состоянии покоя, сосуды жировой ткани активны во время расширения жировой ткани. Увеличение размера адипоцитов, количества и типа лимфоцитов, а также инфильтрированных макрофагов, находящихся в белой жировой ткани тесно связано с заболеваниями метаболического синдрома [1, 3, 11, 13].

В последние десятилетия были конкретизированы источники развития обоих типов жировой тканей. Ранее считалось, что они образуются из мезенхимы. Однако, согласно последним данным, из мезенхимы образуется только белая жировая ткань, а бурая - развивается из мезодермы. Кроме того, стало известно, что под действием гормона ирисина, который вырабатывается скелетной мышечной тканью, бурая жировая ткань может образовываться из белой жировой ткани. Что наблюдается при длительных интенсивных физических и холодовых нагрузках [15].

Исследования последних лет указывали на большое значение участия генетических и эпигенетических изменений, дисрегуляции адипокинов, изменений иммунитета, дисбаланса белой и бурой жировой ткани и микробного дисбактериоза кишечника в опосредовании патогенной связи между висцеральными жировыми тканями и сопутствующими заболеваниями [13, 14].

По мнению H. Frang с соавторами (2018) избыточная масса тела тесно связана с накоплением и последующими метаболическими изменениями, вызванными обоими типами жировой ткани (белой и бурой) в различных областях человеческого тела (висцеральная жировая ткань и подкожная жировая ткань). В состоянии болезни висцеральная жировая ткань и белая жировая ткань с большей вероятностью вызывают метаболические заболевания, связанные со смертностью [5].

Цель нашего исследования состояла в изучении физиологического значения и методов диагностики жировой ткани у пациентов с хроническими гепатопатиями.

Материалы и методы

В нашем исследовании был обследован 591 пациент с хроническими гепатопатиями, соотношение лиц мужского и женского пола (М/Ж) составило: 318/273, средний возраст обследованных составил: 54,99 года. Были сформированы следующие группы: I группа – 177 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м^2, II группа – 228 пациентов с пред-ожирением, у которых ИМТ составил 25-30, III группа – 186 пациентов с различными степенями ожирения и ИМТ >30 кг/м^2. Для выявления ряда физиологических параметров (процентное содержание жира и уровень висцерального жира, ИМТ и др.) использовался аппарат Tanita – 610, дополнительно у пациентов производилось измерение объема талии.

Полученные данные были представлены в формате M ± m, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. Для определения уровня статистической значимости различий (P) использовался критерий Стьюдента, для двух несвязных выборок. Данные были проанализированы с помощью надстройки «Анализ данных» Excel – 365.

Работа проводилась в Лаборатории Гастроэнтерологии ГУМФ «Николае Тестемицану» (080401-21), входящей в состав Центра

абдоминальной патологии и трансплантации 080401, в рамках проекта «Нутрициональные, метаболические и психосоциальные взаимодействия при жировой болезни печени ассоциированной с метаболическими нарушениями, роль биоэтических принципов в менеджменте пациентов».

Результаты и дискуссия

Так как, в настоящее время ИМТ остается наиболее используемым измерением ожирения и ожирения, первоначально у пациентов с хроническими гепатопатиями нами был выявлен средний показатель ИМТ, который составил: I группе 23,20 ± 0,19, во II группе: 27,62 ± 0,12 и в III группе: 34,21 ± 0,32 кг/м². Статистическая достоверность различий между группами по данному показателю составила более 99,9 %.

Однако, по мнению AS Jackson с соавторами (2002) на ИМТ в значительной степени влияют различные внешние факторы, включая возраст, пол и этническое происхождение, кроме того ИМТ не способен отражать распределение белой жировой ткани [7].

Принимая во внимание мнение R. Ross с соавторами (2020), что окружность талии позволяет дополнительно уточнить неблагоприятный риск для здоровья, характеризуемый ИМТ [12], в нашем исследовании был применен этот простой рутинный метод оценки абдоминального ожирения. Самое большое среднее значение объема талии (112,32 ± 0,82 см: 115,72 см у лиц мужского пола и 108,95 см у женщин) наблюдалось у пациентов с ИМТ >30 кг/м^2, у пациентов с пред-ожирением с ИМТ 25-30 кг/м^2, данный показатель составил 99,32 ± 0,61 см (102,85 см у мужчин и 94,63 см у лиц женского пола), а у пациентов с ИМТ <25 кг/м^2 - 89,62 ± 0,73 см (92,26 см у мужчин и 86,35 у женщин). Вероятность ошибки при сравнении средних значений в исследуемых группах $p<0,001$ во всех трех случаях. Согласно ME Lean (1995) для лиц у нормальным ИМТ наблюдается окружность талии < 94 см для мужчин и < 80 см для женщин. Окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин специфична для субъектов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м^2 [8, 10]. Таким образом, в группах пациентов с хроническими гепатопатиями с ожирением и пред-ожирением показатели объема талии были выше референсных значений, причем значения объема талии во II группе, у лиц обоего пола соответствовали ИМТ > 30 кг/м^2 необходимо также уточнить, что в группе с нормальным ИМТ

этот показатель был в пределах нормы только у лиц мужского пола. Таким образом, измерение окружности талии должно быть включено при обследовании пациентов с хроническими гепатопатиями для выявления фенотипа ожирения с более высоким риском.

По мнению R. Ross с соавторами (2020), использование рутинного показателя окружности талии необходимо включить в клиническую практику. Однако полная сила связи между окружностью талии, заболеваемостью и смертностью реализуется только после поправки на ИМТ. Кроме того, измерение ИМТ и окружности талии, по мнению авторов, предоставляет уникальные возможности для отслеживания полезности лечения и эффективности вмешательств, направленных на борьбу с ожирением и связанными с ним метаболическими заболеваниями [12].

В связи с данным мнением, с помощью биоимпедансного анализа нами был дополнительно определен показатель процентного содержания жира. Самый высокий показатель процентного содержания жира (39,16 ± 0,72 %) наблюдался в группе пациентов с хроническими гепатопатиями с наиболее высоким ИМТ, у пациентов II группы данный показатель составил 31,48 ± 0,69 %, а у пациентов I группы – 24,55 ± 0,75 %. Вероятность ошибки при сравнении средних значений в исследуемых группах $p<0,001$ во всех трех случаях.

По мнению ряда авторов жировая ткань – чрезвычайно пластичный орган, который обладает непревзойденной способностью расширяться и сокращаться по сравнению с другими органами. Исследователи указывают, что у здоровых людей жировая ткань составляет от 10 до 30 % массы тела, данный показатель может варьировать в зависимости от пола, телосложения и энергетического статуса [6, 13].

Ряд авторов указывают на решающую роль висцеральной жировой ткани в сопутствующих заболеваниях обмена веществ, связанных с избыточной массой тела. L. Katsika с соавторами (2021) и X. Zhang с соавторами (2023) высказали предположение, что определение и измерение избыточной массы тела необходимо основывать на определении уровня висцеральной жировой ткани. Авторы предложили в качестве наиболее точной неинвазивной методики использовать индекс висцерального жира, который рассчитывается из отношения веса висцеральной жировой ткани к

общему весу тела, данный индекс позволяет оценить наличие метаболических заболеваний [9, 14].

В нашем исследовании, наиболее высокие средние значения содержания висцерального жира (15,19 ± 0,39 %) наблюдались у пациентов в хроническими гепатопатиями с ИМТ >30 кг/м^2, у пациентов с пред-ожирением с ИМТ 25-30 кг/м^2, данный показатель составил 10,63 ± 0,25 %, а самые низкие показатели (7,46 ± 0,27 %) наблюдались у пациентов с ИМТ <25 кг/м^2. Статистическая достоверность различий между группами по содержанию висцерального жира составила более 99,9 %.

В норме процентное содержание висцерального жира составляет от 0 до 12 % [6]. Полученные нами данные согласуются с мнением X. Zhang с соавторами (2023), о том, что повышенное накопление висцеральной жировой ткани, как правило, указывает на висцеральное или абдоминальное ожирение и является наиболее распространенной особенностью метаболических расстройств [14]. ME Frigolet & R Gutiérrez-Aguilar (2020) указывают, что висцеральная жировая ткань окружает органы, особенно почки, кишечник, сосудистую систему и сердце [6]. А также, по мнению авторов, у лиц высокими значениями ИМТ и индекса висцерального жира наблюдается наиболее высокий риск тяжелых осложнений, связанных с ожирением, поэтому необходимо своевременно выявлять данных пациентов [14].

Заключение

Избыточная масса тела является серьезной проблемой для здоровья человека. Жировая ткань - очень пластичный и неоднородный орган, характеризующийся анатомическим и функциональным разнообразием. Жировые клетки играют важную роль в формировании метаболических нарушений в организме. Диагностика метаболических нарушений у пациентов с хроническими гепатопатиями должна быть комплексной, включающей такие неинвазивные методы оценки как определение ИМТ и окружности талии, а также ряд параметров биоимпедансного анализа, таких как определение показателя процентного содержания жира и индекса висцерального жира.

Библиография

1. *Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S., Bastard J.P.* Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metab, 34 (2008), pp. 2-11. http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2007.09.004.

2. *Cannon B., Nedergaard J.* Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev, 84 (2004), pp. 277-359 http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00015.2003.

3. *Coassolo L, Dannieskiold-Samsøe NB, Zhao M, Allen H, Svensson KJ.* New players of the adipose secretome: Therapeutic opportunities and challenges. Curr Opin Pharmacol. 2022 Dec; 67:102302. doi: 10.1016/j.coph.2022.102302. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36195010; PMCID: PMC9772291.

4. *Esteve Ràfols M.* Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. Endocrinol Nutr. 2014 Feb;61(2):100-12. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2013.03.011. Epub 2013 Jul 5. PMID: 23834768.

5. *Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W.* How to best assess abdominal obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(5):360-365. doi:10.1097/MCO.0000000000000485.

6. *Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R.* The colors of adipose tissue. Gac Med Mex. 2020;156(2):142-149. English. doi: 10.24875/GMM.M20000356. PMID: 32285854.

7. *Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J et al*. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(6):789-796. doi:10.1038/sj.ijo.0802006.

8. *Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R.* Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162:2074–2079.

9. *Katsika L, Huesca Flores M, Kotzamanis Y, Estevez A, Chatzifotis S.* Understanding the Interaction Effects between Dietary Lipid Content and Rearing Temperature on Growth Performance, Feed Utilization, and Fat Deposition of Sea Bass (*Dicentrarchus labrax*). *Animals (Basel)*. 2021;11(2):392. Published 2021 Feb 3. doi:10.3390/ani11020392.

10. *Lean ME, Han TS, Morrison CE.* Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995;311(6998):158-161. doi:10.1136/bmj.311.6998.158.

11. *Mathieu P., Poirier P., Pibarot P., Lemieux I., Després J.P.* Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. Hypertension, 53 (2009), pp. 577-584. http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110320.

12. *Ross R, Neeland IJ, Yamashita S et al.* Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177-189. doi:10.1038/s41574-019-0310-7.

13. *Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, Villanueva CJ.* Adipose-tissue plasticity in health and disease. Cell. 2022 Feb 3;185(3):419-446. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.016. PMID: 35120662; PMCID: PMC11152570.

14. *Zhang X, Ha S, Lau HC, Yu J.* Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. Semin Cancer Biol. 2023 Jul; 92:16-27. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.03.008. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36965839.

15. *Мяделец О. Д., Мяделец В. О., Соболевская И. С., Кичигина Т. Н.* Белая и бурая жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью // Вестник ВГМУ. 2014. №5. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/belaya-i-buraya-zhirovye-tkani-vzaimodeystvie-so-skeletnoy-myshechnoy-tkanyu (дата обращения: 05.07.2024).

CZU: 612.821
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.26

CONCEPT, PREVALENCE, DEVELOPMENT TRENDS, AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INFO-DIGITAL ADDICTION

Griţenco Ella[1], Şeptiţchi Vladimir[2], Borshev Yuri[3]
[1]AO ABCDigital Safe Life, Chişinău, Republica Moldova, gritenco.ella@gmail.com;
[2] Institute of Physiology and Sanocreatology, Moldova State University, Chişinău, Republica Moldova;
[3]Almazov National Medical Research Centre, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Abstract. *The aim of this work is to analyze current sources of scientific literature on the prevalence, key development and growth trends of Info-Digital Addiction (IDA), and its psychophysiological aspects. Modern development trends, primary psychophysiological consequences, prevalence, and main research problems of IDA have been identified. An attempt has been made to introduce a new integrated concept (a generalizing term) of "Info-Digital Addiction." A significant lack of objective statistical data on IDA in the Republic of Moldova has been revealed, highlighting the need to study and monitor the trends and factors of its development among the country's population. Only a comprehensive approach and interdisciplinary cooperation will allow for a complete understanding of the problem's scale and the development of effective prevention and treatment strategies for IDA.*

Key words. *Info-digital addiction, prevalence, development trends, psychophysiological aspects, stress.*

Introduction

The development of modern society, driven by rapid technological innovations across various spheres of life, is accompanied not only by social changes but also by physiological and psychological changes, especially among children and adolescents. Research by M. Spitzer, K. Yang, N. Kardaras, V. Dunckley, and others confirms this trend [21]. Academician Teodor Furdui, founder and a pioneer in Sanocreatology, and his colleagues note in their works that profound changes in the environment and living conditions of modern humans, driven by scientific and technological progress, lead to premature biological

degradation, directly impacting societal health and posing a critical challenge to the progressive evolution of *Homo sapiens* [10, 27, 28, 29]. Undoubtedly, the transition to a digital society is a significant factor leading to premature degradation of mental and somatic health, as well as causing psycho-emotional and informational overload. This process entails substantial changes in the habitual lifestyle of every individual, carrying not only evident benefits but also hidden threats to their health [1, 2, 4, 8].

The issue of Info-Digital Addiction (IDA) represents a condition where individuals experience psychological dependence on the use of digital technologies and information resources. This condition can have adverse effects on physical and mental health, social life, and professional activities. IDA is characterized by loss of control over the time and goals of digital technology use, disruption of social and personal functioning, and the potential development of somatic and mental disorders. This addiction is also associated with a range of negative consequences, including decreased academic performance, deterioration in quality of life, disruptions in sleep, nutrition, and immunity, as well as the development of depression, anxiety, aggression, and social isolation [11, 20, 21, 24]. This addiction affects various age groups and correlates complexly with gender, ethnic differences, and social status, underscoring the need to study and understand the psychophysiological and social aspects of this phenomenon [4, 16, 20, 22, 30].

The aim of this work is to analyze current sources of scientific literature on the prevalence, key development and growth trends of IDA, its psychophysiological aspects, as well as an attempt to introduce a new integrated concept of „Info-Digital Addiction".

Materials and methods

To achieve the research objective, a comprehensive analysis of scientific publications, statistical data, meta-analyses, and secondary analyses was conducted. Databases such as PubMed, Scopus, Google Scholar, and electronic libraries were utilized without date restrictions for publications in English and Russian languages. Keywords included parameters characterizing Info-Digital Addiction among children and adults; adolescent behavior; attention deficit hyperactivity disorder; behavioral addiction; digital addiction; changes in brain structure and function; cognitive development; cyber addiction; digital detox; digital media usage; digital well-being; digestive diseases; disruption of activity

and rest regime; eating behavior; eyestrain; gaming disorder; hypodynamia; media consumption; motivation reduction; neurodevelopmental impact; physiological stress factors; prolonged sitting; psychological impact; sleep disturbances; smartphone addiction; social media addiction; stress; technostress; technology dependence; online engagement; mental health. Additionally, reference lists of selected publications were reviewed for further analysis.

Results and discussion

In the context of rapid development of information and communication technologies (ICT), Digital Addiction has become one of the most pressing issues of our time [8, 11, 12, 15, 19]. Digital Addiction is a phenomenon that humanity has encountered relatively recently. The scientific community defines Digital Addiction differently, lacking a unified and clear consensus on criteria for defining and diagnosing this problem, given that the issue evolves faster than knowledge in this field can accumulate. Some researchers associate this concept solely with internet addiction, considering it as compulsive internet use leading to deterioration in various spheres of a person's life [20]. Others focus on a broader spectrum of technological dependence, which includes excessive use of any digital devices and technologies, resulting in significant negative consequences for mental, physical health, and overall well-being [4, 26]. Some emphasize the connection of Digital Addiction with time spent in the digital environment, including the use of social networks, online games, and other internet resources [1, 3, 15, 21]. Thus, there is currently no unified, exhaustive concept, term, or definition for this new type of dependence associated with information and/or digital technologies. Therefore, we propose using a new integrated term – "Info-Digital Addiction" (IDA). By IDA, we propose to understand a condition characterized by compulsive and uncontrollable use of information and digital technologies, leading to significant negative consequences for mental (anxiety, depression, sleep disturbances, etc.) and/or physical health (vision impairment, musculoskeletal pain, etc.), as well as and/or social life (social isolation, deterioration of interpersonal relationships, etc.).

Based on the analysis of available literature, IDA encompasses a wide range of behavioral disorders and physiological disturbances associated with excessive use of digital devices, online services, and information resources. This addiction has serious social and medical

consequences. IDA is accompanied by the action of a number of stress factors on the body - both physiological (hypodynamia, prolonged sitting, disruption of activity and rest regime, eating behavior, eyestrain, etc.) and psychological (social isolation, loneliness, information overload, etc.). Intensive use of digital devices is often associated with physiological aspects such as eyestrain, back and neck pain, and a number of other pathologies. Psychological consequences include loss of social skills and development of psychological problems such as depression and anxiety. The impact of IDA also affects cognitive functions and adaptation to changes, which can hinder learning and social adaptation [1, 13, 19, 20, 23, 25].

According to the World Health Organization (WHO), starting from January 1, 2022, excessive involvement in computer games, which has evolved into gaming addiction, has officially been classified as a behavioral addictive disorder in the ICD-11 disease classification [17, 18]. It should be noted that this is not the only harmful pattern of "digital" behavior deserving WHO's attention. We propose not only to unite various disorders such as internet addiction, social media addiction, continuous scrolling, cybersexual addiction, and many others under the general concept of IDA, but also in the future to discuss the inclusion of the entire spectrum of addictions falling under this definition in ICD-12.

Since the concept of technology addiction began to form only in the late 20th century with the development of the internet and mobile devices, comprehensive and exhaustive global statistical data with a representative sample on this issue is unfortunately still critically low. This lack is particularly noticeable at the level of local studies, especially in Moldova. Therefore, the analysis has to be based on scattered data, which reduces the objectivity of statistics.

The main problem is that data often relate to different periods of research, and the studied cohorts are heterogeneous in terms of age, gender, cultural, and other important parameters. Regarding Moldova, it should be noted that in open access, we could find only general, approximate, and very averaged indicators that do not reflect the real situation in the Republic. The absence of such data is a serious cause for concern, as without comprehensive statistical information, it is difficult to provide a reliable assessment of the scale of the problem and to develop effective measures for the prevention and treatment of addiction to modern technologies.

Meta-analysis of data shows that IDA is widely prevalent. On average, about 24% of social media users worldwide suffer from IDA, with this figure reaching 31% in some countries [7]. According to the latest Global Digital 2024 report, the audience of social networks continues to grow. As of early 2024, there are already more than 5.04 billion active social media accounts worldwide. Over the past year, their number has increased by 266 million, which represents a growth of 5.6%. This growth is accompanied by an increase in the time spent by users on social networks, which correlates with the increase in hypodynamia and other negative factors contributing to the deterioration of the psychophysiological condition of the person. According to GWI data, the average social media user spends 2 hours and 23 minutes on them daily. Internet usage is also continuing to grow. As of early 2024, the total number of internet users worldwide is 5.35 billion, which is 66% of the world's population. Over the past year, the number of users has increased by 97 million, indicating ongoing growth in the global internet audience [30].

Studies show that various forms of IDA have a significant negative impact on the psychophysiological condition of ICT users. Excessive use of digital devices by children and adolescents is associated with sleep disturbances, increased anxiety, depression, and decreased cognitive abilities [5, 6, 20, 22, 24]. Adults suffering from IDA also experience similar problems, including increased stress levels, fatigue, and decreased productivity [1, 2, 9, 13, 14, 15]. It has also been established that the glowing screens of digital devices stimulate the brain, causing addiction comparable to narcotics [5]. The social consequences of IDA include reduced quality of interpersonal relationships, increased social isolation, and deterioration of academic performance in children and adolescents. Excessive use of ICT leads to decreased empathy and the ability to understand the emotions of others, which in turn affects social interactions [14, 15]. Both in adults and children, IDA can contribute to the development of antisocial behavior and unfounded aggression, negatively impacting both professional and personal life [1, 7].

It is noted that a significant and sharp increase in the use of information and digital technologies occurred during the COVID-19 pandemic, leading to an increase in cases of IDA globally. In conditions of lockdowns and restrictions on physical interaction, many children and adults started spending more time online, exacerbating addiction symptoms. Surveys have shown that increased screen time is associated

with worsening mental health, including increased anxiety and depressive states [6].

Key factors contributing to the growth of IDA are the availability and attractiveness of digital technologies, social norms and expectations, as well as individual user characteristics. The availability of free access to the internet and digital devices, the influence of the environment and social pressure play a significant role in the development of this type of addiction. However, individual factors such as personality traits and the mental state of the individual also need to be taken into account.

Conclusions

1. Info-Digital Addiction (IDA) represents a new integrated concept that encompasses various forms of addictions related to compulsive and uncontrollable use of information and digital technologies. Current fragmented definitions do not fully encompass the complexity and diversity of this phenomenon.

2. The prevalence of IDA among children and adults is one of the most pressing issues of modern society. With the increasing number of users of digital and information products, the number of new ICT-related addictions inevitably grows. Meta-analysis has shown that IDA is widespread. On average, about 24% of social media users worldwide suffer from IDA, with this figure reaching 31% in some countries. This process has serious consequences for mental, physical, and social health, regardless of age, social status, or gender.

3. IDA is accompanied by the impact on the body of a number of stressogenic factors, including physiological (hypodynamia, prolonged sitting, disruption of activity and rest, eye strain) and psychological (such as social isolation, information overload). The former can contribute to the development of various diseases such as musculoskeletal disorders, metabolic syndrome, obesity, diabetes, cardiovascular and digestive diseases. The latter, in turn, can lead to reduced motivation, attention deficit hyperactivity disorder, sleep disturbances, immune system impairment, and changes in brain structure and function. These factors also have a negative impact on quality of life, academic performance, social adaptation, and professional orientation.

4. The COVID-19 pandemic significantly intensified the use of digital technologies, leading to a sharp increase in cases of IDA in recent years. Lockdown conditions and restrictions on physical interaction have

contributed to increased time spent online, exacerbating addiction symptoms.

5. The acute shortage of current, relevant, and objective statistical data on IDA in Moldova underscores the need to study and monitor trends and factors in the development of this phenomenon. Only a comprehensive approach and interdisciplinary cooperation will provide a complete understanding of the scale of the problem and develop effective strategies for the prevention and treatment of IDA in Moldova.

References

1. *Aboujaoude E., Koran L.M., Gamel N., Large M.D., Serpe R.T.* Potential markers for problematic internet use: a telephone survey of 2,513 adults. In: *CNS Spectr*. 2006, vol.11, nr.10, p. 750-755.

2. *Anderson Emma, Steen Eloisa, Stavropoulos Vasilis.* Internet use and Problematic Internet Use: a systematic review of longitudinal research trends in adolescence and emergent adulthood. In: *International Journal of Adolescence and Youth.* 2016, vol. 22, nr.4, p. 1-25.

3. *Andreassen C.S.* Online social network site addiction: A comprehensive review. In: *Current Addiction Reports.* 2015, vol.2, nr.2, p. 175-184.

4. *Brand M., Young K.S., Laier C. et al.* Integrating psychological and neurobiological considerations regarding the development and maintenance of specific Internet-use disorders: An Interaction of Person-Affect-Cognition-Execution (I-PACE) model. In: Neuroscience and biobehavioral reviews. 2016, vol. 71, p. 252-266.

5. *Brown J.* Kids Increasingly Staring at Glowing Screens, Study Finds. In: *PBS.* 2011, Web.

6. *Casale S., Akbari M., Seydavi M., Bocci Benucci S., Fioravanti G.* Has the prevalence of problematic social media use increased over the past seven years and since the start of the COVID-19 pandemic? A meta-analysis of the studies published since the development of the Bergen social media addiction scale. In: *Addictive Behaviors*. 2023, vol. 147.

7. *Cheng Cecilia, Lau Yan Ching, Chan Linus, Luk Jeremy.* Prevalence of social media addiction across 32 nations: Meta-analysis with subgroup analysis of classification schemes and cultural values. In*: Addictive Behaviors*. 2021, vol. 117.

8. *Christakis Dimitri, Moreno Megan*. *Trapped in the Net.* In: *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2009, vol. 163, p. 959-60.

9. *Durkee T., Kaess M., Carli V., Parzer P., Wasserman C. et al.* Prevalence of pathological internet use among adolescents in Europe: demographic and social factors. In: *Addiction.* 2012, vol. 107, nr. 12, p. 2210-2222.

10. *Furdui Teodor*. Human health. Sanocreatology and the necessity of its development. Chișinău, 2016, p. 21-28.

11. *Griffiths M. D.* Internet addiction - Time to be taken seriously? In*: Addiction Research & Theory*, 2000, vol. 8, nr. 5, p. 413-418.

12. *Griffiths Mark.* Does Internet and Computer "Addiction" Exist? Some Case Study Evidence. In*: Cyber Psychology & Behavior*. 2000, vol. 3. p. 211-218.

13. *Müller K. W., Dreier M., Beutel M. E., Duven E., Giralt S., Wölfling K.* A hidden type of internet addiction? Intense and addictive use of social networking sites in adolescents. In: *Computers in Human Behavior*. 2016, vol. 55, part A, p. 172-177.

14. *Kuss Daria, Van Rooij, Antonius Shorter, Gillian Griffiths et al.* Internet addiction in adolescents: Prevalence and risk factors. In: *Computers in Human Behavior.* 2013, vol.29.

15. *Lutz Wartberg, Levente Kriston, Rainer Thomasius.* Internet gaming disorder and problematic social media use in a representative sample of German adolescents: Prevalence estimates, comorbid depressive symptoms and related psychosocial aspects. In: *Computers in Human Behavior*. 2020, vol. 103, p. 31-36.

16. *Montag Christian, Reuter Martin.* Internet Addiction: Neuroscientific Approaches and Therapeutical Implications Including Smartphone Addiction. In: *PubMed.* 2017.

17. *Pontes Halley, Griffiths Mark.* Measuring DSM-5 Internet Gaming Disorder: Development and Validation of a Short Psychometric Scale. In*: Computers in Human Behavior*. 2015, vol.45, p.137-143.

18. *Rumpf Hans-Jürgen, Achab Sophia, Billieux et al.* Including gaming disorder in the ICD-11: The need to do so from a clinical and public health perspective: Commentary on: A weak scientific basis for gaming disorder: Let us err on the side of caution. In: *Journal of Behavioral Addictions.* 2018, vol. 7. p.1-6.

19. *Young K. S.* Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. In: *CyberPsychology & Behavior*. 1996, vol. 1(3), p. 237-244.

20. *Young K. S., Nabuco De Abreu C. Internet addiction: A handbook and guide to evaluation and treatment*. John Wiley & Sons Eds., 2010.

21. *Карпова Е.Е.* Теоретический анализ понятия "цифровая зависимость" в зарубежных исследованиях. In: *Вестник ЛГУ им. А.С. Пушкина*. 2017, №4.

22. *Конарева Я. П.* Интернет-зависимость у детей и подростков. In: *Символ науки.* 2022, №9-1

23. *Кузнецов А.* Нейроэндокринные механизмы стресс-реакции In: *Вестник Курганского государственного университета*. 2006, №2 (6).

24. *Пекониди А. В.* Цифровая зависимость у детей и подростков. Современные стратегии диагностики и лечения. In: *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021, vol. 5(5), p. 322-329.

25. *Сорокина Н. Д. и др.* Нейрофизиологические и клинико-биологические особенности интернет-аддикции. In*: Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019, №119 (12), p. 51–56.

26. *Суходолова Е. А.* Актуальные тенденции исследования различных видов цифровой зависимости. In*: Скиф.* 2022, №12.

27. *Фурдуй Теодор.* Здоровье общества – проблема, угрожающая прогрессивной эволюции Homo sapiens. Chișinău: 2016, p. 29-60.

28. *Фурдуй Теодор.* Причины и факторы преждевременной биологической деградации организма человека и пути его выживания. Chișinău: 2016, p. 61-82.

29. *Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф., Глижин А.Г., Врабие В.Г., Шептицкий В.А.* Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том 1. Проблема здоровья. Санокреатология. Потребность общества в ее развитии. Chișinău: Tipografia AȘM, 2016, 228 p.

30. *Чуранов Е.* Статистика интернета и соцсетей на 2024 год – цифры и тренды в мире и в России. In*: GlobalDigital* 2024. 07.02.2024

CZU: 599.323.43:591.434:612.396.13/14
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.27

PARTICULARITĂȚILE HIDROLIZEI MEMBRANARE ȘI A ABSORBȚIEI GLUCIDELOR ÎN INTESTINUL SUBȚIRE LA ȘOBOLANII ALBI ÎN FUNCȚIE DE STRESOREACTIVITATEA CONSTITUȚIONALĂ

Grosul-Raileanu Olesea, Șeptițchi Vladimir, Leorda Ana
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova, railianu.radu@yandex.com

Abstract. *The aim of this work is to clarify the features of membrane hydrolysis of maltose and the absorption of glucose formed during hydrolysis, as well as free glucose and fructose in the small intestine of rats with different levels of constitutional stress reactivity. Significant differences in the intensity of free glucose and fructose absorption, membrane hydrolysis of maltose and absorption of glucose formed during hydrolysis were found in rats with different levels of constitutional stress reactivity. The highest rate of free glucose absorption is observed in animals with an average level of stress reactivity, and fructose - in animals with a low level of reactivity; the lowest rate of free monosaccharide absorption is observed in animals with high stress reactivity. Animals with an average level of constitutional reactivity have a higher intensity of membrane hydrolysis of maltose and glucose formed during hydrolysis compared to animals with high stress reactivity. The obtained data indicate the existence of a connection between the genetically determined stress reactivity of the body and the digestive-transport function of the small intestine.*

Key words. *Small intestine, membrane hydrolysis of maltose, glucose absorption, fructose absorption, constitutional stress reactivity.*

Introducere

Pentru dezvoltarea sistemului de nutriție sanogenă [19, 20], care prevede, în particular, individualizarea rației alimentare și rezolvarea problemelor unei abordări individuale, privind prevenirea și corecția tulburărilor digestive, este important de a identifica particularitățile constituționale ale funcționării sistemului digestiv. Este cunoscut faptul, că fiecare tip de constituție are propriul său tip de stresoreactivitate al organismului determinat ereditar [3, 15]. Pe acest fapt este bazată metodologia de împărțire a animalelor experimentale în tipuri de constituție, corespunzătoare unui anumit nivel de stresoreactivitate, care a fost utilizată în această lucrare. În ultimele decenii, s-au înregistrat

progrese semnificative în studierea legăturii dintre nivelul de stresoreactivitate și reflectarea acestuia în procesele, care au loc în sistemul nervos. Un rezultat important al acestor studii a fost stabilirea faptului, că nivelul de reactivitate al organismului determinat ereditar este un factor, care determină riscul de dezvoltare și particularitățile evoluției tulburărilor anxioase-depresive induse de stres [12, 15]. Cu toate acestea, problema influenței nivelului de stresoreactivitate asupra funcționării sistemelor și organelor viscerale, în special a intestinului subțire, care joacă un rol important în metabolismul general al nutrienților și protecția împotriva antigenelor, rămâne puțin studiată.

O serie de studii au arătat relația dintre apartenența unei persoane la unul sau altul tip de bază al constituției fenotipice (ectomorf, mezomorf sau endomorf) și expresia genelor, care codifică enzimele metabolice, indicatorii biochimici ai metabolismului, comportamentul alimentar, dimensiunea organelor sistemului digestiv, indicatorii structurali ai intestinului, nivelul sintezei unor hormoni intestinali, predispoziția la anumite boli ale organelor digestive [1, 2, 5, 7-9]. În același timp, particularitățile constituționale ale proceselor digestive și de transport în intestinul subțire au fost studiate extrem de insuficient, iar în prezent nu există practic nicio înțelegere a caracteristicilor digestiei și absorbției nutrienților în funcție de tipul de constituție. Câteva studii indică unele trăsături structurale și funcționale ale intestinului la animale model și la oameni cu diferite niveluri de stresoreactivitate constituțională, corespunzătoare unui anumit tip de constituție [1, 7, 14, 16]. Cercetările anterioare realizate în Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie au demonstrat dependența activității enzimelor amilolitice și proteolitice ale intestinului subțire de tipul de stresoreactivitate constituțională [4, 11, 17, 21]. Particularitățile hidrolizei membranare și absorbției glucidelor în intestinul subțire la reprezentanții diferitelor tipuri de constituție au fost foarte puțin studiate. Există dovezi, că viteza de absorbție a glucozei libere la șobolani cu niveluri ridicate și scăzute de reactivitate, determinată genetic, diferă semnificativ [14].

Scopul acestei lucrări este de a elucida particularitățile hidrolizei membranare a maltozei și absorbției glucozei, formată în timpul hidrolizei, precum și ale absorbției glucozei și fructozei libere în intestinul subțire al șobolanilor albi cu diferite niveluri de stresoreactivitate constituțională.

Materiale și metode

Studiile au fost efectuate pe șobolani masculi Wistar cu o greutate de 180-220 g, întreținuți în condiții de vivariu cu o dietă standard cu acces liber la hrană și apă. Șobolanii au fost împărțiți în trei grupuri în funcție de nivelul de stresoreactivitate constituțională:

1. stresoreactivitate ridicată (SRR);
2. nivel mediu de stresoreactivitate (SRM);
3. stresoreactivitate scăzută (SRS).

Stresoreactivitatea constituțională a fost evaluată, folosind un set de teste comportamentale și analiza diferențelor histopatologice în țesuturile stomacului, timusului și glandelor suprarenale la o parte de animale din fiecare grup după stresul de imobilizare. În calitate de teste comportamentale au fost utilizate cele mai adecvate modele, care oferă o evaluare obiectivă –testele „înot forțat" și „insula de apă".

Pentru a studia procesele de hidroliză membranară și absorbție, șobolanii au fost operați preliminar sub anestezie Nembutal folosind metoda Thiri-Well modificată de A.M. Ugolev și al. [18]. După deschiderea cavității abdominale, un segment al părții proximale a intestinului subțire de aproximativ 20 cm lungime a fost izolat la o distanță de 15 cm distal de duoden. Fistulele tubulare metalice (titan sau duraluminiu) au fost introduse în ambele capete ale ansei izolate, folosind o metodă specială de fixare. Perfuzia a fost efectuată folosind o pompă peristaltică cu multe canale „Zalimp" (Polonia), oferind o viteză de perfuzie stabilă, apropiată de cea fiziologică (aproximativ 0,5 ml/min). Soluția, care intră în segmentul intestinului subțire a fost preîncălzită la 38°C. Pentru perfuzia secțiunii izolate a intestinului subțire s-au folosit soluții de maltoză cu concentrații inițiale ale substratului de 12,5; 25; 37,5 mM, de glucoză liberă sau fructoză cu concentrații de 25; 50 și 75 mM. Substraturile au fost preparate în baza soluției Ringer (pH 7,4), astfel încât osmoticitatea soluției de perfuzie să fie de aproximativ 300 mOsm [13]. Pentru a studia cinetica hidrolizei membranare și absorbției, s-a efectuat perfuzia experimentală a segmentului izolat al intestinului subțire cu soluții cu diferite concentrații ale substratului la un moment al zilei strict definit. Concentrația glucozei în soluțiile de perfuzie a fost determinată cu ajutorul truselor „Bio-Test" (Republica Cehă), fructozei – folosind metoda colorimetrică arsenic-molibden, iar pentru determinarea concentrației totale de maltoză și glucoză s-a folosit metoda cu reactivul antron.

Datele obținute au fost prelucrate statistic prin ANOVA folosind testul t-Student.

Rezultate și discuții

Analiza datelor obținute în urma studiului cineticii absorbției monozaharidelor la cele trei concentrații inițiale ale acestora în cavitatea secțiuni izolate a intestinului subțire denotă, că intensitatea absorbției glucozei și fructozei libere depinde de tipul de stresoreactivitate constituțional al organismului (Tab.1.).

Tabelul 1. Viteza absorbției glucozei și fructozei (µmol/min) la diferitele lor concentrații inițiale în soluția de perfuzie (25, 50 și 75 mM) la șobolani cu diferite niveluri de stresoreactivitate constituțională

Loturi de șobolani	Viteza absorbției					
	glucoza			fructoza		
	25	50	75	25	50	75
SRR	8,92±0,65	14,23±0,82	15,95±0,78	1,83±0,11	3,37±0,25	4,52±0,45
SRM	12,18±0,79*	18,82±1,07*	22,28±1,31*	2,01±0,19	4,18±0,32*	5,98±0,28*
SRS	10,41±0,83**	16,27±0,93	19,10±1,18*	2,92±0,15*,**	6,03±0,23*,**	8,76±0,68*,**

Notă: * – diferențe semnificative SRM și SRS, comparativ cu SRR, ** – diferențe semnificative între SRM și SRS (P<0,01-0,05).

După cum se poate observa din datele studiului prezentate în tabel, cea mai mare viteză de absorbție a glucozei se observă la animalele cu stresoreactivitate medie, iar cea mai scăzută – la animalele cu stresoreactivitate ridicată. La șobolanii cu SRS, nivelul de absorbție al glucozei este mai mare decât la șobolanii cu SRR și mai mic decât la șobolanii cu SRM, cu toate acestea, în acest caz, diferențele nu sunt întotdeauna semnificative. În cazul monozaharidei glucoză, concentrația inițială a substratului în soluția de perfuzie nu are o mare influență asupra gradului de diferență a absorbției în funcție de nivelul de reactivitate al organismului animalului. Viteza de absorbție la șobolanii cu SRM este cu 36,5-39,6% mai mare, decât la animalele cu SRR și cu 14,3-18,7% decât la animalele cu SRS.

Spre deosebire de glucoză, cea mai mare viteză de absorbție a fructozei se observă la șobolanii cu SRS, la care este cu 59,6-93,8% mai mare, decât la animalele cu SRR și cu 9,8-32,3% mai mare, decât la animalele cu SRM în funcție de concentrația inițială de fructoză din soluția de perfuzie. Se observă diferențe semnificative în viteza de

absorbție a fructozei și între grupurile de animale cu SRM și SRS. La șobolanii cu SRS, viteza de absorbție a fructozei este mai mare, decât la animalele cu SRM cu 44,2-46,8%. Trebuie remarcat faptul că, spre deosebire de glucoză, gradul de diferență a absorbției la animalele cu nivel diferit de reactivitate depinde de concentrația substratului în cavitatea secțiunii izolate a intestinului subțire. Astfel, dacă la o concentrație inițială de fructoză de 25 mM, viteza de absorbție a acesteia diferă practic puțin la animalele cu SRR și SRM, în timp ce la o concentrație de fructoză de 50 mM este mai mare la animalele cu SRM cu aproape un sfert, iar la concentrația fructozei de 75 mM – aproape cu o treime. O imagine similară este observată atunci când se compară animalele cu SRR și SRS. Diferențele în viteza de absorbție a glucozei la animalele din aceste grupuri sporesc pe măsură ce crește concentrația de fructoză din soluția de perfuzie.

Astfel, probabil, particularitățile sistemului de transport și a mecanismului de absorbție a monozaharidei prin membrana apicală a celulei intestinale afectează intensitatea transportului său intestinal la reprezentanții cu diverse tipuri de constituție. După cum se știe, glucoza este absorbită prin membrana apicală a enterocitelor folosind transportul activ secundar dependent de Na^+, mediat de proteina de transport SGLT1, precum și prin difuzie facilitată cu participarea transportorului GLUT2 [6], iar fructoza este transportată prin membrana marginii „în perie" folosind mecanismul transportorului de difuzie facilitată GLUT5; transportorul GLUT2 de asemenea joacă un rol determinat în transportul fructozei prin membrana apicală a celulei intestinale [10]. Un anumit rol în absorbția monozaharidelor din cavitatea intestinală în mediul intern al organismului îl joacă și transportul paracelular [6].

La studierea cineticii hidrolizei membranare a maltozei și a absorbției glucozei formate în timpul hidrolizei membranare la trei concentrații inițiale de maltoză în cavitatea secțiunii izolate a intestinului subțire, s-a constatat că intensitatea atât a proceselor digestive, cât și a celor de transport este mai mare la șobolani cu SRM, comparativ cu animalele cu SRR (Fig.1.).

Viteza mai mare de hidroliză membranară a maltozei la animalele cu un nivel mediu de stresoreactivitate corespunde datelor pe care le-am obținut anterior cu privire la activitatea maltazei în mucoasa intestinului subțire la șobolani cu niveluri diferite de stresoreactivitate constituțională [4, 11] și este, de asemenea, în concordanță cu datele altor autori [16]. Se poate presupune, că creșterea activității maltazei în compartimentele

intestinului subțire al șobolanilor cu SRR se poate datora faptului, că aceasta permite să nu fie limitată absorbția mai sporită a glucozei în partea corespunzătoare a intestinului, ceea ce probabil joacă un rol important în menținerea homeostaziei glucozei în organism.

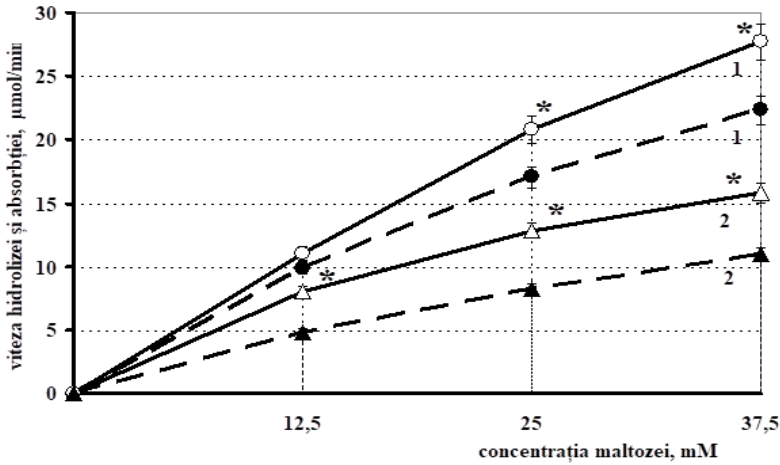


Figura 1. Hidroliza membranară a maltozei și absorbția glucozei rezultate la animale cu diferite niveluri de stresoreactivitate constituțională. Linii continue – SRM, linii punctate – SRR. 1 – viteza de hidroliză a maltozei, 2 – viteza de transport a glucozei. * - diferențe semnificative între SRR și SRM ($P<0,05$).

Concluzii

1. Au fost depistat diferențe semnificative în intensitatea absorbției glucozei și fructozei libere, în hidroliza membranară a maltozei și absorbția glucozei, formată în timpul hidrolizei în intestinul subțire la șobolani cu niveluri diferite de stresoreactivitate constituțională, ceea ce demonstrează prezența unei legături între reactivitatea a organismului, determinată genetic și funcția de digestie și transport a intestinului subțire.

2. Cea mai mare viteză de absorbție a glucozei libere se observă la animalele cu un nivel mediu de stresoreactivitate constituțională, iar a fructozei - la animalele cu un nivel scăzut de reactivitate; cea mai scăzută viteză de absorbție a monozaharidelor libere se observă la animalele cu stresoreactivitate ridicată.

3. La animalele cu un nivel mediu de reactivitate constituțională se observă o intensitate mai mare a hidrolizei membranare a maltozei și glucozei, comparativ cu animalele cu stresoeactivitate ridicată.

4. Concentrația maltozei și fructozei în cavitatea unei secțiuni izolate a intestinului subțire afectează nivelul diferențelor de intensitate a hidrolizei membranare a maltozei și, respectiv, absorbția fructozei libere la animalele cu niveluri diferite de stresoreactivitate, în timp ce concentrația de glucoză și maltoză în intestinul subțire practic nu influențează amploarea diferențelor în viteza de absorbție a glucozei libere și, respectiv, celei formate în timpul hidrolizei membranare dintre animalele cu niveluri diferite de stresoreactivitate a organismului.

5. Datele obținute confirmă ideile despre particularitățile esențiale ale proceselor digestive și de transport în intestinul subțire la reprezentanții cu diferite tipuri de constituție, care trebuie luate în considerare la elaborarea alimentației sanogene, individualizarea abordărilor de prevenire și corectare a tulburărilor activității organelor digestive.

Bibliografie

1. *Baek T.H., Choi J.R., Park S.S.* A correlation research of digestion according to Sasang constitution. In: *Journal of Sasang Constitutional Medicine.* 2004, nr. 16, p. 112–119.

2. *Baek T.H., Park S.S.* A correlation research of appetite and dining habits according to Sasang constitution. In: *Journal of Korean Oriental Medicine.* 2004, vol. 25, p. 77–86.

3. *Bibbey A., Carroll D., Roseboom T.J.* Constitutional and behavioural correlates of individual differences in biological stress reactivity In: *J Psychophysiol*, 2013, vol. 90, p. 28-36.

4. *Grosul-Raileanu O., Sheptitsky V.* Activity of digestive enzymes of the small intestine of rats with different constitutional stress reactivity. In: *National conference with international participation: Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*. Chisinau, 2022, p. 132.

5. *Hotoleanu C., Popp R., Trifa A.P. et al.* Genetic determination of irritable bowel syndrome. In: *World J. Gastroenterol.* 2008. vol. 14. nr. 4. p. 6636-6640.

6. *Karasov W.H.* Integrative physiology of transcellular and paracellular intestinal absorption. In: *J. Exp. Biol.* 2017, vol. 220, nr. Pt 14, p. 2495-2501.

7. *Lee J., Han S.Y., Hwang M. et al.* Biopsychological and pathophysiological features of Cold-Heat subgroup of Sasang typology with Sasang Digestive Function Inventory, Sasang Personality Questionnaire and Body Mass Index. In: *Integr Med Res.* 2018, vol. 7, nr. 1, p. 68-76.

8. *Lee J., Shin H., Kim K.-S.* Suggestion of new possibilities in approaching individual variability in appetite through constitutional typology: a pilot study. In: *BMC Complement Altern. Med*. 2012. nr. 12. p. 122.

9. *Park S., Rew J., Lee S. et al.* Association of CCK(1) Receptor Gene Polymorphisms and Irritable Bowel Syndrome in Korean. In: *J. Neurogastroenterol. Motil*. 2010. vol.16. nr. 1. p. 71–76.

10. *Patel C., Douard V., Yu S.* et al. Transport, metabolism, and endosomal trafficking-dependent regulation of intestinal fructose absorption. *In:* FASEB J. 2015, vol. 29, nr. 9, p. 4046-4058.

11. *Șeptițchi V., Grosul-Raileanu O., Leorda A.* Activity of carbohydrases and proteases of the mucous membrane of the small intestine of albino rats with different levels of constitutional stress reactivity. *Integrare prin Cercetare și Inovare:* conferința științifică națională cu participare internațională. Rezumatele comunicărilor. Științe ale Naturii și exacte, Chișinău, 2022, p. 109-111.

12. *Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Павлова М.Б. и др.* Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависимых от уровня возбудимости нервной системы. В: *Лабораторные животные для научных исследований,* 2018, № 3, с. 12-22.

13. *Громова Л.В., Груздков АЛ.А., Груздков А.А.* Кинетические параметры гидролиза мальтозы и всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс в хронических опытах. В: *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова,* 2002, Т. 88, № 4, с. 510-518.

14. *Груздков А.А., Дмитриева Ю.В., Алексеева А.С. и др.* Оценка уровня всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс различных линий в естественных условиях. В: *Журнал эволюционной биохимии и физиологии,* 2018, т. 54, № 4, с. 271–277.

15. *Дюжикова Н.А., Даев Е.В.* Геном и стресс-реакция у животных и человека. В: *Экологическая генетика,* 2018, т. 16, № 1, с. 4-26.

16. *Савочкина Е.В., Дмитриева Ю.В., Павлова М.Б. и др.* Структурные и функциональные параметры кишечника у крыс с различной возбудимостью нервной системы. В: *Интегративная физиология,* 2022, Том 3, № 1, с. 110-117.

17. *Струтинский Ф.А., Шептицкий В.А.., Золоторева Г.В. и др.* Влияние рационов для астеника на активность протеолитических ферментов тонкого кишечника. В: *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017, т. 27, № 5, Приложение № 50, с. 34.

18. *Уголев А.М., Зарипов Б.З., Иезуитова Н.Н. и др.* Особенности мембранного гидролиза и транспорта в тонкой кишке в условиях, близких к физиологическим. В: *Биол. мембраны.* 1984, Т.1, № 10, с. 997-1018.

19. *Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф. и др.* Предпосылки и основные положения санокреатологической теории питания человека. II.

Постулаты санокреатологичекой тории питания. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*, 2011, nr. 1, p. 4-14.

20. *Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф. и др.* Стратегия создания теории и практики санокреатологического питания. В: Фундаментальные и прикладные аспекты физиологии пищеварения и питания. В: *Сборник материалов Всероссийского симпозиума с международным участием, посвященного 90-летию со дня рождения академика А.М. Уголева.* Санкт-Петербург, 2016, с. 116-118.

21. *Шептицкий В.А., Струтинский Ф.А., Строкова В.Н. и др.* Активность пищеварительных протеиназ у крыс с высоким уровнем стрессореактивности в зависимости от структуры рациона. В: *Инфекция, иммунитет и фармакология.* 2019, № 2, с. 356-357.

CZU: 636:636.087.7
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.28

ПРИМЕНЕНИЕ БИОСТИМУЛЯТОРОВ В КОРМОВЫХ ДОБАВКАХ ДЛЯ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Кахаров Б.А., Расулова С.Л., Жумакулова Г.С.
Национальный университет Узбекистана.
qaxorov@mail.ru

Abstract. *The current level of development of the pharmaceutical industry opens up new opportunities to increase the level of realization of the genetic potential of farm animals, through the creation of highly effective veterinary drugs and functional feed additives for veterinary medicine. To date, manufacturers are actively introducing the technology of producing hydrolysate from soybeans, which can be used both in the form of a solution and in the form of a dry feed additive, it gives a high economic effect, as it helps to increase the digestibility of feed. The use of food additives increases additional weight gain in animals, also contributes to a decrease in morbidity and increases the resistance of young animals. For normal development, chickens need easily digestible feed and biologically active additives that have a positive effect on the digestive tract, stimulate metabolic processes and the development of internal organs, providing the growing body with biologically available essential substances [8, 11, 14 ,23]. The introduction of biostimulants is one of the leading factors in ensuring high productivity of dairy livestock. This is explained by the fact that during lactation the animal's body is in a state of increased functional activity; complex processes of fermentation of feed through a huge number of bacteria, fungi, protozoa, as well as the absorption of nutrients and the synthesis of new ones, take place in the forestomach. All this provides the animal with the necessary energy and nutrients, affects the physiological processes occurring in the body, which in turn helps to enhance metabolic processes, productive and reproductive phenomena.*

Key words. *Livestock, biostimulants, antioxidants, phytobiotics, lymphocytes.*

Введение

Интенсификация скотоводства и применение промышленных технологий значительно повышают нагрузку на организм коровы и способствуют напряжению ее функциональности. Изменяющиеся технологические условия содержания не всегда соответствуют физиологическим потребностям животных и, в этой ситуации,

возникают болезни, в основе которых лежит нарушение обмена веществ. Среди комплекса внешних условий, которые влияют на физико-химические параметры молока и их биологическую ценность, кормлению молочного скота следует уделять особое внимание. Кроме того, корм не только напрямую влияет на продуктивность и качественные показатели молока, но также косвенно влияет на иммунную систему. В последние годы в животноводстве большое внимание уделялось разработке разнообразных добавок, которые могут увеличить молочную продуктивность, жирность молока, повысить усвояемость кормов и стимулировать обменные процессы. На практике используются кормовые добавки с различными биологическими свойствами, такими как биостимуляторы, модификаторы, антиоксиданты, ферменты, фитобиотики при кормлении которых у жвачных животных создается оптимальная рубцовая среда для микробной жизнедеятельности и переваривания пищевых субстратов рациона. Учитывая изложенное, актуальной проблемой является создание и внедрение в производство биостимуляторов, предназначенных для введения в состав комбикормов и рационов, благоприятно влияющих на обмен веществ, продуктивность животных, качество и безопасность продуктов животного происхождения.

Использование различных ферментных препаратов, в качестве дополнительных кормовых добавок в системе кормления сельскохозяйственных животных, способствует повышению продуктивности и улучшению качества получаемой продукции. Высокого уровня продуктивности, при максимальной эффективности использования питательной, минеральной и энергетической составляющих рационов сельскохозяйственных животных, возможна при условии их рационального сбалансированного кормления. Это возможно при использовании научно обоснованных норм кормления, при применении в системе питания животных биологически активных веществ и других нетрадиционных кормовых добавок, обеспечивающих биологическую полноценность рационов.

Материалы и методы

Главным критерием оценки эффективности применения биостимуляторов кормовых добавок в кормлении выращиваемого молодняка, является изучение показателей динамики роста,

состояние здоровья животных. Для определения влияния биостимуляторов кормовых добавок на рост и развитие подопытных ремонтных телок проводили ежемесячное взвешивание. Включение в основной рацион местных нетрадиционных кормовых добавок повлияло на динамику живой массы. Установлено, что включение в суточный рацион биостимуляторов кормовых добавок положительно повлияло на весовой рост подопытного молодняка. Если в начале опыта масса подопытных телят находилась в пределах 65-78 кг и достоверно не отличалась по группам, то через три месяца уже наблюдается достоверное превосходство телочек из первой (P>0,95) и второй P>0,99) опытных групп по изучаемому показателю над сверстницами из контрольной группы. Эта тенденция сохраняется в последующие месяцы и степень достоверности еще больше увеличивается. Ремонтные телки I и II опытных групп в конце опыта превосходили контрольную группу животных на 4,10% (P>0,999), и 6,03% (P>0,999), соответственно. Изменение темпов увеличения живой массы по группам объясняется влиянием применяемых биостимуляторов кормовых добавок. Включение в кормовой рацион I опытной группы ремонтных телок биостимулятора, в расчете 0,7 г на кг живой массы животного, способствовало увеличению среднесуточного прироста по сравнению с контрольной группой: в возрасте с 3-х до 6 месяцев – на 34,44 г, с 6 до 9 месяцев – на 18,89 г и с 9 до 12 месяцев включительно – на 42,22 г, разница недостоверна. Эффект от включения биостимулятора в суточной дозе 1 г на 1 кг живой массы способствовал увеличению среднесуточного прироста в аналогичные возрастные интервалы на 53,33, 40,00 и 53,33 г, соответственно, в сравнении с телками контрольной группы (P>0,95). Необходимо отметить, что включение в рацион биостимулятора кормовых добавок способствовало улучшению морфологических и биохимических показателей крови подопытных ремонтных телок.

При изучении морфологического и биохимического состава крови подопытных ремонтных телок установлено, что существенных различий между исследуемыми группами в начале опыта не отмечалось. В конце опыта, при изучении картины крови подопытных телок установлена разница, обусловленная включением в рационы животных биостимуляторов кормовых добавок. Так, в крови I и II опытных групп телок количество эритроцитов имело

выше среднего показателя контрольной группы на 1,92% и 2,56%. При изучении количества лейкоцитов, наблюдалась обратная картина, где ремонтные телки I и II опытных групп уступили животным из контрольной группы на 0,38% и 1,33%. При изучении содержания кальция животные опытных групп превосходили контрольную группу телок на 1,54% и 3,70%, соответственно. По содержанию фосфора в крови, животные обеих опытных групп также превосходили контрольную на 1,64%.

В целом результаты исследований, проведенные авторами показали, что тенденции изменения введения биостимулятора и уровень молочной продуктивности противоположны, а переломный момент в снижении эффективности биостимулятора и его последующее увеличение связано, вероятно, со стабилизацией энергетического баланса в организме дойных коров. При действии биостимулятора, соответствующим физиологической норме, содержание активных веществ в молоке наименьшее. При смещении действия биостимулятора в меньшую сторону, концентрация лактозы в молоке возрастает, однако, авторами не наблюдалось превышения верхней границы нормы. При отклонении концентрации биостимулятора в меньшую сторону, возникает средняя отрицательная достоверная связь с уровнем ацетона, а между содержанием биостимулятора были установлены средние положительные достоверные связи независимо от концентрации биостимулятора. Кроме этого, установлено, что в соответствии с выбранными критериями анализа в исследуемой популяции животных у 17,05% коров действие биостимулятора соответствовало оптимальным значениям, а у 82,95% отклонялось в меньшую сторону и составило 1,10 и менее. Действие биостимулятора имело тенденцию к снижению по мере увеличения молочной продуктивности животных и увеличилось, как только молочная продуктивность животных начинала снижаться в динамике дойных дней. В группе животных с действием биостимулятора 1,10 и менее содержание лактозы в молоке достоверно (на 80,0%, $p \leq 0,01$) превышало содержание у животных с нормальными значениями биостимулятора. У коров с нормальным значением лактозы в молоке, содержание было выше порогового значения на 28,57%, а у животных с низкими значениями биостимулятора установленное достоверное превышение составило 141,43% ($p \leq 0,05$).

При отклонении уровня биостимулятора в меньшую сторону выявлена средняя отрицательная достоверная связь данного показателя с уровнем ацетона (r = -0,572, p≤0,01). Между содержанием лактозы установили средние положительные достоверные связи при биостимуляторе менее 1,10 и при биостимуляторе от 1,11-1,50, причем в первом случае связь, более выраженная.

Анализ активности рубцовой микрофлоры показал, что pH за время проведения опыта значительно не изменился, но в опытной группе снизился по сравнению с контролем на 3,66%, 4,45% и 3,97% и соответствовал требованиям физиологических норм. Также общее микробное число в опытной группе снизилось на 11,27 %, 15,58% и 12,23%, соответственно.

Результаты и обсуждение

В соответствии с принятой схемой зоотехнического анализа кормов сухое вещество корма является носителем питательной ценности кормов. Чем выше в корме содержание сухого вещества, тем выше его питательность. Известно, что потребление сухого вещества объемистых кормов зависит от концентрации обменной энергии в них и уровня продуктивности. Биостимуляторы животные получали 30 дней по 10 мл внутримышечно. Гематологические показатели крови подопытных коров представлены в таблице 1.

Таблица 1. Гематологические показатели крови подопытных коров

Показатель	Ед. изм.	Группа			
		Контроль	Опытная		
			I	II	III
Начало опыта 1-е сутки (n=12).					
1	2	3	4	5	6
Лейкоциты	10^9/л	9,27±0,54	9,91±0,61	10,94±0,85	9,77±0,60
Лимфоциты	%	28,39±2,20	27,05±2,58	25,87±2,77	28,41±2,19
Базофилы	%	10,57±0,67	9,17±0,57	11,18±1,75	9,41±0,82
Гранулоциты	%	51,15±2,72	49,57±2,36	51,77±3,24	50,12±2,94
Эритроциты	10^{12}/л	9,45±0,58	8,70±0,30	9,65±0,62	9,16±0,60
Гемоглобин	г/дл	13,79±1,60	10,25±0,23	10,16±0,21	13,39±1,67
Тромоциты	10^9/	478,83±73,2	317,58±45,0	359,92±54,2	376,92±80,1

	л	8	1	6	5
Окончание эксперимента, 60-е сутки (n =12)					
Лейкоциты	10^9/л	9,84±0,58	9,02±0,43	9,93±0,57	9,78±0,56
Лимфоциты	%	29,51±2,02	27,84±1,96	29,80±2,07	29,62±2,14
Базофилов	%	8,89±0,65	9,08±0,33	8,56±0,50	8,63±0,51
Гранулоциты	%	50,13±2,34	44,56±1,74	44,87±1,76	44,15±1,68*
Эритроциты	10^{12} /л	8,66±0,28	8,08±0,25	8,16±0,22	8,12±0,22
Гемоглобин	г/дл	10,41±0,24	11,14±0,45	10,03±0,23	9,95±0,23
Тромбоциты	10^9/л	293,25±41,72	340,46±46	295,42±38,76	286,17±36,30

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с контролем

За весь период опыта концентрация лейкоцитов в контрольной и опытных группах находилась в пределах физиологических норм и имела среднее значение 9,5х10^9/л – в контрольной группе и 9,9х10^9/л – в опытных группах. Содержание лимфоцитов в начале и в конце опыта в контрольной и опытных группах находилось в пределах физиологических норм и достоверных изменений не наблюдалось. Контрольная группа – среднее содержание за весь период – 33,9%. Опытные группы: I– 27,4%; II –27,8%; III – 29,01%.

Соотношение базофилов в начале опыта и в конце имело тенденцию к снижению, а именно в контрольной группе снизилось на 15,9%. В опытных группах этот показатель составил – 0,99%, 23,4 и 8,3% соответственно. Все показатели при этом находились в пределах физиологических норм и достоверных изменений не наблюдалось. Содержание гранулоцитов за весь период эксперимента в сравнении с контролем в опытных группах снизилось на 11,2%, 10,5 и 11,9% соответственно, при этом находилось в пределах физиологических норм. В начале опыта показатель содержания количества эритроцитов находился в пределах максимальных значений физиологических норм (5-10х10^{12}/л), в конце опыта понизился до средних значений, а именно в контрольной группе – 8,66 (1012 /л), в опытной группе – 8,12 (10^{12}/л). Показатель гемоглобина опытных групп в начале эксперимента был ниже значений контрольной группы: в I– на 25,7%; во II – на 26,3%; в III – на 2,9%. Показатели контрольной группы и III опытной были выше физиологических норм в начале опыта. В конце опыта все показатели были в пределах

физиологических норм и имели средний показатель: контрольная группа – 10,41г/л и опытные группы – 10,37 г/л. Показатели гематокрита за весь период опыта находились в пределах физиологических норм (35-45%) и достоверных изменений не наблюдалось. Среднее значение составил: контрольная группа – 39,48%; I – 35,5%; II – 40,38%; III – 38,72%.

Количество тромбоцитов в начале эксперимента в опытных группах находилось в пределах физиологических норм (250-450х10^{12}/л), а показатели в контроле были выше. В конце опыта все показатели находились в пределах физиологических норм и достоверных изменений не наблюдалось.

Данные о молочной продуктивности животных за 100 дней лактации были получены на основании ежесуточного учета во время каждого из доений. Изучаемый период был разделен на 5 дополнительных периодов по 20 дней в каждом.

Выводы

Согласно поставленной задаче, дальнейшие исследования были направлены на изучение влияния биостимуляторов на продуктивность и обмен веществ у высокоудойных коров. Известно, что кормление и, как следствие, введение биостимуляторов, является одним из ведущих факторов обеспечения высокой продуктивности молочного поголовья. Это объясняется тем, что в период лактации организм животного находится в состоянии усиления функциональной деятельности, в преджелудке происходят сложные процессы ферментации кормов посредством огромного количества бактерий, грибков, простейших, а также всасывание питательных веществ и синтез новых. Все это обеспечивает животное необходимой энергией и питательными веществами, влияет на физиологические процессы, протекающие в организме, что в свою очередь, способствует усилению обменных процессов, продуктивных и репродуктивных явлений. Важным моментом в указанных процессах является возможность управления рубцовым пищеварением посредством коррекции рациона путем применения различных биостимуляторов.

Таким образом, все показатели морфологического состава крови молодняка на время проведения научно-хозяйственного опыта не выходили за пределы установленных физиологических норм. Это

свидетельствует о безвредности биостимуляторов кормовых добавок на организм телок и их молочную продуктивность.

Список литературы

14. *Абилов А.И., Жаворонкова Н.В., Насибов Ш.Н.* Влияние теплового стресса на воспроизводительную способность голштинизированных молочных коров черно-пестрой породы. //Ж.: Современные тенденции развития науки и технологий. 2015. № 2-1. С. 108-115.

15. Абрамов С. С. и др. Ветеринарная энциклопедия: в 2 т. //ред. А. И. Ятусевич [и др.]. Минск: Беларуская Энцыклапедыя імя Петруся Броўкі. 2014. Т. 1. А. К. С. 7.

16. *Авдеенко В.С., Донник И.М., Лоретц О.Г. и др.* Механизм развития синдрома «Кетоз-гистоз» у беременных коров и эффективность применения антиоксидантных препаратов. // Аграрный вестник Урала, 2016. № 08 (150). С. 4-9.

17. *Агафонова А.В., Галочкина В.П.* Активность ферментов изоцитатлиазы, малатситазы, малатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в клеточных фракциях гомогената печени жвачных животных. // Биология наука XXI века. Сборник тезисов. 19-ая Международная школа – конференция молодых ученых. Пущено. 2015. С. 125-126.

18. *Адо А.Д., Адо М.А., Пыцкий В.И.* Патологическая физиология. М.: Триада Х. 2015. 574 с.

19. *Авдеенко В.С., Донник И.М., Лоретц О.Г. и др.* Механизм развития синдрома «Кетоз-гистоз» у беременных коров и эффективность применения антиоксидантных препаратов. // Аграрный вестник Урала. 2016. № 08 (150). С. 4-9.

20. *Бажинская А.А., Мерзленко Р.А.* Энтеросорбенты для адсорбции микотоксинов в кормах телят, их сравнительная характеристика и влияние на физиологическое состояние. // Органическое сельское хозяйство: проблемы и перспективы: Мат. XXI международная научно-производственная конференция. Майский: 2018. С. 314-316.

21. *Бажинская А.А., Мерзленко Р.А.* Энтеросорбенты для адсорбции микотоксинов, их характеристика и влияние на физиологическое состояние сухостойных коров. // 121 Ученые записки Казанской ГАВМ им. Н.Э.Баумана. Казань. 2019. Т. 238. № 2. С. 19-24.

22. *Багманов М.А., Юсупова Г.Р.* Почему высокоудойные коровы подвержены маститу. // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. Казань. 2016. Т. 225. № 1. С. 12-13.

23. *Бажинская А.А., Мерзленко Р.А.* Энтеросорбенты для адсорбции микотоксинов в кормах телят, их сравнительная характеристика и влияние на физиологическое состояние. // Органическое сельское хозяйство:

проблемы и перспективы: Мат. XXI международная научно-производственная конференция. Майский: 2018. С. 314-316.

24. *Бажинская А.А., Мерзленко Р.А.* Энтеросорбенты для адсорбции микотоксинов, их характеристика и влияние на физиологическое состояние сухостойных коров. // 121 Ученые записки Казанской ГАВМ им. Н.Э.Баумана. Казань. 2019. Т. 238. № 2. С. 19-24.

25. *Барашкин М. И.* Эффективность противомаститной программы с применением пробиотических средств для наружного применения в стадах с различным уровнем продуктивности // Ветеринария Кубани. -2014. -№ 2. -С. 12–16.

26. *Барашкин М. И., Петрова О.Г.* Этиологические факторы заболеваний крупного рогатого скота при промышленных технологиях. // Ветеринария Кубани. 2014. № 3. С. 18– 22.

27. *Виноградов А.М., Зайцева Д.С.* Влияние кормовой добавки «Минвит 5-2» на активность ферментов крови коров. // Вестник ветеринарии. 2014. №1 (68). С. 36-38.

28. *Баталова О. В.* Содержание кетоновых тел и тиреоидных гормонов в крови коров при кетозе. // Ветеринария. 2015. № 2. С. 43–45.

29. *Першин Б. Б., Гелиев А. Б., Чуракова Г. Г., Алешкин В. А. и др.* Длительное изуче ние сывороточных иммуноглобулинов у профессиональных лыжниц в тренировочном периоде. //Иммунология. 2017. № 24. С. 298–304.

30. *Левандо В. А.* Спорт, стресс, иммунитет. //Вестник спортивной науки. 2015. № 3. С. 33–40.

31. *Белко А.А. и др.* Метаболические нарушения у высокопродуктивных коров при хроническом ацидозе рубца (анализ данных диспансеризации). // Аграрна наука – виробництву: тези доповідей міжнародної науково-практичной конференции. м. Была Церква, 17 листопада 2016 року. Была Церква. 2016. Ч. 1. С. 6–7.

32. *Mirzaev U. N., Kuchboev A. E., Mavlyanov O., Amirov O. O., Narzullayev S. B.* Morphological and molecular characterization of root-knot nematodes from Uzbekistan. Biosystems Diversity. 2024. 32(1). 135-141.

33. *Yarkinboeva M. R., Kahorov, B. A.* Specific characteristics of the determination of biological traces of crime. Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development. 2024. 28. 32-33.

34. *Kakhorov B. A., Rasulova S. L., Zhumakulova G. S., Shavkatova H. R.* Complex evaluation of biostimulants for prevention of immune system disorders and highly productive cows and improvement of milk quality. American Journal of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation. 2024 4(01). 39-45.

35. *Kahorov B. A., Rasulova S. L.* Influence of modified peptides from the fetal thymus on the activity of t-lymphocytes and natural killers in experimental viral hepatitis. American Journal of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation. 2023 3(12). 48-55.

36. *Garib F. Y., Kakhorov B. A., Khuzhamkulova M. Z., Kuchboev A. E.* Effect of modified peptides from fetal thymus on the activity of T-lymphocytes and natural killers and interferonindual activity of sanogen and betaleukin. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366). 2021. 13(3).

37. *Kayumov K., Kuchkarova L., Kakhorov B.* Etiology of Pancreatitis and Rutin Treatment of the Disease. Annals of the Romanian Society for Cell Biology. 2021. 585-589.

38. *Адилбеков Т. Т., Кахаров Б. А.* Спортчиларнинг жисмоний тайёргарлик жараёнининг фармакологик таъминоти. Academic research in educational sciences. 2021. 2(2). 1128-1133.

39. *Зайнитдинова Д., Хўжамқулова М. Болта Кахоров.* Мутационная изменчивость ячменя в различных высотных зонах.

CZU: 599.323.43:591.51
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.29

ВЛИЯНИЕ КРАТКОСРОЧНОГО, ПЕРИОДИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ НА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ И СТРЕССОРЕАКТИВНОСТЬ КРЫС В „ОТКРЫТОМ ПОЛЕ”

Корлэтяну Александр
Технический Университет Молдовы, Кишинэу, Республика Молдова. alexandrcorlateanu52@gmail.com

Abstract. *The effects of the combination of muscular load and emotional stress on the characteristics of exploratory behavior and stress resistance of rats in the “open field” were investigated. The rats were divided into two groups: the animals of the first group were stressed by forced swimming “forced swim test” for 7 days for 60 min; the rats of the second group were subjected to short-term deprivation of freedom of movement in cages-pennels corresponding to the body size of animals for 7 days for 60 min. The nature of the stressor was found to influence exploratory behavior and stress resistance of rats in the “open field”. Forced swimming induces a significant decrease in indices characterizing exploratory behavior and reduces the stress tolerance of animals when tested again in the open field. Muscular load aimed at release from the aversive situation does not affect locomotor activity and stress resistance during repeated testing in the „open field”.*

Key words. *Open field, forced swim test, stress resistance, exploratory behavior, rats.*

Введение

Исследовательское поведение представляет собой сложный комплекс реакций, целью которых является получение информации, в значительной степени касающейся оценки благоприятности условий существования. Важным компонентом взаимодействия животного организма со средой обитания является локомоторная активность [1]. Очевидно, что, исследовательское поведение обусловлено деятельностью скелетной мускулатуры, а преодоление сложных ситуаций требует значительного увеличения двигательной активности [2]

Известно, что избыточная физическая нагрузка вызывает стресс – реакцию. В экспериментальной практике существует ряд методов, позволяющих достаточно точно дозировать мышечную деятельность животных [3], однако в реальных условиях эмоциональное напряжение, вызываемое условиями существования, оказывает значительный эффект на физиологические параметры и поведенческую деятельность животных. Эффективность адаптационных механизмов во многом определяется устойчивостью организма при действии стресс – факторов. Существует ряд экспериментов, в которых оценивали влияние физической нагрузки на исследовательское поведение [4], однако, остаётся недостаточно изученной особенности поведенческой стратегии организма и стрессорезистентности после краткосрочной интенсивной физической нагрузки в неблагоприятных условиях среды.

Исследования, посвящённые анализу результатов влияния краткосрочной, периодической физической нагрузки на физиологические и поведенческие характеристики лабораторных животных, представляют интерес, поскольку могут быть использованы для разработки методов аттенуации вредных последствий действия сочетанного физического и эмоционального стресса [5].

В связи с этим целью исследования было изучение влияния сочетания краткосрочной, периодической мышечной нагрузки при эмоциональном напряжении на характеристики исследовательского поведения и стрессоустойчивость животных.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 40 белых крысах самцах массой 130±15 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария с соблюдением принципов биоэтики в соответствии с международными принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или других научных целей [6, 7]. Тестирование поведения животных проводили в „открытом” поле квадратной формы размером 1 × 1 м в течение 5 мин. Согласно классическим представлениям у крыс, в „открытом поле” проявляются ориентировочно-исследовательская и защитно-оборонительная поведенческие реакции [5, 8]. Паттерны поведения, характеризующие исследовательское поведение, эмоциональность животных и смещённое поведение регистрировали

визуально. Тестирование животных в открытом поле проводили дважды: до и после принудительного плавания или краткосрочного лишения свободы передвижения; оценивали общее количество поведенческих паттернов в течение 5 минут, а для выявления их динамики подсчитывали количество исследуемых параметров в течение каждой минуты наблюдения. Крысы были разделены на две группы: животных первой группы стрессировали путём принудительного плавания „forced swim test" [9, 10] в течение 7 дней по 60 мин при температуре воды +25°С; крысы второй группы были подвергнуты краткосрочному лишению свободы передвижения [11] в клетках- пеналах, соответствующих размерам тела животных в течение 7 дней по 60 мин. Для оценки индекса стрессоустойчивости была использована формула, оценивающая особенности двигательной активности в открытом поле [12].

Результаты и обсуждение

В настоящее время тестирование в „открытом поле" широко применяется в различных экспериментальных исследованиях; оно позволяет выявить индивидуальные различия между животными, оценить физиологическую реакцию животного на новую обстановку [1, 3, 5]. Эта реакция включает в себя элементы двигательного, ориентировочно-исследовательского и эмоционального поведения (табл.1).

Тест „открытое поле" используют для оценки реакции крыс на новизну окружающей среды, которая является стресс-фактором. Стресс – это комплекс общих универсальных неспецифических реакций на агентах, угрожающие жизни и благополучию целостного организма, реализуемый при обязательном участии нейроэндокринной системы [13]. Поведенческие реакции животного характеризуют результат взаимодействия генетически детерминированных особенностей высшей нервной деятельности, предыдущего опыта и реакции центральной нервной системы, обусловленной новизной обстановки [14]. Принято считать, что двигательные реакции животного в «открытом поле» характеризуют его локомоторную и исследовательскую активность, а частота актов дефекации отражает в основном эмоциональную реактивность животного.

Таблица 1. Поведенческие характеристики крыс до и после стрессирования

Паттерн поведения	1 группа, фон	После вынужденного плавания	2 группа, фон	После краткосрочного лишения свободы передвижения
Пересечённые квадраты	62,2±12,5	11,2±2,8*	12,24±3,0	14,59±3,8*
Вертикальные стойки	26,0±0,3	7,3± 1,6*	24,2±0,3	36,95± 1,3*
Груминг	2,3± 0,7	0,4± 0,1*	12,1± 0,6	21,65± 0,4*
Дефекация (болюсы)	1,55±0,7	2,6± 0,9*	3,0±0,8	0,45± 0,1*
Продолжительность замирания, с	6,3±3,8	75,0±13,2*	6,5±1,2	1,6±0,4*
Латентный начала движения, с	4,0±0,07	46±13	7,4±0,04	13,5±1,2*
Латентный период выхода в центр поля, с	168±43	236±75*	195±46	231±42

Примечание: * – различия достоверны, $p< 0,05$

Анализ полученных данных выявил дифференциацию животных первой группы по уровню горизонтальной двигательной активности. У 33% обнаружен высокий уровень, у 23% средний, а у 44% низкий уровень горизонтальной двигательной активности. Кроме того, при первом тестировании оказалось, что уровень горизонтальной двигательной активности коррелирует с высоким уровнем вертикальной двигательной активности. Отмеченные особенности исследовательского поведения указывают на различный характер нервных процессов при попадании животных в новые условия существования.

Анализ динамики проявления паттернов поведенческих реакций выявил различный характер влияния принудительного плавания и краткосрочного лишения свободы передвижения на исследовательское поведение и стрессоустойчивость животных.

Тест „принудительного плавания” представляет собой комбинированный метод, сочетающий в себе эмоциональный стресс на ситуацию, угрожающую жизни и благополучию целостного организма и аэробно-анаэробную физическую нагрузку. Плавание, использованное в наших экспериментах для стрессирования вызывала генерализованное снижение показателей,

характеризующих исследовательское поведение, у всех животных первой группы. Количество пересечённых квадратов за 5 минут после принудительного плавания было в 5 раз меньше, чем после первого тестирования в „открытом поле". Ежеминутный подсчёт пересечённых квадратов при первом тестировании продемонстрировал обычную динамику изменения двигательной активности: повышение локомоции в первые две минуты, свидетельствующая о наличии страха в незнакомой обстановке [5], а затем регистрировали сниженную по сравнению с первоначальной, но стабильную двигательную активность, характеризующую преобладание исследовательского поведения [14]. Дополнительным доказательством уменьшения страха является постепенное увеличение продолжительности замирания в конце первого тестирования, в то время как после принудительного плавания продолжительность отсутствия двигательной активности составляло более 20% времени, проведённого в условиях новизны, то есть обнаружено снижении мотивации исследования незнакомого пространства. Дополнительным доказательством уменьшения исследовательского поведения после принудительного плавания является уменьшение в 5 раз количества вертикальных стоек. Принудительное плавание уменьшило вертикальную двигательную активность на 84% ($P<0,05$). Обнаружено, что у животных с низкой или средней горизонтальной двигательной активностью после стрессирования количество стоек не изменяется или незначительно снижается, тогда, как у животных с высокой вертикальной двигательной активностью наблюдали полное исчезновение этого компонента поведения, характеризующего исследовательское поведение**.**

В процессе выполнения физиологических исследований особое значение приобретает количественная оценка исследуемого явления, позволяющая более точно и адекватно охарактеризовать его и обнаружить наличие или отсутствие влияние факторов внутренней и внешней среды. Как известно надёжными индикаторами стресс реакции являются показатели, характеризующие состояние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [13, 15]. Однако, в экспериментах, исследующих поведение животных, по понятным причинам, применение методов эндокринологического исследования весьма затруднено или невозможно. В связи с этим нами был использован

неинвазивный метод оценки стрессоустойчивости, принцип которого основан на регистрации исключительно этологических параметров: количества пересечённых квадратов, латентного период начала движения и латентного периода захода в центральные квадраты „открытого поля" (таб. 2). Анализ величины показателя, характеризовавшего индекс стрессоустойчивости продемонстрировал влияние условий, в которых животные выполняли кратковременную физическую нагрузку, на их поведение в условиях новизны окружающей среды. Обнаружено значительное отличие влияния принудительного плавания и краткосрочного лишения свободы передвижения. Принудительное плавание оказывает значительное снижение стрессоустойчивости, обусловленное уменьшением исследовательского поведения. Интегральный индекс стрессоустойчивости у крыс первой группы снижен в 14,3 раза. Крысы, вынужденные плавать в замкнутом пространстве без возможности выхода из стрессовой ситуации, отказывались от активных действий, принимали позу «зависания», достаточную только для удержания головы на поверхности воды – стадия иммобилизации. Продолжительный отказ от активного плавания (иммобилизация, поведение отчаяния) является показателем депрессивного состояния, развивающегося в ситуации невозможности избежать опасности [16, 17].

Таблица 2. Влияние принудительного плавания и краткосрочного ограничения свободы передвижения на стрессоустойчивость

Показатель	1 группа, фон	После принудительного плавания	2 группа, фон	После краткосрочного лишения свободы передвижения
Интегральный индекс стрессоустойчивости	0,53±0, 02	0,037 ± 0,001*	2,5± 0.3	2,65 ± 0,4

Примечание: * – различия достоверны, $p<0,05$

Крысы со средним и низким уровнем горизонтальной и вертикальной активности характеризуются одним и тем же индексом стрессоустойчивости, а применённый метод моделирования интенсивной физической нагрузки вызывает наибольшее снижение индекса стрессоустойчивости у крыс,

характеризовавшихся высоким уровнем исследовательской активности. Полученные данные указывают на диминуацию нервных процессов, обеспечивающих адекватное исследовательское поведение [13, 18].

Краткосрочное содержание крыс в пеналах является сильным стресс-фактором, который запускает рефлекс свободы и стимулирует интенсивную постоянную мышечную активность, направленную на избавление от аверсивной ситуации. Обращает на себя внимание, что такой тип поведения не оказывал влияния на горизонтальную двигательную активность животных, характерную для исследовательского поведения и обеспечивал поддержание величины индекса стрессоустойчивости на уровне фоновых значений.

Выводы

1. Природа стрессора оказывает влияние на исследовательское поведение и стрессоустойчивость крыс в „открытом поле”.
2. Принудительное плавание вызывает существенное снижение показателей, характеризующих исследовательское поведение.
3. Принудительное плавание снижает стрессорезистентность животных при повторном тестировании в открытом поле.
4. Периодическая, краткосрочная мышечная нагрузка, направленная на освобождение от аверсивной ситуации, не влияет на локомоторную активность и стрессоустойчивость при повторном тестировании в „открытом поле”.

Список литературы

1. *Yoshizawa T., Shimada S., Takizawa Y. and oth.* Continuous measurement of locomo-tor activity during convalescence and acclimation in group-housed rats. În: Experimental Animals, 2019, vol. 68, nr. 3, p. 277–283. ISSN 1881-7122.

2. *Brown G. R., Nemes C.* The exploratory behaviour of rats in the hole-board apparatus: Is head-dipping a valid measure of neophilia? În: Behavioural Processes. 2008. vol. 78, nr. 3, p. 442–448. ISSN 0376-6357.

3. *Tatem K.S., Quinn J.L., Phadke A. and oth.* Behavioral and locomotor measurements using an open field activity monitoring system for skeletal muscle diseases. În: Journal of visualized experiments. Published online 2014. Sep 29.

4. *Saré R.M., Lemons A., Smith C.B.* Behavior testing in rodents: highlighting potential confounds affecting variability and reproducibility. În: *Brain Sciences*. 2021. vol. 11, nr.4, p. 522-534. ISSN 2076-3425.

5. *Kraeuter A-K, Guest P.C., Sarnyai Z.* The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. În: Methods in Molecular Biology, 2019, vol.1916, p. 99-103. ISSN 19406029.

6. *Exner C., Limbach CH.* Animal Experimentation in Research. 2016, Druckerei Hachenburg GmbH, 76 p. ISBN: 978-3-527-34355-3.

7. Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 22 septembrie 2010 privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice *2010. p. 33–79.*

8. *Sarkar D.* A review of behavioral tests to evaluate different types of anxiety and anti-anxiety effects. În: *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2020, vol. 18, nr. 3, p. 341-351. ISSN 1738-1088.

9. *Álvarez-Suárez P., Banqueri M., Vilella M., Méndez M., Arias J. L.* The effect of recording interval length on behavioral assessment using the forced swimming test. În: Revista Iberoamericana de Psicología y Salud, 2015, vol.6, nr. 2, p.90-95. ISSN 1989-9246.

10. *Armario A.* The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. În: *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2021 vol. 128, p.74-86. ISSN 0149-7634.

11. *Molina P., Andero R., Armario A.* Restraint or immobilization: A comparison of methodologies for restricting free movement in rodents and their potential impact on physiology and behavior. În: *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2023, vol. 151, p. 105 ISSN 0149-7634.

12. *Коплик Е.В.* Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. În: Вестник новых медицинских технологий, 2002, т. 9, с. 16-18. ISSN 1609-2163.

13. *Фурдуй Т., Чокинэ В., Вуду Л. et al.* Стресс, эволюция человека, здоровье и санокреатология. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții, 2010, vol.310, nr.1, p. 3-14. ISSN 1857-064X.

14. *Whishaw I. Q., Kolb B.* Chapter 8 - Analysis of Behavior in Laboratory Rats. The Laboratory Rat (Third Edition) 2020, American College of Laboratory Animal Medicine p. 215-242. ISBN 9780128143391.

15. *Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Ключникова Е.И.* Методика ранжирования крыс по стрессоустойчивости и определение объема выборки при экспериментальном ушибе сердца. În: Современные проблемы науки и образования, 2022, № 4, с.56-61. ISSN 2070-7428.

16. *Kalueff A.V., Tuohimaa P.* Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. Brain Research Protocols, 2004, v.13, nr. 3, p.151-158. ISSN 1385-299X.

17. *Prut L., Belzung C.* The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. În: Europian Journal of Pharacology. 2003, vol. 463, nr.1-3, p.3–33. ISSN 0014-2999.

18. *La-Vu M., Tobias B. C., Schuette P.J., Adhikari A.* To approach or avoid: an introductory overview of the study of anxiety using rodent assays. În: Frontiers in Behavioral Neuroscience, 2020, vol. 14, p. 145. ISSN 1662-5153.

***Acknowledgments*:** This study was supported by the research project 011001 Mechanisms for regulating the organism's homeostasis and health and the elaboration of procedures and measures to maintain it), funded by Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

CZU: 599.323.43:616.379-008.64:616.441-008.64
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.30

THE METABOLIC CONNECTION BETWEEN DIABETES MELLITUS AND AUTOIMMUNE HYPOTHYROIDISM

Kuchkarova Lubov, Kayumov Khasan, Berdiyorova Sevara, Rashid Achilov, Murtazaeva Nurshat, Jurakulov Shokhlakhon
National University of Uzbekistan, Tashkent named after M. Ulugbek, Uzbekistan, Lyubakuchkarova@yahoo.com

Abstract. *It is supposed that there is a connection between diabetes mellitus (DM) and autoimmune hypothyroidism (AIH). The aim of this study was to compare some biochemical blood parameters in experimental DM and AIH. The experiments were carried out on outbred white rats. DM was induced by feeding animals with a high-fat diet and a single injection of streptozotocin (35 mg/kg). AIH was induced by three subcutaneous injections of thyroglobulin (100μ/rat) and Freund's adjuvant. For the first injection complete adjuvant, for the second and third treatments, incomplete adjuvant was used on the sixth and seventh days after the first injection. Results show that level of insulin does not change but the level of thyroxine decreases slightly in diabetic rats. In rats with AIH the insulin level was sharply increase, but thyroxine level sharply decreased. Almost all blood parameters in rats with DM and AIH (some organic metabolites, activity of enzymes) were changed unidirectional. Analogical blood parameters shift in both diseases shows the metabolic ways of both autoimmune diseases intersect. This phenomenon should be taken in attention to understand the etiology of DM and AIH.*

Key words. *Rats, diabetes mellitus, autoimmune hypothyroidism, thyroxine, insulin, serum biochemical parameters.*

Introduction

Autoimmune diseases are specific diseases that include various painful syndromes associated with disorders of the immune system and metabolism. In autoimmune diseases a protective reaction of the body to a trigger of unknown nature develops. In result the formation of autoantibodies and T-cell reactions to the own tissues occurs. Reactivity of B- and T-cells to normal components of the body deviates from the norm. The most obvious immunological manifestation is the production of autoantibodies [13].

Almost 4% of the world's population suffers from more than 140 different types of AIDs, which include tissue-specific diseases (lupus, autoimmune hepatitis, rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn's disease, multiple sclerosis, autoimmune thyrotoxicosis, insulin-independent and insulin-dependent diabetes, etc. The causes of autoimmune diseases are unknown. These diseases are difficult to diagnose [2, 13]. Autoimmune thyroid disease and type 2 diabetes are the most widespread chronic autoimmune pathologies worldwide. Autoimmune thyroid disease and DM and often cluster in individuals and families, seen in the formation of autoimmune polyendocrinopathy [15].

Autoimmune hypothyroidism is the most common organ-specific pathology of the thyroid gland, which leads to the destruction of the thyroid glands tissue and the deficiency of the thyroid hormones [10, 11]. DM is an autoimmune disease, the main diagnostic sign of which is chronic hyperglycemia – elevated blood glucose levels. DM results in group of metabolic diseases involving carbohydrate, lipid, and protein metabolism [8]. Recently it was found that autoimmunity is an important element in the relationship between AIH and DM [10, 11].

In addition, connection between these two diseases is expressed in the thyroid gland and the pancreas beta-cell disfunction effect on glucose homeostasis [3]. The data from the examination of insulin-dependent diabetic patients for the presence of AID showed that 26.6% of them were diagnosed with AIH [12]. A higher frequency of thyroid destruction is discovered in patients with DM compared to the general population [5].

These facts indicate the need for research aimed at a more in-depth biochemical analysis of the pathogenesis of DM and associated changes in AIH and vice versa for to identify common shifts in the blood and select adequate treatment for DM and AIH.

The aim of the research is to identify common and specific parameter of type 2 DM and AIH in experimental rats.

Materials and methods

The outbred white male rats weighing 200±20 g were used in experiments. The rats were housed under standard vivarium conditions with an unlimited access to water and standard food and natural light-dark regime. All animal procedures were performed according to the Guideline of the Ethical Committee on the use and care of laboratory animals at the Faculty of Biology of the National University of Uzbekistan.

Experimental type 2 diabetes was induced by feeding a high-fat diet for 28 days and a single injection of streptozotocin (35 mg/kg in 0.1 M citrate, pH 4.5) [16]. In further observations, only animals with high glucose levels were used.

For inducing AIH rats were injected with three subcutaneously injections of bovine thyroglobulin (100μg per rats) and Freund's adjuvant, For the first injection complete adjuvant was used for the second and third injections on the sixth and seventh days after the first one, respectively) incomplete Friend adjuvant were used. The control rats were subcutaneously injected with an equal volume of 0.9% saline at the same time. For determination of AIH the level of anti-TPO was analyzed on 21st days after first immunization in the blood serum samples. For that after cutting gum with a sharp blade the releasing blood was collected into heparin-treated microtubes. Then the blood cells were sedimented in a centrifuge (DLAB D2012, China) at a speed of 3000 rpm for 10 minutes. The serum was carefully aspirated with an automatic pipette. Serum anti-TPO titer were determined using ELISA assay kits (Dublin, Ireland) for rat anti-TPO on the enzyme immunoassay analyzer RT-2100C Microplate Reader Rayto (China). Only rats with the anti-TPO titer more than 0,5 were used in the experimental groups

Rats were divided into control group and two control group with experimental DM and AIH respectively, with 6 animals each. Blood was collected in heparinized centrifuge tubes after decapitation on the 60th day after the first immunization of rats. Blood was sedimented in a DLAB D2012 centrifuge (China) at a speed of 3000 rpm for 10 minutes. The serum was carefully aspirated and used for biochemical analyses.

The level of thyroxine and insulin in the serum was determined using a special reagent set ELISA Kits (Dublin, Ireland) on the immunoassay analyzer RT-2100C Microplate Reader Rayto (China). For analysis of some serum organic metabolites, enzyme activity and inorganic cations a biochemical analyzer RT 1904C (China) and a set of reagents Human Diagnostic firm (Germany) were applied.

Calculation of the mean and standard error was carried out by pairwise comparison using Student's t-test. The arithmetic mean (M), the standard error of the mean (m), and the significant coefficient (P) were defined. If the P value was less than 0.05, the difference between the control and experimental rat groups was considered statistically significant.

Results and discussing

As shown in table 1 the insulin level was not changed, but thyroxine level was decreased by 9,8% in the blood serum in rats with DM compared to control. However, in rats with AIH the level of insulin was increased by 82,3%, The level of thyroxine was almost 2 times lower compared to the control group.

Table 1. Thyroxine and insulin level in the serum of rats with type 2 DM and AIH (n=6)

Parame nts	AIH							
	Animal groups							
	Control		DM			AIH		
	(M±SE)	%	(M±SE)	%	P*	(M±SE)	%	P
Insulin	0.50 ±0.03	100	0.47±0.03	94,0	>0,5	0.91 ±0.04	182,3	<0,001
Thyroxine	1.34 ±0.08	100	1.21±0.08	90.2	<0,05	0.68 ±0.05	50,7	<0,001

Note: P – statistically significant difference between control and experimental groups

As shown in Table 2 the level of organic metabolites in the rat blood serum with DM and AIH was also changed. The level of glucose, albumin, cholesterol and uric acid was sharply increased in both diseases. But increasing of total protein level was statistically significant only in rats with AIH.

Table 2. Serum metabolites level in the serum of rats with type 2 DM and AIH (n=6)

Paraments	Animal groups							
	Control		DM			AIH		
	(M±SE)	%	(M±SE)	%	P*	(M±SE)	%	P
Glucose (mmol/l)	4,5±0.2	100	12,2±1,1	271,1	<0.001	6,8.0±0.1 <0.001	151,1	>0,2
Total protein (g/l)	101,4±2.8 -	100	103,2±6,9	101,7	>0,5	124.1±3.2	119,3	<0.001
Albumin (g/l)P	40.2±0.3 -	100	44,3±0,0	110,2	<0,01	55.1±0.8	137,2	<0.001
Cholesterol (mmol/l)	2.0±0.3 -	100	4,2±0,5	210,0	<0.001	2.8±0.2	140,0	<0.01
Uric acid (μmol/l	151.1±23.	100	300,4±11, 2	198,8	<0.001	577.2±51.4	381,9	<0.001

Note: P – statistically significant difference between control and experimental groups.

As table 3 shows the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase and α-amylase, in the rat with DM and AIH

was notedly increased in both autoimmune decreases. compared with control values.

Table 3. Enzyme's activity in the serum of rats with varying severity of AIH (M±m; n=6)

Enzyme	Animal groups							
	Control		DM			AIH		
	(M±SE)	%	(M±SE)	%	P*	(M±SE)	%	P
ALT	61.2±4.1	100,0	101,2±8.2	165,9	<0,001	222.0±14.4	363,9	<0,001
ACT	50.4±4.2-	100,0	68,2±0,5	135,3	<0,001	84.7±3.1	168,0	<0,001
α-Amylase	321.7±22.1-	100,0	677,9±81.2	210,7	<0,001	5623.1±324.1	174,8	<0,001

Note: P – statistically significant difference between control and experimental groups; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.

The main goal of this study was to identify common changes in blood parameters in experimental DM and AIH. Obtained data show that practically of all blood parameters: hormones (thyroxine, insulin**)**, organic metabolites (glucose, total protein, albumin, cholesterol, uric acid) and enzyme activity (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, α-amylase) change analogically in both diseases.

Its fact, in some studies the association of AIH with a wide range of organ-specific and non-organ-specific autoimmune diseases has been proven [7]. The current experiment findings also confirm that AIH causes a wide range of metabolic changes associated with type 2 DM and vice versa.

Thus, the results show that in rats with diabetes, the insulin level does not change, but the thyroxine level slightly decreases. In rats with AIH, the insulin level changes inversely proportional to the thyroxine level, which is manifested in a parallel increase in hypothyroidism and hyperinsulinemia. The manifestation of insulin at the same level as in control animals and in diabetic rats with marked hyperglycemia indicates the development of type 2 diabetes [16]. We suggest that the increase in the insulin level in rats with AIH against the background of relatively low glucose levels also indicates type 2 diabetes. Some researchers suggest that insulin resistance triggers the production of antibodies to the thyroid gland and the development of AIH, and if so, this may even lead to the progression of hypothyroidism [1]. Therefore, the progression of insulin resistance may also cause an increase in hypothyroidism. This assumption is consistent with the opinion of the authors who believe that

AIH contributes to the development of insulin resistance and related disorders [11].

However, it is known that functional insufficiency of the thyroid gland leads to hypoglycemia [3]. Increased glucose levels in rats with AIH suggest the development of insulin-independent diabetes mellitus. The opposite effects of hypothyroidism and diabetes on glucose concentration, in this case, may be responsible for the relatively small increase in glucose concentration in rats with AIH.

Almost all changes in blood parameters that were recorded in rats with experimental AIH were noted by other researchers in diabetes mellitus. Protein metabolism disorders in our studies were manifested in an increase in the concentration of protein, albumin and uric acid associated with the severity of AIH, observed by other researchers both in AIH and in diabetes mellitus [9].

Diabetes and thyroid insufficiency are both caused by hormonal changes. Although more and more studies have shown a link between diabetes and thyroid diseases, there is no definitive data on what causes them to occur together. The association between these conditions is largely explained by a common genetic background. HLA antigens DQ2 (DQA1∗0501-DQB1∗0201) and DQ8 (DQA1∗0301-DQB1∗0302) are common predisposing factors for both diseases [4].

Clinical observations also confirm the relationship between autoimmune diseases of the thyroid and pancreas. Autoimmune thyroid diseases occur in 17–30% of patients with diabetes mellitus [6]. The results of examination of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus for autoimmune thyroid diseases showed that the prevalence of AIH among them was 26.6%. Of these, 42.0% were euthyroid, and 58.0% had hypothyroidism [12]. We suggest that metabolic disturbances in one of these diseases can serve as a trigger for the other through changes in immune homeostasis. Understanding the mechanism of this interaction will be crucial for the development of new mechanism-based therapies for AIH and diabetes

Conclusion

DM and AIH cause similar shifts in the parameters of organic metabolites and enzyme activities in the blood serum, which indicates the mutual causality of these diseases. This fact will contribute to understanding the development of autoimmune diseases of the pancreas and thyroid gland and the creation of new approaches to their therapy.

Bibliography

1. *Blaslov K., Gajski D., Vucelić V., Gaćina P., Mirošević G., Marinković J., Vrkljan M., Rotim K.* The association of subclinical insulin resistance with thyroid autoimmunity in euthyroid individuals. Acta. Clin. Croat. 2020. 59(4), 696-702.

2. *Elkoshi Z.* Cancer and Autoimmune Diseases: A Tale of Two Immunological Opposites? Front. Immunol. 2022. 13:821598. doi: 10.3389/fimmu.2022.821598

3. *Eom Y., Wilson J., Bernet V.* Links between thyroid disorders and glucose homeostasis. Diab. Metab. J. 2022. 46(2), 239-256.

4. *Frommer L, Kahaly GJ.* Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. Front Endocrinol (Lausanne). 2021. Mar 10; 12:618213. doi: 10.3389/fendo.618213.

5. *Gu Y., Li H., Bao X., Zhang Q., Liu L. and Meng G*. The relationship between thyroid function and the prevalence of type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. J. of Clin. Endoc. Metab. 2017. 102(2), 434–442.

6. *Hollowell J.G., Staehling N.W., Dana Flanders W., Harry Hannon W., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E.* Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. 87, 489–499.

7. *Jenkins R., Weetman A.* Disease associations with autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2002. 12(11), 977-988. https://doi.org/10.1089/105072502320908312.

8. *Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E.* Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World J Diabetes. 2016. 7(1): 1-7.

9. *Kunutsor S.K., Khan H., Laukkanen J.A*. Serum albumin concentration and incident type 2 diabetes risk: new findings from a population-based cohort study. Diabetolog. 2015. 58, 961–967.

10. *Li L., Liu S. and Yu J.* Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus: same pathogenesis; new perspective? Ther. Adv. Endoc. Metab. 2020. 14(11), 1-19. https://doi.org/10.1177/2042018820958329.

11. *Li Y., Zhou G., Ozaki T.* Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG4-related disease. Mod. Pathol. 2012. 25, 1086–1097. https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.68.

12. *McCanlies E., O'Leary L., Foley T., Kramer M., Burke J., Libman A., Swan J., Steenkiste A., Mccarthy B., Trucco M., Dorman J.* Hashimoto's Thyroiditis and Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Differences among Individuals with and without Abnormal Thyroid Function. J. of Clin. Endoc. and Metab. 1998. 83(5), 1548–1551.

13. *Pisetsky D.S.* Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023. 19, 509–524 https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1.

14. *Sharp PM, Hahn BH.* Origins of HIV and the AIDS pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011. Sep; 1(1): a006841. doi: 10.1101/cshperspect.a006841.

15. *Steck AK, Rewers M.* Genetics of type 1 diabetes. Clin Chem. 2011. 57(2):176-85.

16. *Кайдаш О.А., Иванов В.В., Венгеровский А.И., Буйко Е.Е., Щепеткин И.А.* Экспериментальная модель сахарного диабета 2-го типа у крыс, вызванная диетой с высоким содержанием жиров и стрептозотоцином в низкой дозе. Бюллетень сибирской медицины. 2020. 19(2):41-47.

CZU: 639.11:616.34:332.362
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.31

FACTORII ALIMENTARI SANO- ȘI DISSANOGENI, COMUNI PENTRU MICROBIOCENOZA INTESTINALĂ ȘI SISTEMUL REPRODUCĂTOR MASCULIN

Leorda Ana, Furdui Vlada, Tolstenco Dorina
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, RM, leorda-ana64@mail.ru

Abstract. *Diet composition is the most important extrinsic factor influencing individual differences in intestinal microbiota, and nutritional factors play a key role in determining reproductive health and can positively or negatively influence human fertility. Thus, extrinsic factors with a sanogenic character are of particular importance, which on the one hand have a positive impact on MI, and this in turn on the reproductive system, and on the other hand directly influence this system. The healthy and unhealthy aspects of the food ration with a common impact on the intestinal microbiocenosis and the reproductive system have been identified, since understanding the factors that contribute to affecting MI and decreasing male fertility is crucial for minimizing their impact. The role of intermittent fasting in maintaining the health of these two systems was also elucidated, as well as the effects of alcohol depending on the dose used.*

Key words. *Diet, intestinal microbiota, the male reproductive system, extrinsic factors*

În ultimul deceniu, s-a observat o schimbare drastică a stilului de viață al societății: în afară de influența factorilor psihogeni, ce provoacă stres excesiv, are loc reducerea activității fizice cotidiene, creșterea consumului de alimente hipercalorice și cu indice glicemic ridicat, cu conținut majorat de grăsimi trans și consum de fibre alimentare redus, care afectează negativ sănătatea [9]. Compoziția dietei este cel mai important factor extrinsec, care influențează diferențele individuale în microbiotă [14, 28], iar factorii nutriționali joacă un rol-cheie în determinarea sănătății reproducerii și pot influența pozitiv sau negativ fertilitatea la om [5, 9]. Unele studii sugerează interconexiunea dintre nutriție și sănătatea reproducerii prin intermediul abordărilor omice (inclusiv metabolomică și nutrigenomică) [12]. Tot mai multe dovezi sugerează, că microbiocenoza intestinală (MI) are efecte diferite asupra multor organe distale, inclusiv asupra sistemului reproducător masculin la

mamifere. MI și testiculul formează axa intestin-testicul, care implică producerea de molecule-cheie prin metabolismul microbian. Produsele secretate de MI în intestin afectează părțile distale ale corpului prin sistemul circulator. Aceste substanțe includ aminoacizi, proteine, vitamine, minerale, acizi grași etc. MI ajută la menținerea structurii integrale a testiculelor și reglează imunitatea testiculară pentru a proteja mediul spermatogen. Factorii, care dăunează MI influențează negativ, de asemenea, funcția reproductivă masculină, cu toate acestea, mecanismul aferent rămâne puțin cunoscut [6]. De asemenea, nu sunt înțelese pe deplin mecanismele biochimice, asociate cu dieta, implicate în modularea calității spermei [5]. Scopul lucrării a constat în elucidarea aspectelor comune ale dietei pentru ambele sisteme, deoarece înțelegerea factorilor, care contribuie la afectarea MI și ca urmare la scăderea fertilității masculine este necesară pentru diminuarea impactului acestora.

MI joacă un rol major în sistemul endocrin reproductiv prin interacțiunea cu estrogenii, androgenii, insulina și alți hormoni. Dezechilibrul compoziției MI poate duce la mai multe boli și afecțiuni ale sistemului endocrin [17]. Metabolismul estrogenului și androgenului a fost raportat a fi legat de microbiomul intestinal și deoarece este implicat în procesul de excreție și circulație a hormonilor sexuali, a fost sugerat conceptul de „*microgenderome*”, care indică impactul hormonului sexual asupra MI [8]. Vasele de sânge din testicul transportă substanțele nutritive, inclusiv cele sintetizate sau metabolizate de MI, de la sistemul digestiv la interstițiul testicular prin tubii seminiferi contorți prin celulele Sertoli și conexiunile lor intercelulare. Nutrienții precum vitaminele și mineralele sintetizate sau metabolizate de MI sunt esențiale pentru testicule. Iar microbiota modificată poate schimba structura și funcția nutrițională inițială a testiculului [6]. O importanță deosebită, astfel, o capătă factorii extrinseci cu caracter sanogen, care pe de o parte au impact pozitiv asupra MI, iar aceasta la rândul său asupra sistemului reproducător, iar pe de altă parte influențează direct asupra acestui sistem. În continuare, au fost elucidate componentele dietei, care au un impact sanogen comun pentru bacteriocenoza intestinală și sistemul reproducător. Dovezi recente sugerează, că fibrele alimentare pot furniza energie prin fermentația microbiană intestinală și pot ameliora funcția reproductivă, flora intestinală și imunitatea [18]. Un alt aspect îl constituie complexitatea compoziției monozaharidelor în diferiți glicani din dietă, care induce răspunsul microbiotei dominante și, astfel modulează echilibrul de fermentație dintre carbohidrați și proteine [29].

Efectul prebiotic este unul dintre cele mai bine studiate aspecte ale bioactivității carbohidraților din dietă. Speciile bacteriene benefice din genurile *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*, fermentează aceste prebiotice și produc acizi grași cu lanț scurt (SCFA) [30]. Principalele moduri prin care MI afectează dezvoltarea și funcția sistemului reproducător includ: furnizarea de nutrienți precum SCFA, vitamine și minerale pentru a transforma funcția și starea de expresie a genelor a sistemului reproducător, reglarea micromediului imunitar testicular, controlând procesele fiziologice prin transducția semnalului și afectând nivelurile hormonale [10, 27]. Astfel, hrănirea selectivă a acestor specii poate îmbunătăți sănătatea gastrointestinală a gazdei și funcția sistemului reproducător. Este demonstrat, că consumul de acizi grași polinesaturați (AGPN) omega-3, care reprezintă duce la o creștere a bacteriilor producătoare de butirat, o creștere a speciilor de *Bifidobacterium* și *Lactobacillus,* urmată de producția concomitentă de SCFA [26], pe de altă parte, în literatura de specialitate este discutată influența acestor molecule asupra sănătății reproductive masculine umane și posibilele lor implicări, inclusiv în dereglarea echilibrului oxidativ-antioxidant. O importanță deosebită prezintă moleculele conținute în membrana spermatozoizilor sau în plasma seminală, cum ar fi AGPN, inclusiv acizii grași omega-3 (acizii docosahexaenoic (DHA), eicosapentaenoic (EPA) și omega-6 (acidul arahidonic) și derivații acestora (prostaglandine, leucotrieni, endocannabinoizi, izoprostani), care sunt vulnerabili la efectele stresului oxidativ (SO). Spermatozoizii sunt deosebit de sensibili la modificările micromediului lor – plasma seminală, compusă printre altele, dintr-un spectru larg de acizi grași, inclusiv PUFA omega-3 și omega-6. Numărul mare de legături duble de carbon din acești acizi îi face susceptibili la deteriorare de către speciile reactive de oxigen (ROS). Mai multe studii au demonstrat diferențe în conținutul de AGPN din membrana spermatozoidală, plasma seminală și materialul seminal între bărbații fertili și infertili, indicând faptul, că SO poate fi cauza acestor modificări. Conținutul total de AGPN și AGPN omega-3, în special a DHA din plasma seminală și din ejaculatul este redus în membranele spermatozoizilor pacienților cu diferite tulburări de fertilitate, ceea ce se corelează negativ cu motilitatea, concentrația și morfologia normală a acestora [20]. Conform unor autori, dieta veganilor și vegetarienilor are impact sanogen, deoarece se caracterizează printr-o diversitate mai mare a MI în comparație cu cea a omnivorilor, iar nivelul unor unități taxonomice protectoare sunt crescute. Dietele pe bază de plante au efecte

benefice asupra compoziției MI pe termen scurt până la moderat, comparativ cu dietele convenționale la participanții sănătoși, precum și la pacienții cu unele maladii [23]. Privind impactul dietei vegetariene asupra calității spermei, a nivelului hormonilor sexuali și a fertilității, o meta-analiză indică faptul, că nu au existat diferențe semnificative în parametrii de calitate a spermei între vegetarieni și omnivori; cu toate acestea, femeile vegetariene au prezentat niveluri mai mici de estronă în plasmă, iar vegetarienii de sex masculin au prezentat niveluri mai mari de *Sex Hormone Binding Globuline* (SHBG), în comparație cu omnivorii [16]. Numeroase studii au cercetat asocierea dietei mediteranene (DM) cu sănătatea umană, dezvăluind proprietățile sale benefice datorită polifenolilor, care fiind componente bioactive ale alimentelor acestei rații interacționează cu MI, modificând biodisponibilitatea fibrei – principala sursă de energie pentru fermentația în colon [14]. DM este considerată o dietă profertilitate, deoarece include cantități mari de produse integrale, fructe și legume, ulei de măsline și nuci, care au un mare potențial de a crește fertilitatea. Există numeroase beneficii ale DM bazate, în special, pe efectele sale antioxidante, antiinflamatorii și de reducere a lipidelor [21]. Dieta pe bază de plante cu indice glicemic scăzut are un efect pozitiv, în special, când se bazează pe modele alimentare mediteraneene: abundență în antioxidanți, proteine vegetale, fibre, acizi grași AGPN, omega-3, vitamine și minerale. S-a demonstrat, că această dietă protejează împotriva bolilor cronice asociate cu SO, care este argumentată și prin succesul apariției sarcinii [9]. Antioxidanții naturali aplicați ca aditivi alimentari pot ameliora sănătatea, crescând rezistența organismului la stresul mediului. Algele marine – roșii, maro și verzi conțin o multitudine de substanțe biologic active, inclusiv compuși fenolici, polizaharide, pigmenți, vitamine, micro- și macroelemente, proteine cunoscute pentru activitatea lor antioxidantă, care pot ajuta la menținerea unui statut redox adecvat și prezintă multiple efecte privind îmbunătățirea productivității. Suplimentarea cu alge marine în dieta animalelor poate stimula activitatea antioxidantă, imunitatea și mediul intestinal [13]. Pe de altă parte, celuloza din algele marine *Macrocystis Pyrifera*, reglează tulburările MI, induse de dieta bogată în grăsimi și glucide *high fat-sugar diet* (HFSD), deoarece posedă potențial de modulare a MI și influențează obezitatea indusă de HFSD și sindromul metabolic, fapt demonstrat la șoareci [22]. Postul intermitent poate influența compoziția și funcția microbiomului intestinal. Diferite studii argumentează utilizarea postului intermitent pentru impactul său asupra

compoziției/funcției MI și, în consecință, asupra proceselor fiziopatologice generale ale gazdei. Practica postului intermitent la șobolanii Wistar masculi de 12 luni a dus la creșterea diversității alfa și la stabilizarea raportului *Firmicutes* și *Bacteroidetes*, ceea ce indică impactul lui sanogen [24]. Dacă pentru MI postul intermitent are un caracter sanogen, în ceea ce privește hormonii sexuali masculini, postul intermitent a redus nivelul de testosteron la bărbații tineri activi fizic, dar nu a afectat concentrațiile de SHBG. Interesant este, că masa și forța musculară nu au fost afectate negativ de aceste reduceri ale testosteronului, dar la interpretarea acestor date este important de luat în considerare numărul mic de studii efectuate la această temă [2]. Astfel, în pofida faptului, că efectele dietetice sunt observate într-o serie de trăsături morfologice testiculare și spermatozoide, influența relativă a conținutului și calității proteinelor, grăsimilor, carbohidraților și interacțiunilor acestora diferă în funcție de mai mulți factori. Un studiu a arătat, că dieta cu conținut scăzut de proteine a provocat reduceri semnificative ale greutății corporale, testiculelor, epididimului și veziculelor seminale, testosteronului seric și concentrației de FSH la șobolani, ceea ce denotă, că consumul suboptim de proteine reduce funcția gonadală și endocrină și, în consecință, poate provoca infertilitatea masculină [1]. În același timp, dezechilibrul în aportul de proteine/aminoacizi duce la perturbarea compoziției florei intestinale, fapt, care poate duce la boli gastrointestinale [25]. Privind efectul lipidelor asupra acestor două sisteme, a fost depistat, că grăsimea alimentară are o influență pozitivă asupra motilității spermatozoizilor și asupra capacității antioxidante, dar diferă la dieta bogată în grăsimi, în care conținutul de calorii nu este controlat [3]. Pe când dietă săracă în fibre și bogată în grăsimi (în principal acizi grași saturați) este asociată cu o diversitate mai scăzută a MI. Date interesante au fost obținute de unii autori, privind dieta cetogenă, care are efect dissanogen în raport cu MI, provocând reducerea persistentă a abundenței *Bifidobacterium* [19]. La general, dieta cetogenă acționează ca un „comutator" metabolic, care determină dezvoltarea cetozei, deoarece grăsimea este folosită ca sursă primară de energie, în locul carbohidraților. Unele studii au demonstrat, că corpii cetonici sunt utilizați ca sursă de energie pentru mișcarea spermatozoizilor, iar dieta cetogenă restabilește motilitatea spermatozoizilor, procentul de spermatozoizi cu o morfologie normală și maturarea celulelor spermatogene la șoarecii hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi și colesterol (HFC), chiar dacă nu a existat o creștere substanțială a nivelurilor de

testosteron [11]. Au fost investigate efectele dietei cetogene în sensibilitatea la toxine a testiculelor, indusă de glutamatul monosodic (MSG), care este o componentă majoră a multor proteine, cum ar fi laptele, carnea, peștele și unele legume. Acesta poate provoca modificarea statusului redox, reducerea glicogenului testicular, scăderea nivelului de oxid de azot și modificarea profilului lipidic. S-a constatat, că dieta cetogenă a îmbunătățit parametrii biochimici ai șobolanului, precum și indicii funcționali testiculari incluzând: fosfatază alcalină, fosfatază acidă, colesterol, proteine, glicogen și profilul lipidic testicular [7].

Consumul pe scară largă de băuturi alcoolice în rândul populației globale este un factor alimentar cu potențiale efecte asupra ecosistemului intestinal și a sistemului reproducător. Mai exact, un consum abuziv și de durată al alcoolului poate duce la disbioză, asociată cu modificarea creșterii bacteriene: scăderea *Bacteroidete* și creșterea *Proteobacteria Enterococacceae* și *Streptococacceae*, acestea fiind asociate cu procesele inflamatorii [4]. Cu toate acestea, consumul moderat de băuturi fermentate, care conțin microorganisme benefice, compuși bioactivi și cantități mici de alcool poate avea alte efecte, potențial sănătoase, asupra MI și producției de metaboliți. În rezultatul unei meta-analize s-a constatat, că consumul de alcool a redus volumul de spermă în timpul fiecărei ejaculări. Însă nu au existat asocieri semnificative cu densitatea, mobilitatea și numărul normal și anormal de spermatozoizi din această analiză. În plus, consumul de alcool a scăzut enzimele antioxidante din spermă, dar nu a avut niciun efect asupra fragmentării ADN-ului spermatozoid. În cele din urmă, rezultatele au arătat o scădere a nivelurilor generale de testosteron, hormonul foliculostimulant și luteinizant. Grupul cu consum moderat de alcool (mai puțin de 7 unități/săptămână) nu a suferit nicio modificare a indicelui materialului seminal. Între timp, în grupul cu consum mai mult de 7 unități/săptămână s-a depistat afectarea indicelui seminal și a hormonilor sexuali, în special, prin creșterea estradiolului. Astfel, consumul exagerat de alcool a afectat volumul spermei și hormonii de reproducere antioxidanti, afectând astfel negativ funcția reproductivă masculină. Iar consumul intens și cronic de alcool (>20-25 de unități/săptămână) afectează negativ spermatogeneza și parametrii spermei, inclusiv motilitatea, morfologia și concentrația spermatozoizilor [15]. Astfel, consumul moderat și sporadic de alcool nu manifestă un efect nedorit asupra calității spermei; totuși, consumul

regulat și excesiv are ca rezultat înrăutățirea atât a morfologiei, cât și a volumului spermei.

Astfel, au fost identificate aspectele sano- și dissanogene ale dietei, comune pentru microbiocenoza intestinală și sistemul reproducător masculin. Suplimentarea dietei cu acizi grași nesaturați are un impact sanogen asupra MI, deoarece creștere abundența speciilor de *Bifidobacterium* și *Lactobacillus,* urmată de producția concomitentă de SCFA, precum și îmbunătățește calitatea spermei. În special AGPN omega-3, determină o creștere a metabolismului energetic mitocondrial și o reducere a daunelor oxidative. DM, datorită polifenolilor, facilitează fermentația în colon, iar efectele sale antioxidante, antiinflamatorii și de reducere a lipidelor protejează împotriva infertilității masculine. Efectele dissanogene asupra MI și a funcției reproductive masculine sunt asociate dietelor bogate în acizi grași saturați și sărace în AGPN, ceea ce afectează negativ diversitatea microbiană în intestin și calitatea spermei. Dieta occidentală este considerată un factor de risc pentru echilibrul MI și, în special, pentru fertilitatea masculină. Sunt un grup de compuși ai dietei de exemplu polifenoli naturali, care afectează diferențial (pozitiv sau negativ) funcția mitocondrială, în funcție de concentrația lor. Carbohidrații și proteinele sunt, de asemenea, modulatori nutriționali ai SO și a nivelului de testosteron, care sunt strict legate de funcția mitocondrială a spermatozoizilor, un element-cheie pentru calitatea spermei. Impactul dietelor vegetariene este benefic pentru MI, dar controversat în păstrarea calității spermei. Compușii dietei cu caracter sanogen privind MI, manifestă concomitent un impact pozitiv asupra sistemului reproducător, iar cei cu caracter dissanogen contribuie la afectarea MI și la scăderea fertilității masculine. Cunoașterea lor este crucială pentru furnizarea ulterioară de noi strategii preventive, care ar contribui la menținerea și fortificarea sănătății ambelor sisteme și la minimizarea impactului factorilor dissanogeni.

Bibliografie

1. *Ajuogu P. et al.* The effect of dietary protein intake on factors associated with male infertility: A syst literature review and meta-analysis of animal clinical trials in rats. In: *Nutrition and Health*. 2020. 26(1):53-64.

2. *Cienfuegos S., Corapi S., Gabel K. et al.* Effect of Intermittent Fasting on Reproductive Hormone Levels in Females and Males: A Review of Human Trials. In: *Nutrients*. 2022 Jun 3. 14(11):2343.

3. *Crean A.J, Afrin S., Niranjan H. et al.* Male reproductive traits are differentially affected by dietary macronutrient balance but unrelated to adiposity. In: *Nat Commun*. 2023 May 4. 14(1):2566.

4. *Day A.W., Kumamoto C.A.* Gut Microbiome Dysbiosis in Alcoholism: Consequences for Health and Recovery. In: *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022. 12:840164

5. *Ferramosca A., Zara V.* Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(5):2542.

6. *Hui Cai, Xuanhong Cao, Dezhe Qin et al.* Gut microbiota supports male reproduction via nutrition, immunity, and signaling. In: *Front. Microbiol*., 18 August 2022.

7. *Kayode O.T., Rotimi D.E., Kayode A.A. et al.* Monosodium Glutamate (MSG)-Induced Male Reproductive Dysfunction: A Mini Review. In: *Toxics*. 2020 Jan 22. 8(1):7.

8. *Yoon K., Kim N.* Roles of Sex Hormones and Gender in the Gut Microbiota. In: *J Neurogastroenterol Motil.* 2021; 27(3): 314-325.

9. *Łakoma K. et al.* The Influence of Metabolic Factors and Diet on Fertility. *Nutrients*. 2023. 15(5):1180.

10. *Li X., Cheng W., Shang H. et al*. The interplay between androgen and gut microbiota: Is there a microbiota-gut-testis axis. In: *Reprod. Sci*. 2022. 29: 1674-1684.

11. *Liu C.Y., Chang T.C., Lin S.H. et al.* Is a Ketogenic Diet Superior to a High-Fat, High-Cholesterol Diet Regarding Testicular Function and Spermatogenesis? In: *Front Nutr*. 2022 Feb 10. 9:805794.

12. *Ma X., Wu L., Wang Y. et al.* Diet and human reproductive system: Insight of omics approaches. In: *Food Sci Nutr*. 2022 Mar 21;10(5):1368-1384.

13. *Michalak I., Tiwari R., Dhawan M. et al.* Antioxidant effects of seaweeds and their active compounds on animal health and production – a review. In: *Vet Q*. 2022 Dec. 42(1):48-67.

14. *Nova E., Gómez-Martinez S., González-Soltero R.* The Influence of Dietary Factors on the Gut Microbiota. In: *Microorganisms.* 2022. Jul 7. 10(7):1368.

15. *Nguyen-Thanh T., Hoang-Thi A.P., Anh Thu D.T.* Investigating the association between alcohol intake and male reproductive function: A current meta-analysis. In: *Heliyon.* 2023 Apr 24. 9(5):e15723.

16. *Samimisedeh P. et al.* The impact of vegetarian diet on sperm quality, sex hormone levels and fertility: a systematic review and meta-analysis. In: *JHND*. Vol.37. Iss1 February 2024. p. 57-78.

17. *Qi X., Yun C., Pang Y. et al.* The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. In: *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec. 13(1):1-21.

18. *Qin F., Wei W., Gao J. et al.* Effect of Dietary Fiber on Reproductive Performance, Intestinal Microorganisms and Immunity of the Sow: A Review. In: *Microorganisms.* 2023 Sep 12. 11(9):2292.

19. *Rew L., Harris M.D., Goldie J.* The ketogenic diet: its impact on human gut microbiota and potential consequent health outcomes: a syst literature review. In: *Gastr Hepatol Bed Bench.* 2022. 15(4):326-342.

20. *Rodak K., Kratz E.M.* PUFAs and Their Derivatives as Emerging Players in Diagnostics and Treatment of Male Fertility Disorders. In: *Pharmaceuticals*. 2023. 16(5):723.

21. *Salas-Huetos A., James E. R., Aston K. I. et al.* Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns. In: *Reproductive Biology*. 2019. 19(3): 219-224.

22. *Tang S., Dong X., Ma Y. et al.* Highly crystalline cellulose microparticles from dealginated seaweed waste ameliorate high fat-sugar diet-induced hyperlipidemia in mice by modulating gut microbiota. In: *International J of Biol Macromol.* Vol 263. Part 2. April 2024. 130485.

23. *Sidhu SRK., Kok C.W., Kunasegaran T. et al.* Effect of Plant-Based Diets on Gut Microbiota: A Systematic Review of Interventional Studies. In: *Nutrients.* 2023 Mar 21. 15(6):1510.

24. *Teker H.T., Ceylani T.* Intermittent fasting supports the balance of the gut microbiota composition. In: *Int Microbiol*. 2023 Jan. 26(1):51-57.

25. *Wu L. et al.* Mutual interaction between gut microbiota and protein/amino acid metabolism for host mucosal immunity and health. In: *Anim Nutr.* 2021 Mar. 7(1):11-16.

26. *Yawei Fu, Yadong Wang, Hu Gao et al.* Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. In: *Mediators of Inflammation.* Jan 2021. vol 2021. 11 pag.

27. *Zhang T., Sun P., Geng Q. et al.* Disrupted spermatogenesis in a metabolic syndrome model: The role of vitamin A metabolism in the gut-testis axis. In: *Gut*. 2022. 71: 78-87.

28. *Zhaoxi L. et al.* A review of the interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on associated disease. In: *Journal of Future Foods.* vol. 4. Iss 3. 2024. p. 221-232.

29. *Zhao Y. et al.* Different Dietary Carbohydrates Unequally Drive Gut Microbiota and Modulate Metabolites: A Comparative Assessment of in Vitro Gut Fermentation. 2024. *https://ssrn.com/abstract=4773132.*

30. *Zhili H.E. et al.* Anti-obesity effects of *Bifidobacterium lactis YGMCC2013* by promoting adipocyte thermogenesis and beige remodelling in association with gut microbiota. In: *J of Funct Foods*. 2024.

Articolul a fost elaborat în cadrul subprogramului 011001: Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedeelor și măsurilor de menținere a ei.

CZU: 598.617.1:577.115:616-008.9
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.32

IMPACTUL PRODUSULUI AUTOHTON ZOOBIOR ASUPRA METABOLISMULUI LIPIDIC LA PREPELIȚE

Macari Vasile, Rotari Liliana, Macari Ana, Negru Vadim
Universitatea Tehnică a Moldovei, Chișinău, Republica Moldova
vasile.macari@sasp.utm.md

Abstract*. Taking into account the importance of animal health and the quality of the products obtained from it, in recent years the emphasis has been placed on growth stimulants of natural origin. In the research, we aimed to carry out a study highlighting the action of the ZooBioR product from Spirulina platensis on health, and the marker parameters of lipid metabolism in laying quails. The research was carried out on 4 batches of birds (50 quails/batch). In three batches the feed was supplemented with ZooBioR in doses of 10.0; 15.0; 20.0 mg active substance/kg feed. Research has shown that the tested product is well tolerated by quails. The tested product improves the metabolic processes in the bird's body, especially the lipid metabolism: it definetely decreases the amount of cholesterol and triglycerides in blood, at the first stage of research, and the total lipids and β-lipoproteins values. In addition, at the end of the study, the β-lipoprotein values, in the blood of the birds treated with ZooBioR, increased by 2.5-52.1% compared to the control, a positive effect of the tested remedy on the metabolic health of the birds in general, and especially on the lipid metabolism.*

Key words. *ZooBioR product, quail, lipid metabolism, cholesterol, triglycerides.*

Introducere

ZooBioR este un produs biologic activ, de origine naturală, obținut prin tehnologii moderne din *Spirulina platensis* în condițiile Institutului de Microbiologie și Biotehnologie din cadrul UTM. Acțiunea hematologică, biochimică, bioproductivă propriu-zisă a acestui produs se realizează, probabil, prin intermediul multiplilor componente ale acestuia. Specificăm că ZooBioR este un produs natural, ce conține polizaharide/polizaharide sulfatate, fosfolipide, aminoacizi, inclusiv imunoactivi în stare liberă, precum și în structura peptidelor și proteinelor, precum și microelemente: zinc și seleniu. Prin urmare, cele menționate justifică cercetările întreprinse de noi, în direcția investigării acțiunii remediului biologic activ ZooBioR asupra metabolismului lipidic

la prepelițele ouătoare. Despre actualitatea acestui aspect relatează și efectele produsului nominalizat asupra metabolismului lipidic la găinile ouătoare [5], cât și a altor remedii administrate la prepelițe și puii de carne [4, 3]. Este unanim acceptat faptul că pentru combaterea stresului tehnologic la unitățile zootehnice și a consecințelor, care se instalează la animale după acțiunea acestuia, se lucrează pretutindeni pentru elaborarea noilor remedii medicamentoase [9, 3].

Din gama mică de preparate ecologice cu efecte protectoare, curative și bioproductive poate fi catalogat și produsul autohton ZooBioR, care și a reprezentat obiectul de studiu al acestei cercetări.

Material și metode de cercetare

Cercetările polivalente ale preparatului bioactiv ZooBioR au fost efectuate pe un număr de 200 de prepelițe ouătoare tinere, de rasă „Texas universal". Studiul a fost realizat în condiții de producere, la ferma avicolă din cadrul SRL – „MIHAILORINA-COM", din satul Corlăteni, r-nul Râșcani, Republica Moldova. Distribuția păsărilor și a produsului testat pe loturi experimentale (LE), precum și a regimului de administrare a acestui produs prepelițelor este prezentată în tabelul 1.

Cercetările științifice au fost efectuate pe prepelițe-ouătoare tinere, aflate la vârsta de 55 de zile de viață, timp de 123 de zile. La trei loturi de prepelițe hrana a fost suplimentată cu ZooBioR, în cantități diferite (10,0; 15,0 și 20,0 mg substanță activă kg/furaj), al 4-lea lot a fost martor (LM), care s-a aflat la un regim alimentar obișnuit.

Tabelul 1. Schema utilizării remediului ZooBioR la prepelițe ouătoare

Specificare	Numărul de păsări	Calea de administrare	Doza de administrare, mg sub. activă/kg furaj	Regimul de administrare
Martor	50	-	-	-
Experimental 1	50	per os	10,0	zilnic
Experimental 2	50	per os	15,0	zilnic
Experimental 3	50	per os	20,0	zilnic

Prepelițele antrenate în experiment au fost analoge după: stare fiziologică; origine; vârstă; masă corporală; productivitate. În același timp, păsările au avut aceleași condiții de alimentație, exploatare, microclimat, practicate identice manopere tehnologice și asistență veterinară, fiind cazate în același adăpost. Adăparea prepelițelor a fost

centralizată, automatizată, iar furajarea s-a întreprins manual de operator în jgheaburile de hrănire. Prepelițele ouătoare au avut acces liber și permanent la furajele concentrate. O prepeliță, rasa Texas universal consumă zilnic cca 50 g/furaj concentrat. Prepelițele folosite în cercetare au fost clinic sănătoase. Păsările au fost permanent monitorizate, examinate pentru evaluarea stării de sănătate, periodic s-a determinat temperatura corporală și frecvența respirației per minut.

Pentru examinări de laborator de la prepelițe au fost prelevate probe de sânge, în eprubete standard, în trei etape, consecutiv: la debutul cercetării, până la administrarea ZooBioR, de la 5 prepelițe - aleatoriu; pe parcursul experimentului, însă de la câte 5 păsări din fiecare lot – la cca 1 lună de la începutul cercetării (n=20) și a treia dată la finele studiului, ce a coincis cu a 123-ea zi de experiment. În total au fost prelevate 45 probe de sânge.

Dozarea lipidelor totale, trigliceridelor, colesterolului și β-lipoproteidelor în serul sanguin s-au efectuat la readerul spectrofotometric cu plăci PowerWave HT, BioTek, SUA.

Rezultate și discuții

Din punct de vedere clinic, pe durata studiului de 4 luni de zile nu au fost specificate reacții adverse, abateri în sănătatea prepelițelor. În același timp, examenele clinice au relevat: proprietăți antistresorii și adaptative la prepelițele ouătoare, ipoteză sprijinită de valori mai joase ale temperaturii corporale și frecvenței respirației la prepelițele din loturile experimentale, rezultate publicate de noi anterior [6]. Proprietățile benefice, în acest context, ale preparatului studiat – ZooBioR au fost stabilite și de alți autori, care au administrat găinilor ouătoare acest medicament cu hrana [2, 9]. În acest context, este important de studiat impactul acestui produs asupra metabolismului lipidic la prepelițele aflate în plin proces fiziologic de ouat. Actualitatea acestei lucrări se justifică și prin intermediul cercetărilor întreprinse de alți savanți, care au investigat efectele produsului nominalizat asupra metabolismului lipidic la găinile ouătoare [5], precum și a altor remedii biologic active, asupra metabolismului lipidic la prepelițe [3].

Valorile medii ale marcherilor metabolismului lipidic la prepelițele intacte și modificările acestora la păsările, hrana cărora a fost suplimentată cu ZooBioR sunt prezentate în tabelul 2.

Lipemia la prepelițele din loturile implicate în cercetare nu a prezentat o evoluție univocă către prima etapă experimentală, valoare

care la lotul martor s-a majorat nesemnificativ cu 1,0%, față de valorile de fon și o tendință de creștere marcantă la prepelițele din lotul suplimentat cu produsul testat în doza maximă de 20 mg substanță activă/kg furaj (LE 3), ceea ce reprezintă o creștere de 6,4% față de datele de fon ($p<0,05$).

Tabelul 2. Valorile medii ale indicilor biochimici ai metabolismului lipidic la prepelițele a căror hrană a fost suplimentată cu ZooBioR

Semnificație	Debutul studiului	Loturile de animale			
		Martor	LE 1	LE 2	LE 3
Lipide totale, mg/dl	708,97±12,90				
1 recoltare		715,85±4,56	703,57±13,47	692,93±23,15	754,67±9,69**
2 recoltare		730,10±9,17	718,80±23,07	730,94±24,29	751,37±19,95
Colesterol, mmol/l	5,49±0,28				
1 recoltare		5,12±0,22	4,99±0,08	4,78±0,24	4,99±0,21
2 recoltare		5,48±0,40	4,74±0,21	4,54±0,12	5,12±0,16
Trigliceride, mmol/l	4,27±0,26				
1 recoltare		4,02±0,29	3,71±0,19	3,22±0,42	3,00±0,45
2 recoltare		3,65±0,37	2,94±0,28	2,97±0,32	3,39±0,31
β-lipoproteide, u/c	56,00±5,91	53,82±4,72			
1 recoltare		30,65±2,78*	39,72±2,22*	47,20±5,33	38,78±6,08
2 recoltare		*	31,42±4,49	46,62±7,64	40,30±7,23

Notă: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$

În cazul suplimentării hranei cu doze mică și medie de ZooBioR (LE 1 și 2) valorile lipidelor totale în sânge au evidențiat o slabă tendință de scădere, față de fon, scăderea fiind de 0,8-2,3%. La prima etapă experimentală lipemia la prepelițele, hrana cărora a fost suplimentată cu produsul testat în mărime de 10,0 și 15,0 mg substanță activă/kg furaj, prezintă o tendință de scădere, de 1,7-3,2%, comparativ cu valorile lotului martor, fenomen care poate fi considerat benefic, indicând, de asemenea, intensificarea proceselor metabolice, în special, a celor lipidice în perioade de mari solicitări fiziologico-metabolice ale păsărilor în prima perioadă de ouat, care la justa valoare poate fi catalogată ca stresantă, evident pentru păsările la care se instalează procesul fiziologic de ouat. În același timp, la prepelițele, hrana cărora a fost suplimentată cu ZooBioR în doză maximală, de 20,0 mg substanță activă/kg furaj are loc o tendință de creștere marcantă, astfel dacă la martor cantitatea de lipide a fost de 715,85 mg/dl sânge, la prepelițele tinere a căror hrană a fost suplimentată cu produsul testat de noi, crește la 754,67 mg/dl sânge, ceea ce reprezintă

o creștere de 5,4%, ($p<0,01$), rezultate ce pot avea o semnificație deosebită în stabilirea dozei optimale de folosire a remediului testat. Tendințe similare de diminuare a lipidelor totale în sânge au fost relatate de către noi anterior în urma suplimentării hranei găinilor ouătoare tinere cu produsul ZooBioR [5], precum și în rezultatul injectării produsului BioR prepelițelor ouătoare adulte plasate la recondiționare [8].

La ultima etapă experimentală lipemia are o tendință de creștere la lotul martor cu 2,0% și la prepelițele a căror hrană a fost suplimentată cu produsul testat atât în doza minimă (LE 1, + 2,1%), cât și la lotul experimental, care a beneficiat de doză medie de ZooBioR (LE 2, + 5,5%), respectiv față de valorile precedente. Parametrul biochimic analizat la păsările din LE 3, la finele studiului a stagnat, practic, la nivelul semnalat la prima cercetare (-0,4%). Tendința de creștere a lipidelor în sânge către finele studiului poate fi, probabil, explicată prin rolul major al lipidelor în procesul de ovogeneză la păsările aflate în plin proces de ouat.

Colesterolemia la prepelițe, la debutul studiului a înregistrat valoarea de 5,49±0,28 mmol/l, indice care este situat la cea mai înaltă cotă, pe durata acestui experiment. Cu înaintarea în experiment, acest parametru biochimic prezintă o tendință de scădere neesențială la păsările din lotul martor. Această diminuare la martor a fost de 6,7%, la loturile de prepelițe a căror hrană a fost suplimentată cu remediul ZooBioR, tendința de scădere fiind marcantă, ceea ce prezintă o scădere de 9,1-12,9% în raport cu valorile de fon. Concomitent cu cele relatate, remediul testat a indus la prima etapă experimentală o tendință clară de diminuare a colesterolului în serul sangvin la prepelițele ouătoare tinere, hrana cărora a fost suplimentată cu produsul bioactiv testat, scăderea fiind de 2,5-6,6%, față de valorile martorului. Datele din tabelul 2 scot în evidență faptul că la a doua etapă experimentală, la prepelițele din lotul martor, conținutul colesterolului prezintă o tendință de creștere, valoarea medie fiind de 5,48 mmol/l, iar creșterea este de 7,0%. Creșteri mai reduse au fost constatate și la lotul de prepelițe a căror rație a fost suplimentată cu produsul testat, în cantitate maximală - 20,0 mg substanță activă/kg furaj. Scăderea cu 5,0% a colesterolului seric a fost semnalată la prepelițele, hrana căror a fost suplimentată cu produsul ZooBioR, în doze: mică și medie, justificând și repetând tendința semnalată la prima etapă experimentală.

Analiza comparativă a colesterolului în serul sanguin la prepelițe, la finele studiului, scoate în evidență tendința de scădere a acestui

parametru marcher al metabolismului lipidic la prepelițele ouătoare din loturile experimentale cu produsul testat. Dacă la lotul martor cantitatea de colesterol a fost de 5,48 mmol/l, la prepelițele, hrana căror a fost suplimentată cu ZooBioR, scade la 5,12-4,74 mmol/l, ceea ce reprezintă o scădere de 6,6-17,2% (tab. 2). Cele relatate, probabil, pot fi explicate prin metabolismul intens derulat în organismul prepelițelor, implicarea colesterolului în mai multe procese fiziologico-metabolice, inclusiv în procesul complex de ovogeneză la pasăre. Tendințe similare cu ale noastre, de diminuare a conținutului colesterolului în sânge cu aportul altor compuși biologic activi, au fost relatate și de alți autori, care au administrat la iepurii tineri astfel de substanțe. În acest context, Amany A. et al. (2017) într-un studiu realizat pe iepuri, cu suplimentarea hranei cu deșeuri uscate de taro (*Colocasia esculanta*) în combinație cu drojdie uscată (*Saccharomyces cerevisiae*, 0,5%), în diferite proporții și combinații au constatat o diminuare a colesterolului în sânge de 1,5-6,5%, în comparație cu valorile lotului martor [1].

Prin urmare, rezultatele obținute de noi, conduc la concluzia că produsul ZooBioR cu care a fost suplimentată hrana, manifestă efect pozitiv de diminuare a colesterolului în sânge la prepelițele ouătoare.

Trigliceridele la prepelițele ouătoare tinere la debutul studiului, până la inițierea procedurii de administrare a produsului ZooBioR, a avut valoarea de 4,27±0,26 mmol/l, parametru care la prima etapă de studiu s-a diminuat univoc la toate loturile de păsări, doar că în mod diferit. Dacă la martor cantitatea de trigliceride a fost de 4,02 mmol/l sânge, la prepelițele experimentale scade la nivelul de 3,71-3,00 mmol/l, manifestare ce reprezintă o scădere de 7,7-25,4%. Din rezultatele obținute (tabelul 2), se observă că trigliceridele în sânge cu vârsta și cu înaintarea în procesul tehnologic continuă progresiv să scadă, practic, la toate loturile de păsări implicate în experiment. Prin urmare, parametrul investigat la lotul martor către finele studiului s-a diminuat cu 9,2%, comparativ cu valorile precedente, tendință care la loturile experimentale 1 și 2 a constituit 7,8-20,8%, vizavi de valorile precedente. În același timp, valoarea trigliceridelor la ultima etapă experimentală, la LE 3 acest parametru biochimic dimpotrivă a crescut cu 13,0%, față de valorile precedente. La ultima etapă experimentală, valorile trigliceridelor în sânge la prepelițele din toate trei LE au o tendință de diminuare, inclusiv față de valorile martorului, fapt ce reprezintă o scădere importantă, chiar dacă statistic este nesemnificativă – de 7,1-19,5%. Tendințe de diminuate a trigliceridelor în sânge cu 2,5-7,3% față de lotul martor, au constatat

unii autori, care au administrat la găinile ouătoare pulbere și extract de ceai verde și gălbenele, precum și acetat de α-tocoferol [7].

β-lipoproteidele la prepelițele ouătoare tinere la debutul studiului, a avut valoarea medie de 56,00 u/c, parametru care la prima etapă de studiu s-a diminuat univoc la toate loturile de păsări, doar că în mod diferit. Examenele de laborator au relevat că dacă la martor cantitatea de β-lipoproteide a fost de 53,82 u/c (- 3,9% față de fon), la prepelițele tinere a căror hrană a fost suplimentată cu produsul testat scade la toate 3 LE la 47,20-38,78 u/c, ceea ce reprezintă o scădere de 15,7-30,8% ($p<0,05$, LE 1 față de fon). În același timp, la prima etapă experimentală datele din tabelul 2 au pus în evidență și faptul că ZooBioR, produs cu care a fost suplimentată hrana păsărilor din toate trei LE a manifestat o acțiune în unison cu tendința fiziologică de diminuare a conținutului de β-lipoproteide în sânge. Astfel, la această etapă conținutul parametrului investigat în sânge la loturile experimentale s-a diminuat față de lotul martor, scăderea fiind de 12,3-27,9% ($p<0,05$, pentru LE 1). În literatura de specialitate există unele articole, în care s-a demonstrat tendința de diminuare a β-lipoproteidelor în sânge la prepelițele ouătoare plasate la recondiționare și tratate intramuscular cu remediul bioactiv BioR [8], cât și la găinile ouătoare tinere, hrana cărora a fost suplimentată cu produsul ZooBioR [5]. La finele studiului valorile medii ale parametrului biochimic investigat în lotul martor s-au identificat a fi mai joase 30,65±2,78 u/c (43,1%, $p<0,01$) vizavi de lotul martor, cercetarea precedentă (tabelul 2), manifestare justificată prin aceeași tendință prezentă și la prepelițele din LE 1, hrana cărora a fost suplimentată cu ZooBioR în cantitate minimală de 10 mg substanță activă/kg furaj, la care indicele investigat s-a diminuat într-o proporție mai mică de 20,9%, față de valorile precedente. Aceste valori medii la LE 2 s-au modificat puțin, menținând totuși această tendința de diminuare, însă doar de 1,2%, pe când la prepelițele tratate cu doza maximă de produs testat, dimpotrivă valoarea medie de β-lipoproteide a avut o tendință de amplificare, creșterea fiind de 3,9%, urmărindu-se și o dependență a acestui proces de mărimea dozei de produs studiat.

Analizând datele din tabelul 2 s-a stabilit, că valorile parametrului investigat la loturile experimentale au o tendință de creștere de 2,5-52,1%, comparativ cu lotul martor, rezultate ce relevă efectul benefic al remediului testat asupra sănătății metabolice la păsări, în general și, în special, asupra metabolismului lipidic în organismul acestora.

Concluzii

1. Produsul biologic activ cu care s-a suplimentat hrana prepelițelor – ZooBioR, a fost bine tolerat de păsări, pe o durată de cca 4 luni de zile. În același timp produsul dat nu a manifestat impact negativ asupra sănătății metabolice și, în special, asupra metabolismului lipidic la prepelițe.

2. La loturile suplimentate cu ZooBioR, în doze mici și medii (10,0 și 15,0 mg substanță activă kg/furaj) a diminuat conținutul lipidelor totale în sânge, ceea ce denotă o utilizare mai bună a lipidelor, pe când doza maximă – 20 mg substanță activă/kg furaj, dimpotrivă a indus o creștere a acestora în sânge.

3. În urma examenului biochimic al serului sanguin s-a stabilit, că produsul testat a indus o diminuare a colesterolului și trigliceridelor, fenomen benefic, care denotă o intensificare a metabolismului, în special, a celui lipidic în organismul prepelițelor exploatate pentru ouă și carne.

4. β-lipoproteidele în sânge la prepelițe cu ZooBioR au fost la prima etapă experimentală într-o prezență mult mai mică față de lotul martor, reprezentând o scădere de 12,3-27,9% ($p<0,05$, pentru LE 1), fapt ce denotă o transportare prin circuitul sangvin și utilizare mai bună a lipidelor, în stări de mari solicitări metabolice cum ar fi în acest caz – prima lună de ouat.

5. La finele studiului, cu o durată de cca 4 luni de zile, valorile β-lipoproteidelor la păsările cărora li s-a administrat ZooBioR, a crescut cu 2,5-52,1% față de lotul martor, rezultate ce relevă efectul benefic al remediului testat asupra sănătății metabolice la păsări, în general și asupra metabolismului lipidic, în special.

Bibliografie

1. *Amany A. Khayyal, E. O. A. Bakr, Y. L. Phillip, A. M. Hussein and A. A. Khir.* Effect of Diets Containing Dried Taro (Colocasia esculanta) Waste and Dried Yeast (Saccharomyces cerevisiae) on Performance of Growing Rabbits. J. Anim. and Poultry Prod., Mansoura Univ. 2017. Vol.8 (6): p. 109-117. DOI:10.21608/jappmu.2017.45794.

2. *Bondar A., Macari V., Rudic V., Pistol GH., Putin V., Rotaru A., Chiriac T., Solcan GH., Solcan C.* Effects of ZooBioR2 product as feed supplement in laying hens on the morphofunctional state of intestinal mucosa. In: Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia. 2022. nr. 4(74). pp. 626-632. ISSN 0102-0935. DOI: https://doi.org/10.1590/1678-4162-12592 https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/163136.

3. *Khazaei R., Requena F., Seidavi A., Matinez AL.* Vitamins E and C supplementation in japanese quail: effects on growth performance and

biochemical and hematological parameters. In: Brazilan Journal of Poultry Science. 2021. vol. 33. n. 2. pp. 1-6. ISSN 1516-635X.

4. *Macari V., Putin V., Rudic V., Macari A., Bălănescu S., Enciu V.* Recomandări. Procedeu de ameliorare a sănătății și stimulare a productivității la puii de carne. Chișinău: UASM. „Print-Caro", 2014, 35 p. ISBN 978-9975-64-260-6.

5. *Macari V., Pistol Gh., Putin V., Rudic V., Chiriac T., Chiseliță O., Rotaru A., Djur S., Rotari L., Pavlicenco N., Chișlari I.* În: Aspecte ale influenței remediului ZooBioR asupra sănătății, metabolismului lipidic și unor indici bioproductivi la găini în prima fază de ouat. Conferința științifico-practică cu participare internațională, dedicată celei de-a 65-ea aniversări de la fondarea Institutului. Maximovca, 2021, p. 661-669. ISBN 978-9975-56-911-8.

6. *Macari V., Rotari L., Rotaru A., Putin V., Mațencu D., Pavlicenco N., Nassar A. B.* The impact of the ZooBioR remedy administered to quails on their health and the markers of the clinical and hematological status. Technical University of Moldova, in Republic of Moldova. International Scientific Symposium Modern trends in the agricultural higher education October 5-6, 2023. ISBN 978-9975-64-360-3 Chișinău, 2023. Republic of Moldova. p.138.

7. *Mohammad A., Abdolhossein S., Mohammad A. E., Rahman J.* Effects of powder and extract form of green tea and marigold, and α-tocopheryl acetate on performance, egg quality and egg yolk cholesterol levels of laying hens in late phase of production. Journal of Medicinal Plants Research Vol. 5(13), p. 2710-2716, 4 July, 2011. Available online at http://www.academicjournals.org/JMPR. ISSN 1996-0875.

8. *Pavlicenco N.* Efectele remediului BioR asupra indicilor fiziologo-metabolici și bioproductivi la prepeliță: autoref. tz. doct. în științe biologie. Chișinău, 2019. 29 p.

9. *Pistol GH., Macari V., Rotari L., Rotaru A., Putin V., Pavlicenco N.* Efectele produsului ZooBioR asupra performanței productive, parametrilor morfometrici ai ouălor și ai sănătății găinilor ouătoare tinere. În: Conferința științifică națională, consacrată jubileului de 95 ani din ziua nașterii academicianului Boris Melnic, 13 februarie 2023. Chișinău: CEP, USM, 2023, p. 108-112. ISBN 978-9975-62-496-1.

CZU: 616.441-008.64:159.94:612.396.13
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.33

THE RELATIONSHIP OF COGNITIVE FUNCTIONS AND GLUCOSE IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

Mamadaliyeva Sh.R., Botirov Sh.P., Yusupova U.R.
National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek. Tashkent, Uzbekistan, mamadaliyevashohista849@gmail.com

Abstract. *Thyroid hormones are one of the important factors for brain development and normal functioning. In thyroid dysfunction, regardless of age, defects in the body's cognitive functions have been found. This study examines the relationship between impaired cognitive function associated with the presence of thyroid dysfunction and its changes in glucose homeostasis. For this purpose, laboratory rats with a weight of 180-220 g were diagnosed with hypothyroidism, their ability to find their way in a special maze was studied, and the function of the brain was evaluated. It was found that the average time to find the way in the maze of healthy rats taken for the experiment was 3.2±0.56 minutes, while the rats in the hypothyroid group could find the way in 5.3±0.63 minutes (P=0 .05). In hypothyroidism, general metabolism slows down. At the same time, energy supply to the brain, i.e. glucose consumption decreases and its amount in the blood increases. As a result, retardation of mental and physical development, loss of memory and attention, disorientation in time and space, and other mental defects can be observed.*

Key words. *Hypothyroidism, cognitive functions, glucose.*

Introduction

Currently, hypothyroidism is considered as one of the urgent problems of modern medical sciences, especially endocrinology. Thyroid gland diseases rank second among endocrine pathologies.

The thyroid gland is one of the most important glands in the body's endocrine system that synthesizes hormones that control the main metabolism [13]. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) secreted from the anterior lobe of the pituitary gland regulates the activity of the thyroid gland, and in turn, the secretion of thyrotropin-releasing hormone from the hypothalamus is controlled [7]. The thyroid gland secretes the thyroid hormones triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4). These hormones control several important physiological processes of the body. For example, thyroid hormones are very important in the body for processes such as energy exchange, formation and development of the central

nervous system, tissue differentiation, cell division [15], and thermoregulation to be normal [12]. T3 and T4 determine the morphological and functional development of the brain and the body as a whole during fetal development and neonatal period. At a later age, thyroid hormones increase the activity of metabolic processes, and in physiological concentrations they have a clear anabolic effect, stimulate lipogenesis and oxidation of fatty acids, gluconeogenesis and glycogenolysis, and increase the absorption of glucose by fat and muscle tissue. Thyroid hormones have a positive inotropic and chronotropic effect on the heart, increase the minute volume of blood circulation, expand skin arterioles, increase synthesis of bone tissue and ensure growth [17]. Because thyroid hormone affects growth, development, and many cellular functions, thyroid hormone deficiency has far-reaching effects on the body. Thyroid hormone deficiency can cause various symptoms such as cold intolerance, fatigue, constipation, bradycardia, low mood, and weight gain [2].

Hypothyroidism is a clinical syndrome resulting from a long-term, permanent lack of thyroid hormones in the body or a decrease in their biological effect at the tissue level. Hypothyroidism can have many causes. There are primary, secondary and tertiary hypothyroidism. In the primary form, the process that leads to the development of hypothyroidism is localized directly in the thyroid gland. If the decrease in the function of the thyroid gland occurs due to the lack or absence of the effect of thyrotropin hormone or thyrotropin-releasing hormone, then secondary or tertiary hypothyroidism occurs in the body. In addition, peripheral hypothyroidism, which is associated with resistance or low sensitivity of cell and tissue receptors to thyroid hormones, is also distinguished. With a lack of thyroid hormones, which occurs in various forms of hypothyroidism, serious changes develop in all organs and systems without exception. The main reason for their damage is a sharp decrease in the production of a number of cell enzymes, which leads to a decrease in metabolic processes and a significant decrease in the demand for oxygen, a slowdown in oxidation-reduction reactions and, as a result, a decrease in metabolic indicators. A universal symptom that manifests itself in severe hypothyroidism is mucinous swelling (myxedema), which is most often expressed in connective tissue structures. Disturbance of glycosaminoglycan metabolism - protein degradation products with increased hydrophilicity (derivatives of protein, glucuronic and

chondroitin acids) lead to accumulation in mucous membranes, skin and subcutaneous tissues, muscles [16].

Prenatal and postnatal thyroid hormones are important for the development and maturation of the mammalian brain. Serious anatomical and physiological abnormalities in brain functions are observed in hypothyroidism and hyperthyroidism of the thyroid gland [5,8]. Dysfunction of the mother's thyroid gland, in turn, can be due to various reasons, iodine deficiency is important. For many years, iodine deficiency was considered a problem limited to certain geographical areas of the planet. Scientists have found out that among the patients of this region, alarming consequences of cognitive functions are observed, and they have a low IQ level. Attention deficit and hyperactivity disorders have been observed in children born to mothers with hypothyroidism. For a long time, the main factor responsible for changes in the neurological development of the fetus was defined as maternal hypothyroidism (in the early stages of pregnancy, low free thyroxine (fT4) and an increase in the concentration of thyroid-stimulating hormone (TSH) in plasma. Thus, in a pregnant woman neurodevelopmental defect in the fetus were thought to be unlikely when the thyroid gland was found to have normal function. However, epidemiologic and experimental studies over the past two decades have shown that fetal neurodevelopment is not only hypothyroid when the mother is hypothyroid, but also „hypothroxinemic" in the early stages of pregnancy [5].

Materials and methods

Male rats with an average weight of 180-220 g were used for the experiment. In the first part of the experiment, the rats were divided into groups. Group 1 intact (n=6), group 2 hypothyroid group (n=6). All rats were fed a standard diet. Mercazolil drug was dissolved in 1 ml of water at a dose of 1.2 mg/100 g to induce a hypothyroidism model and was injected orally into the stomach through a special probe for 21 days. This drug has an antithyroid effect and blocks the peroxidase enzyme that ensures iodination of thyronine amino acid as triiodo- and tetraiodothyronine. As a result, there is a decrease in the synthesis of thyroid hormones [17]. After 21 days, in order to check the cognitive functions of healthy and hypothyroid rats, a special maze with a size of 45x90x10 cm was conducted. *Contur plus* glucometer was used to determine the amount of glucose in the blood.

Results and discussions

Preliminary morphophysiological studies during the experiment showed that hypothyroidism developed in white rats of the experimental groups as a result of the use of the thyrostatic mercazolil drug for 21 days. Physiological examination of experimental animals revealed clinical manifestations of hypothyroidism - graying of fur, loss of appetite, increased mass and decreased motor activity (Table 1).

Table 1. Clinical manifestations of hypothyroidism

Groups / Signs	Healthy	Hypothyroidism
Drowsiness	-	+
Swelling	-	+
Yellowing of the skin	-	+
Cold intolerance	-	+
Mass gain	-	+
Decreased appetite	-	+

The analysis of the movement activity of the rats showed that the rats in all the experimental groups moved more slowly than the control group during the observation period of their behavior in the maze (Table 2).

Table 2. The weight, movement activity and glucose level in the rats with hypothyroidism

№	Groups / Indicators	n	Healthy	Hypothyroidism	P value
1	**Weight (g)**	**6**	205,2±8,6	215,2±5,2	0,2
2	**Time to find your way through the maze (minut)**	**6**	3,2±0,56	5,3±0,63	0,05
3	**Glucose (mmol/l)**	**6**	5,1±0,41	6,3±0,6	0,1

A decrease in thyroid function has been found to have a detrimental effect on cognitive functions, regardless of age. The reason for this is that in hypothyroidism, the energy supply of the brain, that is, the consumption of glucose, decreases. As a result, there is a decrease in neurotransmission, processes necessary for memory and other higher brain functions. Low glucose absorption in the brain is usually accompanied by a decrease in mental and motor activity [1]. Thyroid

hormones regulate glucose homeostasis by interacting with the entire central nervous system and its surrounding target organs. Glucose metabolism has been extensively studied in individuals with thyroid dysfunction. Thyroid hormones affect many aspects of glucose metabolism in terms of insulin sensitivity, activity and metabolism, and glucose uptake and absorption. Conversely, in hypothyroid patients, insulin fails to stimulate glucose uptake by muscle and adipose tissue [3,11]. Several epidemiological studies have shown that untreated thyroid dysfunction may increase the risk of type 2 diabetes. Similarly, among adolescents with thyroid dysfunction, the risk for type 2 diabetes increases before the age of 30, or vice versa. A significantly increased risk of thyroid cancer has been observed in patients with diabetes [4].

Significant neurocognitive deficits in hypothyroidism, decreased memory, attention and perception, executive functions, retardation of intellectual development, disorientation in time and space, and other mental defects may occur as a result of decreased glucose absorption and increased blood glucose [6,10]. During the experiment, the concentration of glucose in the blood of rats in healthy and hypothyroid groups was determined using a Contur plus glucometer. According to it, it was found that the amount of glucose in the blood of hypothyroid rats was 1.2 times higher than that of healthy rats (P=0.1). As a result of testing the ability of experimental animals to find their way in a maze, it was found that the cognitive functions of hypothyroid rats were impaired. This condition may be the result of reduced absorption of glucose into the brain tissues as a result of decreased metabolism in hypothyroidism. Glucose is an important metabolic fuel for the brain. A sudden decrease in brain glucose leads to impairment of cognitive and reflex functions, loss of consciousness, seizures, permanent and irreversible brain damage, and may even lead to death if not corrected quickly [9].

The cognitive effects of glucose supplementation may vary among people. Some information about this contradicts each other. Some studies show that normal consumption of glucose normalizes the cognitive functions of the brain. According to some literature, the human body has the ability to produce enough glucose, and brain functions do not depend on the amount of glucose received from the external environment [14].

As a result of slowing down of metabolism in hypothyroidism, it leads to the accumulation of derivatives of macromolecules in the mucous membranes, skin and subcutaneous tissues, and the formation of swelling. As a result, an increase in mass is observed. During the

experiment, the mass of healthy and hypothyroid rats was compared, and it was found that the mass of hypothyroid rats increased by 1.04 times the mass of healthy rats. (P=0,2).

Conclusion

This study was carried out in order to determine the changes in the cognitive functions of the brain in thyroid dysfunction and its dependence on glucose. According to the obtained results, it was found that the time of finding the way in the maze of rats in hypothyroidism is slowed down and the concentration of glucose in the blood is increased. We can consider this condition as a disorder of brain function as a result of low absorption of glucose, which is the main nutrient of the brain. Currently, in the continuation of the research, it is planned to use various biologically active compounds isolated from plants in order to correct these parameters. Taking into account the antioxidant, anti-inflammatory, antithrombotic, antidiabetic effects of biologically active compounds, positive results are expected from future experiments.

References

1. *Begin M.E., Langlois M.F., Lorrain D., Cunnane S.C.* Thyroid function and cognition during aging. // *Curr Gerontol Geriatr Res* 2008:474868.

2. *Chiovato L., Magri F., Carlé A.* Hypothyroidism in context: 2019;36 *(Suppl 2):*47-58. DOI: 10.1007/s12325-019-01080-8, PMID: 31485975; PMCID: PMC6822815.

3. *Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V.* Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4930-4937.

4. *Roh E., Noh E., Hwang S.Y., Kim J.A., Song E., Park M., Choi K.M., Baik S.H., Cho G.J.* Increased Risk of Type 2 Diabetes in Patients with Thyroid Cancer After Thyroidectomy: A Nationwide Cohort Study. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022, Vol. 107, No. 3, e1047–e1056 https://doi.org/10.1210/clinem/dgab776.

5. *Velasco I., Bath S.C., Rayman M.P.* Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. // *Nutrients* 2018, *10*(3), 290; https://doi.org/10.3390/nu10030290.

6. *Sharma K., Kumar Behera J., Sood S., Rajput R., Praveen P.* Study of cognitive functions in newly diagnosed cases of subclinical and clinical hypothyroidism // *Journal of Natural Science Biology and Medicine* · March 2014 DOI: 10.4103/0976-9668.127290 · Source: PubMed.

7. *Lynn WR., Lynn J.A.* Hypothyroidism is easily over looked. Practioner. 22(4):224-231, 2007.

8. *Opazo M.C., González P.A., Flores B.D., Venegas L.F., Albornoz, E.A., Kalergis A.M. et al.* Gestational Hypothyroxinemia Imprints a Switch in the Capacity of Astrocytes and Microglial Cells of the Offspring to React in Inflammation. // *Mol. Neurobiol.* 2017.

9. *Harris R.* Appetite and food intake: central control 2nd edition. 2017.

10. *Roberts L.M., Pattison H., Roalfe A., Franklyn J., Wilson S., Hobbs F.D. et al.* Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? // *Ann Intern Med* 2006. 145:573-81.

11. *Rochon C, Tauveron I, Dejax C.* Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. // *Clin Sci (Lond).* 2003;104(1):7-15.).

12. *Schriks M., Roessig J.M., Murk A.J., Furlow J.D.* Thyroid hormone receptor isoform selectivity of thyroid hormone disrupting compounds quantified with an in vitro reporter gene assay. // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007. 23, 302–307.

13. *Skarulis M.C., Stack B.C.* Jr. Thyroid disease. // *Office on Women's Health* (OWH), USA, Washington DC: Department of Health and Human Services, 2015.

14. *Neukirchen T., Radach R., Vorstius Ch*. Cognitive glucose sensitivity-proposing a link between cognitive performance and reliance on external glucose uptake. // *Nutrition and Diabetes* (2022) 12:10.

15. *Wu Y., Koenig R.J.* Gene regulation by thyroid hormone. // *Trends Endocrinol. Metab.* 2000. 11, 207–211.

16. *Крюков Е.В., Стремоухов А.А., Потехин Н.П., Чернавский С.В., Борисов А.Г.* Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения: Учебное пособие. // ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2020. 57 с. ISBN 978-5-7249-3132-8.

17. *Козлов В.Н.* Интегральная оценка и коррекция тиреоидзависимых морфофункциональных нарушений у животных автореф. диссертация докт. биол. наук. М., 2008. 38 с.

CZU: 636.92:616-001.16:591.05
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.34

ECHILIBRUL FIZIOLOGIC AL ORGANISMULI ÎN FUNCȚIE DE INFLUENȚA STRESULUI TERMIC

Moroz Mihail, Balan Ion, Donica Gheorghe, Cociu Valeriu, Starciuc Nicolae, Mațencu Dmitrii, Voinițchi Eugen, Gurdiș Viorica, Ceban Elena
Universitatea Tehnică a Moldovei, Chișinău, Republica Moldova,
balanion@rambler.ru

Abstract. *Heat stress is a major challenge and is one of the main environmental stressors with substantial economic losses in the rabbit industry. Rabbits are more sensitive to heat stress, compared to other agricultural animals, because they have few sweat glands, and their body is covered with thick fur. Heat stress negatively influences the health of rabbits, their reproductive properties, growth and productivity, characteristics of rabbit products, antioxidant properties, immune response, histomorphology and intestinal microbiota. Currently, one of the real strategies for mitigating the unfavorable influences of heat stress can be the use of nutraceuticals with targeted properties in improving the development of the intestinal microbiota, enhancing antioxidant properties, stimulating the immune system, increasing the productivity and resistance of the rabbit's body to diseases, in the physiological maintenance of the chemical composition and biophysical characteristics of rabbit products. This article summarizes the recent information on the negative impact of increased temperatures on rabbits and the advantages of heat stress mitigation strategies.*

Key words. *Rabbit, heat stress, physiological dysfunctions, stress alleviation.*

Introducere

Temperaturile ridicate ale mediului au un impact negativ asupra sănătății și productivității animalelor și produc stresul termic ca unul dintre cei mai importanți factori de stres de mediu cu fluctuații de scăderi ale creșteri. În primul rând, încălzirea globală reprezintă o amenințare majoră pentru sustenabilitatea și rentabilitatea industriei zootehnice [27], ceea ce duce la stresul termic, care influențează alimentația, creșterea, reproducerea, imunitatea, productivitatea și disfuncțiile fiziologice [14, 28]. Stresul termic reprezintă o stare a organismului, în care iepurii nu sunt capabili să mențină un echilibru între producția și emisia de căldură. Iepurii sunt mai sensibili la stresul termic decât majoritatea speciilor de

animale de fermă, deoarece au mai puține glande sudoripare, iar corpul lor este acoperit cu o blană groasă [26, 27], care scade procesele de degajare fiziologică a căldurii și influențează intensitatea metabolică [28]. Prin urmare, stresul termic duce la pierderi economice, prin creșterea temperaturii corpului, dereglarea stării fiziologice normale, disfuncții de creștere, reproducere, antioxidante, imune și a stării de sănătate [7, 13, 28], inclusiv produce efecte negative asupra histomorfologiei mucoasei intestinale și microbiotei la iepuri [10]. Atenuarea efectelor adverse ale stresului termic asupra iepurilor este posibilă cu ajutorul sistemelor de răcire, ventilație și strategii de management și implementare a tehnologiilor performante în infrastructura clădirii, care, totodată, poate fi o provocare în condiții extreme și prin încorporarea unor aditivi naturali (proteine, vitamine, minerale, acizi organici, carotenoide, flavonoide, polifenoli, antioxidanți etc.), în condiții de mediu specifice și alimentația iepurilor [10, 12, 29]. Astfel, manipularea alimentară prin nutraceutice, care depășesc beneficiile lor nutriționale și includ vitamine, minerale, antioxidanți, acizi organici, probiotice, prebiotice, enzime, plante medicinale etc. [9] pentru ameliorarea influențelor nefavorabile ale factorilor termici este o abordare suplimentară, care oferă beneficii pentru sănătate [14, 4].

Datorită impactului potențial al aditivilor asupra menținerii stării fiziologice normale, consolidării sistemului imunitar și prevenirii îmbolnăvirilor are loc creșterea proprietăților de reproducere și sporesc caracteristicile produselor obținute de carne și blană. Avantajul lor constă în faptul, că carnea de iepure se caracterizează prin conținut scăzut de grăsimi și colesterol, este bogată în proteine, acizi grași, acizi organici polinesaturați, minerale, enzime și vitamine și ușor se digerează de către om [8].

Mai mult, există un interes deosebit pentru carnea de iepure fără antibiotice, obținută prin alternativele naturale ale antibioticilor, care ar putea fi utilizate la obținerea producției de iepuri în cunicultura industrială. În prezent, unele suplimente alimentare sunt deja implementate pentru menținerea stării fiziologice normale, pentru a spori răspunsul imunologic și pentru ameliorarea productivității iepurilor în circumstanțele condițiilor termoneutre și ale stresului termic [4, 8]. În acest context se menționează, că unele nutraceutice ar putea înlocui agenții de creștere ai antibioticelor în exploatarea iepurilor, deoarece contribuie la evoluția unui mediu intestinal sănătos [1, 11], iar alții sunt utilizați în alimentația iepurilor în calitate de antioxidanți, stimulatori

fiziologici, aromatizanți, coloranți și digestivi, precum și pentru profilaxia și tratamentul diverselor stări patologice [30]. Antioxidanții naturali, la rândul lor, sunt esențiali în protecția animalului contra daunelor cauzate de radicalii liberi cu influență asupra sistemului digestiv, foarte complicat și distinctiv, al iepurilor înțărcați, fiind extrem de vulnerabili la infecțiile enterice datorită prevenției utilizării antibioticelor ca stimulatori de creștere [34]. Sau, de exemplu, poliaminele dietetice contribuie la vindeca rănilor în procesul de creștere, maturare și regenerare a mucoasei intestinale [10, 22].

În cunicultura industrială rasele ameliorate de iepuri au rate metabolice și performanțe de producție mai ridicate, făcându-i sensibili la temperatura ridicată a mediului și la modificările compoziției rației alimentare. Cu acești factori de stres iepurii se luptă prin întindere pentru a pierde căldură prin radiație și convecție și își ridică temperatura urechii, întind pavilioanele urechii departe de corp pentru a mări suprafața de degajare [9, 10].

Stresul termic rezultă din interacțiunea diferiților factori, temperatura ridicată, umiditatea, căldura radiantă și viteza aerului. Temperatura normală a corpului la iepure variază de la 38,5 la 39,5 °C, iar diferența individuală variază de la 0,5 la 1,2 °C. Intervalul optim de temperatură al iepurilor este de 15-25 °C, iar umiditatea optimă este de 55-65%, stresul termic apare când temperatura ambiantă este mai mare de 30 °C, iar când temperatura este mai mare de 35 °C, iepurii nu pot regla temperatura corpului, ceea ce duce la deficiență termică [20, 22]. După cum este cunoscut, stresul termic are multiple efecte nefavorabile asupra sănătății iepurilor și a performanței producției, s-a sugerat că stresul termic cauzează o reducere cu 20-25% a creșterii zilnice în greutate, scăderea cu 8-15% a raportului de conversie a furajului și o creștere cu 9-12% a ratei mortalității; iar performanța reproductivă scade cu 6-10%, precum și influențează negativ calitatea cărnii și caracteristicile carcasei [32]. Așa dar, stresul termic provoacă o mare provocare pentru industria cunicolă, iar intervenția termică și nutrițională s-a dovedit a fi o abordare eficientă de atenuare [32]. Prin urmare, obiectivul acestui articol este de a oferi informații actuale referitor la efectul stresului termic asupra fiziologiei organismului de iepure și asupra potențialelor strategii de atenuare ale acestuia.

Stresul termic și procesele fiziologice de creștere

Temperatura ambientală ridicată joacă un rol major în declanșarea stresului termic [7, 19], care are multiple efecte nefavorabile asupra sănătății și viabilității iepurilor în creștere, performanței producției și reproducției, sporului diurn al greutății corporale, raportului de conversie a furajului și asupra calității produselor posabatoriale [30, 32].

În condițiile stresului termic, iepurii prin mecanismele fiziologice încearcă să disperseze căldura suplimentară, generată în interiorul corpului, prin reducerea aportului de furaje și această scădere prin alimentație se realizează în jur de 30% [26, 33]. De asemenea, în condiții de stres termic, procesele fiziologice ale iepurilor în creștere direcționează preponderent energia spre dispersarea căldurii, dar nu spre creșterea și construirea masei musculare și a țesuturilor [33]. Stresul termic suprimă centrul poftei-saturației al hipotalamusului și crește secreția de leptină cu prevenirea supraalimentării [5, 7, 30].

În același timp, creșterea temperaturii reduce digestia și absorbția nutrienților și concomitent cu reducerea aportului de furaje, se reduce și aportul de nutrienți esențiali cu influențe asupra ratei de creștere și greutății corporale a iepurilor, a caracteristicilor produselor posabatoriale, a stării antioxidative și răspunsului imun al iepurilor [26, 31]. Mai mult, expunerea la stresul termic suprimă aportul de furaje, raportul de conversie a hranei și viabilitatea, reduce conținutului seric al factor de creștere și sporește concentrația serică de corticosteron și mortalitatea iepurilor. Este cunoscut și faptul, că stresul termic afectează și activitatea tiroidiană sub formă de reducere a concentrațiilor serice de triiodotironină și tiroxină, ceea ce provoacă reducerea sintezei proteinelor și creșterea distrugerii proteinelor cu suprimarea ratei de creștere a iepurilor [22]. Astfel, stresul termic produce o mare provocare pentru cunicultura industrială, iar potențialele strategii de atenuare prin intervenția nutrițională pot servi ca o abordare eficientă.

Proprietățile reproductive la stresului termic

Reproducerea animalelor este o proprietate importantă în creșterea și exploatarea iepurilor și influențează beneficiile economice ale cuniculturii. Performanța de reproducere ridicată a iepurilor reprezintă un interval scurt între generațiile de descendenți, care furnizează proteina superioară de origine animală cu cheltuieli mici de capital în timp redus [24].

Stresul termic afectează negativ performanța reproductivă a iepurilor atât a femelelor, cât și a masculilor la diverse nivele ale sistemului reproductiv, inclusiv cu reflexie asupra caracteristicilor descendenților [6]. Expunerea îndelungată la stresul termic provoacă stresul oxidativ cu disfuncții în sistemul endocrin al femelelor și masculilor și în funcțiile fiziologice ovariene și testiculare, precum și crește mortalitatea urmașilor și dereglează procesele de creștere a puilor de iepure în perioada postnatală. Temperaturile ridicate suprimă foliculogeneza, maturarea și ovulația ovariană și scad semnificativ volumul și calitatea materialului seminal.

Prin mecanisme fiziologice în graviditate, pentru dispersarea căldurii, fluxul de sânge tinde concentrat către piele, iar sângele din circuitul uterin și al cordonului ombilical este mult redus în timpul stresului termic, ceea ce provoacă aprovizionarea insuficientă cu sânge a fătului și a sacului embrionar. Prin urmare, embrionul devine mai mic, se reduce creșterea fătului și sporește rata mortalității intrauterine și postnatale sub acțiunea stresului termic [25]. Mai mult, temperaturile excesive provocă salivație, simptome neurologice și chiar avortul la femelele, inclusiv și disfuncții semnificative ale lactației, cu consecințe asupra creșterii în greutate a puilor în perioada postnatală [25].

Iepurii masculi sunt mai suprasensibili la stresul termic decât alți masculi ai animalelor de fermă, care dereglează activitatea metabolică a sistemului reproducător [3, 6]. Expunerea masculilor la stresul termic reduce viabilitatea spermatozoizilor, fertilitatea și libidoul [3, 6]. Infertilitatea temporară a masculilor durează până la 70 de zile în timpul stresului termic în perioada caldă a anului, ceea ce reprezintă unul dintre motivele dificultăților de reproducere a masculilor în perioada de toamnă [18].

Stresul termic, concomitent, provoacă stresul oxidativ și acumularea radicalilor liberi în testicule, ceea ce duce la deteriorarea sistemului antioxidant [18]. Sub acțiunea stresului termic scade calitatea materialului seminal, ceea ce duce la o serie de reacții fiziologice și biochimice în testicul, care modifică micromediul intern al testiculului, generează specii reactive de oxigen, anomalii mitocondriale și ale reticulului endoplasmatic neted, modificări ale citoscheletului și axonemului cu reducerea activității celulelor [6, 35]. Integritatea ADN-ului este deteriorată, ceea ce induce modificări ale conformației cromatinei celulare, metilării ADN-ului și histomorfologice în tubii

seminiferi și epiteliul seminifer, influențând astfel, sistemul de spermatogeneză și performanța reproductivă [35].

Caracteristicile carcasei la stresul termic

Stresul termic influențează caracteristicile produselor postabatoriale, care sunt criterii foarte importante pentru consumator. La excesul de căldură în interiorul organismului, iepurii manifestă modificări comportamentale și fiziologice specifice pentru degajarea căldurii, care se reflectă asupra caracteristicilor calitative ale produselor obținute din iepuri [21].

Temperatura ridicată reduce greutatea sacrificării, greutatea carcasei și greutatea relativă a viscerului toracic, ficatului și rinichilor, diminuând frăgezimea, suculența și intensitatea culorii cărnii, precum și randamentul carcasei, inclusiv picioarele anterioare și posterioare, ficatului, rinichilor, grăsimii peritoneale și interscapulare. Stresarea cronică de căldură scade dramatic și indicele hepatic al organismului iepurelui.

Totodată, temperaturile înalte reduc sever aportul de hrană la iepuri, datorită efectului termic asupra centrului responsabil de alimentație al talamusului inferior și creșterii căldurii, inclusiv și prin influența sistemului nervos simpatic, referitor la reducerea funcției gastrointestinale și, respectiv, la scădea aportului de alimente în timpul stresului termic [5]. Reducerea consumului de hrană are ca rezultat un aport mai scăzut de nutrienți, urmat de scăderea greutății și ratei de creștere a iepurilor. De asemenea, stresul termic dereglează menținerea echilibrului termic la iepuri, declanșând modificarea ajustării fiziologice și a profilului biochimic cu consecințe asupra performanței productivității și caracteristicilor calitative ale carcasei [16]. În plus, la iepurii stresați de căldură se produce scăderea proprietăților endocrine și antioxidante, cu influențe asupra funcției imune, a funcțiilor de depozitare a grăsimilor și proteinelor, a ratei de creștere și reproducere, a creșterii mortalității și scăderii potențialului productiv al iepurilor [16]. Prin urmare, pentru minimizarea impactului negativ al stresului termic asupra productivității în cunicultură sunt necesare măsuri de atenuare.

Influența factorului termic asupra microbiotei intestinale

Microbiota intestinală menține funcțiile vitale ale activității fiziologice și sănătății intestinale și asigură digestia nutrienților, răspunsul imun și productivitatea iepurilor [9]. Sub influența factorilor stresanți de

căldură apar tulburări digestive, preponderent, frecvența căror depinde de dezechilibrul și instabilitatea microbiotei intestinale și incapacitatea răspunsului imun nespecific și specific de a combate în mod eficient agenții patogeni [7, 9, 22]. La iepurii stresați de căldură este posibilă modificarea și reducerea echilibrului florei intestinale din benefică în patologică, cu dezvoltarea proceselor inflamatoare și a bolilor cunicule [2, 20]. Mai mult, stresul termic provoacă leziuni structurale ale epiteliului mucoasei și deteriorează funcția de barieră intestinală, sporind permeabilitatea intestinală pentru substanțele toxice și agenții patogeni cu efecte de sensibilitate la stresul oxidativ și inflamație.

Activitatea antioxidantă în funcție de stresul termic

În condiții termoneutre, echilibrul dintre generarea și eliminarea radicalilor liberi este menținut de către sistemul antioxidant prin captarea speciilor reactive de oxigen, care sunt neutralizate de sistemul enzimatic de apărare antioxidantă al iepurilor predispuși la stresul oxidativ [16]. Adică, în condiții de stres oxidativ, echilibrul redox este perturbat și, în consecință, generarea de specii reactive de oxigen este crescută și declanșează stresul oxidativ la iepuri [11, 16]. Expunerea la stresul oxidativ în lipsa factorului nuclear, care reprezintă un factor cheie în răspunsul la stresul oxidativ celular și este un regulator central al antioxidanților celulari, se reduce activitatea enzimelor antioxidante și crește concentrația markerilor oxidativi serici [14]. Mai mult, s-a constatat, că concentrația plasmatică a enzimelor antioxidante (GSH-Px, SOD și CAT) a fost redusă semnificativ, în timp ce nivelul plasmatic de dialdehidă malonică a fost crescut la iepurii stresați de căldură [16, 18, 31]. Aceste enzime antioxidante pot elimina substanțe cu activitate oxidativă puternică, precum ionul de oxigen și peroxidul de hidrogen, concomitent cu efectul sinergic în organism de a menține funcția fiziologică și de prevenire a deteriorărilor celulare [7, 17].

În același timp, în condițiile stresului termic se reduce concentrația plasmatică a capacității totale antioxidante și scade concentrația de SOD, GSH și CAT și creste concentrația de MDA în plasma sangvină și țesuturile musculare ale iepurilor [16, 18].

Mai mult, stresul termic dăunează metabolismului prin reducerea valorii piridoxalului, făcând iepurii susceptibili la stresul inflamator și oxidativ [1, 22], inclusiv și în mucoasa intestinală. Stresul termic are efect nefavorabil și asupra stării antioxidante hepatice și renale [23]. Stresul oxidativ la iepuri este asociat cu reducerea performanțelor

productive, tulburări de sănătate și disfuncții fiziologice [2]. Prin urmare, reducerea stresului oxidativ este un mijloc important pentru atenuarea stresului termic la iepuri.

Strategii de atenuare a stresului termic

Strategia de alimentație a iepurilor trebuie combinată cu starea fiziologică a organismului pentru a ajusta timpul și cantitatea de hrănire cu diverse furaje, inclusiv cele verzi și suculente, care pot atenua stresul termic. Actualmente sunt folosite mai multe strategii pentru a atenua efectele dăunătoare ale creșterii temperaturilor, inclusiv prin intermediul compușilor nutriționali.

De asemenea, stresul termic poate fi atenuat prin aprovizionare corespunzătoare cu apă potabilă la temperatură scăzută și adăugarea unei cantități adecvate de sare, care poate compensa consumul de electroliți *in vivo* și poate reduce stresul termic [12, 24]. În aceste condiții se echilibrează corespunzător ritmul respirator, greutatea corporală, aportul de hrană și rata de conversie a hranei [3, 18].

Dintre compușii nutriționali, aditivii pentru alimentația nutraceutică, inclusiv vitaminele, mineralele, antioxidanții, probioticele, prebioticele, sibioticele, enzimele, acizii organici, acizii grași, plantele medicinale etc., beneficiază de o preocupare majoră în industria cuniculă, deoarece abordările disponibile pentru a atenua impactul nefavorabil al stresului termic prin menținerea stării fiziologice și situației biologice, în ansamblu, stimularea răspunsului imun și prevenirea bolilor au ca urmare un rol deosebit în menținerea bunăstării și creșterea productivității iepurilor.

Concluzii

Stresul termic reprezintă o provocare severă pentru industria cuniculă și una dintre principalele probleme, care afectează productivitatea iepurilor. Stresul termic la iepuri are un impact negativ asupra performanței de creștere, a calității cărnii, a performanței de reproducere, a proprietăților antioxidante, a răspunsului imun, a histomorfologiei și microbiotei intestinale. În prezent, una dintre strategiile viabile de atenuare a influențelor nefavorabile ale stresului termic poate fi utilizarea nutraceuticelor cu proprietăți direcționate în ameliorarea dezvoltării intestinale, stabilirea echilibrului microbian intestinal sănătos și îmbunătățirea microstructurii intestinale și stimularea sistemul imun, creșterea productivității și rezistenței organismului la boli,

menținerea fiziologică a compoziției chimice și caracteristicilor biofizice ale produselor cunicule.

În contextul celor expuse, cercetătorii trebuie să studieze în continuare modificările fiziologice în organismul iepurilor, cauzate de stres termic și să determine o abordare holistică pentru a atenua efectul dăunător al stresului termic asupra ramurii cunicule, în ansamblu. În viitor ar fi binevenite studii privind elaborarea și combinarea mai multor abordări ale strategiilor de atenuare ale stresului termic, inclusiv pentru ameliorarea influenței stresului termic, evaluarea eficienței și beneficiului economic în industria cuniculă.

Bibliografie

1. *Abd El-Aziz AH et al.* Fructooligosaccharide Supplementation Boosts Growth Performance, Antioxidant Status, and Cecal Microbiota Differently in Two Rabbit Breeds. Animals. 2022, 12, 1528.

2. *Abdel-Khalek AM.* Supplemental antioxidants in rabbit nutrition: a review. Livest Sci. 2013, 158, 95-105.

3. *Abdelnour SA et al.* Supplementation with Proline Improves Haemato-Biochemical and Reproductive Indicators in Male Rabbits Affected by Environmental Heat-Stress. Animals. 2021, 11, 373.

4. *Abdelsalam M et al.* Effect of Silver Nanoparticles Administration on Productive Performance, Blood Parameters, Antioxidative Status, and Silver Residues in Growing Rabbits under Hot Climate. Animals. 2019, 9, 845.

5. *Bakr MH et al.* Lactating performance, water and feed consumption of rabbit does reared under a Mediterranean summer circadian cycle of temperature v. comfort temperature conditions. Animal. 2015, 9, 1203-1209.

6. *Balan I. et al.* Influence of polyphenolic compounds of green walnut extract on spermogram indices of breeding rabbits. Scientific Papers. Series D. Animal Science. 2022, LXV, 2, 191-196.

7. *Ciochină V.* Dezvoltarea fiziologiei și sanocreatolgiei. Rezultate și perspective. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții.*, 2006, 1, 12-18.

8. *Dalle Zotte A et al.* Animal Fat and Vitamin E in Rabbit Diets: Total Tract Apparent Digestibility, Growth Performance, Carcass and Meat Quality Traits. Czech J. Anim. Sci. 2020, 65, 380-388.

9. *Ebeid TA et al.* In Ovo Feeding of Nutraceuticals and its Role in Adjusting the Gastrointestinal Tract, Antioxidative Properties, Immunological Response, and Performance in Poultry: An Upd. Rev. Cz. J. Anim. Sci. 2023, 68, 1-16.

10. *El-Badawi AY et al.* Impact of Dietary Moringa oleifera Leaves on Intestinal Pathogenic Load and Histological Structure of Growing Rabbits Raised under Heat-Stress Conditions. Anim. Prod. Sci. 2018, 58, 1901-1907.

11. *El-Deep MH et al.* Aspergillus awamori Positively Impacts the Growth Performance, Nutrient Digestibility, Antioxidative Activity and Immune Responses of Growing Rabbits. Vet. Med. Sci. 2021, 7, 226-235.

12. *El-Ratel IT et al.* Relief of the negative effects of heat stress on semen quality, reproductive efficiency and oxidative capacity of rabbit bucks using different natural antioxidants. Anim Biosci. 2021, 34, 844-854.

13. *Farghly MFA et al.* Lighting programs as an appliance to improve growing New Zealand white rabbit's performance. Inter J Biometeorol. 2020, 64, 1295-1303.

14. *Furdui F.I.* Mecanismele fiziologice ale stresului și adaptarea în funcție de intensitatea factorilor stresorici. Chișinău: Știința, 1986, 240.

15. *Jie Z et al.* The effect of heat stress on the reproductive performance of rabbits and the research progress of related heat shock proteins. Rabbit Rais China. 2020, 235, 19-22.

16. *Jimoh OA et al.* Soursop juice enhanced seminal antioxidant defence and semen quality of rabbit bucks in extremely dry climatic condition of Southwestern Nigeria. J Therm Biol. 2021, 8:103034.

17. *Kensler TW et al.* Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2- ARE pathway. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 2007, 47, 89-116.

18. *Kuang LD et al.* Effects of heat stress on reproductive performance, serum biochemical indexes and reproductive hormones in female rabbit of Qixing. Southwest China J Agric Sci. 2021, 34, 1323-1329.

19. *Lara LJ, Rostagno MH.* Impact of heat stress on poultry production. Animals. 2013, 3, 356-369.

20. *Li F et al.* Copper Modulates Mitochondrial Oxidative Phosphorylation to Enhance Dermal Papilla Cells Proliferation in Rex Rabbits. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 6209.

21. *Liang ZL et al.* Impacts of Heat Stress on Rabbit Immune Function, Endocrine, Blood Biochemical Changes, Antioxidant Capacity and Production Performance, and the Potential Mitigation Strategies of Nutritional Intervention. Front. Vet. Sci. 2022, 9, 906084.

22. *Liu H et al.* Effects of Heat Stress on Growth Performance, Carcass Traits, Serum Metabolism, and Intestinal Microflora of Meat Rabbits. Front. Microbiol. 2022, 13, 998095.

23. *Madkour M et al.* Hepatic Acute-Phase Response, Antioxidant Biomarkers and DNA Fragmentation of Two Rabbit Breeds Subjected to Acute Heat Stress. Ital. J. Anim. Sci. 2020, 19, 1558-1566.

24. Marai IFM et al. Rabbits productive, reproductive and physiological traits as affected by drinking saline water: a review. International Conference of Rabbit Production in Hot Climates Faculty of Agriculture. 2010, 177-189.

25. *Marco-Jiménez F et al.* Effect of gestational and lactational exposure to heat stress on performance in rabbits. World Rabbit Sci. 2017, 25, 17-25.

26. *Matics Z et al.* Effect of Ambient Temperature on the Productive and Carcass Traits of Growing Rabbits Divergently Selected for Body Fat Content. Animal. 2021, 15, 100096.

27. *Maya-Soriano MJ et al.* Daily exposure to summer temperatures affects the motile subpopulation structure of epididymal sperm cells but not male fertility in an in vivo rabbit model. Theriogenology. 2015, 84, 384-389.

28. *Oladimeji AM et al.* Environmental heat stress in rabbits: implications and ameliorations. Int J Biometeorol. 2022, 66, 1-11.

29. *Olatunji AK et al.* Effect of varying levels of moringa olifera leaf meal on performance and blood profile of weaner rabbits. Int J Sci Res. 2016, 5, 803-806.

30. *Ragab MA et al.* The Benefits of Maca (Lepidium meyenii) Extract Administration for Male Rabbits Affected by Environmental Heat Stress. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 2023, 107, 286-297.

31. *Saghir SAM et al.* Effects of Alginates on the Growth, Haematological, Immunity, Antioxidant and Pro-inflammatory Responses of Rabbits under High Temperature. Res. Vet. Sci. 2023, 155, 36-43.

32. *Song Z et al.* The effect of heat stress on rabbits and its nutrition regulation. Feed Res. 2006, 07, 19-22.

33. *Szendro Z et al.* Effect of Ambient Temperature and Restricted Feeding on the Production of Rabbit Does and Their Kits. Acta Agraria. Kaposvariensis. 2018, 22, 1-17.

34. *Tumová E et al.* Comparative Study on the Effect of Quantitative Feed Restriction in Males and Females of Broiler Chickens, Rabbits and Nutrias. I. Performance and Carcass Composition. Czech J. Anim. Sci. 2022, 67, 47-54.

35. *Zheng J et al.* Research Progress on the Effect of Heat Stress on the Semen Quality of Male Rabbits and its Mechanism. Chin. Rabbit Rais. 2018, 6, 24-28.

CZU: 636.2: 591.133.2:631.811
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.35

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ, ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ПРОДУКТИВНОСТЬ МОЛОДНЯКА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В РАЦИОН РАЗНЫХ ФОРМ ХРОМА

Радчиков Василий[1], Кот Александр[1], Бесараб Геннадий[1], Джумкова Марина[1], Серяков Иван[2], Петров Владимир[2]
[1]РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству», г. Жодино, Республика Беларусь, e-mail: labkrs@mail.ru
[2]УО «Белорусская государственная сельскохозяйственная академия», г. Горки, Республика Беларусь, e-mail: baa@by

Abstract. *The* aim *of the* work is *to* study *the* effect *of* feeding organic chromium on *the* physiological state, metabolism and productivity *of* young cattle. Studies *have* found that *the* use *of* organic chromium in feed *as part of* compound feed has *a* positive effect on *the* physiological state *of* young cattle, leads to *an* increase *in the* content *of* volatile fatty acids in *the* scar fluid by 1.8-6.0%, *a* decrease *in* acidity by 0.9- 4.1% and ammonia by 3.9–8.0%, *an* increase *in the* number *of red blood* cells *in* the blood by 2.8-6.7%, hemoglobin by 3.3-6.4, urea by 1.4-4.3, calcium by 2.6-4.8 and phosphorus *by* 6.9-8.8%. glucose – by 5.4%, which provides *an* increase *in the average* daily increase *in* live weight *of* animals by 2.7-5.4%, while reducing *the* cost *of* obtaining feed by 2.2-3.9%. *The* use *of* organic chromium is *an* effective way *to* increase *the* productivity *of* young cattle.

Key words. *steers, chromium, haematological parameters, rumen digestion*

Введение

Одной из важных задач кормления сельскохозяйственных животных является обеспечение оптимальных условий, способствующих максимальному проявлению их возрастных способностей к интенсивному росту [3, 7].

Большое влияние на рост, развитие, здоровье и продуктивность сельскохозяйственных животных оказывает полноценное кормление. Главная задача в ведении интенсивного

животноводства – оптимальное использование питательных веществ кормов [2, 8].

Чтобы правильно и наиболее точно сбалансировать рационы сельскохозяйственных животных необходимо наличие разнообразных ингредиентов, в том числе и ценных и дорогостоящих импортных [5].

На полноценность питания сельскохозяйственных животных, наряду с удовлетворением их потребности в основных питательных веществах, существенное влияние оказывает обеспеченность их минеральными веществами и витаминами [9, 12]. В связи с расширением и детализацией представлений о потребностях животных и о физиологической роли биогенных минеральных элементов эти вопросы приобрели огромное значение при организации их питания [10, 11].

С ростом продуктивности в организме животных происходит интенсификация обменных процессов, на которые большое влияние оказывают микроэлементы, так как являются активными их участниками. В результате более эффективного использования питательных веществ рациона производство продукции животноводства на тех же кормах значительно увеличивается [1, 6].

Наиболее часто используемым средством для профилактики и лечения гипомикроэлементозов являются микроэлементы в виде неорганических солей, которые, однако, оказались недостаточно эффективными. Это связано с малой их биологической доступностью и низким усвоением.

В последние годы все больше внимания уделяется использованию органических соединений микроэлементов в рационах крупного рогатого скота. Органические соединения микроэлементов образуют легкоусвояемые формы необходимые для здоровья и продуктивности животных [4].

Цель работы – изучить влияние скармливания органического хрома на физиологическое состояние, обмен веществ и продуктивность молодняка крупного рогатого скота.

Материалы и методы

Исследования проведены в физиологическом корпусе РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству» на 4-х группах молодняка крупного рогатого скота в возрасте 9 месяцев, в течение 30 дней (таблица 1).

Таблица 1. Схема исследований

Группа	Количество животных, голов	Продолжительность опыта, дней	Условия кормления
I контрольная	3	30	ОР (травяные корма + комбикорм)
II опытная	3	30	ОР + Биопромис Хром пиколинат (150 мг на 1 кг комбикорма)
III опытная	3	30	ОР + Биопромис Хром пиколинат (225 мг на 1 кг комбикорма)
IV опытная	3	30	ОР + Биопромис Хром пиколинат (300 мг на 1 кг комбикорма)

Различия в кормлении заключались в том, что в рацион бычков II, III и IV опытных групп включали 150, 225 и 300 мг на 1 кг комбикорма Биопромис Хром пиколината.

В процессе исследований изучены: потребление кормов, показатели рубцового пищеварения, гематологические показатели и продуктивность животных.

В физиологических опытах количественные и качественные параметры процессов рубцового метаболизма определяли методом *in vivo*. Интенсивность процессов рубцового пищеварения у бычков изучена путем отбора проб жидкой части содержимого рубца через фистулу спустя 2-2,5 часа после утреннего кормления и отфильтрованного через четыре слоя марли.

Кровь для анализа, взятую в утренние часы через 3-3,5 часа после кормления, стабилизировали трилоном-Б (2,0-2,5 ед./мл) и исследовали в лаборатории биохимических анализов РУП «НПЦ НАН Беларуси по животноводству». Биохимические показатели крови определяли с помощью биохимического анализатора «Accent 200», гематологические показатели – на анализаторе «URIT-3000Vet Plus».

Статистическая обработка результатов исследований проведена с учетом критерия достоверности по Стьюденту.

При оценке значений критерия достоверности исходили в зависимости от объема анализируемого материала.

Результаты и обсуждение

Животные опытных групп получали рацион, состоящий из силоса кукурузного, сенажа разнотравного и комбикорма, причем силос и сенаж были предоставлены в виде кормосмеси в соотношении 1:1. Кормосмесь животные получали вволю, а комбикорм задавался нормировано.

В структуре рациона на долю концентрированных кормов, приходилось 40% по питательности, травяных – 60%. Концентрированные корма животные съедали полностью. Потребление смеси силоса и сенажа в обеих группах находилось на одном уровне. В среднем в сутки подопытный молодняк получал 8 кг/голову сухого вещества рациона. Содержание обменной энергии в сухом веществе рациона опытных групп составило 9,7 МДж/кг, сырого протеина – 10%, клетчатки – 16,3%. Как показали исследования, рубцовое пищеварения у животных опытных групп отличалось незначительно (таблица 2).

Таблица 2. Параметры рубцового пищеварения

Показатель	Группа			
	I	II	III	IV
pH	6,4±0,11	6,24±0,180	6,35±0,140	6,27±0,16
ЛЖК, ммоль/100 мл	11,1±0,66	11,3±0,450	11,37±0,320	11,77±0,52
Аммиак, мг/100 мл	21,53±1,28	20,6±1,01	19,8±0,3790	20,7±0,06
Азот общий, мг/100 мл	133,7±6,36	134,7±1,45	132±5,03	137,33±5,46

В рубце животных опытных групп отмечено снижение уровня pH на 0,8-2,5%, аммиака – на 3,9-8,0% и увеличение ЛЖК на 1,8-6,0%. Однако, несмотря на некоторые изменения в протекании процессов пищеварения в рубце животных, все показатели находились в пределах физиологических норм. Согласно полученным данным, показатели крови не выходили за пределы физиологических норм, что указывает на нормальное течение обменных процессов у животных всех групп (таблица 3).

В крови животных опытных групп отмечено увеличение количества эритроцитов на 2,8-6,7%, гемоглобина – на 3,3-6,4, мочевины – на 1,4-4,3, кальция – на 2,6-4,8 и фосфора 6,9-8,8% и снижение глюкозы на 3,6-7,2%. Кроме того, у животных третьей и четвертой опытных групп увеличился уровень общего белка на 4,1-5,2%. Однако отмеченные различия были недостоверными.

Таблица 3. Гематологические показатели

Показатель	Группа			
	I	II	III	IV
Эритроциты, 10^{12}/л	6,11±0,17	6,28±0,16	6,52±0,15	6,43±0,23
Гемоглобин, г/л	110±3,79	113,67±2,96	116,33±2,96	117±5,51
Общий белок, г/л	73,73±2,32	72,97±1,60	77,6±1,650	76,77±2,42
Глюкоза, мМоль/л	2,77±0,09	2,67±0,170	2,63±0,120	2,57±0,18
Мочевина, мМоль/л	3,63±0,19	3,68±0,08	3,787±0,11	3,713±0,17
Кальций общий, мМоль/л	2,73±0,035	2,82±0,0830	2,8±0,073	2,86±0,055
Фосфор неорганический, мМоль/л	1,6±0,04	1,71±0,060	1,72±0,055	1,74±0,061

Изучение динамики роста животных показало, что с увеличением количества вводимого в состав комбикорма органического хрома повышалась энергия роста бычков (таблица 4).

Таблица 4. Динамика живой массы и эффективность использования кормов подопытным молодняком

Показатель	Группа			
	I	II	III	IV
Живая масса, кг:				
в начале опыта	281,7±6,1	279,3±4,4	283±5,8	282±6,2
в конце опыта	306,3±6,1	304,7±4,9	308,7±5,8	308±5,8
Валовой прирост, кг	24,7±0,7	25,3±0,9	25,7±0,9	26±0,6
Среднесуточный прирост, г	822±22,3	844±29,4	856±29,4	867±19,3
% к контролю	100	102,7	104,1	105,4
Затраты кормов на 1 кг прироста, корм. ед.	8,6	8,41	8,32	8,26
% к контролю		97,8	96,7	96,1

Так, среднесуточный прирост живой массы в опытных группах повысился на 2,7-5,4% и составили 844-867 г. Более высокие среднесуточные приросты отмечены в III и IV опытных группах. Увеличение продуктивности подопытных животных способствовало повышению эффективности использования корма. Так, затраты кормов в опытных группах снизились на 2,2-3,9 % и составили 8,26-8,41 корм. ед., в то время как в контрольной группе этот показатель был равен 8,6 корм. ед.

Выводы

Исследованиями установлено, что использование в кормлении комбикорма с включением органического хрома оказывает положительное влияние на физиологическое состояние молодняка крупного рогатого скота, приводит к повышению содержания летучих жирных кислот в рубцовой жидкости на 1,8-6,0%, снижению кислотности на 0,9- 4,1% и аммиака – на 3,9-8,0%, увеличению количества эритроцитов в крови на 2,8-6,7%, гемоглобина – на 3,3-6,4, мочевины – на 1,4-4,3, кальция – на 2,6-4,8 и фосфора 6,9-8,8%, что обеспечивает повышение среднесуточного прироста живой массы животных на 2,7-5,4%, при снижении затрат корма на его получение на 2,2-3,9%.

На основании полученных результатов можно отметить, что использование органического хрома является эффективным способом повышения продуктивности молодняка крупного рогатого скота.

Библиография

1. *Гливанский Е.О., Радчикова Г.Н., Медведева Д.В., Пилюк С.Н., Джумкова М.В., Богданович И.В.* Балансирование рационов коров по минеральным веществам дефекатом. В сборнике: Модернизация аграрного образования. Сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции. Томск-Новосибирск, 2021. С. 948-951.

2. *Богданович И.В.* Влияние включения цельного зерна кукурузы в рацион телят молочного периода выращивания на их дальнейшую продуктивность и переваримость питательных веществ кормов. В: Зоотехническая наука Беларуси. 2023. Т. 58. № 1. С. 160-171.

3. *Богданович И.В.* Эффективность использования цельного зерна кукурузы в кормлении молодняка крупного рогатого скота в молочный период. В сборнике: Аграрная наука на современном этапе: состояние, проблемы, перспективы. Материалы V научно-практической конференции с международным участием. Вологда, 2022. С. 152-157.

4. *Богданович И.В.* Эффективность производства говядины при включении в рацион новых кормовых добавок. В сборнике: Проблемы интенсивного развития животноводства и их решение. Сборник научных трудов международной научно-практической студенческой конференции. 2020. С. 212-216.

5. *Богданович И.В.* Эффективность производства говядины при включении в рацион цельного зерна кукурузы. Зоотехническая наука Беларуси. 2022. Т. 57. № 1. С. 168-176.

6. *Сапсалёва Т.Л., Радчикова Г.Н., Шевцов А.Н., Шинкарёва С.Л., Медведева Д.В., Долженкова Е.А., Лёвкин Е.А., Мосолов А.А.* Влияние

скармливания БВМД с рапсом и люпином на использование корма и продуктивность ремонтных тёлок. В сборнике: Научное обеспечение устойчивого развития агропромышленного комплекса. Сборник материалов Международной научно-практической конференции посвященной памяти академика РАН В.П. Зволинского и 30-летию создания ФГБНУ «ПАФНЦ РАН». Прикаспийский аграрный федеральный научный центр Российской академии наук. Соленое Займище, 2021. С. 1463-1468.

7. *Глинкова А.М., Кот А.Н., Джумкова М.В., Богданович И.В., Люндышев В.А., Астренков А.В., Гамко Л.Н.* Влияние скармливания нового заменителя обезжиренного молока на эффективность выращивания телят. В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства. Сборник трудов международной научно-практической конференции. Институт ветеринарной медицины и биотехнологии. 2023. С. 52-57.

8. *Радчикова Г.Н., Богданович Д.М., Бесараб Г.В., Марусич А.Г., Даниленко Е.Н., Лебедько Е.Я.* Использование нового заменителя цельного молока в кормлении телят. В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства. Сборник трудов по материалам национальной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения Заслуженного работника высшей школы РФ, Почётного профессора Брянской ГСХА, доктора ветеринарных наук, профессора Ткачева А.А. Брянский государственный аграрный университет. 2023. С. 297-303.

9. *Бесараб Г.В., Богданович Д.М., Радчикова Г.Н., Салаев Б.К., Натыров А.К., Убушаев Б.С., Медведская Т.В., Букас В.В.* Кормовая добавка из природных ресурсов в кормлении молодняка крупного рогатого скота. В сборнике: Инновационный путь развития отраслей животноводства. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. Жодино, 2022. С. 74-77

10. *Богданович Д.М., Сапсалёва Т.Л., Глинкова А.М., Бесараб Г.В., Горлов И.Ф., Сложенкина М.И., Мосолова Н.И., Мосолов А.А., Убушаев Б.С., Люндышев В.А., Копытков В.В., Коваленко С.А.* Сапропель нового месторождения в кормлении коров. Зоотехническая наука Беларуси. 2022. Т. 57. № 1. С. 159-167.

11. *Бесараб Г.В., Джумкова М.В., Ярошевич С.А., Богданович И.В., Карпеня М.М., Сучкова И.В., Гамко Л.Н.* Сравнительная эффективность использования в кормлении молодняка крупного рогатого скота разных сапропелей. В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства. Сборник трудов международной научно-практической конференции. Институт ветеринарной медицины и биотехнологии. 2023. С. 16-22.

12. *Бесараб Г.В., Сапсалёва Т.Л., Богданович Д.М., Радчикова Г.Н., Салаев Б.К., Убушаев Б.С., Астренков А.В.* Эффективность кормовой добавки из вторичных продуктов перерабатывающей промышленности в кормлении коров. В сборнике: Инновационный путь развития отраслей животноводства. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. Жодино, 2022. С. 82-86.

CZU: 636.2:591.132:636.085.25:631.811
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.36

РУБЦОВОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ, ПЕРЕВАРИМОСТЬ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ СКАРМЛИВАНИИ БЫЧКАМ ЖМЫХА ЛЬНА-ДОЛГУНЦА

Радчиков Василий[1], Сапсалёва Татьяна[1], Цай Виктор[1], Богданович Ирина[1], Голуб Иван[2], Маслинская Маргарита[2]
[1]РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству», г. Жодино, Республика Беларусь, e-mail: labkrs@mail.ru
[2]РУП «Институт льна», аг. Устье, Витебская область, Оршанский район, Республика Беларусь, institut-len@yandex.by

Abstract. *The purpose of the research is to study the effect of feeding flax seed cake on scar digestion, digestibility and nutrient use to young cattle. The influence of different levels of introduction of flax seed cake into compound feeds for young cattle of the post-dairy period on the digestibility and use of nutrients in diets has been studied. The optimal introduction of flax seed cake with the complete replacement of sunflower meal into mixed feeds for calves was established - 20 and 25% by weight, expressed in the activation of the intensity of physiological and biochemical processes in the rumen, increasing the digestibility of the dry matter of the rations by 1.7 and 1.1 percentage points, crude protein – by 0.5 percentage points, fiber – by 4.3 and 6.9 percentage points, fat – by 6.1 and 15.6 percentage points; improved nitrogen use – by 1.7 and 2.7 percentage points. Studies have confirmed the high nutritional value of flaxseed cake due to the high content of oil, its fatty acid composition, protein, fiber and vitamins.*

Key words. *Calves, rations, flax oil cake, rumen digestion, digestibility.*

Введение

Производство говядины является одним из основных направлений в развитии Республики. Значение этой отрасли складывается из значительного влияния на экономику сельскохозяйственного производства, а также на уровень обеспечения населения натуральными продуктами питания животного происхождения [10, 12].

В агропромышленном комплексе проблема повышения протеиновой и энергетической питательности рационов сельскохозяйственных животных является актуальной [5, 6, 8]. Поиск биологически полноценных и недорогих местных кормовых средств, увеличивающих продуктивное действие корма, улучшающих обменные процессы в организме сельскохозяйственных животных и повышающих ее продуктивность, сохранность является важной задачей, стоящей перед животноводческой отраслью [3, 13].

В последние годы в животноводстве большое внимание уделяется разработке различных белковых кормовых добавок, которые могут увеличить замену импортных протеиновых кормов, закупаемых за валютные средства, в частности подсолнечный шрот [7]. Решение данной проблемы – увеличение производства собственных высокопротеиновых кормов, использование которых способствует повышению усвояемости кормов и улучшению обменных процессов в организме животных. Наиболее ценными с этой точки зрения являются растительные добавки из-за их натуральности. В основном в качестве основы для приготовления комбикормов применяют такие корма как соевый, подсолнечный шрот. В связи с их высокой стоимостью, необходимо искать альтернативные источники протеина среди доступного местного нетрадиционного сырья [2, 9].

В Республике Беларусь важным резервом для получения растительного белка стали масличные культуры: рапс, лён, рыжик и др. Они удачно сочетают в себе большую потенциальную продуктивность семян с высоким содержанием масла и протеина с оптимальной сбалансированностью по аминокислотному составу, а продукты переработки их семян (жмыхи и шроты), получаемые после извлечения масла, являются прекрасными высокоэнергетическими и протеиновыми компонентами рационов для сельскохозяйственных животных [4, 11].

В настоящее время практический интерес для кормления сельскохозяйственных животных представляет использование льняного жмыха, являющегося источником энергии, высококачественного белка и полиненасыщенных жирных кислот. Использование новых кормов, основанных на натуральном местном сырье, для балансирования питания сельскохозяйственных животных по энергии и белку, актуально [1, 14].

Цель исследований – изучить влияние скармливания жмыха льна-долгунца на рубцовое пищеварение, переваримость и использование питательных веществ молодняком крупного рогатого скота.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведен физиологический опыт на 4-х группах бычков чёрно-пёстрой породы по 3 головы в каждой. Различия в кормлении заключались в том, что животным контрольной группы скармливали комбикорм с включением 15% подсолнечного шрота, а II, III и IV опытных групп – 15, 20 и 25% жмыха льна-долгунца. В физиологических опытах изучали потребление кормов, процессы рубцового пищеварения, гематологические показатели, переваримость и использование питательных веществ.

Результаты и обсуждение

Изучение процессов рубцового пищеварения показало, что скармливание бычкам различных дозировок (15-25%) жмыха льна-долгунца взамен подсолнечного шрота в физиологическом опыте привело к изменению концентрации конечных продуктов при смещении реакции среды (таблица 1).

Таблица 1. Показатели рубцового пищеварения животных

Показатель	Группа			
	I	II	III	IV
Кислотная активность, pH	6,93±0,02	6,41±0,03**	5,98±0,17	5,80±0,03
ЛЖК, ммоль/100 мл	12,00±0,06	11,87±0,07	12,17±0,20	11,97±0,03
Аммиак, мг%	19,30±0,10	19,17±0,20	19,10±0,31	19,00±0,06
Азот общий, мг/100 мл	165,3±19,6	163,7±6,1	162,7±18,3	160,3±18,8

Примечание: ** – $P<0,02$

По результатам исследований установлено, что в опытных группах pH была близка к нейтральной и составила 6,93-5,80, находясь в пределах нормального значения. Наблюдалось незначительное снижение количества аммиака в рубцовой жидкости бычков опытных групп на 0,7-1,6%. По содержанию ЛЖК значительных отличий не установлено. Изучение показателей

белкового обмена в рубце показало, что у животных опытных групп содержание общего азота оказалось ниже на 1,0-3,0%. Понижение концентрации аммиака в данном случае, свидетельствует об незначительном усилении процессов микробного синтеза.

Исследованиями установлено, что все изучаемые показатели крови находились в пределах физиологических норм, указывая на безвредность данных кормов для организма телят.

Установлены незначительные изменения ряда показателей по отношению к контрольным значениям, которые не носили закономерного характера, и находились в пределах статистической ошибки.

Полученные данные показывают, что по количеству потребленных питательных веществ бычки контрольной и опытных групп имели незначительные различия, за исключением потребления жира, что связано с большим содержанием его в исследуемом корме и разным введением его в комбикорм.

По результатам исследований наилучшей переваримостью питательных веществ рационов отличались животные III опытной группы, получавшие комбикорм с 20% жмыха льна-долгунца (таблица 2).

Таблица 2. Переваримость питательных веществ рационов, %

Показатель	Группа			
	I	II	III	IV
Сухое вещество	69,6±3,2	70,9±0,6	70,7±0,5	69,0±4,0
Органическое вещество	70,0±3,1	71,8±0,8	71,6±0,6	70,1±4,2
Сырой протеин	59,7±2,3	58,0±1,0	60,2±1,8	60,7±3,9
Сырой жир	48,4±2,2	52,9±1,6	64,0±4,3*	61,9±6,1
Сырая клетчатка	68,8±6,7	73,0±0,5	75,7±1,0	67,0±5,0
БЭВ	74,3±1,9	75,9±0,9	73,5±1,4	74,6±3,6

Примечание: * – P<0,05.

Бычки данной группы превосходили контрольных по переваримости сухого и органического веществ на 1,1 и 1,6 п.п., сырого протеина – на 0,5 п.п., жира – на 15,6 п.п., клетчатки - на 6,9 п.п., причём различия по жиру оказались достоверными. Молодняк II и IV опытных групп также лучше переваривал питательные вещества.

Анализ полученных данных по балансу и использованию азота показал, что животные всех групп получали практически одинаковое его количество, за исключением второй группы, однако по отложению в теле и использованию наблюдались определённые различия (таблица 3).

Таблица 3. Баланс и использование азота

Показатель	Группа			
	I	II	III	IV
Потреблено с кормом, г	145,7±4,7	133,9±3,7	145,0±1,2	142,1±8,8
Выделено с калом, г	58,9±5,1	56,3±2,8	57,7±2,6	56,4±9,2
Усвоено, г	86,8±2,0	77,6±0,9*	87,3±3,0	85,6±2,0
Выделено с мочой, г	51,4±3,7	48,3±2,5	48,3±3,2	49,6±2,4
Отложено, г	35,4±2,9	29,3±1,6	39,0±1,0	36,0±4,3
Отложено от принятого, %	24,2±1,2	22,0±1,8	26,9±0,9	25,5±3,2
Отложено от усвоенного, %	40,9±3,6	37,8±2,5	44,8±1,9	41,9±4,0

Примечание: * – P<0,05.

Скармливание бычкам жмыха льна-долгунца в количестве 20% от массы комбикорма, способствовало большему отложению азота в организме на 3,9%, чем у контрольных аналогов, а его использование от принятого оказалось на 2,7 п.п. более эффективным.

Использование в кормлении бычков II опытной группы жмыха льна-долгунца в дозировке 15% от массы комбикорма способствовало снижению баланса азота с 35,4 г (контроль) до 29,3 г или на 17,2%, что связано с меньшим поступлением его с кормом.

Выводы

Изучено влияние скармливания молодняку крупного рогатого скота послемолочного периода выращивания комбикормов с введением различных уровней жмыха льна-долгунца на переваримость и использование питательных веществ рационов. Установлен оптимальный ввод жмыха льна-долгунца при полной замене подсолнечного шрота в комбикорма для телят – 20 и 25% по массе, выразившееся в активизации интенсивности физиолого-биохимических процессов в рубце, повышении переваримости

питательных веществ рационов на 1,1 и 15,6 п.п.; улучшении использования азота – на 1,7 и 2,7 п.п.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают высокую пищевую ценность льняного жмыха, обусловленную высоким содержанием протеина, масла, его жирнокислотым составом.

Библиография

1. *Сапсалёва Т.Л., Радчикова Г.Н., Цай В.П., Мосолов А.А., Медведева Д.В., Шарейко Н.А., Ганущенко О.Ф., Лемешевский В.О.* Белково-витаминно-минеральные добавки с включением зерна масличных и бобовых культур местной селекции в кормлении ремонтных тёлок. В сборнике: Научное обеспечение устойчивого развития агропромышленного комплекса. Сборник материалов Международной научно-практической конференции посвященной памяти академика РАН В.П. Зволинского и 30-летию создания ФГБНУ «ПАФНЦ РАН». Прикаспийский аграрный федеральный научный центр Российской академии наук. Соленое Займище, 2021. С. 1458-1463.

2. *Сапсалёва Т.Л., Радчикова Г.Н., Шевцов А.Н., Шинкарёва С.Л., Медведева Д.В., Долженкова Е.А., Лёвкин Е.А., Мосолов А.А.* Влияние скармливания БВМД с рапсом и люпином на использование корма и продуктивность ремонтных тёлок. В сборнике: Научное обеспечение устойчивого развития агропромышленного комплекса. Сборник материалов Международной научно-практической конференции посвященной памяти академика РАН В.П. Зволинского и 30-летию создания ФГБНУ «ПАФНЦ РАН». Прикаспийский аграрный федеральный научный центр Российской академии наук. Соленое Займище, 2021. С. 1463-1468.

3. *Сапсалёва Т.Л., Радчикова Г.Н., Бесараб Г.В., Ярошевич С.А., Симоненко Е.П., Джумкова М.В., Серяков И.С., Райхман А.Я., Голубицкий В.А., Карелин В.В., Медведева Д.В., Голубенко Т.Л.* Влияние использования заменителя обезжиренного молока с различным вводом протеина на продуктивность телят старше 65-дневного возраста. Зоотехническая наука Беларуси. 2021. Т. 56. № 2. С. 23-32.

4. *Радчикова Г.Н., Глинкова А.М., Бесараб Г.В., Богданович И.В., Медведева Д.В., Ганущенко О.Ф.* Влияние скармливания кормовых добавок с включением разных источников протеина на физиологическое состояние и продуктивность бычков. В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства. Сборник трудов международной научно-практической конференции. Институт ветеринарной медицины и биотехнологии. 2023. С. 172-177.

5. *Глинкова А.М., Богданович Д.М., Бесараб Г.В., Джумкова М.В., Богданович И.В., Люндышев В.А.* Влияние скармливания белково-

энергетической добавки на физиологическое состояние и продуктивность молодняка крупного рогатого скота. В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства. Сборник трудов по материалам национальной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения Заслуженного работника высшей школы РФ, Почётного профессора Брянской ГСХА, доктора ветеринарных наук, профессора Ткачева А.А. Брянский государственный аграрный университет. 2023. С. 213-220.

6. *Кот А.Н., Радчикова Г.Н., Сапсалёва Т.Л., Джумкова М.В., Лёвкин Е.А.* Влияние соотношения фракций протеина в заменителе цельного молока на эффективность выращивания телят. В сборнике: Достижения и актуальные вопросы современной гигиены животных. материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летнему юбилею кафедры гигиены животных имени профессора В.А. Медведского. Витебск, 2023. С. 62-67.

7. *Бесараб Г.В., Цай В.П., Медведева Д.В., Карпеня М.М., Лёвкин Е.А., Возмитель Л.А., Букас В.В., Карабанова В.Н.* Зависимость расщепляемости протеина комбикормов в рубце молодняка крупного рогатого скота от включения в рацион разных азотистых веществ небелковой природы. В сборнике: Развитие современных систем земледелия и животноводства, обеспечивающих экологическую безопасность окружающей среды. Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 110-летию Пермского НИИСХ. Науч. редколлегия: К.Н. Корляков [и др.]. Пермь, 2023. С. 415-420.

8. *Глинкова А.М., Богданович Д.М., Бесараб Г.В., Медведева Д.В., Букас В.В.* Кормовые добавки в рационах молодняка крупного рогатого скота. В сборнике: Инновационное развитие продуктивного и непродуктивного животноводства. Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. 2022. С. 258-262.

9. Радчикова Г.Н., Богданович Д.М., Глинкова А.М., Сапсалёва Т.Л., Натыров А.К., Люндышев В.А. Местные источники протеина в кормлении молодняка крупного рогатого скота. В сборнике: Селекционно-генетические и технологические аспекты инновационного развития животноводства. Сборник научных работ международной научно-практической конференции, посвящённой 65-летию со дня рождения профессора Лебедько Егора Яковлевича. Брянск, 2023. С. 253-259.

10. *Радчикова Г.Н., Глинкова А.М., Пилюк Н.В., Джумкова М.В., Горлов И.Ф., Сложенкина М.И., Мосолов А.А., Мосолова Н.И., Натыров А.К., Мороз Н.Н., Коваленко С.А., Яночкин И.В.* Обмен веществ и продуктивность телят при скармливании разных молочных продуктов. В: Зоотехническая наука Беларуси. 2022. Т. 57. № 2. С. 44-54.

11. *Богданович Д.М., Глинкова А.М., Кот А.Н., Джумкова М.В., Пилюк С.Н., Гамко Л.Н.* Повышение продуктивного действия злаково-бобовой зерносмеси. В сборнике: Селекционно-генетические и технологические аспекты инновационного развития животноводства. Сборник научных работ международной научно-практической конференции, посвящённой 65-летию со дня рождения профессора Лебедько Егора Яковлевича. Брянск, 2023. С. 235-239.

12. *Сапсалёва Т.Л., Богданович Д.М., Бесараб Г.В., Будько В.М., Богданович И.В., Карелин В.В.* Продуктивность и качество спермы ремонтных бычков при разном протеине в рационе. В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства. Сборник трудов международной научно-практической конференции. Институт ветеринарной медицины и биотехнологии. 2023. С. 177-183.

13. *Бесараб Г.В., Джумкова М.В., Ярошевич С.А., Богданович И.В., Карпеня М.М., Сучкова И.В., Гамко Л.Н.* Сравнительная эффективность использования в кормлении молодняка крупного рогатого скота разных сапропелей. В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства. Сборник трудов международной научно-практической конференции. Институт ветеринарной медицины и биотехнологии. 2023. С. 16-22.

14. *Глинкова А.М., Кот А.Н., Джумкова М.В., Будько В.М., Возмитель Л.А., Медведева Д.В.* Эффективность скармливания молодняку крупного рогатого скота белково-витаминно-минеральных добавок. В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства. Сборник трудов международной научно-практической конференции. Институт ветеринарной медицины и биотехнологии. 2023. С. 57-63.

CZU: 616.61: 678.746.47
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.37

ENHANCING POLYPHENOL DELIVERY SYSTEMS FOR EFFECTIVE CHRONIC KIDNEY DISEASE MANAGEMENT

Raischi Viorica [1], Covaci Ecaterina [2], Filip Lorena [3], Hegheș Simona-Codruța [4], Neumann Oara [5]

[1]Institute of Physiology and Sanocreatology, Moldova State University, Chișinău, Moldova, viorica.raischi@sti.usm.md

[2]Department of Oenology and Chemistry, Technical University of Moldova, Chisinau, Moldova

[3]Department of Bromatology, Hygiene, Nutrition, "Iuliu Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

[4]Department of Drug Analysis, "Iuliu Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

[5]Department of Electrical and Computer Engineering, Rice University, Houston, TX, United States of America

Abstract. *Nature provided the inspiration and the ingredients for therapeutic medicine. More than 50% of all current medicinal drugs are made from herbal plants, roots, and fruits. According to the World Health Organization, 75% of the world's population uses plant-based medicine. These products contain only purified ingredients that may reduce the final product's antioxidant, antibacterial, and antimicrobial properties. Therefore, we aim to develop a method of extraction that may stabilize the antioxidant properties of the product.*

Polyphenols are organic compounds found in fruits and vegetables such as onions, grapes, berries, cherries, broccoli, and citrus. Polyphenols exhibit significant antibacterial and antimicrobial activity, antihypertensive and vasodilator effects, and antihypercholesterolemic and antiatherosclerotic activities. Conventional extraction methods, such as ultrasound-assisted extraction, solvent extraction, supercritical fluid extraction, or microwave-assisted extraction, use solvents with different polarities (ethanol, methanol, water, and chloroform) or elevated temperatures. Here, we developed a method of extraction and stabilization that involves an alcoholic solution and plant-based stabilizers.

Key words. *Polyphenols, ultrasound-assisted extraction, chronic kidney disease, antioxidant activity, natural stabilizers, bioactive compounds, micelles,*

agricultural waste valorization, plant-based medicine, drug delivery systems, red onions, grape skins, bioavailability, nanoparticles.

Introduction

The human body is a complex network of systems working synergistically to maintain balance and health, with the excretory system playing a crucial role in this process. Central to this system are the kidneys, vital organs that filter waste products and excess substances from the bloodstream, maintaining the body's chemical stability. Each kidney contains approximately 1-1.3 million per adult filtering units called nephrons [1, 2]. Each nephron houses a glomerulus, a tiny blood vessel knot encased in a cup-shaped structure known as Bowman's capsule. Blood enters the glomerulus through the afferent arteriole and exits through the efferent arteriole. The high blood pressure in the glomerulus forces water, salt, glucose, amino acids, and various waste products from the blood into Bowman's capsule, forming the glomerular filtrate. This filtration process is selective, primarily based on size, allowing only small molecules to pass through while larger molecules and blood cells are retained in the bloodstream. Following filtration, the glomerular filtrate travels through the renal tubule, which is composed of the proximal convoluted tubule, loop of Henle, distal convoluted tubule, and the collecting duct. As the filtrate moves, critical nutrients and a significant portion of the water are reabsorbed into the bloodstream. The proximal tubule reabsorbs around 65% of the filtered sodium, water, and nutrients critical for maintaining the pH balance. The loop of Henle, particularly its ascending limb, aids in the reabsorption of ions in a manner that helps create a concentration gradient in the kidney's medulla. While reabsorption is focused on pulling valuable substances back into the blood, secretion deals with the selective addition of ions, creatinine, drugs, and toxins from the blood into the tubular fluid. This process primarily occurs in the distal and collecting tubules, where substances such as potassium, hydrogen ions, and certain organic acids and bases are secreted. This mechanism not only disposes of waste substances but also assists in fine-tuning blood pH. Urine is the final modified solution remaining in the renal tubules after reabsorption and secretion. This fluid contains waste products like urea and creatinine, excess ions, toxins, and water that the body needs to eliminate. Urine flows from the collecting ducts into the renal pelvis, down the ureters, and into the bladder, where it is stored until elimination through the urethra.

Kidney function is regulated by a combination of hormonal and neural mechanisms [3-5]. For example, the antidiuretic hormone (ADH) plays a critical role in water balance by promoting water reabsorption in the distal tubules and collecting ducts of the nephrons. ADH effectively reduces urine output to conserve water during dehydration or increased plasma osmolality. Similarly, the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is essential in regulating both blood pressure and fluid balance, operating through mechanisms that adjust blood flow into and out of the glomerulus and modify sodium reabsorption. Additionally, atrial natriuretic peptide (ANP) serves as a counter-regulatory mechanism to the RAAS, promoting the excretion of sodium and water in response to excessive blood volume, thus maintaining equilibrium.

Despite these complicated regulatory mechanisms, the kidneys are vulnerable to a variety of diseases [6-10]. (a) Chronic kidney disease (CKD) represents a significant health concern, characterized by the progressive loss of kidney function over time. This deterioration can result in end-stage renal disease (ESRD), a critical condition that often necessitates dialysis or kidney transplantation for the patient's survival. The primary causes of CKD include diabetes, hypertension, and glomerulonephritis. (b) Polycystic kidney disease (PKD) is another incurable genetic disorder characterized by the growth of numerous cysts in the kidneys, managed primarily through symptomatic treatments. According to the World Health Organization, CKD is expected to become the fifth most common chronic condition globally by 2040. The principal risk factors contributing to CKD include diabetes, hypertension, obesity, smoking, and genetic predispositions. Among these, hypertension and diabetes are particularly significant, together accounting for approximately two-thirds of all CKD cases worldwide [11]. The progression of CKD varies widely and is often asymptomatic in its initial phases, making early detection difficult. As CKD progresses, the risks of developing end-stage renal disease (ESRD) and encountering serious cardiovascular issues increase. Therefore, implementing early intervention and preventive strategies is essential for effectively managing the long-term effects of the disease [12]. Pathophysiologically, CKD involves damage to the glomerular, tubular, or vascular components of the kidneys, stemming from genetic conditions like Alport syndrome, or acquired factors such as injuries or toxin exposure. Immune complexes can deposit in various parts of the glomerulus, leading to intense inflammatory responses that cause vascular and filtration barrier damage,

exacerbating kidney impairment. These immune responses, along with complement activation and non-immunological factors like hemodynamic stress and metabolic disturbances, increase the complexity and severity of CKD [13].

Current treatment strategies focus on slowing the progression of the disease through blood pressure control, blood sugar management, and cholesterol levels, along with a diet low in protein and salt. Recent advancements in biotechnology have opened new avenues for treating kidney diseases. One promising area is regenerative medicine, which involves the use of stem cells to regenerate damaged kidney tissues [14-16]. Clinical trials are currently exploring the potential of stem cells to halt the progression of CKD and repair kidney tissues, although this research is still in its early stages. Another emerging treatment is the development of artificial or bioartificial kidneys, which aim to mimic the kidney's filtration functions [17-19]. These bioartificial kidneys, grown from the patient's cells, could potentially eliminate the problems of organ rejection and donor shortages. However, these devices, still under development, hold the promise of supplementing or even replacing traditional dialysis. Additionally, advancements in immunotherapy and personalized medicine are being tailored to address autoimmune kidney diseases and genetic disorders, potentially leading to more effective and targeted treatments [20].

While traditional treatment strategies for kidney diseases are indispensable, they carry significant drawbacks that can impact patients' quality of life. For example, dialysis, a time-consuming procedure (several hours per session multiple times a week), can lead to complications such as infections, vascular access problems, and long-term issues like anemia and bone disease. Another example is kidney transplantation; while it offers a permanent solution compared to dialysis, the challenges here are the risk of organ rejection and the lifelong dependency on immunosuppressive medications to prevent rejection. These medications can have severe side effects, including an increased risk of infections and cancer.

Plant-based treatments offer a promising complementary strategy to managing kidney diseases, leveraging the therapeutic properties of plants, which have been utilized in medicinal practices for thousands of years [21]. The benefits of such treatments stem primarily from their natural origin, typically resulting in fewer side effects than synthetic medications. Reach in bioactive molecules; plants provide antioxidant,

anti-inflammatory, and diuretic benefits, which are particularly valuable in treating kidney-related ailments. Among these bioactive compounds, polyphenols and their derivatives have captured significant attention in the scientific community due to their protective roles in human health [22, 23]. These compounds, including flavonoids, are recognized for their potent antioxidant activities, which defend against oxidative stress induced by reactive oxygen species (ROS). This protection is crucial in preventing a range of pathological conditions and diseases associated with oxidative stress. Both preclinical and clinical studies have shown that a diet rich in polyphenols can help shield against the development of chronic diseases such as neurodegenerative disorders, cardiovascular diseases, kidney pathologies, cancer, diabetes, inflammatory conditions, and infectious diseases. The increased dietary intake of polyphenol-rich foods, such as quercetin, epigallocatechin-3-gallate, resveratrol, and apigenin and cyanidin, has been linked to reduced chronic oxidative cellular damage, DNA damage, tissue inflammation, and incidences of viral and bacterial infections, as well as neurodegenerative diseases.

Research by F. Vargas et al. has highlighted that quercetin significantly regulates renal epithelial Na+ channels (ENaC) and the Na + -K + -2Cl – 1 [24] cotransporter (NKCC1) in salt-sensitive hypertensive Dahl rats, leading to reduced systolic blood pressure and enhanced sodium homeostasis [25]. Quercetin also reduces Na, K-ATPase activity, contributing to its diuretic, natriuretic, and potassium-sparing effects, which are further supported by increased prostanoid production and antioxidant properties. Similarly, polymethoxylated flavones from Rubus rosaefolius also offer diuretic benefits, enhancing their potential to manage hypertension [26]. Furthermore, polyphenols such as rutin and apigenin are vital in addressing renal fibrosis, a significant complication in nephropathies, by modulating fibrogenic pathways like the TGF-β1 pathway. Rutin effectively reduces fibrosis by curbing macrophage infiltration and inflammation, while apigenin mitigates hypertension-induced renal injury by downregulating fibrogenic signaling [27-30].

In 2017, Malik et al. demonstrated that apigenin effectively attenuated renal dysfunction, oxidative stress, and fibrosis in STZ-induced diabetic rats and also prevented MAPK activation, which mediates inflammation and apoptosis [31]. Histopathological analysis of renal tissues from treated rats showed significant reductions in inflammation, collagen deposition, and glomerulosclerosis. Concurrently, Meng et al. (2017) discovered that apigenin-induced DNA damage, G2/M

cell cycle arrest, p53 accumulation, and apoptosis in renal cell carcinoma cells, inhibiting their proliferation both in vitro and in vivo, underscoring apigenin's potential as a low-toxicity agent against renal cell carcinoma [32]. These cellular effects collectively contributed to the inhibition of ACHN RCC cell proliferation both in vitro and in vivo, highlighting apigenin's potential as a low-toxicity therapeutic agent against renal cell carcinoma. Additionally, Han, et al. (2016) found that galanin, another flavonoid derived from Alpinia officinarum roots, suppressed the invasion of renal carcinoma cells by inducing apoptosis and generating reactive oxygen species (ROS) [33]. When combined with TRAIL, galangin significantly enhanced apoptosis in renal carcinoma cells but not in normal kidney and mesangial cells, suggesting its potential as adjunctive therapy in resistant cancer treatments. These comprehensive findings highlight the multifaceted therapeutic potential of flavonoids in both protecting renal function and treating renal carcinoma, demonstrating their dual role in mitigating renal diseases and combating renal carcinoma [34].

Polyphenols are found naturally in a diverse array of foods, including fruits, vegetables, grains, legumes, tea, and wine [35, 36]. They are classified into several groups based on the number of phenolic rings they contain and the structural elements that link these rings. These groups include phenolic acids, flavonoids, stilbenes, and lignans [37]. Flavonoids, for example, are further divided into subgroups such as flavan-3-ols, isoflavones, flavones, flavonones, flavonols, flavanones, and anthocyanidins. Non-flavonoid polyphenols include tannins, lignans, and stilbenes. The structural diversity of polyphenols, including their ability to bind to other organic molecules such as sugars, acids, and other phenolic compounds, contributes to their varied biological activities and health benefits. Notably, over 8,000 polyphenols have been identified in plant sources, with several hundred presents in common dietary items [34, 38]. These compounds are especially recognized for their strong antioxidant capacity, attributed to hydroxyl groups within their structures, enabling them to neutralize reactive oxygen species (ROS) effectively. This ability is essential in combating pathological conditions triggered by oxidative stress (OS), underlining the significant therapeutic potential of dietary polyphenols in preventing and alleviating oxidative damage associated with various chronic diseases. In addition, polyphenols have been shown to modulate the metabolism of carcinogens, exhibit anti-inflammatory properties, and enhance cellular antioxidant defenses,

among other effects [39, 40]. These actions make polyphenols integral components of a diet that may reduce the risk of chronic diseases, emphasizing the importance of consuming a wide variety of plant-based foods to gain the broadest range of health benefits from these compounds.

In the management of chronic kidney disease (CKD), polyphenols have shown promising potential as therapeutic agents [21, 41, 42]. These naturally occurring compounds, abundant in fruits, vegetables, and other plant-based foods, offer a range of bioactive properties that could be beneficial in treating CKD. Polyphenols possess potent antioxidant properties, which play a crucial role in mitigating oxidative stress, a common and detrimental factor in CKD progression. By neutralizing reactive oxygen species (ROS), polyphenols help protect renal cells from oxidative damage and subsequent dysfunction. Moreover, polyphenols exhibit significant anti-inflammatory effects. Chronic inflammation is a key driver in the progression of CKD, contributing to kidney tissue damage over time [43]. Polyphenols can modulate inflammatory pathways, reducing the production of pro-inflammatory cytokines and mediators, thus potentially slowing the deterioration of kidney function in CKD patients. Additionally, polyphenols have been shown to inhibit pathways that lead to fibrosis, a common complication of CKD where normal kidney tissue is gradually replaced with scar tissue. By interfering with fibrogenic signals, such as the TGF-β1 pathway, polyphenols can help prevent or slow the fibrotic processes that impair kidney function. Importantly, the multifunctional nature of polyphenols extends to their ability to improve lipid profiles and reduce hypertension, both of which are risk factors that can exacerbate CKD. Managing these systemic conditions is crucial for slowing the progression of kidney disease and improving overall outcomes for patients.

Given these potential benefits, research into polyphenols as a component of drug treatment for CKD is expanding. Clinical trials and studies are needed to fully understand the therapeutic effects, appropriate dosages, and long-term safety of polyphenols in the context of kidney disease. If proven effective, polyphenols could become a valuable component of integrated treatment strategies for CKD, offering a natural, potentially less toxic alternative to conventional pharmacological treatments. As of now, there are no specific drugs based solely on polyphenols that are approved and marketed specifically for the treatment of chronic kidney disease (CKD). While polyphenols have shown potential in preclinical studies due to their anti-inflammatory, antioxidant,

and anti-fibrotic properties, the development of polyphenol-based pharmaceuticals for CKD is still in the research and experimental stages. Most of the evidence supporting the benefits of polyphenols for kidney health comes from dietary studies or animal models. For example, diets rich in polyphenols (such as those containing substantial amounts of fruits, vegetables, and teas) have been associated with better overall kidney health and slower progression of CKD in observational and clinical studies.

Researchers continue to explore the encapsulation and delivery of polyphenols in more bioavailable forms, such as nanoparticles or liposomes, which might one day overcome current limitations and lead to their development into formal drugs. Nanoparticles are one of the most promising delivery systems for polyphenols. They can protect polyphenols from degradation, enhance their absorption through the gastrointestinal tract, and allow for controlled release. Types of nanoparticles used include (a) lipid nanoparticles (made from solid lipids and can incorporate polyphenols in a stable matrix, protecting them from degradation and promoting better absorption) [44, 45], (b) nanoemulsions (oil-in-water emulsions with droplet sizes in the nanometer range) [46, 47], and (c) metallic nanoparticles (bind polyphenols on their surface and delivered them to specific sites within the body) [48, 49], (d) liposomes (vesicles in which an aqueous volume is entirely enclosed by a membranous lipid bilayer [50, 51], (e) micelles (colloidal particles with a hydrophobic core and a hydrophilic shell; this system is particularly useful for the oral delivery of hydrophobic compounds) [52, 53], (f) polymeric materials or dendrimers (highly branched, star-shaped macromolecules that can encapsulate polyphenols within their structure) [54, 55] etc. While these advanced delivery systems provide significant improvements in the stability and bioavailability of polyphenols, challenges remain in terms of their regulatory approvals and ensuring that the modifications do not affect the biological activities of the polyphenols.

In this study, we utilized ultrasound technology to extract polyphenols from grape skins and the skin of red onions. This technique leverages ultrasonic waves to effectively break down plant tissues, facilitating the release of polyphenolic compounds into solution. The extracted polyphenols are in the micelle formations that help preserve their stability and optical properties. Remarkably, these micelle-encapsulated polyphenols maintained their optical integrity over a period

of three years, preserving the functional qualities of these bioactive compounds for extended durations. This approach not only optimizes the yield and quality of the polyphenols extracted but also enhances their potential application in various industrial and health-related fields.

Results and Discussions

Waste materials from agricultural processes, such as grape skins from winemaking and onion skins from food processing, are rich sources of polyphenols, potent antioxidants known for their health benefits. Traditionally considered waste bioproducts, these materials can be valued for their high polyphenolic content, which can be harnessed using advanced extraction methods. One such method is ultrasound-assisted extraction, a technique that enhances the release of polyphenols by applying high-frequency sound waves [56-58]. This method is not only efficient but also environmentally friendly compared to conventional extraction techniques. In an industrial setting, solvent extraction is leading due to its scalability and relative simplicity. However, conventional techniques can alter food quality, so it's important to choose a method that is greener and more efficient [59]. By harnessing waste materials, we have designed and developed a method for extracting and stabilizing polyphenol molecules in micelle form. This approach not only contributes to waste minimization but also facilitates the development of functional products.

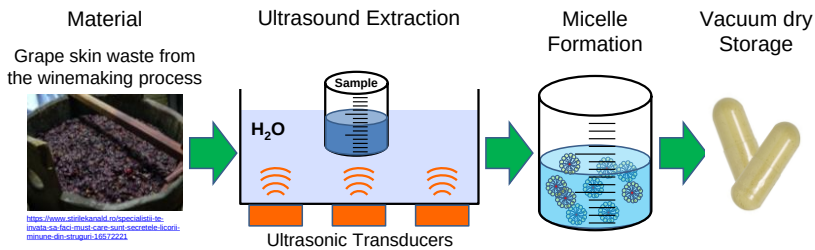


Figure 1. **Schematic representation of the polyphenol's extraction process showing the multi-step process**.

Initially, the grape skin (waste from the wine-making process) or red onion skin was finely chopped and mixed. The mixture was sonicated in the ultrasound machine for a determined time, then combined with the natural polar molecules and continued to sonicate for another 10 to 20 minutes. The micelles formed were dried with a vacuum and stored in the fridge until further use.

The schematic representation of the polyphenol's extraction process (Fig. 1) illustrates a detailed, multi-step procedure designed to efficiently extract valuable polyphenolic compounds from grapes skin. Initially, organic waste materials such as grape skins, leftover from the winemaking process, or red onion skins are finely chopped to increase the surface area for extraction. These chopped materials dispersed in alcoholic solutions are then subjected to sonication in an ultrasound machine for 10 to 20 minutes to begin the breakdown of plant cell structures and facilitate the release of polyphenols. During this phase, micelles, which are critical for encapsulating the extracted polyphenols, form within the solution. Once formed, these micelles are dried using a vacuum to remove any residual moisture and are subsequently stored in a refrigerator to preserve the integrity of the polyphenols until they are needed for further analysis or use. This method showcases an effective technique for utilizing agricultural waste to recover valuable antioxidants, which can be applied in various health and food industry applications.

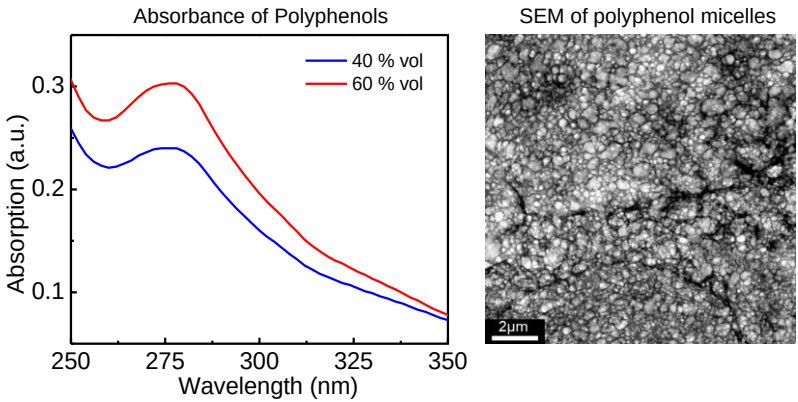


Figure 2. (Left) Extinction spectrum of polyphenols extracted solution from 2 g of skin grapes using ultrasound. (Right) SEM image showing the morphology of the polyphenol micelles.

The extinction spectrum (Fig. 2) of polyphenols extracted from 2 grams of grape skins using ultrasound technology reveals distinct peaks indicative of the presence and concentration of polyphenolic compounds. This spectrum is crucial for understanding the efficiency and completeness of the extraction process, as it provides insights into the

concentration of polyphenols that have been successfully extracted and their relative abundances. Additionally, the Scanning Electron Microscopy (SEM) image of the polyphenol micelles formed during the process offers a detailed visualization of their morphology. These micelles are typically in the nano to micron scale, enhancing their protection from oxidative degradation and improving their solubility in various media, highlighting the effectiveness of using ultrasound in the extraction process from grape skins. The extraction conditions of polyphenols from 2 g grapes skin are presented in Table 1.

Table 1. Ultrasound Extraction of Polyphenols from Ampelografic Skin Grapes

Extraction conditions	40 % vol.	60 % vol.
DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), inhibitor (%)	87.03	93.01
Cyanidin-3-glucoside (g/dm^3)	62.858	66.4087
I.F.C.	80,943	85,445
I.P.T.	140,16	192
S.F.T. gallic acid (mg/dm^3)	12429,73	13645,21
Malvidin 3-glucoside (mg/dm^3)	8490,58	9652,95
The color intensity of the extract	4,3	5,6
The hue or tint of the color	0,850	0,769

In this study, grape skins, finely chopped to enhance surface area and extract release, were mixed with an alcoholic solution to facilitate the extraction of polyphenols. The resulting mixture was then subjected to centrifugation at 2000 rpm for 15 minutes to separate the extract from the solid particles. The absorbance of the extracted solution was measured at three wavelengths: 420 nm (yellow), 520 nm (red), and 620 nm (violet) using 1 mm cuvettes, with each wavelength reflecting a specific segment of the light spectrum. The chromatic parameters of the extracts were determined using a T-80 spectrophotometer based on the following formulas:

Color intensity: $I_c = A_{420} + A_{520} + A_{620}$ (1)

Hue color: $H_c = \frac{A_{420}}{A_{520}}$ (2)

Color purity: yellow (Y), red (R) and violet (V):

$Y = \frac{A_{420}}{I_c} * 100\%$ (3)

$R = \frac{A_{520}}{I_c} * 100\%$ (4)

$V = \frac{A_{620}}{I_c} * 100\%$ (5)

where: A_{420} – absorbance at 420 nm; A_{520} – absorbance at 520 nm; A_{620} – absorbance at 620 nm.

In addition to color analysis, the extracts' antioxidant capacity was assessed through the DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) assay. This involved mixing 0.1 mL of the extract with 3.9 mL of a 60 μM DPPH solution and measuring the absorbance at 517 nm after 30 minutes [60]. The 50% methanol solution was used as a control. The inhibition ratio (IR) was calculated to quantify the extracts' antioxidant effectiveness.

$$IR = \frac{A_{control} - A_{sample}}{A_{control}} * 100\ \% \qquad (6)$$

where: $A_{control}$ – absorbance of the control (pure DPPH sample); A_{sample} – absorbance of the sample.

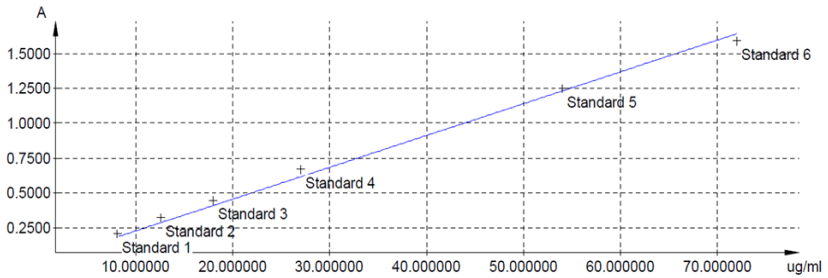


Figure 3. Calibration Curve of Polyphenols using Gallic Acid. Quality of regression (R^2 =0.9925).

Furthermore, the total phenolic content was quantified using the Folin-Ciocalteu method. In a typical analysis, 1 cm³ of the extract was diluted with 50 cm³ of distilled water, 5 cm³ Folin-Ciocalteu reagent, and 20 cm³ of 20 % Na_2CO_3 solution. The mixture was shaken thoroughly, and after 30 minutes, the absorbance was measured at 750 nm. The results were calculated from a calibration curve (Fig. 3) using gallic acid (0–500 mg/L) and expressed in equivalents of gallic acid per gram of dried weight (DW) of grape marc.

The anthocyanin content was determined by adding 3 cm³ of clear extract to a 25 cm³ pycnometer, 12.5 cm³ of rectified ethyl alcohol acidified to pH 1.2, and 3 drops of concentrated hydrochloric acid. The mixture was shaken vigorously and centrifuged for 15 min at 1500 rpm, and the absorbance was measured at 520 nm. The anthocyanin content was calculated using the following expression:

$$C_{ant} = 1056.7 \cdot A \qquad (7)$$

where: A – absorbance of sample and 1056.7 is the transfer coefficient, established for malvidin-3-glucoside isolated from grape skins.

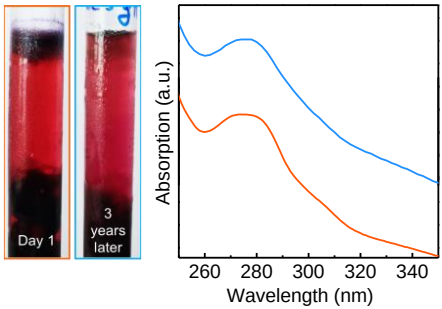


Figure 4. Long-Term Stability of Polyphenolic Compounds.
Pictures showing the time-dependent color stability and UV-Vis absorbance data of polyphenolic compounds extracted from grapes skin. The initial color stability on day 1 is represented in red, and the color stability after three years is shown in blue.

The post-vacuum drying process has proven effective in preserving the integrity and efficacy of the bioactive compounds extracted from grape skins and red onion samples. This preservation method ensures that the beneficial properties of the polyphenols are maintained over extended periods. The time-dependent color stability and UV-Vis spectroscopy data further support the long-term bio-stability of these compounds. The UV-Vis spectra (Fig. 4) depict how the polyphenolic compounds have maintained their structural integrity and color over a prolonged period, highlighting their long-term stability and potential for use in various applications**.** This long-term stability is crucial for their potential application in pharmaceuticals and nutraceuticals, where consistent and reliable bioactivity is essential. The data conclusively demonstrate that the vacuum drying process is an efficient method for stabilizing bioactive compounds, thus facilitating their storage and usage in various health-related applications.

The integration of polyphenols into advanced delivery systems presents a transformative potential in medical applications, particularly for the prevention and treatment of chronic conditions such as CKD and PKD. By converting what would otherwise be discarded as agricultural or industrial waste, such as grape skins from winemaking or onion skins from food processing, into valuable polyphenolic compounds, we are able to capture their potent antioxidant properties in a stable, bioavailable format. Through innovative drug delivery technologies, the bioavailability and therapeutic efficacy of polyphenols can be

significantly enhanced, allowing for more precise and effective management of CKD and PKD. These developments not only promise to improve patient outcomes by slowing disease progression but also contribute to a broader strategy that incorporates these potent compounds into daily diets.

Conclusions

In conclusion, our study successfully extracted a range of polyphenols from grape skins and red onion samples, utilizing advanced extraction techniques to optimize yield and purity. We generated specific calibration curves for each identified polyphenol, leveraging UV-Vis spectroscopy data to ensure precise quantification. Additionally, evaluations of the post-vacuum drying process confirmed that the integrity and efficacy of these bioactive compounds were maintained, indicating the process's effectiveness. Comprehensive assessments will be conducted to determine the antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, and antimicrobial properties of the extracted polyphenols to provide a detailed profile of their functional capabilities. Further, we will explore other naturally extracted polar molecules that facilitated the formation of micelles, enhancing the bioavailability and stability of these compounds. This research not only underscores the potential of using agricultural waste as a resource for valuable bioactive compounds but also highlights the feasibility of integrating these extracts into various applications, promising significant advancements in health-related sectors.

Materials and Methods

Materials. Fresh black grapes (Pinot Noir, Cabernet Sauvignon, and Merlot) were obtained from approximately 30-35 square kilometers away from Chișinău. Ethanol was purchased from Sigma-Aldrich. Water was deionized and filtered by a Milli-Q water system (18.2 MΩ·cm at 25 °C, Millipore).

Methods. Absorption measurements were performed on a Cary 5000 UV/Vis/NIR Varian spectrophotometer. SEM measurements were performed using an FEI Quanta 400 field emission SEM at a 20 kV scanning electron microscope acceleration voltage. The extraction of polyphenols was conducted using an ultrasonic bath instrument (Fisher Scientific IsoTemp 205 Water Bath) from The Lab World Group.

Acknowledgments

We would like to thank Kulcitki Veaceslav, Doctor Habilitate, Assoc. Prof., Head of the Laboratory of Chemistry of Natural and Biologically Active Compounds, Institute of Chemistry, Chisinau, Moldova, Ciochina Valentina, PhD Biology, Institute of Physiology and Sanocreatology, Moldova State University, Chișinău, Moldova, Balan Ion, Doctor habilitate, PhD Biological science, Institute of Physiology and Sanocreatology, Moldova State University, Chișinău, Moldova for providing the materials and the equipment required for the experiments.

References

1. *Taylor J.* Renal system 1: the anatomy and physiology of the kidneys. Nursing Times [online], 2023. 119(2).

2. *Akilesh S.* Normal Kidney Function and Structure. Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms, ed. L.M. McManus and R.N. Mitchell. 2014. 2716-2733.

3. *Morgan T.* RenaL Physiology. Medical Journal of Australia, 1976. 2(10): p. 386-389.

4. *Carlström M., C.S. Wilcox and W.J.* Arendshorst. Renal Autoregulation in Health and Disease. Physiological Reviews, 2015. 95(2): p. 405-511.

5. *Haffner D., A. Grund and M.* Leifheit-Nestler. Renal effects of growth hormone in health and in kidney disease. Pediatric Nephrology, 2021. 36(8): p. 2511-2530.

6. *Bataille P. and G. Choukroun*. Advances in the management of chronic kidney disease and its complications. Nephrologie & Therapeutique, 2023. 19: p. 3-5.

7. *Thomas R., A. Kans and J.R. Sedor*. Chronic kidney disease and its complications. Primary Care, 2008. 35(2): p. 329-+.

8. *Francis A. et al.* Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. Nature Reviews Nephrology, 2024. 20(7): p. 473-485.

9. *Bennett W.M., F.F. Rahbari-Oskouiand A.B. Chapman*. Patient education: Polycystic kidney disease (Beyond the Basics). Section Editor:Ronald D Perrone, MDDeputy Editor:Eric N Taylor, MD, MSc, FASN, 2024.

10. *Müller R.U. and T.* Benzing. Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease-state-of-the-art. Clinical Kidney Journal, 2018. 11: p. I2-I13.

11. *Borg R. et al.* The Growing Challenge of Chronic Kidney Disease: An Overview of Current Knowledge. International Journal of Nephrology, 2023. 2023.

12. *Webster A.C. et al.* Chronic kidney disease. Lancet, 2017. 389(10075): p. 1238-1252.

13. *Elendu C. et al.* Comprehensive review of current management guidelines of chronic kidney disease. Medicine, 2023. 102(23).

14. *Wong C.Y.* Current advances of stem cell-based therapy for kidney diseases. World Journal of Stem Cells, 2021. 13(7): p. 914-933.

15. *Yokoo T., A. Fukui and E. Kobayashi*. Application of Regenerative Medicine for Kidney Diseases. Organogenesis, 2007. 3(1): p. 34–43.

16. *Liu D.W. et al.* Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases. Stem Cell Research & Therapy, 2020. 11(1).

17. *Cieslinski D.A. and H.D. Humes.* Tissue engineering of a bioartificial kidney. Biotechnology and Bioengineering, 1994. 43(7): p. 678-681.

18. *Humes H.D. et al.* The bioartificial kidney: current status and future promise. Pediatric Nephrology, 2014. 29(3): p. 343-351.

19. *Ramada D.L. et al.* Portable, wearable and implantable artificial kidney systems: needs, opportunities and challenges. Nature Reviews Nephrology, 2023. 19(8): p. 481-490.

20. *Ullur A.R. et al.* Immunotherapy in oncology and the kidneys: a clinical review of the evaluation and management of kidney immune-related adverse events. Clinical Kidney Journal, 2023. 16(6): p. 939-951.

21. *Khan M.A. et al.* Promoting Plant-Based Therapies for Chronic Kidney Disease. Journal of Evidence-Based Integrative Medicine, 2022. 27.

22. *Pandey K.B. and S.I. Rizvi*. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2009. 2(5): p. 270-278.

23. *Rana A. et al.* Health benefits of polyphenols: A concise review. Journal of Food Biochemistry, 2022. 46(10).

24. *Vargas F. et al.* Flavonoids in Kidney Health and Disease. Frontiers in Physiology, 2018. 9.

25. *de Almeida C.L.B. et al.* Diuretic, natriuretic and potassium-sparing effect of nothofagin isolated from Leandra dasytricha (A. Gray) Cogn. leaves in normotensive and hypertensive rats. Chemico-Biological Interactions, 2017. 268: p. 103-110.

26. *de Souza P. et al.* Diuretic effect of extracts, fractions and two compounds 2α,3β,19α-trihydroxy-urs-12-en-28--oic acid and 5-hydroxy-3,6,7,8,4′-pentamethoxyflavone from Rubus rosaefolius Sm. (Rosaceae) leaves in rats. Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology, 2017. 390(4): p. 351-360.

27. *Wang B. et al.* Rutin ameliorates kidney interstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy. International Immunopharmacology, 2016. 35: p. 77-84.

28. *Han Y. et al.* Rutin ameliorates renal fibrosis and proteinuria in 5/6-nephrectomized rats by anti-oxidation and inhibiting activation of TGFβ1-smad

signaling. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015. 8(5): p. 4725-4734.

29. *Romero M. et al.* Lack of beneficial metabolic effects of quercetin in adult spontaneously hypertensive rats. European Journal of Pharmacology, 2010. 627(1-3): p. 242-250.

30. *Kaur S. and A. Muthuraman*. Therapeutic evaluation of rutin in two-kidney one-clip model of renovascular hypertension in rat. Life Sciences, 2016. 150: p. 89-94.

31. *Malik S. et al.* Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF-κB-TNF-α and TGF-β1-MAPK-fibronectin pathways. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2017. 313(2): p. F414-F422.

32. *Meng S.A. et al.* Apigenin inhibits renal cell carcinoma cell proliferation. Oncotarget, 2017. 8(12): p. 19834-19842.

33. *Han M.A. et al.* Galangin sensitizes TRAIL-induced apoptosis through down-regulation of anti-apoptotic proteins in renal carcinoma Caki cells. Scientific Reports, 2016. 6.

34. *Rudrapal M. et al.* Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights Into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action. Frontiers in Pharmacology, 2022. 13.

35. *Pérez-Jiménez J. et al.* Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database. European Journal of Clinical Nutrition, 2010. 64: p. S112-S120.

36. *Arts I.C.W. and P.C.H. Hollman*. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. American Journal of Clinical Nutrition, 2005. 81(1): p. 317S-325S.

37. *Khan J. et al.* Dietary Flavonoids: Cardioprotective Potential with Antioxidant Effects and Their Pharmacokinetic, Toxicological and Therapeutic Concerns. Molecules, 2021. 26(13).

38. *de Araújo F.F. et al.* Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. Food Chemistry, 2021. 338.

39. *Yahfoufi N. et al.* The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. Nutrients, 2018. 10(11).

40. *Liu W.S. et al.* Phenolic metabolites as therapeutic in inflammation and neoplasms: Molecular pathways explaining their efficacy. Pharmacological Research, 2023. 193.

41. *Guerreiro I. et al.* Polyphenols and Their Metabolites in Renal Diseases: An Overview. Foods, 2022. 11(7).

42. *Ashkar F., K.S. Bhullar and J.P. Wu*. The Effect of Polyphenols on Kidney Disease: Targeting Mitochondria. Nutrients, 2022. 14(15).

43. *Mihai S. et al.* Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. Journal of Immunology Research, 2018. 2018.

44. *Pimentel-Moral S. et al.* Lipid nanocarriers for the loading of polyphenols - A comprehensive review. Advances in Colloid and Interface Science, 2018. 260: p. 85-94.

45. *Ozkan G. et al.* Encapsulated phenolic compounds: clinical efficacy of a novel delivery method. Phytochemistry Reviews, 2024.

46. *Lu W., A.L. Kelly and S. Miao*. Emulsion-based encapsulation and delivery systems for polyphenols. Trends in Food Science & Technology, 2016. 47: p. 1-9.

47. *Zhou H.L., B.J. Zheng and D.J. McClements*. Encapsulation of lipophilic polyphenols in plant-based nanoemulsions: impact of carrier oil on lipid digestion and curcumin, resveratrol and quercetin bioaccessibility. Food & Function, 2021. 12(8): p. 3420-3432.

48. *Andishmand H. et al.* Nano-delivery systems for encapsulation of phenolic compounds from pomegranate peel. Advances in Colloid and Interface Science, 2023. 311.

49. *Rambaran T.F.* Nanopolyphenols: a review of their encapsulation and anti-diabetic effects. Sn Applied Sciences, 2020. 2(8).

50. *Peng S.F. et al.* Encapsulation of Lipophilic Polyphenols into Nanoliposomes Using pH-Driven Method: Advantages and Disadvantages. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019. 67(26): p. 7506-7511.

51. *Figueroa-Robles A., M. Antunes-Ricardo and D. Guajardo-Flores.* Encapsulation of phenolic compounds with liposomal improvement in the cosmetic industry. International Journal of Pharmaceutics, 2021. 593.

52. *Zhou H.H. et al.* Fabrication of Biopolymeric Complex Coacervation Core Micelles for Efficient Tea Polyphenol Delivery via a Green Process. Langmuir, 2012. 28(41): p. 14553-14561.

53. *Li H. et al.* Encapsulation of polyphenols in pH-responsive micelles self-assembled from octenyl-succinylated curdlan oligosaccharide and its effect on the gut microbiota. Colloids and Surfaces B-Biointerfaces, 2022. 219.

54. *Vieira I.R.S. et al.* Recent Progress in Nanotechnology Improving the Therapeutic Potential of Polyphenols for Cancer. Nutrients, 2023. 15(14).

55. *Wang H. et al.* Natural polyphenols in drug delivery systems: Current status and future challenges. Giant, 2020. 3.

56. *Teh S.S. and E.J. Birch*. Effect of ultrasonic treatment on the polyphenol content and antioxidant capacity of extract from defatted hemp, flax and canola seed cakes. Ultrasonics Sonochemistry, 2014. 21(1): p. 346-353.

57. *Shen L.P. et al.* A comprehensive review of ultrasonic assisted extraction (UAE) for bioactive components: Principles, advantages, equipment, and combined technologies. Ultrasonics Sonochemistry, 2023. 101.

58. *Xu B.G. et al.* Multi-frequency power ultrasound green extraction of polyphenols from Pingyin rose: Optimization using the response surface methodology and exploration of the underlying mechanism. Lwt-Food Science and Technology, 2022. 156.

59. *Sridhar A. et al.* Techniques and modeling of polyphenol extraction from food: a review. Environmental Chemistry Letters, 2021. 19(4): p. 3409-3443.

60. *Musa K.H. et al.* A novel high throughput method based on the DPPH dry reagent array for determination of antioxidant activity. Food Chem., 2013. 141(4): p. 4102-4106.

CZU: 616.15:616.009.17
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.38

LOW BLOOD PYRUVATE LEVELS AND THEIR ASSOCIATION WITH CHRONIC FATIGUE SYNDROME AND BMI

Râtea Camelia
Moldova State University, Doctoral School in Natural Sciences, Chisinau, Republic of Moldova, nirasteancamelia@yahoo.com
Mitogenix innovations and cil food Romania

Abstract. *The aim of this study was to investigate the relationship between low blood pyruvate levels, Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and body mass index. We conducted a small study involving 31 patients diagnosed with CFS and overweight or obese, distribution between male and female are 28 women and 3 men. Blood samples were collected from all participants at Alfalab Chisinau, Pyruvate in plasma (pyruvic acid) using the NaF blood the analysis was performed at MDI Limbach Berlin GmbH MVZ Labor Limbach Berlin, Germany, normal reference range of 24-95 µmol/l. Other data were collected during nutritional consultations,* at *NUTHEIA EDUCATION SRL – Nutrition and Dietetics Center, Chisinau, such as the levels of BMI were recorded using Bioimpedance Scale. Other relevant measures, such as signs and symptoms of eating and digestive disorders reported by the patient, were also recorded during the nutritional assesment. The study found that patients with CFS had lower levels of blood pyruvate furthermore, there was a correlation between blood pyruvate levels and Body mass index. These findings suggest that low blood pyruvate levels are associated with CFS and may contribute to the pathophysiology of the syndrome. This study highlights the potential of blood pyruvate levels as a biomarker for diagnosing CFS and guiding nutritional treatment strategies in overweight and obese people.*

Key words. *Pyruvate, Body mass index, chronic fatigue syndrome (CFS), poor nutrition, health.*

Introduction

Pyruvate plays a central role in cellular metabolism and is a key intersection point for various metabolic pathways such as:

a) Conversion to Acetyl-CoA: In the presence of oxygen (aerobic conditions), pyruvate is transported into the mitochondria, where it is converted into acetyl-CoA by the enzyme pyruvate dehydrogenase complex [8].

b) Energy Production: During glycolysis, a small amount of energy is produced in the form of ATP (adenosine triphosphate) and NADH (nicotinamide adenine dinucleotide) [8].

c) Glycolysis is the process by which glucose is broken down into pyruvate in the cytoplasm of cells. This pathway involves a series of enzymatic reactions that convert one molecule of glucose (a six-carbon molecule) into two molecules of pyruvate (each a three-carbon molecule) [1].

d) Lactate Fermentation: Under anaerobic conditions (lack of oxygen), pyruvate is converted into lactate by the enzyme lactate dehydrogenase. This process regenerates NAD+ from NADH, allowing glycolysis to continue producing ATP in the absence of oxygen [7].

e) Lipogenesis: Pyruvate can be converted into acetyl-CoA, which is a key building block for the synthesis of fatty acids. This process occurs when there is an excess of carbohydrates, and the body needs to store energy as fat [7].

f) Allosteric Regulation: Pyruvate and its derivatives (such as acetyl-CoA and NADH) act as allosteric regulators of various enzymes in glycolysis, the citric acid cycle, and gluconeogenesis. This helps coordinate and balance the flow of metabolites through these pathways according to the cell's energy needs [11].

Pyruvate is a three-carbon ketoacid that occurs naturally in cells. Prolonged supplementation of pyruvate, especially in combination with interval training, may induce adaptive changes in skeletal muscle metabolism and/or affect cognitive function through neuroprotective effects [10].

Deficiency of vitamin B1 which is a coenzyme a the PDH complex, causes a decrease in its activity and consecutive pyruvate accumulation. Excess pyruvate is converted to lactate. In the high concentrations, lactate induces severe neurological damage. Optimal nutrition, or healthy eating, refers to a type of diet that meets the individual needs of each person to support and maintain the body in optimal conditions. Diet therapy, or medical nutritional therapy, is a component of the clinical management of diseases and involves temporary or permanent, qualitative and/or quantitative, interventions in diet [6].

Pyruvate is a crucial metabolic intermediate that links several key metabolic pathways, including glycolysis, the citric acid cycle, gluconeogenesis, and amino acid metabolism. Its central role allows it to

contribute to energy production, biosynthesis, and the regulation of metabolic processes, making it essential for cellular function and energy homeostasis.

Body Mass Index (BMI) is a simple calculation used to assess whether a person has a healthy body weight for a given height. BMI Categories: Underweight: BMI < 18.5. Normal weight: BMI 18.5–24.9. Overweight: BMI 25–29.9. Obesity: BMI ≥ 30

BMI is a widely used indicator of body fatness, but it does not directly measure body fat. It is a useful screening tool, but it should be used in conjunction with other assessments to evaluate an individual's health status. According to the World Health Organization (WHO), a normal weight status is associated with a BMI between 18.5 and 24.9 kg/m² [12].

The relationship between health habits, overweight, and chronic fatigue syndrome (CFS) is multifaceted and intricate. One study focused on the lifestyle of patients with CFS and found that despite having healthier habits than the general population, these did not significantly affect fatigue severity or functional impairments [4].

Another study examined how unhealthy behaviors relate to chronic health outcomes, revealing complex interactions where some behaviors correlate with expected health outcomes while others do not [3]. The impact of obesity on individuals with CFS was also investigated, showing that overweight and obese individuals with CFS experience poorer functioning than their non-obese counterparts [2].

Additionally, a study on metabolic syndrome highlighted that overweight is a significant risk factor, suggesting that maintaining a healthy weight through regular exercise and stress management can help mitigate related health issues [5].

Finally, the link between physical activity, inflammation, and fatigue in middle-aged and older adults indicated that reducing inflammation through weight loss and exercise can decrease fatigue and improve physical activity levels [9].

Material and methods

In this case study, we assessed 31 individuals. Participants were selected from the group of patients evaluated at NUTHEIA EDUCATION SRL in Chisinau, based on inclusion criteria such as a diagnosis of chronic fatigue syndrome, a BMI higher than 24.9 kg/m²,

and the presence of eating and digestive disorders, including bloating and constipation symptoms.

Table.1 Representation of age, sex, and value of pyruvate in the blood for the 31 participants in the study

Nr crt	AGE	VALUE PYRUVATE µmol/l	SEX Fem/Masc
1.	44	7,16	F
2.	27	6,44	F
3.	34	5,32	F
4.	45	8,59	F
5.	34	6,01	F
6.	50	7,05	F
7.	33	6,26	F
8.	41	8,86	F
9.	46	17,16	F
10.	55	9,16	F
11.	41	9,72	F
12.	34	5,30	F
13.	25	3,58	F
14.	32	11,85	F
15.	40	3,61	F
16.	43	9,65	F
17.	49	9,79	F
18.	34	9,86	F
19.	43	13	M
20.	36	5,63	F
21.	33	4,26	F
22.	38	5,98	F
23.	29	10,03	F
24.	28	4,14	M
25.	27	7,22	F
26.	33	6,15	F
27.	35	15,17	F
28.	38	14,34	M
29.	32	12,37	F
30.	42	4,89	F
31.	40	7,63	F

Results and discussion

This distribution shows that the majority of participants fall within the 30-44 age range. All 31 participants in this study with chronic fatigue syndrome in the dataset have pyruvate values outside the normal range of 24-95 micromol/L.There are no individuals within the normal range.

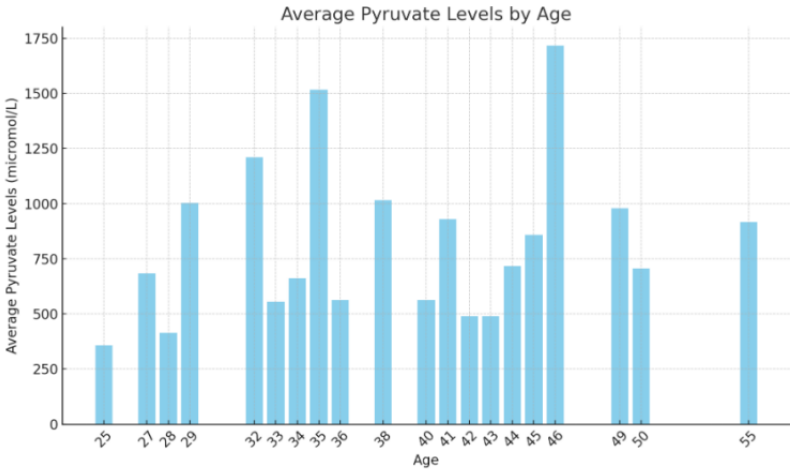


Fig.1 Distribution by age and value of pyruvate levels

All 31 individuals with a BMI higher than 24.5 kg/m² and suffering from eating and digestive disorders exhibited lower levels of pyruvate in their blood samples. This suggests that overweight and obese individuals may experience alterations in this metabolic pathway, possibly due to deficiencies in vitamins such as B1 (thiamine), B2 (riboflavin), B3 (niacin), and B5 (pantothenic acid). These deficiencies can impact the Krebs cycle and pyruvate metabolism, as inadequate nutrient intake reduces the availability of substrates necessary for pyruvate synthesis. Conditions like lactic acidosis or other mitochondrial dysfunctions can also influence pyruvate levels in the blood. Future research should focus on the gut microbiota, which produces various metabolites involved in host metabolism. Dysbiosis can change the production of these metabolites, potentially affecting the host's metabolic pathways, including those involving pyruvate levels.



Fig.2 Correlation between age and pyruvate values, scatter plot diagram where the X-axis represents age and the Y-axis represents pyruvate values

The correlation coefficient between age and pyruvate values is approximately 0.18. This indicates a weak positive correlation, suggesting that as age increases, there is a slight tendency for pyruvate values to increase, but the relationship is not strong.

Conclusions

These findings suggest that low blood pyruvate levels are associated with CFS and may contribute to the pathophysiology of the syndrome. This study highlights the potential of blood pyruvate levels as a biomarker for diagnosing CFS and guiding nutritional treatment strategies in overweight and obese people.

Bibliography

13. *Chaudhry Raheel, Varacallo Matthew*. Biochemistry, Glycolysis. StatPearls Publishing LLC. 2024.

14. *Flores Samantha, Brown Abigail, Adeoye Samuel, Jason Leonard A., Evans Meredyth.* Examining the Impact of Obesity on Individuals with Chronic Fatigue Syndrome, 01 Jul 2013, AAOHN Journal, (SAGE Publications), Vol. 61, Iss: 7, pp 299-307.

15. *Gokhale Swapna S.* Quantifying the Relationship Between Health Outcomes and Unhealthy Habits., pp 174-179.

16. *Goedendorp M. M., Knoop H., Schippers G. M., Bleijenberg G.* The lifestyle of patients with chronic fatigue syndrome and the effect on fatigue and functional impairments, J Hum Nutr Diet, 2009 Jun;22(3):226-31.

17. *Gu Ping, Li Fa-ping, Zhang Jin-xin.* Relationship between metabolic syndrome and general habits in daily life, 01 Jun 2010, Journal of Southern Medical University - Vol. 30, Iss: 6, pp 1313-1315.

18. *Hancu Nicolae, Roman Gabriela, Veres Ioan Andrei. Diabetul Zahart.* Nutritia si Bolile Metabolice.

19. *Jakubowski Henry, Flatt Patricia.* College of St. Benedict/St. John's University and Western Oregon University.

20. Khan Academy. Glycolysis. https://www.khanacademy.org/science/biology/cellular-respiration-and-fermentation/glycolysis/a/glycolysis

21. *Nicklas Barbara J., Beavers Daniel P., Mihalko Shannon L., Miller Gary D., Loeser Richard F., Messier Stephen P.* Relationship of Objectively-Measured Habitual Physical Activity to Chronic Inflammation and Fatigue in Middle-Aged and Older Adults. Journals of Gerontology: Medical Sciences cite as: J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, Vol. 71, No. 11, 1437–1443.

22. *Olek Robert A., Kujach Sylwester, Radak Zsolt.* Current knowledge about pyruvate supplementation: A brief review. Sports Medicine and Health Science. Volume 6, Issue 4, December 2024, Pages 295-301.

23. *Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A.* The Glucose Fatty-Acid Cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus. The lancet. 1963. Pp. 785-789.

24. World Health Organization. Malnutrition in Women. https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/malnutrition-in-women

CZU: 638.22:582.635.32
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.40

ВОПРОСЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТУТОВОГО ЩЕЛКОПРЯДА СО СРЕДОЙ

Зарипов Бакридин, Валихонов Алихон Одилхон угли, Тажиев Азим Зиёдуллаевич, Усанова Саодат Тураевна, Адамчук Денис
Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, Ташкент Узбекистан, alixan.valixanov1996@gmail.com

Abstract. *In the article, the applicant conducted experiments changing the variation in the amount of proteins in the silkworm by testing chemicals and biostimulants during the period of feeding and molting during the transition of the life cycle from one age to the next, and as a result, the change in the amount of protein that affects the viability of the silkworm was analyzed. A study was carried out on caterpillars of 2 breeds (Japanese 120, Ipakchi 2 of the Ipakchi 2 x Japanese 120 system, Japanese 120 x Ipakchi 2). Feeding worms in the experiments conducted as part of the research work was carried out in the spring season of 2021-2024. Unfavorable conditions, limited by the norm for determining the amount of protein and other vital components, were created artificially. An experimental study to establish the persistence and degree of change in economic traits was carried out according to the following quantitative characteristics: caterpillar viability, percentage of sick caterpillars, and cocoon weight. Such breeds or lines have been identified that easily tolerate the above stress conditions of silkworm breeds more adapted to various stress factors. From the listed results of the experiments, the following conclusions can be drawn: In the study and analysis of protein synthesis in caterpillars, during the transition from one period to another, proteins significantly exceed proteins from the second and third periods from 57% to 77%. Protein synthesis increased significantly by 53% and proteins decreased by 21% in stress-infected people with VNP diseases compared to healthy quartz caterpillars.*

Key words. *Silkworm, age, forage, mulberry, selection, cycle, cocoon.*

Введение

В настоящее время возрастает актуальность требовании генетиков и селекционеров в связи с созданием и быстроразвивающегося для внедрения новых пород животных и селекционных чистых линии растении, адаптированных к специфическим природно-климатическую экологию Узбекистана и более приспособленных для переработки продукции или сырьевых

ресурсов с применениями новейших технологий и оборудования для достижения целей. Линии новых пород и линии сортов растении и, в том числе, тутового шелкопряда, необходимо иметь целенаправленную взаимно ориентировочную необходимость на получении среди конкурентоспособной продукции.

В Стратегии Действий по развитию Республики Узбекистан в 2017-2024 годы особое внимание уделено на развитии сельского хозяйства, особенно животноводства, в том числе и шелководства [1]. В области шелководства и животноводства важно проводить научные исследования по укреплению кормовой базы тутового шелкопряда, то есть созданию и внедрению в производство новых сортов шелковицы с высокими продуктивными, питательными и насыщающими характеристиками. Решение этих задач, безусловно, требует развития и расширения исследований по теории и практике генетики и селекции тутового шелкопряда.

Усмотрения вышеуказанных действии и задач способствует, безусловно, развитию по теоретическим и практическим исследованиям селекции тутового шелкопряда. Несмотря на достигнутые успехи в области тутового шелкопряда, вопросы взаимодействия со средой все еще остаются слабо изученным разделом физиологии. Если учесть, что селекционерам Узбекистана предстоит создать породы тутового шелкопряда, приспособленные к специфическим природно-климатическим условиям зон и регионов республики, проводить работы по адаптации зарубежных пород в Узбекистане, часто повторяющиеся в весенние сезоны неблагоприятные изменения погодных условии и различия в климатических условиях регионов Узбекистана, несмотря на изменении экологических и погодных условии в настоящее время создаются и внедряются для разведения искусственно шелковичных плантации для получения высококачественных пород тутового шелкопряда и линии чистых сортов шелковицы для выкормки гусениц шелкопряда. Это обстоятельство диктует необходимость исследования адаптационных способностей пород шелкопряда к различным стресс-факторам.

В литературных статьях встречаются различная информация о взаимодействии пород тутового шелкопряда с внешней средой. Природные условия в период весенних выкормок гусениц шелкопряда по годам нестабильны и их изменения, в существенной степени, влияют не только на уровень продуктивных признаков, но

и на эффект отбора чистых пород. Однако исследования, направленных на изучение адаптационных способностей различных популяций к неблагоприятным условиям внешней среды, все таки остается недостаточно изучаемо. К настоящему времени изучается в области физиологии тутового шелкопряда их коэффициенты корреляций между отдельными репродуктивными и продуктивными признаками в благоприятных условиях кормления и содержания гусениц [3, 4, 5, 6, 7, 8].

В исследовании Х. Алимовы считают, что жизнеспособность червей в значительной степени зависит от температуры в помещениях для кормления червей и приводят следующие примеры: Тутовые шелкопряды при комнатной температуре (20-21 ^{0}C) имели жизнеспособность на 80-83%, при нормальной температуре (25-26 ^{0}C) на 89-92% [2].

К выводу о том, что более правильным и эффективным методом для создания благоустойчивых к условиям Узбекистана пород тутового шелкопряда является метод аналитическая селекция-отбор высококачественных пород и сортов из местных линий, более приспособленных для конкретных условий разведения.

В неблагоприятных условиях кормления не вполне удовлетворят выявление возможности изменчивости. В таких ситуациях отбор не дает ожидаемого эффекта.

Материал и методы исследования

Эксперименты по изучению адаптационных физиологических способностей селекционных популяций по ведущим признакам жизнеспособности и продуктивности в изменяющихся условиях внешней среды проводили в лаборатории Научно-исследовательского института шелководства «Борьба с болезнями и вредителями тутового шелкопряда и тутового дерева». Для ухода за шелкопрядами использовали Тутовники, принадлежавшие унитарному предприятию при институте «Хозяйство Эксперимента Шелководство». Институт расположен в Шайхантахурском районе города Ташкента. Погода здесь уникальная, где достаточно света и тепла, континентальный климат и переменчивый сухой воздух. Продолжительность солнечного света составляет 2700-3000 часов в год, при этом световой день летом сокращается на 360-400 часов в месяц, а зимой на 90-130 часов. Однодневная изменчивость

температуры высока (10-15 ^{0}C зимой и 15-20 ^{0}C летом) и достигает 30 ^{0}C в год.

Изучения внутреннего состава общего белка, углеводов и других Б.А.В. (биологических активных веществ) у гусениц шелкопрядов было проведено в лаборатории кафедры Физиологии Животных и Человека Национального Университета Республики Узбекистана имени М.Улугбека.

Паратипические факторы, такие как, количество корма для тутового шелкопряда, температура воздуха и уровень влажности в период кормления тутового шелкопряда, были созданы в лаборатории «Разведение, экология и профилактика химического отравления тутового шелкопряда» Ипакчи 2 х Японский 120, Японский 120 х Ипакчи 2, а также в лаборатории «Генетика и селекция тутового шелкопряда использовались породы Китайский, Японский 120. Материалом для исследования служили здоровая и зараженная грена (яйца), гусеницы и бабочки разных пород тутового шелкопряда, очищенные культуры спор возбудителя *Nosema bombycis* N. и полиэдры возбудителя ядерного полиэдров, полученные из зараженных гусениц.

В экспериментах по испытанию химических препаратов и биостимуляторов была использована здоровая грена 2-х пород (Японский 120, Ипакчи 2 Системы Ипакчи 2 х Японский 120, Японский 120 х Ипакчи 2, созданные в лаборатории «Разведение, экология и профилактика химического отравления тутового шелкопряда» Silicon Dog для исследования характеристик адаптации тутового шелкопряда к условиям, в которых паратипические факторы, такие как, количество корма, температура воздуха и уровень влажности в период кормления тутового шелкопряда, варьируются от нормальных до ограниченных. Кормление червей в опытах, проведенных в рамках научно-исследовательской работы, проводилось в весенний сезон 2021-2022 гг. в специальных селекционно-экологических червятниках НИИ шелководства и на опытных землях и выполнено по схеме эксперимента, представленной на рисунках. Неблагоприятные условия, ограниченные нормой, создавались искусственно. Исследования по установлению стойкости и степени изменения хозяйственных признаков проводили по следующим количественным признакам: масса коконов, жизнеспособность гусениц, процент больных гусениц.

Результаты и обсуждения

Как известно, отклонение от оптимальных гидротермических режимов в процессе выкормки приводит к резкому понижению жизнеспособности гусениц. Для оценки адаптационных способностей селекционного материала необходимо определить жизнеспособность на эмбриональной и постэмбриональной стадиях развития. Нужно отметить, что в течение трех поколений в популяциях пород и линий проводили отбор в трех вариантах искусственно созданных неблагоприятных условиях выкормки:

1 – ограниченная выкормка (50% листа);

2 – несоблюдение температурного режима;

3 – скученность (ограничение выкормочной площади).

Если мы определим такие породы или линии, которые легко переносят вышеперечисленные стрессовые условия, то мы можем выйти на исходный селекционный материал по выведению более адаптированных к различным стрессовым факторам пород тутового шелкопряда.

В диаграмме 1 приводятся показатели уровни общего белка на каждом жизненном периоде гусеницы шелкопряда. Итого пришли к выводу жизнеспособности, оживляемости и степень больных гусениц в различных вариантах, которые были получены в течение 2021-2024 годов.

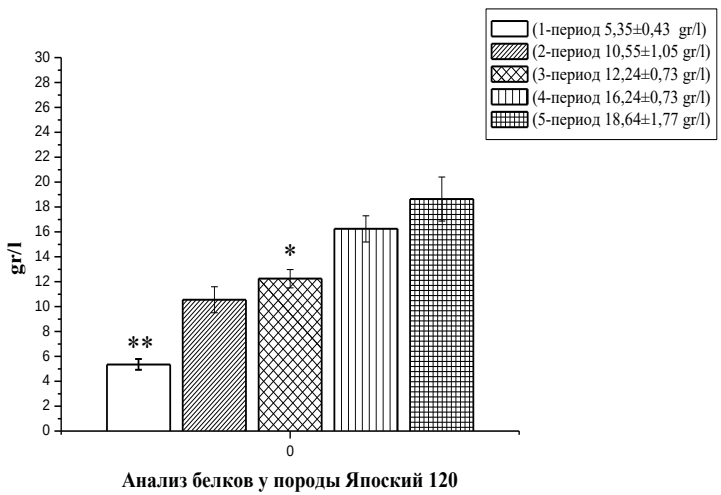
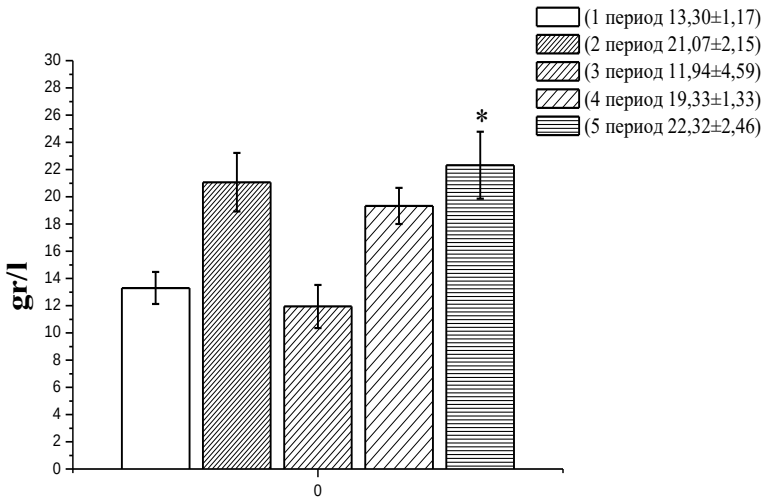


Диаграмма 1. Показатели уровни общего белка на каждом жизненном периоде гусеницы шелкопряда

Данные диаграммы показывают, что повышения на 3-4 периодах гусениц значительно изменяются физиологические показатели уровня общего белка, которой способствует для дальнейшего развития и для оплетения хорошего массы кокона. В диаграмме 1 показатели шелковой продуктивности пород и линий в изменяющихся стрессовых условиях гусениц (2021-2022 годах).

В следующем этапе у породы Японский 120 х Ипакчи 2 при анализе уровень белков составляло: в первом возрасте 13,3 gr/l, во втором возрасте 21,07 gr/l, в третьем возрасте 11,94 gr/l, в четвертом возрасте 19,3 gr/l, в пятом возрасте 22,3, gr/l.

В диаграмме 2. У этой породы тоже происходит колебания уровня белка в различных периодах, именно в 3-4 периоде происходит изменения уровня белка, потому в 3-4 периоде происходит нарушении процесса метаболизма, причина этого является предрасположенность к заболеванию ВЯП и происходит дискретность впадению в спячку.



Анализы белков породы Японский 120 х Ипакчи 2 зараженного ВЯП

Диаграмма 2. Показатели уровни общего белка гусеницы шелкопряда заряженного ВЯП на каждом жизненном периоде

В диаграмме 2 приведены показатели искусственно вызванных болезнью ВЯП. Анализ данных показал, что изменения метаболизма на 2 и 3 периодах приводит к резким колебаниям содержания гусениц в опытных вариантах понизилась на 56,6%, по сравнению с

контрольным вариантом 2-го периода, где гусеницы содержались в оптимальных условиях гидротермического режима и питания.

Выводы

Из вышеперечисленных результатов экспериментов можно сделать следующие заключения:

1. В исследовании и анализировании синтеза белка у гусениц при переходе из одного периода к другому периоду значительно превышает белки со второго и третьего периода от 57% до 77%.

2. Синтез белков на 53% увеличивался в значительном уровне, а белков 21% снизился у зараженных стрессовыми условиями с болезнью ВЯП по сравнению со здоровыми гусеницами кварц.

Литература

1. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги „Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги” ПФ-4947-сон фармони. Тошкент. 2017. 1-3-б.

2. *Алимова Х.А.* Шелк ценнейшее натуральное волокно. // Шелк. 1997. №2. С. 4.

3. *Валихонов А., Зарипов Б.* Физиологические и иммунные показатели тутового шелкопряда при облучении кварцевыми лучами. // Research Journal of Trauma and Disability Studies. 2023. 2(8). 90–95. Retrieved from http://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/1215.

4. *Зарипов Б., Валиев С.Т., Валихонов А.О., Ахмедова Г.Б.* Физиологические показатели тутового шелкопряда при облучении кварцевыми лучами. // Вестник Хорезмской академии Маъмуна Хива. 2023. 27-30 с.

5. *Валихонов А.* Физиология тутового шелкопряда при облучении кварцевыми лучами. //Янги Ўзбекистонда иммунофизиологиянинг муаммолари ва ривожланиши босқичлари. илмий-амалий конференция материаллари 10 май 2023 йил. Тошкент. «Ma’rifat» 2023. 184-185 с.

6. *Зарипов Б., Қуватова Н., Зубтиев С., Валихонов А.* Никотиннинг овқат ҳазм қилиш системасига таъсири. //Коронавирус Covid-19, биологияси, этиологияси ва физиологияси. халқаро илмий-амалий конференция. йил 20 май Тошкент, Ўзбекистон. 2022 332 б.

7. *Валиханов А*. Анализ гусеницы шелкопряда в научной литературе. // The journal of integrated education and research issn 2181-3558 volume 2, issue 1 collection d January. 2023. 63 с.

Валиханов А. Тут ипак қурти биологиясини ўрганишга доир дастлабки маълумотлар. // Best publication. ilm-ma’rifat markazi. Ijodkor o‘qituvchi ilmiy-uslubiy. jurnal materiallari to‘plami 5-dekabr, 2022-y24-s. 535 б.

LISTA AUTORILOR

Bacalov Iurie 80
Baciu Anatolie 88
Bacu Gheorghe 51
Balacci Sergiu 51, 96
Balan Ion 5, 51, 96, 177, 312
Berdiyorova Sevara 279
Berezovscaia Elena 106
Bogdan Victoria 114
Borshchev Viktor 33
Borshchev Yuri 33, 242
Borshcheva Olga 33
Botirov Sh.P. 305
Botnaru Nicolai 139
Budevici Alexandr 51
Burovenko Inessa 33
Buzan Vladimir 51, 96

Ceahlău Mariana 154
Ceban Elena 312
Chirița Elena 80
Ciochină Valentina 5
Ciobanu Elena 177
Cociu Valeriu 312
Coșcodan Diana 41
Covaci Ecaterina 339
Cretu Roman 51
Crivoi Aurelia 80

Deleu Inga 162, 169
Delipovici Irina 169
Donica Gheorghe 312
Druța Adriana 80

Filip Lorena 339
Filippov Artiom 51
Furdui Teodor 5
Furdui Vlada 5, 51, 177, 287

Galagudza Mihail 33
Ganenco Andrei 185
Garaeva Svetlana 206
Gavojdian Dinu 51
Glijin Aliona 5
Grabovschi Ion 185
Grițenco Ella 242
Grosul-Raileanu Olesea 251
Gurdiș Viorica 312

Harea Vasile 51
Hegheş Simona-Codruţa 339

Jitari Iurii 5
Jurakulov Shokhlakhon 279

Kayumov Khasan 279
Kuchkarova Lubov 279

Leorda Ana 177, 251, 287
Listopadova Lyudmila 88
Lozovanu Svetlana 185

Macari Ana 296
Macari Vasile 296
Mahmud Suleiman Abu Samac 80
Mamadaliyeva Sh.R 305
Marin Paula Monica 96
Mațencu Dmitrii 312
Mereuță Ion Gheorghi 96

Moroz Mihail 312
Moșanu-Șupac Lora 41
Murtazaeva Nurshat 279

Negru Vadim 296
Neumann Oara 339

Osipciuc Galina 51, 96

Petcu Igor 96
Poleacova Lilia 206
Popa Valerian 96
Postolati Galina 206
Priseajniuc Victoria 5
Protsak Egor 33

Raischi Viorica 339
Rashid Achilov 279
Râtea Camelia 358
Roşca Nicolae 51, 96
Rotari Liliana 296

Selevestru Rodica 154
Starciuc Nicolae 312
Surai Peter 96

Șciuca Svetlana 23, 154
Șeptițchi Vladimir 242, 251

Tagadiuc Olga 154
Temciuc Vlad 51
Timotin Ina 185
Tolstenco Dorina 287
Tomacinschii Cristina 23

Țurcanu Parascovia 51

Vîhrist Ecaterina 96
Voinițchi Eugen 312
Vovc Victor 185
Vrabie Valeria 5
Vudu Stela 5

Yusupova U.R. 305

Адамчук Денис 365
Ахмедова Гулсара Баходир кизи 72

Березовская Елена 225, 233
Бесараб Геннадий 323
Богданович Ирина 131, 331
Булат Ольга 145
Бурда Татьяна 225
Бурцева Светлана 215

Валихонов Алихон Одилхон угли 365

Гараева Светлана 195
Гарбузняк Анастасия 215
Гельмич Татьяна 225
Головатюк Людмила 233
Голуб Иван 331
Горячая Екатерина 64

Джумкова Марина 323

Жумакулова Г.С. 260

Зарипов Бакридин 365

Кахаров Б.А. 260
Киц Елена 64
Корлэтену Александр 270

Кот Александр 323

Лупашко Юлианна 225, 233

Марынич Александр 64
Маслинская Маргарита 331

Оуш Мариана 225

Петров Владимир 323
Поветкин Сергей 64
Постолати Галина 195
Продиус Алексей 64

Радчиков Василий 323, 331

Расулова С.Л. 260

Сапсалёва Татьяна 331
Семенов Владимир 64
Серяков Иван 323

Тажиев Азим Зиёдуллаевич 365

Усанова Саодат Тураевна 365

Цай Виктор 331

Чокинэ Валентина 195

Шептицкий Владимир 215

MATERIALELE
CONGRESULUI VIII AL FIZIOLOGILOR
DIN REPUBLICA MOLDOVA
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

FIZIOLOGIA ȘI SĂNĂTATEA
14-15 noiembrie 2024, Chișinău, Republica Moldova

Bun de tipar 20.12.2024. Formatul 60x841/16

Comanda 162/24. Tirajul 50 ex.

Centrul Editorial-Poligrafic al USM

str. Al.Mateevici, 60, Chişinău, MD-2009

e-mail: cep1usm@mail.ru