



UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA  
LCȘ ECOFIZIOLOGIA UMANĂ ȘI ANIMALĂ

*Aurelia CRIVOI, Iurie BACALOV, Elena CHIRIȚA  
Adriana DRUȚA, Ana BÎRSAN, Ana ILIEȘ, Iulian PARA, Luminița SUVEICĂ  
Victor CIOCÎRLAN*

**MODULAREA STATUSULUI IMUNITAR CU AJUTORUL  
PRINCIPIILOR BIOACTIVE NATURALE PENTRU PREVENIREA  
ȘI PROFILAXIA INFECȚIILOR ACUTE ÎN CONTEXTUL  
PANDEMIEI COVID-19**

*MATERIAL ȘTIINȚIFICO-DIDACTIC*



**Chișinău 2021**

În lucrare se expun întrebări teoretice și rezultatele științifice realizate în cadrul expresiei de interes „*Modularea statusului imunitar cu ajutorul principiilor bioactive naturale pentru prevenirea și profilaxia infecțiilor acute în contextul pandemiei COVID-19*” cu cifrul 20.70086.06/COV(70105).

Acest studiu va fi util, în primul rând, studenților, masteranzilor, doctoranzilor, cercetătorilor, precum și specialiștilor maselor largi ale populației preocupați de fitoterapia autohtonă a diferitor dereglări patologice. Prezintă un interes deosebit folosirea principiilor biologice active din apicultură cu efect imunomodulator care fortifică sistemul imunitar, prevenind infecțiile acute, determinate de COVID-19.

Ne exprimăm grațitudinea tuturor celor care au contribuit la sistematizarea materialului și ne-au oferit posibilitatea de a finaliza această lucrare importantă și actuală precum și celor care vor binevoi să vină cu unele sugestii ce ar putea fi utilizate la o viitoare ediție.

#### DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

**Modularea statusului imunitar cu ajutorul principiilor bioactive naturale pentru prevenirea și profilaxia infecțiilor acute în contextul pandemiei COVID-19:** Material științifico-didactic / Aurelia Crivoi, Iurie Bacalov, Elena Chirița [et al.];

Universitatea de Stat din Moldova, LCȘ Ecofiziologia umană și animală. – Chișinău: CEP USM, 2021. – 148 p.: fig., fot. color.

Bibliogr.: p. 134-140 (88 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-158-25-1.

616-092+615.322:[616.98:578.834.1SARS-Cov-2]

M 84

**ISBN 978-9975-158-25-1**

## CUPRINS

<b>Lista abrevierilor .....</b>	<b>5</b>
<b>Introducere .....</b>	<b>8</b>
<b>Caracteristica coronavirusului .....</b>	<b>11</b>
<b>Rolul sistemului imunitar .....</b>	<b>17</b>
<b>Structura sistemului imunitar .....</b>	<b>22</b>
<b>Afecțiunile sistemului imunitar .....</b>	<b>27</b>
<b>Interacțiunile sistemului imunitar cu sistemul neuroendocrin .....</b>	<b>29</b>
<b>Factori neuroendocrini determinanți ai maladiilor autoimune umane COVID-19 și bolile endocrine .....</b>	<b>33</b>
<b>Pacienții cu hipertensiune și COVID-19 .....</b>	<b>41</b>
<b>Impactul infecției cu SARS-COV-2 asupra sistemului cardiovascular ...</b>	<b>44</b>
<b>Mecanismele de afectare cardiovasculară în cadrul pneumoniei .....</b>	<b>45</b>
<b>COVID-19 și persoanele cu hepatite virale cronice b și c .....</b>	<b>48</b>
<b>Obezitatea ca factor de risc major în cazurile de COVID-19 .....</b>	<b>50</b>
<b>Suplimente alimentare și imunitatea .....</b>	<b>56</b>
<b>Factorii care slăbesc sistemul imunitar .....</b>	<b>57</b>
<b>Rolul unor plante în menținerea imunității .....</b>	<b>65</b>
<b>Produsele apicole și imunitatea .....</b>	<b>73</b>
<b>Importanța imunizării artificiale a organismului .....</b>	<b>76</b>
<b>Metodologia cercetărilor .....</b>	<b>80</b>
<b>Metode de cercetare .....</b>	<b>83</b>
<b>Obținerea biopreparatelor .....</b>	<b>84</b>
<b>Rezultatele obținute și discuția lor .....</b>	<b>85</b>
<b>Identificarea și caracterizarea principiilor active din biopreparate ce influențează asupra metabolismului glucidic din contextul infecției SARS-COV-2 .....</b>	<b>85</b>
<b>Statutul hematologic în dereglările metabolismului glucidic pe fondalul administrării preparatelor biostimulatoare .....</b>	<b>92</b>
<b>Impactul biopreparatelor asupra unor componente a sistemului imunitar în diabetul experimental din contextul infecției SARS-COV-2</b>	<b>92</b>
<b>Date experimentale referitoare la statutul eritrocitar și trombocitar la administrarea biopreparatelor cu efect imunostimulator și hipoglicemiant pe fondalul diabetului alloxanic din contextul infecției SARS-COV-2 .....</b>	<b>99</b>

<b>Sistemul endocrin în contextul infecției SARS-COV-2.....</b>	<b>108</b>
<b>Efectul hipoglicemiant și insulinitrop al biopreparatelor cercetate în deregările metabolismului glucidic .....</b>	<b>108</b>
<b>Statutul hormonal a unor glande endocrine în diabetul experimental la administrarea biopreparatelor cu efect stimulator din contextul infecției SARS-COV-2 .....</b>	<b>114</b>
<b>Concluzii .....</b>	<b>128</b>
<b>Lista lucrărilor publicate în cadrul prezentei expresii de interes care se atribuie la tema de referință .....</b>	<b>129</b>
<b>Bibliografie .....</b>	<b>134</b>
<b>Anexă .....</b>	<b>141</b>

## LISTA ABREVIERELOR:

<b>AASLD</b>	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului
<b>ACC</b>	Colegiul American de Cardiologie
<b>ACE2</b>	Enzima de conversie a angiotensinei 2
<b>ACTH</b>	Hormonul adrenocorticotrop
<b>ALT</b>	Alaninaminotransferaza
<b>ARDS</b>	Insuficiență respiratorie sau detresă respiratorie acută
<b>ARN</b>	Sindromul de detresă respiratorie acută
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaza
<b>AT2</b>	Celule alveolare de tip II
<b>BALT</b>	Țesut limfoid asociat arborelui bronșic
<b>BPOC</b>	Boală pulmonară obstructivă
<b>BRA</b>	Blocanți ai receptorilor angiotensinei
<b>CDC</b>	Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor
<b>CID</b>	Sindromul coagulării intravasculare diseminate
<b>CMH</b>	Cardiomiopatia hipertrofică
<b>COVID-19</b>	Coronavirus 2019
<b>CRH</b>	Corticotropina
<b>CRP</b>	Proteina C reactivă
<b>CT</b>	Tomografie computerizată
<b>DHEA</b>	Dehidroepiandrosteron
<b>EAB</b>	Echilibru acido-bazic
<b>ECA2</b>	Enzima de conversie a angiotensinogenului II
<b>GALT</b>	Țesut limfoid asociat intestinului
<b>HHC</b>	Axul hipotalamus-hipofiză-corticosuprarenale
<b>HHG</b>	Axul hipotalamus-hipofiză-gonade
<b>HHT</b>	Axul hipotalamus-hipofiză-tiroidă
<b>HTA</b>	Hipertensiune arterială
<b>IECA</b>	Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Interferongama
<b>Ig</b>	Imunoglobuline
<b>IL</b>	Interleuchine
<b>IMC</b>	Indice de masă corporală
<b>LDH</b>	Lactatdehidrogenaza
<b>MERS-CoV</b>	Sindromul respirator din Orientul Mijlociu
<b>MGO<sup>TM</sup></b>	Metilglioxal

<b>MSH</b>	Hormonul melanocitostimulator
<b>NHC</b>	Centru național cardiac
<b>NHS</b>	Sistemul național de sănătate
<b>PCT</b>	Procalcitonina
<b>RFLH</b>	Factorul hipotalamic de eliberare a hormonului luteinizant
<b>RT-PCR</b>	Testul de confirmare a infecției COVID-19
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavirusul sindromului respirator acut sever 2
<b>SDRA</b>	Sindromul de detresă respiratorie acută
<b>SIDA</b>	Sindromul imunodeficienței umane dobândite
<b>SM</b>	Scleroză multiplă
<b>SNC</b>	Sistemul nervos central
<b>SRA</b>	Sistemul renină-angiotensină
<b>TCR</b>	Timocite cu receptori
<b>TNF-alfa</b>	Citokină proinflamatorie

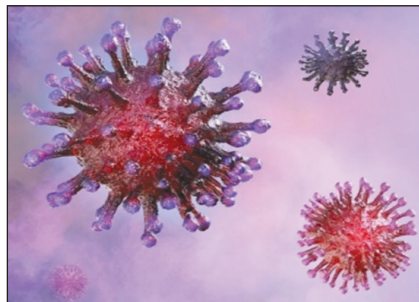
Prezenta expresie de interes reprezintă o cercetare care se atribuie la tema de referință „*Elaborarea soluțiilor inovative pentru protecția populației și a personalului expus profesional împotriva infectării cu virusul SARS-CoV-2 și întru optimizarea măsurilor de control și răspuns*”. Scopul investigațiilor propuse constituie în valorificarea substanțelor biologic active cu efect imunomodulator, fortificarea sistemului imunitar prin intermediul lor cu posibilitatea utilizării lor ulterioare în medicină pentru prevenirea îmbolnăvirilor și profilaxia infecțiilor acute, determinate de COVID-19. Multe componente din plantele medicinale și din produsele apicole demonstrează activitate biologică pronunțată ca agenți importanți în procesele de adaptare a organismului uman și animal ce pot fi utilizate ca componente ale suplimentelor naturale farmaceutice și nutriționale. Evaluarea impactului la nivel biochimic și fiziologic a compușilor bioactivi (vitamine, minerale, antioxidanți) vor permite descifrarea proceselor de modulare a organismelor vii la situațiile de boală. Dezvoltarea preparatelor pe baza compușilor biologic activi din plante, produse apicole vor permite utilizarea acestora în scopuri medicinale și alimentare, fapt care argumentează importanța studiilor științifice în cadrul problemei abordate. De asemenea, o imunitate eficientă se dezvoltă într-un organism sănătos, care implică o alimentație echilibrată, cu toți constituenții nutritivi de bază. Odihna și somnul suficient stimulează refacerea sistemului imunitar, iar activitatea fizică regulată, hidratarea (cu apă) sunt esențiale. Pentru a avea o stare bună de sănătate, care să ne permită să facem față perioadelor de viroze sau gripe din colectivitate, trebuie să menținem imunitatea în limitele normei. Astfel, găsirea soluțiilor naturale de menținere a răspunsului imunitar a reprezentat, în ultima perioadă, un interes deosebit și a devenit un obiect de studiu al prezentelor cercetări.

## INTRODUCERE

Sistemul imunitar reprezintă armata interioară a organismului nostru, care are scopul de a ne apăra împotriva invadatorilor străini. Acest sistem de apărare este alcătuit din trilioane de „celule războinice”, gata de acțiune, printre care una din o sută de celule ale organismului este o celulă de apărare. Această forță de luptă a sistemului imunitar este atât de complicată, încât oamenii de știință abia de curând au început să aprecieze complexitatea ei. Armata sistemului imunitar este organizată în grupe specializate de celule sau globule albe ale sângelui pentru a putea interveni în orice situație.

Până în urmă cu vreo 400 de ani, pentru oameni nu exista altă formă de viață decât cea vizibilă cu ochiul liber. Antony van Leeuwenhoek s-a născut în anul 1632 în orașul olandez Delft, a reușit să facă multe descoperiri importante, dar cea mai mare a fost în 1647, când a observat pentru prima dată microbi. Deși se fabricau deja microscopie, el a reușit să construiască unul care să mărească de 270 de ori, cu ajutorul căruia el a reușit să studieze cu mare atenție, o mulțime de lucruri, începând cu firul de păr omenesc și stropul de apă. Într-un singur strop de apă, el a descoperit o lume întreagă, despre care nici nu visase până atunci, o lume în care viața mișuna. Deși el încă nu știa, că aceste ființe microscopice aveau putere să influențeze sănătatea și viața oamenilor.

***Mulți oameni își pun întrebarea "Ce este coronavirusul?"*** Coronavirusul face parte dintr-o familie de virusuri care determină infecții la om și animale. Aceste virusuri pot determina la om afecțiuni care variază de la o răceală comună, până la unele mai severe și chiar boli respiratorii fatale. Acest tip de coronavirus a fost identificat pentru prima oară în decembrie 2019 într-un focar de pneumonie din China (Orașul Wuhan, provincia Hubei), care nu a fost identificat anterior la om.



Face parte din familia *Coronaviridae*, alături de virusurile care determină Sindromul Respirator Acut Sever (SARS) și Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu (MERS) și pare să aibă caracteristici epidemiologice similare acestora.

Amenințarea globală reprezentată de noul coronavirus ce cauzează COVID-19 (boala declarată de către Organizația Mondială a Sănătății ca pandemie în data de 11 martie 2020) este extrem de ridicată și solicită în cel mai mare grad întregul corp medical, îndeosebi, specialiștii de boli infecțioase/ATI/medicină de urgență, dar și medicii din celelalte specialități, inclusiv endocrinologii.



Epidemia reprezintă multe cazuri noi, apărute în mod neașteptat, care se răspândesc în mod activ, afectând un număr mare de persoane, dintr-o anumită regiune, pe o durată definită de timp.

Pandemia reprezintă o epidemie determinată de un virus sau agent microbian nou apărut, față de care populația nu are niciun fel de imunitate, iar boala cuprinde mai mult de o țară sau de un continent.

COVID-19 reprezintă o amenințare gravă la adresa sănătății publice, iar situația epidemiologică este extrem de dinamică, cu schimbări zilnice sau chiar de la oră la oră.

Virusul se transmite prin picăturile eliminate de persoana infectată atunci când tușește, strănută sau chiar vorbește, dacă cei din jur nu respectă o distanță de minim 1,5 metri. Persoanele infectate asimptomatice par a reprezenta agentul transmițător cel mai activ la ora actuală, dacă nu sunt respectate măsurile de izolare și/sau distanțare socială impuse de autorități. Virusul poate supraviețui în mediu de la câteva ore la câteva zile, în funcție de suprafață și condițiile de mediu și se poate transmite prin atingerea suprafeței contaminate.



Atingerea cu mâna a suprafeței contaminate și ulterior atingerea gurii, nasului sau ochilor cu mâinile neigienizate transmit eficient infecția. Persoanele infectate pot fi asimptomatice, dar există și cazuri simptomatice, mergând până la pneumonii virale severe și deces.

### ***Simptomele asociate COVID-19 sunt:***

- Febră;
- Tuse;
- Dificultăți de respirație;
- Pierderea sau atenuarea unor simțuri (gustul, mirosul);
- Senzație accentuată de oboseală;
- Pierderea apetitului; Durere în gât;
- Senzație de amețelă;
- Durere de cap;
- Diaree;
- Greață sau senzație de vomă.

O parte dintre aceste simptome sunt similare cu cele asociate unei răceli sau gripei. Majoritatea pacienților simptomatici par a avea simptome ușoare, comune altor infecții virale ce afectează sistemul respirator. Simptomul de tuse nou apărută, care continuă într-o tuse severă pentru mai mult de o oră sau minim 3 episoade de tuse în 24 ore, semnifică prezența unei infecții virale în organism. Simptomele

severe manifestate sunt: dispnee, hipoxie, pneumonie severă cu insuficiență respiratorie și șoc septic ce apar mai rar și predominant la grupele de risc (vârstnici, comorbidități preexistente), aceste cazuri necesitând spitalizare.

Pentru evitarea răspândirii pandemiei COVID-19 este necesar ca orice persoană care a avut oricare contact cu un caz probabil sau confirmat pe parcursul a 2 zile până la debut și 14 zile după debutul simptomelor, precum: contactul față în față cu un caz probabil sau confirmat la distanța de 1 metru și în decurs de mai mult de 15 minute; contact fizic direct cu un caz probabil sau confirmat; îngrijirea unui pacient cu boala COVID-19 probabil sau confirmat, fără a utiliza echipamentul de protecție personală adecvat; alte situații, conform evaluării riscului local.

Pentru cazurile asimptomatice confirmate, perioada de contact este considerată începând cu 2 zile până și pe parcursul a 14 zile după data prelevării probei pentru investigarea de laborator. Pentru confirmarea diagnosticului de COVID-19 este necesară testarea, întrucât multe dintre simptomele asociate COVID-19 pot fi asociate și altor tipuri de infecții respiratorii. Institutul Național de Sănătate Publică a publicat o serie de recomandări privind prioritizarea testării.

**Măsuri de prevenție recomandate.** Prevenția este singura modalitate care poate limita răspândirea infecției. Mai exact, Organizația Mondială a Sănătății recomandă:

- spălarea frecventă a mâinilor cu apă și săpun timp de cel puțin 30 de secunde;
- acoperirea nasului și a gurii cu o mască sau măcar folosirea unui șervețel de unică folosință, în caz de tuse, cu aruncarea șervețelului după utilizare și spălarea obligatorie a mâinilor;
- evitarea contactului cu persoanele care au semne de afecțiuni respiratorii;
- contactarea medicului de familie în caz de febră, tuse sau dificultăți de respirație.

După cum cunoaștem, COVID-19 este o boală infecțioasă nouă, iar informațiile cu privire la factorii de risc pentru o formă severă a bolii sunt limitate.

Totuși, următoarele categorii sunt mai vulnerabile în fața COVID-19 și pot dezvolta forme severe ale bolii:

- Persoanele din categoria de vârstă 65+;
- Persoanele care trăiesc cu un diagnostic de boală cronică, mai ales dacă această boală cronică nu este controlată optim, cum ar fi pacienții care trăiesc cu diabet zaharat.



## CARACTERISTICA CORONAVIRUSULUI

Agentul patogen al COVID-19, denumit în mod oficial în 11.02.20 ca SARS-CoV-2, este un virus ARN,  $\beta$  coronavirus, cu diametru de 60–140 nm. Din punct de vedere genetic SARS-CoV-2 are o similitudine cu SARS-CoV într-o proporție de 79%. Proteinele non-structurale ale SARS-CoV-2 sunt polimeraza ARN, heli- caza și proteazele similare 3-chemotripsinei și papainei. Din proteinele virale (S, M, E1, E2) importanță primordială o deține proteina structurală S, cu funcția de legare de enzima de conversie a angiotensinogenului II (ECA2) și rol de receptor pentru a pătrunde în celula gazdă.

Celulele țintă principale pentru SARS-CoV-2 sunt cele ale epiteliului alveolar, în citoplasma cărora se reproduce virusul. Apariția antigenilor virali la suprafața celulei țintă nu are loc anterior ca agentul patogen să păărăsească celula, astfel formarea de anticorpi și sinteza interferonilor sunt stimulate târziu, iar formarea de sinciții permite virusului să se răspândească rapid în țesuturi. Acțiunea virusului duce la creșterea permeabilității membranelor celulare, cea ce provoacă extravazarea lichidului bogat în albumină în interstițiu și lumenul alveolar.

Acest fapt distruge surfactantul, provocând prăbușirea alveolelor și modificări brutale în procesul schimbului de gaze.

Complicația principală în COVID-19 este ARDS, caracterizat prin afectare alveolară difuză (inclusiv apariția de membrane hialinice), indusă viral și de starea inflamatorie sistemică. Dovezile recente sugerează faptul că pacienții răspund la SARS-CoV-2 printr-o reacție de tip „furtună de citokine”. Starea imunosupresivă a pacientului contribuie la dezvoltarea infecțiilor oportuniste bacteriene și micotice ale tractului respirator.

### Coronavirus analizat la microscop

**Sursa de infecție** este omul bolnav, sau purtătorii de viruși (conotația și ponderea lor este, la moment, în discuție).

Se consideră că sursa primară de infecție a fost animală, virusul, în urma mutațiilor genetice căpătând capacități invazive pentru oameni.

**Perioada de contagiozitate** a virusului poate fi depistată din căile respiratorii în ultimele 1-2 zile de incubație, până la 7-12 zile în cazurile de gravitate ușoară-medie; 14-24 zile în cazurile cu evoluție severă (maximum 37 zile), sau până la deces.



SARS-CoV-2 este răspândit atât de pacienții cu manifestări clinice, cât și de persoane aparent sănătoase, care nu au cunoștință de faptul că sunt purtători ai noului coronavirus. SARS-CoV-2 a fost depistat și din materiile fecale în 30% cazuri începând cu ziua 5 de boală și până la 4-5 săptămâni de manifestări clinice, deși viabilitatea virusului din materiile fecale rămâne o problemă discutabilă la moment.

**Mecanismul de transmitere.** Deși se consideră cu virusul SARS-CoV-2 a pornit de la un rezervor animal, actualmente se transmite interuman cu o viteză exponențială, determinând cazuri severe și decese la nivel global. Calea de transmitere a SARS-CoV-2 este aerogenă, habituală și fecalo-orală. Transmiterea prin aerosoli (formate prin uscarea picăturilor) la distanțe mari nu este caracteristică infecției COVID-19.

Virusul SARS-CoV-2 este stabil timp de câteva ore până la zile în aerosoli și pe suprafețe (în aerosoli timp de până la trei ore, până la patru ore pe cupru,



până la 24 de ore pe carton și până la 2-3 zile pe plastic și oțel inoxidabil). În general, coronavirusurile sunt sensibile la razele ultraviolete și la căldură și pot fi inactivate prin încălzire la 56°C timp de 30 min, 40°C timp de 1 oră și solvenți lipidici, cum ar fi eter, 75% etanol, dezinfectant cu conținut de clor, acid peroxidoacetic, cu excepția, clorhexidinei.

Deși SARS-CoV-2 a fost depistat în mai mult de jumătate dintre probele de scaun, pe o durată de timp mai mare comparativ cu probele din nazo-faringe, totuși viabilitatea virusului din materiile fecale este discutabilă (ipoteza infectării prin consumul de alimente contaminate nefiind confirmată la moment).

În medie, un pacient poate infecta alte 2-4 persoane. Majoritatea cazurilor de COVID-19 au legături clare cu alte cazuri anterioare. O importanță primordială în controlul COVID-19 revenind:

- respectării regulilor de igienă riguroasă (a mâinilor, suprafețelor) și a metodelor igienice de tuse sau strănut;
- măsurilor epidemiologice de detecție și izolare precoce a pacienților și de identificare și urmărire a tuturor persoanelor cu care aceștia au intrat în contact;
- evitării locurilor aglomerate sau persoanelor bolnave și restricționării călătoriilor în zonele unde s-au înregistrat cazuri de COVID-19.

**Imunitatea postinfecțioasă** obținută în urma infecției naturale este specifică față de serotipul coronavirusului. Durata imunității la moment nu se cunoaște, cât și variabilitatea antigenică.

**Perioada de incubație** este de 2-14 zile (95% între 4-7 zile). Specimenele de fluide din nas sau gât vor fi folosite pentru diagnosticul microbiologic. Nu

există la ora actuală nici un tratament specific pentru COVID-19, dar deoarece majoritatea cazurilor sunt ușoare, doar o mica proporție a pacienților va necesita spitalizare pentru îngrijire suportivă. Noua infecție virală demonstrează o capacitate extrem de înaltă de diseminare și infectare astfel că pe primul plan al măsurilor trebuie să stea protejarea atât a lucrătorilor în domeniul medical (prin echipamente de protecție adecvate și testarea pentru COVID-19 a personalului expus), cât și pentru pacienți, îndeosebi, pentru acei cu afecțiuni, care par să îi încadreze într-o grupă de risc crescut. Pacienții cu diabet zaharat, în particular, sunt între cei din categoriile de risc crescut care pot dezvolta afectare severă dacă sunt infectați, judecând după datele publicate până în prezent de către cercetătorii chinezi, precum și alte boli endocrino-metabolice ca insuficiența adrenală, sindromul Cushing, obezitatea, malnutriția, pot fi influențate sau pot necesita anumite precauții mai stricte în caz de infecție COVID-19.



De obicei, COVID-19 are un debut treptat, în primele zile de boală pacienții manifestând doar subfebrilitate și fatigabilitate. În general, cele mai importante



semne clinice sunt: subfebrilitatea sau febra înaltă 83-98% de cazuri; tusea seacă 76-82%; stare de rău general 11-44%; tusea productivă 33%; dispnee 33%; cefalee 14%; dureri faringiene 14%; rinoree sau nas înfundat 5%; strănut 5%; disfuncții gastro-intestinale ușoare 3,7%; anosmie.

O parte din pacienți cu evoluție semi-gravă-gravă au o tendință de hipotensiune atât în perioada prodromală, cât și de manifestări clinice. Unii pacienți, în special, vârstnicii, pot dezvolta “hipoxemie silențioasă” (hipoxemie și insuficiență respiratorie, fără dispnee), de asemenea, pot avea modificări de comportament tranzitorii, în special, în  $SpO_2 \leq 93\%$ .

Timpu mediu de la apariția primelor semne clinice până la dispnee este de 8 zile (5-13 zile), iar până la apariția semnelor de pneumonie – 9 zile. O parte din pacienți pot avea schimbări imagistice pulmonare (în special CT) fără a avea semne clinice clasice specifice unei pneumonii.

Pacienții cu evoluție gravă se pot decompensa rapid cu dezvoltarea depresei respiratorii acute, acidozei metabolice refractare, disfuncțiilor de coagulare, insuficienței renale, insuficienței cardiace, șocului septic, disfuncției multiorganice etc. Cel mai frecvent COVID-19 se manifestă prin: subfebrilitate sau febră, tuse seacă, stare generală alterată, disfuncții de respirații.

Mult mai rar se manifestă prin: tusea productivă, cefalee, dureri faringiene, congestie și secreții abundente la nivel nazal, strănut, manifestări gastrointestinale. Majoritatea persoanelor afectate au vârsta 30 -70 ani (87%), cei cu vârsta 1- 9 ani (1,2%); 10-19 ani (1,2%); 20 - 29 ani (8%); mai mari de 80 ani (3%). Infecția evoluează ușor sau semigrav în 80,9% cazuri, sever în 13,8% și critic în 4,7%. Pacienții în stare critică asociază o mortalitate de peste 50%. În cazurile ușoare pacienții manifestă subfebrilitate, fără pneumonie. În cazurile semigrave pacienții ar putea avea febră mai ridicată și semne de pneumonie nonseveră.

În evoluție severă pacienții prezintă de obicei febră ridicată și semne de pneumonie severă. Iar în cazurile critice pacienții manifestă SDRA; șoc; orice insuficiență de organ, care necesită îngrijire în secțiile de terapie intensivă; alte stări cu pericol major pentru viața pacientului. Un risc ridicat de a dezvolta o formă severă de boală prezintă persoanele în vârstă mai mare de 60 ani, cu multiple comorbidități, având sistemul imunitar alterat.

**Ratele de deces în funcție de vârstă** sunt următoarele: sub 0,01% la copiii de 0-9 ani; 0,02% la copiii de 10-19 ani; 0,09% la adulții de 20-29 ani; 0,18% la adulții de 30-39 ani; 0,4% la persoanele cu vârsta de 40-49 ani; 1,3% la pacienții de 50-59 ani; 4,6% la cei cu vârsta 60-69 ani; 9,8% la vârstnicii de 70-79 ani; și mai mult de 18% la pacienții mai mari de 80 ani. Riscul de infecție severă este mai mare pentru pacienții diagnosticați anterior cu diverse patologii, în special, din domeniul bolilor cardiovasculare.

**Ratele de deces în funcție de prezența comorbidităților:** boli cardiovasculare 10,5%; diabet 7,3%; boli bronhio-pulmonare cronice 6,3%; hipertensiune arterială 6%; cancer 5,6%.

Astfel, pacienții vârstnici și cei cu comorbidități au risc sporit de a dezvolta o boală severă și mortalitate crescută. Aceștia, deși pot prezenta în primele zile simptome ușoare de boală și subfebrilitate, pe parcurs se pot deteriora clinic rapid, necesitând monitorizare permanentă.

Gravidele și copiii nu reprezintă o categorie vulnerabilă în COVID-19 și nu fac parte din grupul de risc pentru o evoluție mai severă, excepție făcând gravidele care posedă o boală cronică. Gravidele ar putea avea o naștere prematură, iar fătul – o oarecare reținere în dezvoltarea intrauterină.

În etapa actuală, nu s-a demonstrat transmiterea intrauterină a infecției la făt, virusul nefiind identificat în lichidul amniotic, nici în laptele matern. Respectiv, nașterea prin cezariană nu este o recomandare obligatorie, alimentarea cu laptele matern nefiind restricționată, însă cu respectarea tuturor măsurilor de protecție în scopul evitării contaminării cu SARS-CoV-2 în timpul nașterii sau alăptării.

În general, durata medie a bolii la pacienți este în funcție de severitatea bolii: evoluție ușoară - 2 săptămâni; în evoluție de gravitate medie – 3 - 6 săptămâni; pacienții în stare critică sau decedați – 2 - 8 săptămâni.

## Testarea specifică pentru COVID – 19

Decizia de a realiza un test la SARS Cov-2 se bazează pe factorii clinici, epidemiologici și pe evaluarea probabilității infecției.

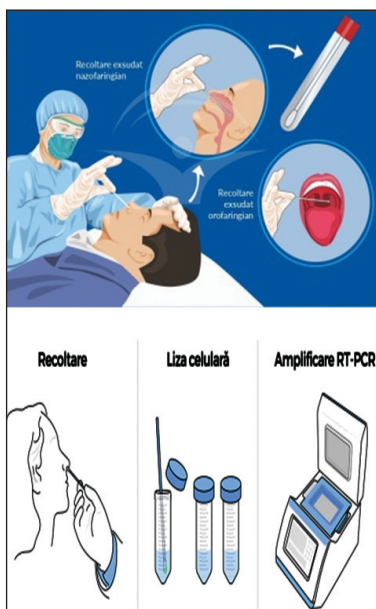
În scopul diagnosticului de laborator al infecției cu COVID-19, se recomandă prelevarea de probe din:

- căile respiratorii superioare (tampon nazal și tampon faringian);
- sânge (dacă sunt capacități de diagnosticare de laborator);
- prelevate din căile respiratorii inferioare în cazul formelor grave de boală (aspirat traheal).

Însă obținerea acestor probe poate prezenta un risc substanțial de transmitere pentru personalul medical și nerecomandat în mod uzual, luând în atenție considerentele beneficiu/risc pentru angajați.

### Diagnosticul de laborator al infecției cu COVID-19 se face prin metodele:

- RT-PCR (*real time* - reacție de polimerizare în lanț). Este un test de biologie moleculară de confirmare a infecției COVID-19. Proba se consideră pozitivă dacă se detectează două fragmente genetice specifice coronavirusurilor, dintre care unul specific SARS-CoV-2.
- Dacă testul RT-PCR este negativ, dar există considerente epidemiologice puternice și sunt prezente manifestări clinic caracteristice COVID-19, se recomandă retestarea la 24 de ore (SARS-CoV-2, de preferință, proliferază în celule alveolare de tip II (AT2), iar vârful viremiei este atins la 3 - 5 zile de la debutul bolii).
- Detectarea combinată a acizilor nucleici din mai multe tipuri de probe (căile respiratorii superioare plus căile respiratorii inferioare) poate îmbunătăți precizia de diagnostic. De asemenea, în rândul pacienților cu acid nucleic pozitiv confirmat în căile respiratorii, la 30% - 40% dintre ei virusul s-a detectat și în prelevatele sangvine.



#### A. Investigațiile de control în RT-PCR la externare.

- Valori normale ale temperaturii pentru o perioadă de cel puțin 2-3 zile
- Manifestări respiratorii ameliorate substanțial

- Imagistica pulmonară cu ameliorare.

Cel puțin 2 săptămâni de la debutul manifestărilor clinice.

Luând în considerație durata medie de depistarea viremiei în căile respiratorii superioare, nu este rezonabil de făcut investigațiile de biologie moleculară de control mai devreme de săptămâna 2-3 de boală în cazurile de gravitate medie-gravă. Atenție la corectitudinea procedurii de recoltare și transportare a speciemenelor, în scopul evitării rezultatelor fals-negative.

**B. Investigatii de rutină**, care pot include analizele hematologice, biochimice, EAB, statutul de coagulare, testele microbiologice necesare pentru menajarea pacientului dat.

**Modificări de laborator.** În general, pentru infecția COVID-19 sunt caracteristice următoarele modificări de laborator:

- Leucopenie 9-25%
- Leucocitoză 24-30% (în dezvoltarea complicațiilor)
- Limfopenie 63-70%
- Trombocitopenie (trombocitopenie  $<100$  este semn de prognostic rezervat)
- Hipertransaminazemie 37%
- Lactatdehidrogenaza (LDH) crescut 40%
- Timp protrombinic prelungit 58%
- Procalcitonina crescută  $>0.5$  poate sugera o infecție bacteriană supradăugată
- Proteina C reactivă (evoluția CRP pare să coreleze cu severitatea bolii)
- Alte investigații pentru disfuncția multiorganică la pacienții critici
- Vor fi colectate inclusiv probele pentru infecția nespecifică (Clasa A - III).

### **Hemograma**

- Numărul total al leucocitelor este în limite normale.
- Limfopenia este comună și apare la ~80% din pacienți (Guan et al. 2/28, Yang et al. 2/21).
- Trombocitopenie ușoară (dar plachetele sunt rar  $<100 \times 10^3$ ). Trombocitopenia severă este un semn de prognostic rezervat (Ruan et al. 3/3).

### **Probe de coagulare**

- Probele de coagulare sunt în general în limite normale, dar cu valori D-dimeri crescute dacă în evoluție apare CID prognosticul devine rezervat (Tang et al., 2020).

## **Markeri inflamatori**

**Procalcitonina (PCT)** - COVID-19 nu se asociază cu creșteri de procalcitonină (95% din pacienți nivelul PCT este sub 0,5 ng/ml (Guan et al. 2/28).



Valori crescute ale PCT pot sugera prezența unei pneumonii bacteriene, iar pentru pacienții care au fost internați cu COVID-19, creșterea procalcitoninei poate sugera o infecție bacteriană supra-adăugată.

**Proteina C Reactivă (CRP)** - COVID-19 crește valorile CRP, iar evoluția acestor valori pare să coreleze cu severitatea și prognosticul bolii.

## ROLUL SISTEMULUI IMUNITAR

**Sistemul imunitar** este un complex de celule și molecule (anticorpi) al cărui rol este să asigure protecția împotriva agresorilor (microorganisme și substanțe “străine corpului” sau nefavorabile), care pătrunse în organism dezvoltă diverse boli și infecții. Acest sistem detectează agenții patogeni, îi distruge și, foarte important, memorează antigenul pentru a putea reacționa prompt și data viitoare când îl va întâlni.

Rezistența organismului față de acești agenți patogeni este cunoscută sub denumirea de imunitate (de la lat. Immunitas, -atis = scutit, liber de, neatins) având rol de a apăra organismul față de agenții patogeni (virusuri, bacterii, paraziți, toxine) și se exprimă prin modalități de protecție specifice și nespecifice.

**Modalitățile de protecție nespecifice** presupun rezistența naturală, înnăscută sau congenitală a organismului și sunt constituite de:

- barierele mecanice și fiziologice (reprezentate de epidermă, mucoase, corneea de la nivelul tracturilor respirator, digestiv, urinar);
- barierele fizico-chimice, datorită acidității sucului gastric;
- substanțe antibacteriene (imunoglobulinele și lizozimul, prezente în secreții);
- tranzitul intestinal, fluxul secrețiilor bronșice și al urinei (facilitează în mod continuu eliminarea agenților patogeni);
- ingerarea și anihilarea bacteriilor, care au tranzitat barierele mecanice, de către un anumit tip de leucocite – granulocitele.

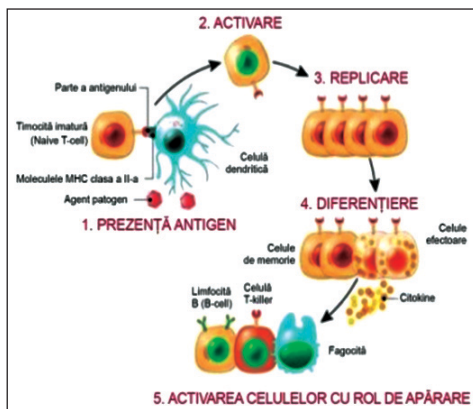
Imunitatea naturală, înnăscută sau congenitală – reprezintă tipul de imunitate, care se transmite ereditar și care nu se modifică în cursul vieții sau poate fi dobândită, când se instalează în urma contactului cu diferite microorganisme sau postvaccinare. Acest tip de imunitate reprezintă capacitatea organismului

de a nu fi afectat de către un agent patogen cu care vine la contact. Sistemul imun înnăscut oferă apărare imediată împotriva infecției.



Imunitatea înăscută sau nespecifică este prima linie de apărare a organismului împotriva diverselor atacuri și constă în faptul că toate celulele implicate formează un front comun de atac împotriva substanțelor străine. În timp, din confruntarea sistemului imunitar cu antigenele, se naște capacitatea sistemului de a învăța și de a-și aminti cea mai eficientă modalitate de atac împotriva fiecărui antigen în parte. În acest caz, vorbim de imunitatea dobândită, adaptativă sau specifică. Ea nu se declanșează imediat, cum este cazul imunității înăscute, ci apare la un anumit timp după primul contact cu antigenul. De obicei, răspunsul imun adaptativ intervine cu o întârziere de 4-7 zile, interval de timp în care răspunsul imun înăscut are un rol critic în controlul infecțiilor. Bineînțeles, cele două tipuri de imunitate interacționează între ele și se influențează reciproc prin substanțe care atrag sau activează alte celule ale sistemului imunitar. Dintre acestea din urmă amintim: citochine, anticorpi, molecule proteice.

**Modalități de protecție specifice**, cunoscute și sub denumirea de imunitate adaptivă sau dobândită, obținute de-a lungul vieții omului ca rezultat a unui proces succesiv cu numele de răspuns imun.



Organismul uman, deși contractează mulți germeni, se îmbolnăvește foarte rar și doar atunci când agentul patogen întâlnește o cale deschisă (poartă de intrare în organism) sau când organismul are o carență de anumiți factori de apărare. Germeii odată pătrunși în organism pot viețui la poarta de intrare unde se înmulțesc și pot, câteodată, elibera pe cale sanguină, limfatică sau nervoasă, toxinele sintetizate sau se pot deplasa la distanță.

Imunitatea adaptivă sau dobândită – reprezintă setul de răspunsuri activate de sistemul imunitar care vizează agenții patogeni specifici. În prezența unui agent patogen imunitatea specifică se bazează pe activarea țintă a limfocitelor B.

Acest tip de imunitate se caracterizează prin specificitatea importantă a receptorilor implicați (anticorpi în cazul limfocitelor B și al receptorilor de celule T). Imunitatea dobândită natural se formează de-a lungul timpului, pe măsură ce organismul intră în contact cu anumiți agenți patogeni și își formează anticorpi pentru ai distruge pe aceștia.

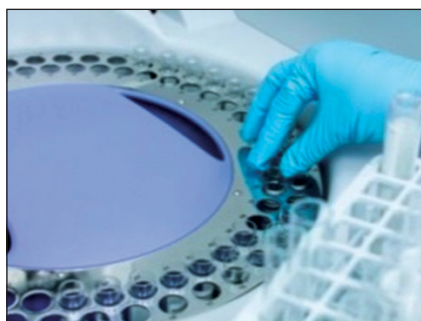
Imunitatea dobândită natural presupune memorarea agentului patogen, recunoașterea sa și folosirea anticorpilor deja existenți în organism pentru combaterea acestuia.

Imunitatea dobândită în mod artificial presupune expunerea individului, în mod controlat, la anumite virusuri. Scopul este să se reducă riscul de apariție a complicațiilor sau chiar a decesului.

*Imunitatea dobândită prin vaccinare.* Vaccinul conține antigeni, care declanșează sistemul imunitar, însă fără a cauza afecțiunea în sine. Vaccinarea induce astfel imunitate pe termen lung la anumite infecții, stimulând producerea celulelor cu memorie. Vaccinul conține deci o formă slabă a unui agent patogen, însă conține și antigeni ce declanșează sistemul imunitar, fără a cauza boală.



Imunizarea dobândită prin vaccinare este cea de tip activ și se evidențiază la persoanele care au suferit o infecție sau au intrat în contact cu agentul patogen. Pe durata acestei stări imunitate este variabilă (unele infecții asigură o protecție specifică pentru tot restul vieții - oreion, rujeolă în timp ce alte infecții conferă o protecție mai puțin solidă, același organism poate face o formă mai ușoară de boală după o perioadă de timp - scarlatină, difterie).



*Imunitatea dobândită prin serumizare* se obține în mod pasiv și presupune administrarea serurilor imune, care conțin anticorpii specifici unei anumite boli. Imunitatea dobândită pasiv este rezultatul transmiterii transplacentare a anticorpilor de la mamă la făt sau prin laptele matern.

Acest tip de imunitate este temporară, eficacitatea sa dispărând după 30 de zile. Sistemul imunitar protejează organismul de afecțiuni sau de corpuri străine ce pot pune sănătatea în pericol.

Atunci când funcționează așa cum trebuie, sistemul imunitar identifică și apoi atacă virusurile, bacteriile, paraziții sau orice alte corpuri străine, reușind să le diferențieze pe acestea de țesuturile sănătoase ale organismului.

*Funcțiile sistemului imunitar sunt următoarele:*

- Anihilează agenții patogeni (bacteriile, virusurile, paraziții sau fungii care au pătruns în corp și îi înlătură din organism).
- Identifică și distruge anumite substanțe dăunătoare din mediul înconjurător.
- Combate celulele proprii din corp, care au suportat schimbări din cauza unei boli – cel mai elocvent exemplu ar fi celulele canceroase.
- Face diferența între sistemul propriu de apărare al organismului (self) și structurile străine ale acestuia (non-self), având ca scop distrugerea fac-

torilor non-self pentru obținerea echilibrului, homeostaziei (proprietatea unui sistem de a menține un echilibru static al mediului interior – ansamblul lichidelor organismului – în limitele valorilor normale).

**Testarea și evaluarea imunității** este recomandată de medici în anumite situații. Testele de sânge pentru evaluarea imunității sunt hemoleucograma și imunograma. Pe de o parte, hemoleucograma este cea mai folosită analiză de laborator, identificând numărul globulelor albe, al globulelor roșii și al trombocitelor, precum și cantitatea de hemoglobină din sânge. Imunograma, pe de altă parte, evaluează anticorpii produși de celulele depistate de hemoleucogramă, adică imunoglobulinele.

Există 4 clase de imunoglobuline:

- Ig A - constituie cel mai important element de apărare împotriva bacteriilor și virusurilor;
- Ig E - responsabilă pentru alergii;
- Ig M - prima imunoglobulină secretată atunci când organismul este amenințat de un antigen;
- Ig G - se secretă după Ig M și are funcția de a neutraliza toxinele bacteriene; este singura care traversează bariera placentară, protejând nou-născutul în primele luni de viață.

Imunitatea scăzută în mod dramatic apare din cauza unor boli precum SIDA, cancerul, diabetul zaharat, în cazul anumitor tratamente medicale (cu citostatice sau cortizonice) și chirurgicale (splenectomie). Imunitatea scăzută se manifestă prin vulnerabilitate în fața infecțiilor, deteriorarea celulelor, inflamații, dezvoltarea tumorilor și alte probleme grave de sănătate.

Dacă nivelul de leucocite este redus și sistemul imunitar este slăbit, apar simptome care trebuie să te alarmeze. Simptomele unei imunități scăzute sunt: oboseală accentuată; infecții recurente; reacții alergice; vindecare greoaie a rănilor; inflamare a ganglionilor limfatici.

Febra și inflamația sunt instrumentele imunității în lupta împotriva agenților patogeni nocivi. Aceste simptome sunt neplăcute, însă debutul inflamației sau febrei este un semn bun, deoarece dovedește faptul că organismul răspunde așa cum trebuie. Scopul inflamației este de a limita efectele substanței iritante.

Celulele afectate eliberează histamină, ceea ce provoacă mărirea peretelui celular, rezultatul fiind înroșirea, durerea și inflamarea. Însă febra duce la eliberarea globulelor albe, la creșterea metabolismului și, de asemenea, ajută la prevenirea răspândirii agenților patogeni în organism.

Sistemul imunitar al copiilor este imatur și continuă să se dezvolte până în jurul vârstei de 11-12 ani:

- Nou-născuții sunt protejați de anticorpii maternali, care le conferă o imunitate pasivă temporară în primele luni de viață.

- Între 3 și 6 luni există o perioadă critică a sugarului, când nivelurile totale de anticorpi sunt cele mai scăzute, deoarece scad anticorpii maternali, iar producția proprie de anticorpi este încă redusă.
- Anticorpii maternali de tip IgG dispar în primele 6-8 luni, iar producția proprie de anticorpi de tip IgG crește, atingând valorile adultului în jurul vârstei de 7-8 ani.
- Nou-născuții încep să sintetizeze anticorpi de tip IgM imediat după naștere și ating nivelurile adultului în jurul vârstei de 4-5 ani.
- În schimb, nivelurile de IgA cresc lent, atingând valorile adultului în adolescență.



Expunerea la infecțiile comune are un rol important în formarea unui sistem imun puternic. Copiii încep să răcească după vârsta de 6 luni, iar un număr de 7-8 episoade de răceală pe an sunt considerate normale pentru sugari și preșcolari. Media scade la 5-6 episoade de răceală pe an la vârsta școlară, iar adolescenții, precum și adulții, au în jur de 4 episoade de răceală pe an.

Cauza principală a răcelilor frecvente ale copiilor se datorează expunerii la noi și noi virusuri; există cel puțin 200 de astfel de virusuri, de aceea, nu numai că răcelile nu pot fi prevenite, însă ele întăresc sistemul imun al copilului.

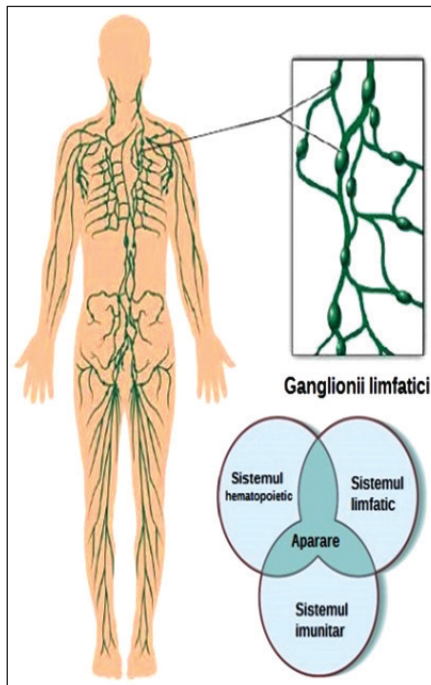
Însă un organism sănătos înseamnă un sistem imun puternic. Ca urmare, un sistem imunitar deficitar poate fi restabilit prin adoptarea unui stil de viață sănătos, acesta incluzând mișcarea (cel puțin 30 de minute zi), alimentația echilibrată (bogată în antioxidanți, aminoacizi sau proteine, vitamine și minerale), renunțarea la anumite obiceiuri nocive organismului, evitarea stresului, consolidarea unor relații sociale puternice, menținerea unei gândiri și a unei atitudini pozitive, precum și spălarea pe mâini frecventă.

Cu toate că slăbirea sistemului imunitar nu este de dorit, nici imunitatea crescută nu este benefică. Imunitatea crescută declanșează instalarea alergiilor și a bolilor autoimune. În cazul alergiilor, sistemul imun reacționează exagerat prin producția de anticorpi de tip IgE împotriva unor substanțe considerate inofensive și pe care organismul ar trebui să le tolereze, iar în cazul bolilor autoimune, sistemul imun atacă și distruge structurile proprii organismului.

## STRUCTURA SISTEMULUI IMUNITAR

Datorită rolului lor crucial în toate aspectele imunității, globulele albe sunt considerate un factor principal în apărarea organismului. Acestea se pot mișca independent în fluxul sanguin și au posibilitatea de a trece prin pereții celulelor, fapt care le permite să ajungă mai repede la locul rănirii sau al infecției. Există mai multe categorii de globule albe, fiecare cu funcții specifice, și anume: granulocitele (rol de distrugere a bacteriilor), limfocitele (responsabile de dezvoltarea unei imunități specifice) și monocitele (numite și “gunoierii” organismului pentru că înghit și digeră particulele străine, la fel cum fac și în cazul celor afectate, îmbătrânite, inclusiv cele tumorale).

O altă componentă importantă a imunității este sistemul limfatic, format din organe (precum splina, timusul, nodulii limfatici și amigdalele) și dintr-un fluid



numit limfă, care circulă prin vasele limfatice și care scaldă celulele organismului. Vasele limfatice sunt o componentă majoră a sistemului limfatic, care reprezintă o continuare a capilarelor limfatice ce ajută la drenarea limfei, fiind o parte a lichidului interstițial (lichidul prezent între celule). Mai apoi, vasele limfatice se unesc și formează unele din ce în ce mai mari pentru o mai bună drenare. De-a lungul acestor vase, există mici zone de control, numite ganglioni limfatici. Aceste vase limfatice se împletesc cu vasele de sânge de la nivelul inimii și ajută la purificarea sângelui, pentru a ajunge curat, încărcat de nutrienți și în siguranța la destinație, la organe și țesuturi. Rolul sistemului limfatic este de a curăța în permanență corpul la nivel celular, de a elimina toxinele și alte elemente dăunătoare din țesuturi.

Sistemul imunitar este un sistem complex, alcătuit din mai multe elemente, fiecare având rolul său în organism.

**Timusul** este localizat în zona sternului, între plămâni și este activ până la pubertate, iar după pubertate, această glandă se micșorează treptat. Această glandă produce celulele T, adică limfocitele T, care protejează organismul de virusuri și infecții. Timusul protejează organismul de afecțiunile autoimune, care apar atunci când sistemul imunitar își atacă propriile țesuturi, având un rol esențial și în sistemul limfatic, precum și în sistemul endocrin al organismului.

**Măduva osoasă** contribuie și ea la imunitatea organismului. Aceasta produce globulele albe, care protejează organismul de infecții și de corpuri străine ce pot pune în pericol sănătatea omului.

**Celulele stem** sunt celule embrionare, care au capacitatea de a se maturiza în practic orice tip de celulă. Unele globule albe, care iau naștere din măduva osoasă o părăsesc și se maturizează în altă parte a organismului, în timp ce restul celulelor se maturizează acolo unde iau naștere, susținând sistemul imunitar. Toate celulele sistemului imunitar provin, de fapt, de la măduvă.

**Ganglionii limfatici** produc și depozitează celulele care luptă cu infecțiile și cu boala, în general. De aceea, atunci când organismul este atacat de o infecție, acești ganglioni se inflamează, mărindu-și volumul.

**Splina** este cel mai mare organ al sistemului limfatic, care conține, de asemenea, celule albe care luptă împotriva bolilor infecțioase. Splina are rolul de a filtra sângele și de a elimina celulele roșii care trebuie înlocuite. Din acest motiv, persoanele a căror splină a fost extirpată sunt mai predispuse la boli, pentru că aceste funcții importante nu mai sunt îndeplinite.

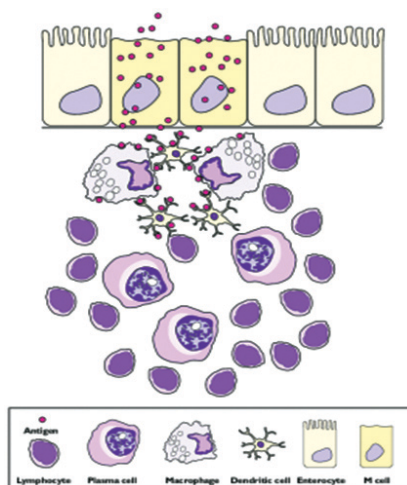
**Celulele T** care populează în splină joacă, de asemenea, un rol important în imunitate prin secretarea interleukinei-1, a interleukinei-2 și a interferonului, cât și prin activarea celulelor care produc anticorpi (celulele B). Aceste secreții sunt cunoscute sub numele de citokine și sunt esențiale pentru supraviețuire. Însă, câteodată sunt secretate prea multe și creează un sistem imunitar mult prea încărcat. De exemplu, obezitatea provoacă eliberarea în exces a citokinelor și plasează organismul în stare inflamatorie, făcându-l să fie mai expus la boli de inimă și diabet.

**Amigdalele** fac și ele parte din sistemul imunitar, fiind considerate, datorită poziționării lor, un gardian al sănătății. Germenii care pătrund în organism prin cavitatea bucală sau nazală sunt detectați de amigdale, care activează sistemul imunitar al organismului.

**Sistemul GALT** (Associated Lymphoid Tissue), adică țesutul limfoid asociat tractului gastrointestinal, este o componentă a țesutului limfoid asociat mucoasei și face parte din sistemul imunitar al organismului. Acest sistem protejează organismul de invazia agenților patogeni la nivelul tractului gastrointestinal.

**Plăcile Peyer** sunt niște foliculi limfatici organizați, care se regăsesc în partea terminală a intestinului subțire, acestea făcând parte din sistemul GALT.

**Sistemul BALT** reprezintă țesutul limfoid asociat arborelui bronșic și are rolul de a proteja căile respiratorii de agenții patogeni, care pot pătrunde în organism pe cale respiratorie.



## Reacția sistemului imunitar la coronavirus și importanța tratamentului

Persoanele infectate cu noul coronavirus pot avea experiențe extrem de diferite. Unele au indicat faptul că nu au exprimat nimic mai mult decât simptomele unei ușoare răceli, pe când altele sunt spitalizate sau chiar au decedat, deoarece plămâniilor lor au fost cuprinși de inflamație și s-au umplut cu fluid. În timp ce oamenii de știință sunt încă surprinși de noul coronavirus, studiile evidențiază că sistemul imunitar joacă un rol critic în recuperarea sau, dimpotrivă, în afectarea gravă și moartea pacientului. Este demonstrat că foarte multe decese provocate de infecția cu coronavirus s-au datorat reacției necontrolate de răspuns al sistemului imunitar și nu a efectelor distructive produse de acest virus.

La momentul infecției, corpul fiecăruia dintre noi își lansează apărarea standard, cea de imunitate înăscută, aceasta semnificând eliberarea unei serii de proteine numite interferoni, care încearcă să reducă capacitatea virusului de a se reproduce în interiorul celulelor corpului. Pentru a avea un efect cât mai bun, interferonii recrutează, de asemenea, alte celule imune care să vină și să atace virusul, pentru a opri răspândirea acestuia. În mod ideal, acest răspuns inițial permite organismului să obțină rapid controlul asupra infecției. Însă și virusul are propriile sale sisteme de apărare pentru a scăpa de efectul interferonilor. Multe dintre simptomele pe care le resimțim atunci când suntem bolnavi au în spate tocmai acest răspuns imun înăscut. Acestea având un dublu rol, pe de o parte, au rolul de a avertiza organismul că a avut loc un atac, spre exemplu, acesta este unul dintre scopurile febrei, iar celălalt rol este legat de încercarea de a scăpa de virus, cum ar fi expulzarea particulelor microscopice prin tuse sau diaree.

*„În mod obișnuit, există o perioadă în care virusul se instalează, iar organismul începe să răspundă la acesta, perioadă caracterizată prin simptome ușoare”,* spune Mandeep Mehra, profesor de medicină la Harvard Medical School și șef de catedră în medicină cardiovasculară avansată la Brigham și Women's Hospital. *„Apoi apare febra. Dacă virusul se stabilește în tractul respirator, dezvoltă tuse. Dacă virusul se stabilește în tractul mucoasei gastro-intestinale, veți dezvolta diaree.”*

Simptomele pot fi diferite, în funcție de locul din organism în care se instalează virusul. Noul coronavirus reușește să-și facă intrarea în celulă prin blocarea unei proteine de pe suprafața acesteia denumită receptorul ACE2. Deoarece acești receptori sunt cei mai abundenți în plămâni, de aceea COVID-19 este considerată o boală respiratorie. Cu toate acestea, al doilea loc prezintă un număr mare de receptori ACE2, care se află în intestine, ceea ce ar putea explica de ce multe persoane cu coronavirus prezintă diaree.

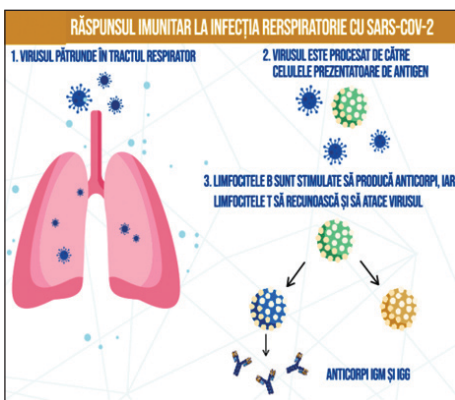
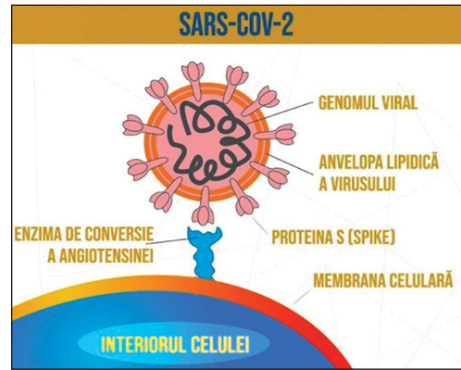
*„Deoarece virusul intră în organism prin picături, dacă îți intră în gură și apoi în oro-faringe, are două locuri unde poate ajunge de acolo. Poate trece în plămân, atunci când respiră sau, dacă aveți un reflex de înghițire, va coborî*



la stomac”, spune doctor Mehra. „Așa că poate afecta cele două zone.”

Scopul apărării imune înnăscute este de a localiza virusul și de a preveni reproducerea lui pe scară largă, astfel încât a doua undă a sistemului imunitar – răspunsul adaptativ sau specific virusului – să aibă suficient timp să lovească înainte ca lucrurile să iasă de sub control. Răspunsul imun adaptativ constă în anticorpi specifici virusului și celule T pe care organismul le dezvoltă, care pot recunoaște și distruge mai rapid virusul. Acești anticorpi sunt, de asemenea, ceea ce oferă imunitate și-i protejează pe oameni de o nouă infecție cu acest virus, după ce l-au avut deja. În cazul anumitor persoane, virusul se va reproduce și se va răspândi rapid înainte ca sistemul imunitar să-l poată controla. Unul dintre motive ar putea fi faptul că o mare cantitate de particule virale ajunge să infecteze organismul. Acesta este principalul motiv pentru care medicii și asistentele care au grijă de pacienți și sunt expuși la cantități uriașe de virus, pot avea infecții mai severe, chiar dacă sunt tineri și sănătoși. Cu cât vorbim despre o cantitate mai mare de virus, cu atât îi este mai greu organismului să o gestioneze prin sistemul imunitar. La fel este și cazul persoanelor, care s-au infectat în zone cu răspândire largă a virusului.

Un alt motiv pentru care organismul poate pierde controlul în lupta împotriva virusului ține de sistemul imunitar, iar cele mai vulnerabile populații în timpul pandemiei sunt persoanele în vârstă, ale căror sisteme imunitare încep, în mod natural, să piardă din putere, și persoanele care sunt imuno-depresive, din cauza unei alte boli sau a unor medicamente. Un sistem imunitar mai slab poate duce la un răspuns inițial mai puțin eficient la interferon sau la un răspuns întârziat prin anticorpi, ceea ce permite virusului să se răspândească de la celulă la celulă relativ nestingherit.



„Dacă răspunsul organismului prin anticorpii neutralizanți este unul bun, veți putea să vă recuperați; este doar o problemă de timp. Oamenii se îmbolnăvesc, dar apoi organismul răspunde prin anticorpi, care elimină virusul și totul este în regulă”, spune Warner Greene, medic, doctor în medicină, director al Centrului Gladstone pentru Cure Research HIV și profesor de microbiologie și imunologie la Universitatea San Francisco din California. „Persoanele

*care sunt mai în vârstă sau au probleme de sănătate subiacente pot avea un grad de imunosupresie, în care anticorpilor întârzie să reacționeze și exact, ei sunt cei care dau o evoluție exagerată a bolii”.*

Dacă virusul se localizează în plămâni, boala poate progresa spre pneumonie, deoarece mai multe celule se infectează și se inflamează. O parte dintre pagubele produse în plămâni este cauzată de virus, dar o cantitate și mai mare se datorează sistemului imunitar care încearcă să distrugă și să scape de celulele infectate.

În acest moment, boala poate continua în două direcții: răspunsul imun poate rămâne stabil și recapătă controlul asupra virusului, în timp ce îl elimină prin activitatea celulelor T și a anticorpilor. Sau sistemul imunitar poate scăpa de sub control și începe să răspundă excesiv, provocând proteine inflamatorii din ce în ce mai multe, numite citokine, în încercarea frenetică de a elimina virusul. Aceasta este cea de-a doua cale, care determină moartea celulelor din plămâni, ceea ce duce la cele mai grave infecții, sindrom de detresă respiratorie acută și chiar moartea.

*“Oamenii, care sunt în stadiile avansate ale bolii, aproape invariabil vor avea un răspuns exagerat al organismului gazdă – furtuna de citokine”, spune Greene. “Plămânii se umple cu lichid și nu se pot oxigena. Sau dezvoltă sepsis extins, nu își pot susține tensiunea arterială și mor. Toate acestea sunt determinate, în principal, de reacția [imună] în mare măsură exacerbată a organismului gazdă”.*

Persoanele în vârstă și imunodepresive sunt deosebit de vulnerabile la acest tip de răspuns, deoarece sistemul lor imunitar puțin activ începe brusc să acționeze și devine hiperactiv. *„Există o curiozitate cu adevărat interesantă în COVID-19 – situație observată și la alte coronavirusuri, cum ar fi la SARS și cu MERS – persoanele, care au răspunsurile imune cele mai suprimate par să dezvolte cele mai aberante răspunsuri imune în stadii ulterioare ale bolii”*, spune Mehra.

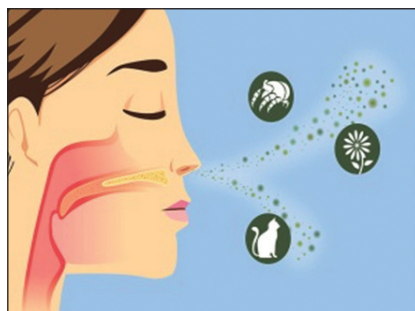
Doctor Mehra, are o lucrare ce va apărea în curând despre diferitele stadii ale bolii, crede că în aceste cazuri nu mai trebuie doar să controlezi infecția, ci trebuie și să temperezi sistemul imunitar. Propunerea sa este ca medicamentele antivirale să fie administrate mai devreme, când oamenii încep să se îmbolnăvească, pentru a-i ajuta să combată virusul cât mai eficient și pentru a preveni evoluția către etapele ulterioare. Pentru persoanele care se confruntă deja cu furtuna de citokine, medicamentele care suprimă imunitatea, în combinație cu antiviralele, pot fi cele mai benefice.

Cel mai important lucru de reținut este că *„există diferite etape ale acestei boli și modul în care aplicați tratamentul în fiecare fază a bolii va avea multă greutate în ceea ce privește rezultatul final”*. Deocamdată, cea mai bună apărare împotriva virusului este să vă susțineți sistemul imunitar prin somn, exerciții fizice și o bună alimentație, iar cel mai important lucru fiind să vă spălați pe mâini și să practicați distanțarea socială, astfel încât să evitați infectarea.

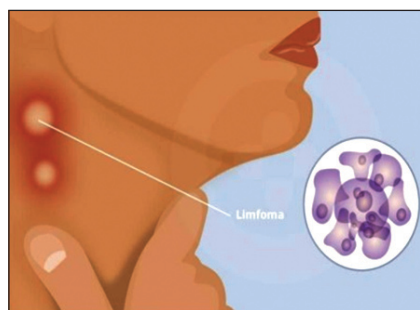
## AFEȚIUNI ALE SISTEMULUI IMUNITAR

Atunci când sistemul imunitar se dereglează și nu mai funcționează așa cum ar trebui pot apărea o serie de afecțiuni ale sistemului imunitar. Afecțiunile sistemului imunitar pot apărea din cauza unei boli, din cauza unui tratament medicamentos sau pot fi înnăscute. Afecțiunile sistemului imunitar sunt:

**Alergiile:** Reacțiile alergice debutează la nivelul sistemului imunitar, atunci când o substanță inofensivă precum praful, mucegaiul sau polenul intră în contact cu o persoană alergică, sistemul imunitar reacționează producând anticorpi, care au rolul de a ataca substanța alergenă. De aceea, apar strănutul, congestia nazală, lăcrimarea și alte simptome neplăcute. Așadar, sistemul imunitar al persoanelor alergice confundă agenții inofensivi cu unii care pot pune sănătatea în pericol.



**Afecțiuni autoimune** apar atunci când sistemul imunitar își atacă, în mod eronat, propriile țesuturi. În mod normal, sistemul imunitar ar trebui să știe diferența dintre celulele străine și cele ale propriului organism, însă la persoanele care suferă de afecțiuni autoimune, acesta nu mai face această diferență, eliberând proteinele denumite auto-anticorpi, care atacă celulele sănătoase. Unele afecțiuni autoimune afectează un singur organ, în timp ce altele afectează întregul organism.



**Afecțiuni imunodeficitare** apar atunci când sistemul imunitar are o reacție foarte slabă în momentul în care identifică agenți patogeni. Afecțiunile imunodeficitare sunt fie genetice, fie apar în urmă unei alte boli ori a unui tratament medicamentos puternic.

**Cancerul sistemului imunitar:** Cancerul limfatic este tipul de cancer care afectează sistemul imunitar și se dezvoltă la nivelul limfocitelor. Există mai multe tipuri de cancer al sistemului limfatic, însă principalele categorii sunt: limfomul Hodgkin și limfomul non-Hodgkin. Cauza cancerului la nivelul sistemului imunitar nu a fost încă depistată de către oamenii de știință. Modificările bruște de temperatură slăbesc organismul și favorizează apariția bolilor.

Fenomenele meteorologice extreme, precum și scăderile sau creșterile importante de temperatură afectează organismul uman și îi accentuează vulnerabilitatea. Modificările bruște ale climei sunt resimțite cel mai acut de cei cu afecțiuni

cardiace și reumatice, însă îi vizează, deopotrivă, și pe cei sănătoși, provocând dureri de cap, stări depresive sau afecțiuni ale pielii.

Pe parcursul evoluției sale, organismul uman a dezvoltat un mecanism propriu, care-i permite adaptarea la mediul înconjurător și la schimbările constante ale acestuia, furnizându-i, în același timp, resorturile necesare diminuării efectelor negative pe care vremea le poate avea asupra lui. Potrivit oamenilor de știință, fiecare schimbare a vremii este resimțită - mai mult sau mai puțin acut de organismul uman prin acest mecanism de adaptare la factorii externi, numit me-  
teo-sensibilitate. Specialiștii susțin că acest mecanism nu poate face față schimbărilor bruște ale vremii și, din această cauză, apar anumite disfuncții în sistemul imunitar.

*Cardiacii și reumaticii:* În ceea ce privește un eventual profil al unei persoane cu o meteo-sensibilitate accentuată, cercetătorii au observat că fenomenul se manifestă mai acut în cazul celor care trăiesc mai mult în spații închise. Sistemul lor imunitar nu este obișnuit să lupte cu schimbările și, din acest motiv, se îmbolnăvesc mai ușor când se schimbă clima. Primele persoane vizate de modificările bruște de vreme sunt cele care suferă de boli cardiovasculare, reumatism ori afecțiuni respiratorii. În cazul primei categorii, modificarea neașteptată a presiunii atmosferice favorizează apariția durerilor de cap, a durerilor pectorale, a palpitațiilor sau a crizelor de aritmie, putând avea chiar efecte mortale, prin provocarea infarctului miocardic. În ceea ce îi privește pe cei cu afecțiuni reumatice, receptorii sensibili la frig, umezeală și presiune atmosferică accentuează durerile reumatice.

De asemenea, cei care suferă de astm și bronșită au mai mult de suferit atunci când, la diferențe mici de timp, temperatura aerului scade ori crește considerabil. Totodată, oscilațiile de temperatură favorizează apariția unor afecțiuni noi, alergii sau infecții ale căilor respiratorii. Nu în ultimul rând, trecerea bruscă la condiții meteorologice diferite duce la afecțiuni dermatologice, care se manifestă cu precădere la nivelul mâinilor, prin descuamarea pielii.

Cele mai importante elemente meteorologice la care reacționează organismul uman sunt temperatura, umiditatea, presiunea și compoziția chimică a aerului, unde cea mai mare relevanță o are cantitatea de oxigen. În același timp, viteza vântului, câmpul electromagnetic din atmosferă sau frontul atmosferic - ciclon, anticiclon - sunt tot atâția factori, care își exercită influența asupra persoanelor meteo-sensibile, și nu numai. Oamenii de știință au demonstrat că toate aceste elemente au dezvoltat, în timp, trei mecanisme principale prin care afectează organismul uman.

Primul dintre ele vizează schimbările cauzate la nivelul mediului intern - sânge, limfă, molecule și celule. Cel de-al doilea mecanism se referă la sistemul nervos central, respectiv, la centrul vegetativ, iar cel de-al treilea determină o serie de schimbări în funcțiile hipotalamusului, secrețiile hipofizei, funcționa-

rea glandelor suprarenale. Dincolo de acestea, însă, vremea de afară este resimțită prin receptori direcți, precum pielea, mucoasa, aparatul respirator.

*Variațiile meteo afectează și psihicul.* Schimbările frecvente ale factorilor meteorologici afectează și persoanele care nu suferă de afecțiuni cardiace, respiratorii ori reumatice. În cazul acestora, efectele se fac simțite la nivelul sistemului nervos central, producând schimbări



considerabile ale stărilor psiho-emoționale. Studiile confirmă faptul că schimbările bruște ale vremii duc la depresii, dureri de cap, scad capacitatea de concentrare, favorizează anxietatea, insomniile și determină o anumită predispoziție către manifestări agitate, chiar agresive.

Dintre acestea, cel mai des întâlnite sunt stările depresive, indispoziție, pesimism și tristețe accentuată. În directă legătură cu acest fenomen, cercetătorii americani au demonstrat că vremea schimbătoare se face vinovată de creșterea frecvenței accidentelor rutiere, a ratei sinuciderilor și a conflictelor sociale. Specialiștii susțin că, prin afectarea capacității de concentrare, schimbările bruște de climă au ca rezultat scăderea randamentului la locul de muncă.

## **INTERACȚIUNILE SISTEMULUI IMUNITAR CU SISTEMUL NEUROENDOCRIN**

Sistemele imunitar, nervos și endocrin sunt interconectate structural (anatomic) și funcțional, ceea ce a condus la conturarea unor noi domenii interdisciplinare, ca neuroimunoendocrinologia, neuroimunomodularea și psihoneuroimunologia. Sistemele enumerate au în comun capacitatea de răspuns la un număr de stimuli comuni (hormoni steroizi, citochine, neuropeptide), care furnizează baza moleculară a integrării bidirecționale. Starea psihică influențează reactivitatea imunitară și intensitatea răspunsului inflamator a organismului. Există dovezi certe că anomaliile neuroendocrine au rol important în inducerea disfuncțiilor imunitare, materializate, în primul rând, în manifestările autoimune. Pe de altă parte, vârsta, genul și alți factori genetici reglează interacțiunile imuno-neuroendocrine.

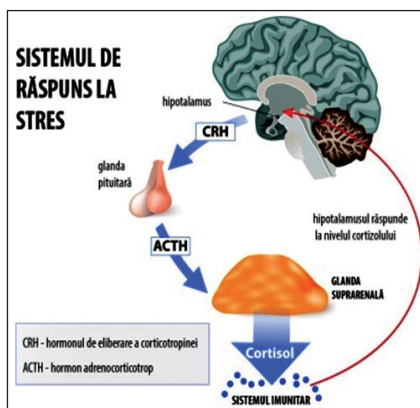
Cele mai pregnante interacțiuni neuroendocrinoimunitare se produc în starea de stres, care este definită ca o condiție dinamică în cursul căreia homeostazia normală este perturbată sau periclitată. Starea de dezechilibru este indusă de factori de stres, fizici sau psihologici, care declanșează un răspuns complex adaptativ, denumit răspunsul de stres sau de alarmă, menit să contracareze efec-

tele factorului de stres. Intensitatea răspunsului adaptativ este în dependență de vârstă, gen, starea hormonală și de alți factori genetici.

Răspunsul la factorii de stres este mediat de factorul (hormonul) de eliberare a corticotropinei (CRH), de axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală și de sistemul nervos simpatic. CRH este produs, în primul rând, în hipotalamus, dar și în alte arii ale creierului și în sistemul nervos periferic și are următoarele funcții:

- controlează starea de veghe, starea psihică și integrează sistemele de răspuns la stres;
- activează axa hipofizo-corticosuprarenală, stimulând secreția ACTH și a corticosteroidilor;
- activează sistemul nervos simpatic, cu stimularea epinefrinei și norepinefrinei.

CRH este activatorul stării de alarmă, manifestată prin creșterea glicemiei, a ritmului cardiac, a tensiunii arteriale, dar inhibă funcția imunitară și răspunsul inflamator. Efectul activator al CRH asupra sistemului nervos simpatic este mediat de locus ceruleus, care își proiectează axonii în trunchiul cerebral și în hipotalamus, ceea ce contribuie direct la eliberarea mediatorilor simpatici (epinefrina și norepinefrina) în arii foarte largi ale SNC. Activarea sistemului nervos simpatic stimulează eliberarea CRH din neuronii nucleilor paraventriculari sub acțiunea impulsurilor cu originea în locus ceruleus.



Sistemul de răspuns la stres funcționează ca o buclă de feed-back pozitivă, bidirecțională. Activarea unui component al sistemului îl activează și pe celălalt. Serotonina și acetilcolina activează răspunsul la factorii de stres, iar MSH (hormonul stimulator al melanocitelor) și acidul gama aminobutiric sunt inhibitori.

Corticosteroidii sunt componentele majore ale sistemului de răspuns la stres și inhibă cele două componente majore ale răspunsului (secreția CRH și sistemul nervos vegetativ), dar și reactivitatea imunitară și răspunsul inflamator. Răspunsul activator la stres influențează axa hipotalamo-hipofizară cu componentele ei: hipotalamus-hipofiză-tiroidă (HHT) și, respectiv, hipotalamo-hipofiză-gonade (HHG). Chiar dacă stresul acut stimulează secreția hipofizară a hormonului de creștere, stresul cronic, prin intermediul CRH, stimulează secreția hipofizară a somatostatinei (inhibitor al creșterii), care inhibă secreția de TSH, iar glucocorticoizii inhibă conversia tiroxinei, relativ inactivă, la triiodotiroxină. Aceste răspunsuri sunt adaptative și se corelează cu necesitatea limitării pierderii de energie. Activarea răspunsului la stres inhibă axa HHG, la mai multe nivele, precum CRH inhibă sinteza factorului

eliberator al hormonului luteinizant din nucleul arcuat hipotalamic, fie direct, fie prin intermediul corticosteroidelor. Corticosteroidii inhibă secreția hormonului luteinizant (LH) hipofizar și, concomitent, producția hormonilor gonadali: estrogeni, progesteron, testosteron.

Hormonii tiroidieni și sexosteroizi influențează activitatea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale (HHC). Hipotiroidismul inhibă axa HHC, care la organismele de sex feminin (șoarece, șobolan, om), este mai activă decât la masculi, adică stresul induce un răspuns mai amplu, măsurabil prin nivelul mai înalt al corticosteroidelor. Ovarectomia diminuează eliberarea corticosteroidelor, iar orhiectomia mărește rata sintezei corticosteroidelor la stres.

Răspunsul integrat neuro-imuno-endocrin este mediat nu numai de hormoni, ci și de interleukine, cele mai cunoscute fiind IL-1 și IL-6. IL-1 activează axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală, stimulând eliberarea ACTH hipofizar, iar sinteza ei este inhibată de glucocorticoizi. Endotoxinele stimulează producerea de IL-1 în hipofiză și astfel secreția ACTH este reglată local. IL-1 este sintetizată local, în arii discrete ale SNC (hipotalamus, hipocamp), care reglează răspunsul la stres.

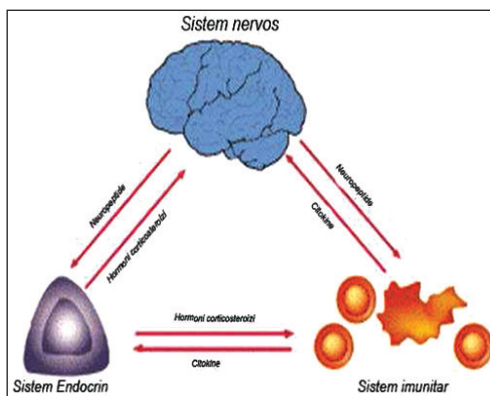
### ***Rolul corticosteroidelor în reglarea funcției imunitare.***

Asemănarea dintre hormoni și imunoglobuline rezultă din similitudinea structurală și funcțională a celor două categorii de molecule: ambele conțin o regiune de legare la un receptor celular și o secvență cu rolul de a transmite semnale specifice la un sistem efector. Există dovezi că moleculele CMH I, implicate în prezentarea antigenelor, au rol de receptor pentru insulină.

Corticosteroidii reglează toate componentele răspunsului imunitar și inflamator, chiar și creșterea și diferențierea timocitelor. Nivelul corticosteroidelor crește într-un interval de ordinul minutilor, după expunerea la factorul de stres, iar rolul lor este de a limita extensia răspunsului și a procesului inflamator.

Amplitudinea lor prea mare poate să producă leziuni, inclusiv maladii autoimune. Administrarea corticosteroidelor la rozătoare produce moartea apoptotică a limfocitelor timice. Limfocitele T mature (periferice) umane sunt rezistente la corticosteroidii, dar cele timice sunt sensibile. Creșterea nivelului plasmatic al corticosteroidelor, produsă de stres, induce apoptoza timocitelor.

Corticosteroidii par a fi implicați în selecția timocitelor cu specificitate față de antigenele non-self. Concepția dominantă presupune, că timocitele sunt selec-

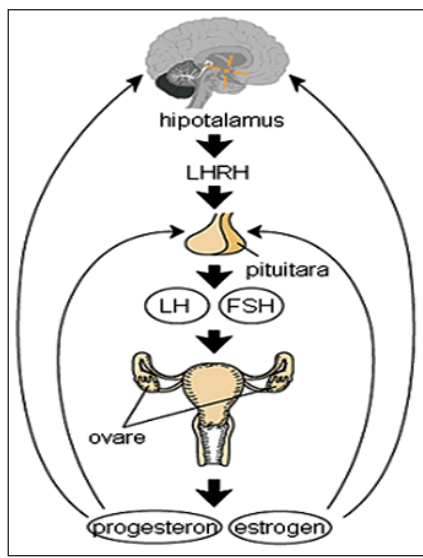


tate pentru apoptoză sau supraviețuire, în funcție de capacitatea lor de a se asocia cu moleculele CMH. Timocitele cu receptori (TCR) de mare afinitate pentru moleculele CMH, sunt potențial generatoare ale maladiilor autoimune și suferă moartea apoptotică. Cele cu receptori de mică afinitate pentru moleculele CMH mor, de asemenea, prin apoptoză, sub acțiunea corticosteroidelor. Supraviețuiesc numai timocitele cu receptori de afinitate medie pentru moleculele CMH. Selecția limfocitelor în timus este controlată de hormonii sintetizați local. Astfel, timusul exprimă activități neuroendocrine multiple, inclusiv sinteza CRH și ACTH.

CRH stimulează secreția ACTH, iar ACTH induce producerea corticosteroidelor în celulele corticosuprarenalelor. Sinteza neuropeptidelor (CRH) în timus este deosebit de interesantă, având în vedere rezultatele, care susțin că celulele timice epiteliale conțin enzime steroidogene și sintetizează corticosteroizi, în special, în perioada fetală și neonatală. Astfel, timusul poate să sintetizeze toți hormonii produși prin activarea axei HHC. Corticosteroizii reglează dezvoltarea subpopulațiilor Th1 și Th2 de limfocite, inhibând sinteza citochinelor Thi (IL-2, IFN $\gamma$ ).

*Rolul sexosteroizilor.* Hormonii steroizi sexuali influențează maturarea și diferențierea timocitelor. Timusul suferă modificări profunde în timpul sarcinii, după gonadectomie sau după administrarea exogenă a hormonilor sexuali.

După gonadectomie, masa timusului crește, iar administrarea hormonilor sexuali (estrogen, testosteron) are efecte inverse. Factorul hipotalamic de eliberare a hormonului luteinizant (RFLH), reglează atât funcția de reproducere, cât



și funcția imunitară. Acest hormon se sintetizează nu numai în creier, ci și în gonade, în glandele mamare, în placentă, splină și timus, având rol integrator al funcției neuro-endocrine reproducătoare și al funcției imunitare. În timus, limfocitele T sintetizează RFLH și au receptori specifici pentru acest hormon. Îmbătrânirea sistemului imunitar la om începe după 30 de ani și se caracterizează prin creșterea producției de autoanticorpi și diminuarea capacității de a produce anticorpi față de antigenele non-self.

Diminuă sinteza IL-2, dar crește rata sintezei IL-4, IL-5 și IL-6. Aceste schimbări sugerează o creștere numerică a subpopulației de limfocite Th2, în raport cu subpopulația Th1.

Diminuă funcția citotoxică. Crește nivelul plasmatic al IL-6, cu rol reglator al sintezei anticorpilor, dar și cu rol în progresia maladiilor autoimune sau a altor procese patologice ca osteoporoza.



Un rol important în procesul de îmbătrânire se atribuie dehidroepiandrosteronului (DHEA), secretat de corticosuprarenale, sub controlul ACTH și este un intermediar al biosintezei altor hormoni (testosteronul și estradiolul). DHEA circulă în formă inactivă, de sulfat, hormonul activându-se numai în țesuturile care au DHEA-sulfatază, cu distribuție diferențială în organele limfoide. Nivelul plasmatic al sulfatazei scade odată cu îmbătrânirea sistemului imunitar și scade brusc în diferite boli cronice, inclusiv maladiile autoimune. Administrarea DHEA la rozătoare și om, restabilește funcția imunitară la organismele vârstnice și are efect antagonist corticosteroidilor, care produc atrofia timică.

Hormonul de creștere, prolactina și hormonul tiroidian stimulează maturarea și diferențierea timocitelor. Hipofizectomia sau hiposecreția acestor hormoni hipofizari duce la imunodeficiența și hipoplazia timusului. Hormonul de creștere stimulează intens proliferarea celulelor precursorale ale timocitelor în măduva osoasă. Prolactina stimulează diferențierea celulelor T cu specificitate de antigen în organele limfoide periferice. Hormonul tiroidian stimulează creșterea timusului și a splinei. Șoarecii hipotiroidieni au timus și splină hipoplazică cu un număr redus de celule.

Interacțiunile neuro-imuno-endocrine sunt bidirecționale. Țesuturile și celulele sistemului imunitar sintetizează un spectru larg de hormoni neuro-endocrini, foarte importantă fiind sinteza CRH, un reglator esențial al răspunsului la stres, în timus, splină, hipofiza anterioară, corticosuprarenale, ovar, testicul, intestin, inimă și plămâni. În timus și splină, CRH este sintetizat de celulele T, unde exercită efecte reglatoare autocrine sau paracrine. CRH, de asemenea, este sintetizat local în focarele inflamatorii acute sau cronice, inclusiv în lichidul sinovial al pacienților cu artrită reumatoidă.

### ***Factori neuroendocrini determinanți ai maladiilor autoimune umane***

Diferențele funcționale cu privire la intensitatea răspunsului axelor hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene (HHC) și hipotalamo-hipofizo-gonadale (HHG) sunt importante pentru înțelegerea manifestărilor autoimune. Maladiile autoimune sunt mult mai frecvente la femei decât la bărbați. De exemplu, raportul pe sexe al tiroiditei autoimune este de 19/1, al lupusului de 9/1, iar al artritei reumatoide de 3-4/1.

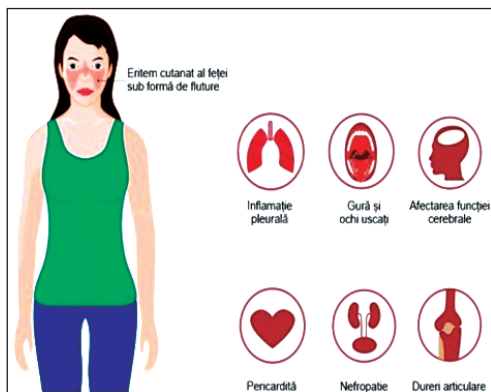
Mai mult, maladiile autoimune tind să se dezvolte, să aibă intensitate maximă ori să diminueze, în perioadele de schimbare a activității axei HHG (pubertate, menstruație, sarcină, perioada postpartum, menopauza sau în timpul unui stres psihologic de amploare). Toate aceste perioade sunt asociate cu modificări ale secreției factorului hipotalamic de eliberare a LH, a hormonilor sexuali și a altor hormoni. Frecvența fenomenelor autoimune crește cu vârsta, corelată cu schimbările neuroendocrine.

Artrita reumatoidă este asociată cu o insuficiență a sintezei corticosteroidelor. Nivelul corticosteroidelor plasmatici tinde să se coreleze cu severitatea inflamației, astfel pacienții cu afecțiuni de intensitate medie au nivele inferioare ale corticosteroidelor. Nivelul testosteronului la pacienții cu artrită reumatoidă, în special, la bărbați, tinde să aibă valori scăzute, iar terapia cu acest hormon ameliorează maladia, pe când nivelul de estrogeni la ei rămâne nemodificat. Estrogenii nu par să producă o exacerbare a artritei reumatoide, iar contraceptivele orale încetinesc evoluția maladii.

Odată cu scăderea bruscă a nivelului de estrogeni (perioada postpartum, intervalul care precede menstruația, menopauza), artrita reumatoidă se intensifică. În același timp diminuează secreția de corticosteroizi, deoarece estrogenii influențează axa HHC. Nivelul prolactinei la pacienții cu artrită reumatoidă este variabil (crescut, normal sau scăzut). Artrita reumatoidă se remite frecvent în timpul sarcinii și se reactivează sau se declanșează în perioada postpartum, îndeosebi, la femeile care alăptează. Alăptarea este însoțită cu creșterea marcată a secreției de prolactina și cu supresia funcției axei HHC.

Lupusul sistemic eritematos are o dominanță netă la femei, ceea ce denotă rolul hormonilor sexuali în declanșarea și evoluția acestei maladii.

În plasma pacienților s-a relevat un dezechilibru între nivelul androgenilor și estrogenilor. Dezechilibrul poate fi primar sau secundar, datorat unei enzime care convertește androgenii la estrogeni. Bărbații cu lupus au un nivel scăzut al androgenilor, care favorizează imunitatea mediată umoral, iar estrogenii favorizează autoimunitatea, prin stimularea producerii de prolactina, care are efect activator asupra funcției imunitare. Pacienții cu lupus se caracterizează prin hiperprolactinemie, care în timpul sarcinii se intensifică.



Tiroidita autoimună se declanșează frecvent în perioada postpartum, caracterizată prin hipocortisolemie. Perioada sarcinii se caracterizează prin supresia imunității mediate celular și menținerea sau chiar creșterea imunității umorale. Setul de citochine sintetizate de celulele Th1 diminuează (IL-2 și IFN  $\gamma$ ), ceea ce elimină riscul avortului imunitar. Diminuarea sintezei IFN  $\gamma$  este esențială pentru păstrarea sarcinii, deoarece

cantitățile mari favorizează avortul. Nivelul plasmatic al corticosteroidelor, estrogenilor și progesteronilor crește. Starea hormonală complexă în timpul sarcinii pare să condiționeze remisia maladiilor autoimune dependente de imunitatea celulară, spre exemplu, artrita reumatoidă și agravarea maladii-

lor dependente de procesele imunității umorale, cum ar fi glomerulonefrita în lupusul eritematos.

Postpartum starea hormonală se modifică brusc. Astfel corticosteroizii, estrogenii și progesteronii scad la nivele subnormale, iar imunitatea mediata celular se restabilește, ceea ce permite declanșarea sau activarea unor maladii autoimune, așa cum este artrita reumatoidă, datorita creșterii secreției de prolactină.

Perioadele de sarcină și postpartum se caracterizează prin modificări ample ale stării hormonale și sunt asociate frecvent cu declanșarea sau activarea unor maladii autoimune, ceea ce ilustrează rolul mecanismelor endocrine în reglarea funcției imunitare.

## COVID-19 și bolile endocrine

### 1. COVID-19 și afecțiunile tiroidiene

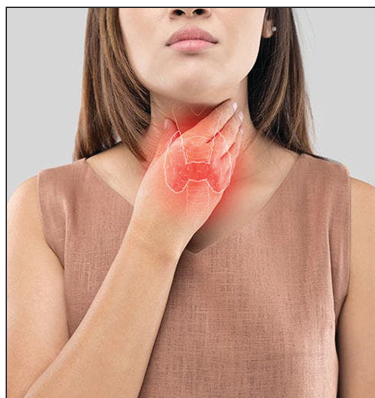
#### A. Pacienții cu boală tiroidiană autoimună

Cu toate că nu există încă informații punctuale privind modul în care noul virus afectează indivizii cu boală tiroidiană, nu se cunoaște că afecțiunile tiroidiene să fie asociate cu o severitate mai crescută a infecțiilor virale.

Prezența unei afecțiuni tiroidiene autoimune nu înseamnă că pacientul afectat are o scădere a imunității. Alte afecțiuni fac ca un pacient să fie imunocompromis (adică să aibă o reactivitate scăzută a sistemului imun la atacuri ale unor agenți patogeni), de exemplu, leucemiile, infecția HIV-SIDA, anumite tipuri de tratamente cronice (corticoterapia – în doze mari, imunosupresoare, unele imunomodulatoare pentru boli reumatologice, unele feluri de chimioterapie etc.). Medicamentele folosite pentru tratamentul afecțiunilor tiroidiene nu au efect asupra sistemului imun, astfel încât pacienții aflați sub tratament nu au sistemul imun afectat.

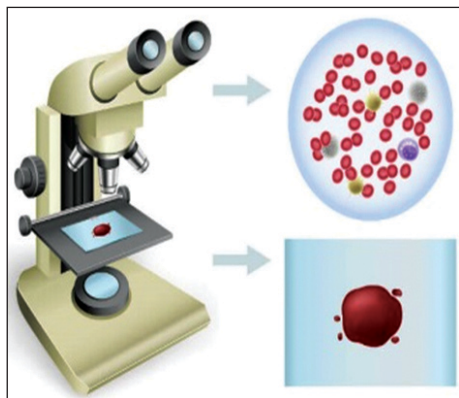
Există doar două excepții posibile la aceasta: prima situație este aceea a unui mic număr de pacienți cu hipertiroidie în tratament cu antitiroidene de sinteză, care prezintă un risc minim de a dezvolta o reacție adversă numită agranulocitoză (scăderea marcată a numărului globulelor albe din sânge).

Pacienții tratați cu antitiroidene nu au un risc crescut de infectare în general (și, în particular, cu COVID-19) sau de a dezvoltă o boală mai severă în caz de infectare, cu excepția situației în care apare această reacție adversă foarte rară a antitiroidienelor, agranulocitoza. Riscul de a dezvoltă agranulocitoză sub tratament cu antitiroidene este între 0,2-0,5%. Reacția fiind extrem de rară nu este recoman-



dat ca pacienții cu hipertiroidie să întrerupă medicația cu antitiroidiene, ci să fie instruiți cu privire la posibilitatea apariției acestei reacții, la modul în care aceasta este recunoscută.

Agranulocitoza se prezintă tipic ca o afecțiune pseudogripală cu durere în



gât, ulcerații bucale, febră. Din punct de vedere clinic este foarte greu sau chiar imposibil, atât pentru medic cât și pentru pacient, să distingă între o eventuală agranulocitoză la debut și simptomele infecției COVID-19 (febră, tuse continuă nou apărută, afecțiune pseudogripală). Se recomandă ca pacienții tratați cu antitiroidiene ce dezvoltă simptome, care pot sugera agranulocitoza, să oprească tratamentul antitiroidian și să facă o hemoleucogramă urgentă.

Dacă aceasta arată un număr anormal scăzut de globule albe (agranulocitoză) de sub  $<1,0 \times 10^9/L$  medicația nu va fi reluată și este recomandat de urgență adresarea la medicul specialist, care va decide, dacă se impune testarea pentru COVID-19.

În situația în care efectuarea unei hemoleucograme nu este posibilă este recomandat ca pacienții să oprească tratamentul antitiroidian și peste circa o săptămână să reînceapă tratamentul, dar numai dacă simptomele au dispărut. În toată această perioadă este recomandabil ca pacientul să mențină contactul cu medicul specialist (endocrinolog sau medic de familie), de preferat prin telefon, apel video sau email. Dacă simptomele se agravează în ciuda opririi medicației, sau reapar la reluarea ei, o consultație medicală de urgență cu efectuarea rapidă a unei hemoleucograme este absolut necesară.

Cea de-a doua situație în care un pacient cu afecțiune tiroidiană poate avea un risc crescut de infectare este situația acelor pacienți cu oftalmopatie tiroidiană, care sunt sub medicație ce suprimă sistemul imun (cel mai frecvent corticoterapie în doze mari). Aceștia se încadrează în grupul de pacienți cu risc crescut de infecție sau de evoluție severă în cazul infecției COVID-19.

O consultație medicală la distanță este recomandată pentru a discuta cu medicul specialist dacă, în funcție de severitatea afectării oculare, este sau nu indicată oprirea temporară a medicației). De asemenea, acestor pacienți li se recomandă respectarea cu strictețe a recomandărilor autorităților privind autoizolarea și distanțarea socială.

Pentru alte tipuri de tratamente (levotiroxina la pacienții cu hipotiroidie, terapia cu iod radioactiv sau chirurgia tiroidei pentru afecțiuni tiroidiene benigne) nu există nici o dovadă că ar implica un risc crescut pentru infecții virale (implicit COVID-19). Dacă aceste tipuri de tratament radical (intervenție chirurgicală

pentru boală benignă sau tratament cu iod radioactiv) erau deja planificate, este de așteptat ca ele să necesite a fi amânate.

În măsura în care pacientul respectă tratamentul prescris ca pregătire pentru cel radical și contactează la distanță medicul specialist pentru recomandări în caz de simptome noi, această amânare este o măsură lipsită de pericol în imensa majoritate a cazurilor. O precauție deosebită trebuie avută față de pacienții care au fost tratați cu soluție Lugol pentru pregătirea intervenției chirurgicale tiroidiene. La această categorie de pacienți este recomandat ca intervenția chirurgicală să fie efectuată cât mai curând, în caz contrar există riscul de declanșare a unei forme severe de hipertiroidism (iod-Base-dow). În cazul în care intervenția chirurgicală trebuie neapărat amânată, acești pacienți trebuie atent monitorizați de către medical endocrinolog și, în caz de agravare a simptomatologiei de hipertiroidism, confirmată prin dozarea FT4 urmată de creșterea adecvată a dozelor de Thyrozol.



#### *B. Riscul de tiroidită subacută după infecția cu COVID-19.*

Tiroidita subacută este legată de o infecție virală în antecedentele recente și are o evoluție sezonieră. Din categoria virusurilor implicate în etiopatogenia tiroiditei subacute fac parte și virusurile gripale. Din epidemiile recente, tiroidita subacută nu a fost asociată semnificativ cu infecția A(H1N1) (câteva raportări de caz), dar acest aspect trebuie luat în calcul în cazul COVID-19.

## **2. Insuficiența suprarenală și COVID-19**

Insuficiența suprarenală este o boală cronică ce beneficiază de tratament substitutiv pe tot parcursul vieții în încercarea de a mima concentrațiile plasmatice fiziologice de cortizol. Această situație include atât pacienții cu insuficiență suprarenală primară (boala Addison), hiperplazia suprarenală congenitală (deficit de 21 OH), cât și insuficiență suprarenală centrală.



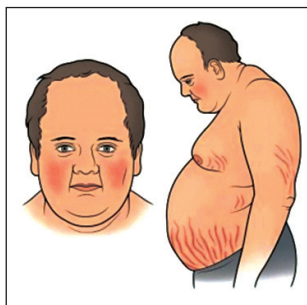
Nu există la ora actuală dovezi că pacienții cu insuficiență suprarenală sunt la risc crescut de a contracta infecția COVID-19. Totuși, în general, insuficiența adrenală primară se asociază cu o imunitate ușor deficitară prin acțiunea suboptimă a neutrofilelor și celulelor natural-killer. Creșterea dozei de glucocorticoid la debutul oricărui episod infecțios este esențială, căci în lipsa acestei măsuri pacienții cu insuficiență adrenală pot fi la risc cres-

cut de complicații medicale și să aibă risc crescut de mortalitate în cazul unei infecții, inclusiv în cazul COVID-19.

În acest sens, se recomandă dublarea dozei în caz de tuse și febră, cu menținerea acestei doze cât timp febra persistă. Dacă simptomele se agravează sau apare diaree sau vomă, se recomandă consultație de urgență și administrare parenterală de glucocorticoizi.

Până în prezent nu sunt date disponibile despre evoluția infecției COVID-19 la pacienții cu insuficiență suprarenală. În cazul suspiciunii de COVID-19 creșterea promptă a dozelor tratamentului substitutiv trebuie să fie inițiată îndată ce apar simptome minore pentru a evita o criză adrenală. În orice situație de neclaritate, privind modalitatea de ajustare a dozei, se recomandă contactarea la distanță a medicului specialist. Pacienții, care urmează tratament glucocorticoid pentru alte afecțiuni, nu vor întrerupe brusc această terapie (mai ales dacă durata este >3 luni), fără a consulta medicul specialist, existând riscul de insuficiență corticosuprarenală acută și risc de mortalitate în lipsa tratamentului parenteral – care trebuie administrat în doze fiziologice (50-100 mg iv la 8 ore, Kaiser, 2020).

### ***3. Sindromul Cushing și COVID-19***



Până în prezent nu sunt date disponibile despre evoluția infecției COVID-19 la pacienții cu sindrom Cushing. Totuși, la acei pacienți la care boala este activă, necontrolată, este cunoscut un risc mai mare de infecții, de evoluție mai severă în caz de infecție (atât prin concentrațiile crescute de cortizol sangvin cât și prin posibilitatea asocierii diabetului zaharat secundar). Acești pacienți reprezintă un grup de risc și li se recomandă respectarea cu strictețe a tuturor măsurilor preventive (autoizolare, distanțare socială, igienă extrem de riguroasă) cât și continuarea fără întrerupere a medicației cronice recomandate.

În această grupă intră și pacienții cu corticoterapie cronică la care tratamentul nu poate fi întrerupt datorită bolii de bază.

### ***4. Anomalii ale statusului nutrițional și COVID-19***

#### ***A. Obezitatea***

S-au descris cazuri de tineri cu obezitate severă care poate evolua către alveolită distructivă cu insuficiență respiratorie și deces (Puig-Domingo M, personal experience). O posibilă explicație pentru o potențială evoluție mai severă în cazul



infecției SARS-CoV-2 poate fi asocierea între obezitatea severă și sindrom de apnee, somn sau disfuncția surfactantului precum și potențiala asociere cu un echilibru glicemic anormal (diabetul de tip II și obezitatea se asociază relativ frecvent, la pacienții vârstnici ceea ce conferă un risc suplimentar de evoluție mai severă în caz de infecție cu COVID-19).

### *B. Malnutriția.*

Infecția COVID-19 se asociază cu creșterea necesarului energetic în prezența unui status acut inflamator sever și o balanță nutrițională negativă. Necesarul nutrițional estimat este de 25-30 kcal/kg corp și de 1,5 g proteine/kg/zi. O dietă bogată în nutrienți este recomandată în cazurile spitalizate, incluzând suplimente proteice (2-3 porții pe zi), conținând cel puțin 18 grame de proteină per porție.



Dacă necesarul nutrițional nu este asigurat, nutriția enterală complementară sau completă poate fi necesară, sau, atunci când aceasta nu este posibilă nutriție parenterală. Este de așteptat ca prognosticul pacienților cu COVID-19 să se îmbunătățească cu suport nutrițional.

### *C. Deficitul/insuficiența vitaminei D*

Valorile subnormale ale vitaminei D serice sunt extrem de frecvent întâlnite în populația europeană în acest moment. În acest context, a fost demarat recent Programul Național pentru testarea 25 HO vitaminei D serice. În contextul pandemiei COVID-19, există numeroase discuții cu privire la posibilitatea prevenirii infecțiilor respiratorii acute prin suplimentarea cu preparate de vitamina D. Conform unei metaanalize recente, administrarea vitaminei D la persoane cu nivele normale nu influențează semnificativ riscul de infecție respiratorie.

Administrarea de doze zilnice, săptămânale poate avea efect benefic la cei care au valori scăzute anterior, iar administrarea unor doze mari, unice (bolus) nu s-a dovedit benefică nici la aceste categorii.

În consecință, recomandarea de suplimentare cu doze zilnice sau săptămânale de vitamină D rămâne în continuare pentru persoanele cu insuficiență/deficit (în cazul cărora există date pentru posibile efecte favorabile extrascheletale), iar pentru identificarea facilă a acestora se pot accesa categoriile de risc/protocol al PNVD (programul național de vitamină D). Astfel se pot administra doze profilactice pe baza apartenenței la o categorie de risc fără a expune pacientul la un risc suplimentar prin doze excesive de vitamină D.

## ***5. Infecția cu COVID-19 și pacienții cu acromegalie***

Acromegalia nu este o boală care crește riscul de infectare cu COVID-19 dar, prin unele complicații ale sale (diabetul zaharat de tip II și sindromul de apnee în somn, sever) crește riscul pacienților de a dezvolta forme mai grave, cu insuficiență respiratorie, în cazul infecției cu COVID-19. Acești pacienți reprezintă un grup de risc și li se recomandă respectarea cu strictețe a tuturor măsurilor preventive cât și continuarea fără întrerupere a medicației cronice recomandate.

## ***6. Infecția COVID-19 și diabetul zaharat***

*Creșterea riscului de morbiditate și mortalitate la pacienții cu diabet zaharat în cazul infecției COVID-19.*

Hiperglicemia cronică afectează negativ funcția imună și crește riscul de morbiditate și mortalitate din cauza oricărei infecții ce se asociază cu complicații severe, caracteristice și infecției COVID-19. Ca atare pentru acești pacienți este esențial să respecte strict măsurile preventive recomandate de autorități și să mențină un control glicemic echilibrat, deoarece aceasta poate ajuta la reducerea riscului de infecție și, de asemenea, poate modula severitatea expresiei clinice a bolii.

Contactarea personalului medical este esențială în caz de deteriorare marcată a echilibrului glicemic sau de simptomatologie posibilă de infecție COVID-19 pentru a putea cere recomandări cu privire la evitarea riscului de deteriorare a controlului diabetului sau posibilitatea de a fi îndrumat către un alt specialist (pneumolog sau specialist de boli infecțioase) sau către serviciile de urgență pentru a evita cele mai severe complicații ale infecției virale.

*Riscul COVID-19 la pacienții cu diabet zaharat.* Un raport publicat la data de 3 aprilie 2020 de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a examinat comorbiditățile prezente la un grup de 7.162 persoane diagnosticate cu COVID-19 în Statele Unite în perioada 12 februarie - 28 martie 2020. Pe



primul loc ca frecvență în cohorta generală s-a situat diabetul zaharat (10,9%), urmat de bolile pulmonare cronice (9,2%) și bolile cardiovasculare (9%).

Diabetul zaharat este cea mai frecventă comorbiditate la pacienții care au necesitat spitalizare în secții non-TI (24%) și în secții de TI (32%). Datele raportate din China arată că diabetul zaharat este prezent la 16,2% dintre pacienții cu forme severe de COVID-19 și la 26,9% dintre cei care au necesitat internare pe secții de TI, ventilare mecanică sau care au decedat. În Italia s-a



raportat o frecvență de 33,9% a diabetului zaharat în rândul pacienților decedați prin COVID-19. În România, până la data de 2 aprilie 2020, au fost înregistrate 114 decese din care 22,8% au fost pacienți care au avut diabet zaharat. Aceste date trebuie interpretate în contextul prevalenței diabetului zaharat la nivel național (11,6% conform studiului PREDATORR), dar arată faptul că pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc crescut pentru formele severe de COVID-19.

Mecanismele prin care diabetul zaharat conferă un risc crescut pentru formele severe de boală sunt dependente, ca și în cazul altor boli infecțioase, de prezența mai multor elemente printre care și hiperglicemiei persistente. De asemenea, prezența unor complicații cronice asociate diabetului cum sunt bolile cardiovasculare sau boala cronică de rinichi, pot contribui la creșterea riscului. Nu există în prezent recomandări specifice pentru managementul pacienților cu diabet zaharat în prezența infecției cu COVID-19, dar având în vedere posibilitatea unei evoluții mai severe și nefavorabile, se vor aplica recomandările pentru tratamentul pacienților cu DZ spitalizați, inclusiv a pacienților în stare critică.

## **PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ȘI COVID-19**

Persoanele cu nivel înalt al tensiunii arteriale prezintă risc crescut de complicații și evoluție severă în cazul infecției COVID-19. Datele din Wuhan, China, precum și cele din alte țări, au arătat o rată mai mare de deces prin COVID-19 a pacienților hipertensivi. Acești pacienți nu trebuie să oprească tratamentul prescris cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați ai receptorului de angiotensină pentru managementul hipertensiunii arteriale (HTA) sau altor boli cardiovasculare.

Deoarece aceste medicamente nu cresc riscul infectării, însă sunt esențiale pentru menținerea valorilor tensionale și pentru a reduce riscul de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral și decompensare a bolii cardiace. Se recomandă ca persoanele cu patologie cardiacă ce utilizează medicamente antipsihotice, corticoterapie, contraceptive orale, imunosupresoare, tratamente oncologice, să își monitorizeze valorile tensionale pentru a se asigura că sunt în limite normale.

Este importantă limitarea consumului de alcool și cafea, pentru că acestea pot conduce la creșterea valorilor tensionale. Nu trebuie depășite 3 cești de cafea pe zi, iar majoritatea persoanelor cu HTA, ar trebui să le evite complet. Precum și anumite suplimente din ierburi medicinale pot crește tensiunea arterială, așa că este necesară prudență și atenție în utilizarea acestora. Între timp, au fost publicate câteva articole în reviste de specialitate, care au analizat legătura indirectă sau directă între medicamentele antihipertensive și infecția cu SARS-CoV-2. Articolul din Mayo Clinic Proceedings prezintă un raport al Ministeru-



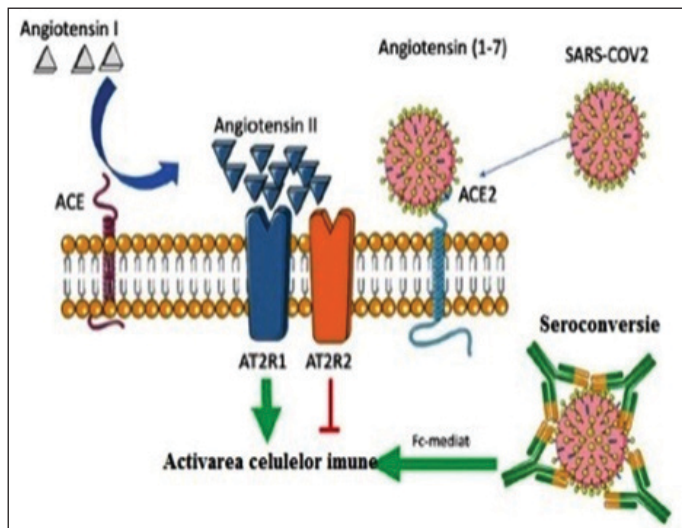
lui Sănătății din Italia din data de 20 martie, ce sugerează că din 481 de pacienți cu COVID-19 decedați, 74% aveau hipertensiune arterială, 34% aveau diabet, 30% cardiopatie ischemică și 22% fibrilație atrială. Menționând, că vârsta medie a pacienților era de 78 de ani, autorul a subliniat relația dintre COVID-19 și HTA, în contextul pacienților mai susceptibili pentru deces, și anume – vârstnicii. “Ținând cont de faptul că valorile tensionale cresc în

paralel cu vârsta, aceasta ar putea fi prevalența HTA corespunzătoare acestei grupe de vârstă”.

Datele publicate de Ministerul Sănătății din Italia arată faptul că, înainte de a fi spitalizați, 36% din pacienții decedați foloseau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), iar 16% foloseau blocați ai receptorilor de angiotensină (BRA). În legătură cu aceste date, autorii studiului au afirmat: “Nu putem stabili un raport risc-beneficiu al acestor terapii antihipertensive din cauza diferitelor variabile, precum vârsta, hipertensiunea și posibile comorbidități neidentificate ce ar fi putut juca un rol în evoluția finală a COVID-19”.

În toate aceste articole, autorii susțin efectele pozitive ale mecanismelor

IECA și BRA în managementul infecției COVID-19. “Cu toate că hipertensiunea arterială este una din cele mai frecvente comorbidități asociate cu un prognostic nefavorabil al COVID-19, la pacienții hipertensivi au fost decelate valori scăzute ale expresiei ECA2”. De asemenea, aceștia sugerează că legarea virusului SARS-CoV-2 de ECA2 ar putea atenua activitatea



reziduală a enzimei de conversie, crescând astfel nivelul angiotensinei 2.

“Speculăm că dereglarea sistemului renină-angiotensină ar putea juca un rol central în leziunile pulmonare asociate COVID-19. Totuși, nu știm momentan dacă este benefică sau nu modularea SRA la pacienții cu formă severă de COVID-19, aflați la risc cu sindrom de detresă respiratorie acută”. Într-o scrisoare către Lancet Respiratory Medicine, publicată pe 26 martie, un grup de cercetători

a răspuns unui raport inițial, care avertiza față de posibilul efect nociv al medicamentelor antihipertensive la pacienții COVID-19 pozitivi.

“Este posibil ca pacienții cu hipertensiune arterială să aibă o hiperreactivitate a sistemului renină-angiotensină (SRA), care se presupune că mediază leziunile pulmonare acute în infecția COVID-19“. Aceștia susțin că angiotensina 2 cauzează inflamație, fibroză și edem la nivel pulmonar, iar activarea enzimei de conversie a angiotensinei 2 determină valori scăzute ale angiotensinei 2, și viceversa. În concordanță cu această ipoteză, date din China arată că nivelul angiotensinei 2 a fost mai crescut la un grup de 12 pacienți cu COVID-19 comparativ cu persoanele fără COVID-19, și s-a asociat linear cu încărcătură virală mare și leziuni pulmonare. Există câteva studii care au arătat efectul protectiv al BRA (losartan) la șoarecii de laborator cu leziuni pulmonare induse de SARS, cât și al ECA-2 recombinant uman la pacienți cu SARS. Sunt necesare studii clinice, care să analizeze efectele ECA-2 recombinată și ale losartanului la pacienții cu COVID-19.

“Există controverse în legătură cu rolul inhibării sistemului renină-angiotensină în boala COVID-19. Cu toate acestea, nu există dovezi care să susțină întreruperea de rutină a IECA sau BRA. Studiile preclinice sugerează că inhibarea SRA ar atenua progresia bolii. Există multe argumente și contraargumente clinice așa că, înainte de a recomanda pacienților să întrerupă o medicație potențial salvatoare de viață, ar trebui efectuate studii multicentrice pentru a evalua această ipoteză la pacienții cu COVID-19“, concluzionează autorii studiului. Un articol publicat în revista New England Journal of Medicine în data de 30 martie vorbește despre studii clinice aflate în desfășurare ce testează profilul de siguranță și eficacitatea medicamentelor modulatori ale SRA, inclusiv ECA-2 recombinant uman și losartan, la pacienții cu COVID-19. “Întreruperea bruscă a medicamentelor inhibitorii ale sistemului renină-angiotensină la pacienții cu risc înalt, precum cei care au suferit IMA sau cei cu insuficiență cardiacă, ar putea avea ca rezultat o evoluție nefavorabilă a bolii. Până ce vor fi disponibile date noi, considerăm că IECA și BRA ar trebui continuate la pacienții stabili cu COVID-19”, au concluzionat autorii.

Pacienții hipertensivi sunt printre cei mai afectați de infecția COVID-19, deoarece virusul SARS-CoV-2 infectează celulele gazdă prin intermediul ECA2 (enzima de conversie a angiotensinei 2), care îndeplinește rolul de receptor, și, astfel, provoacă boala (COVID-19), care se manifestă cel mai frecvent prin pneumonie, însă și prin afectare miocardică acută.

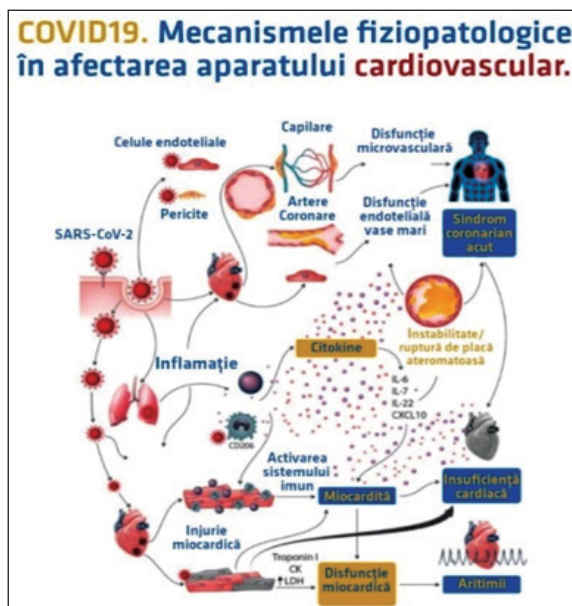
Din acest motiv, atenția este îndreptată asupra protejării sistemului cardiovascular în managementul pacienților infectați. Rapoartele inițiale din China și datele ulterioare au arătat existența unei asocieri între hipertensiunea arterială și riscul crescut de evoluție severă și mortalitate al pacienților cu infecție COVID-19.

Astfel s-a demonstrat, că cea mai mare rată a mortalității prin COVID-19 se înregistrează în cazul vârstnicilor, bărbaților și a celor cu alte comorbidități. Pacienții cu boli cardiovasculare au cel mai mare risc de evoluție severă (13,2%), fiind urmați de diabetici (9,2%) și de cei cu hipertensiune arterială (8,4%). Peste 40% dintre pacienții cu formă severă a infecției prezentau hipertensiune arterială, iar 20% - diabet. Însă persoanele cu boli cardiovasculare și diabet prezintă un risc mai crescut de evoluție severă a infecției cu SARS-CoV-2.

## IMPACTUL INFECȚIEI CU SARS-COV-2 ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Manifestările clinice determinate de SARS-CoV-2 sunt dominate de simptome respiratorii, dar există și pacienți care dezvoltă tulburări cardiovasculare severe.

Pe 6 martie, American College of Cardiology (ACC) a lansat un document informativ în care a subliniat complicațiile cardiace în caz de COVID-19 și comorbidităților asociate. Având în vedere studiile de caz preliminare, s-a evidențiat, că majoritatea pacienților spitalizați pentru infecția cu SARS-CoV-2 prezintă comorbidități cardiovasculare, cerebrovasculare și asociate diabetului. Abordarea terapeutică a acestor pacienți trebuie ghidată în funcție de acest context, iar înțelegerea consecințelor generate de infecția cu SARS-CoV-2 asupra sistemului cardiovascular, precum și mecanismele subiacente, reprezintă cheia în găsirea cât mai rapidă a unui tratament eficient, reducând mortalitatea pacienților.



Complicațiile cardiace (insuficiență cardiacă, aritmie, infarct miocardic) nou dezvoltate sau agravate sunt frecvente în pneumonie. Boala cardiovasculară se asociază cu evenimentele cardiace acute și evoluția severă în bolile respiratorii virale, precum gripa. Pe 11 martie, în revista The Lancet a fost publicat un studiu multicentric, retrospectiv asupra evoluției clinice și factorilor de risc pentru mortalitatea pacienților cu COVID-19 în Wuhan, China.

La peste jumătate din pacienții decedați s-au decelat niveluri crescute ale troponinei I cu sensibilitate înaltă pe parcursul internării.

În plus, la pacienții cu evoluție severă s-au observat niveluri crescute și ale d-dimerilor (peste 1  $\mu\text{g/mL}$ ), IL-6, lactat dehidrogenazei și limfopenie.

## **MECANISMELE DE AFECTARE CARDIOVASCULARĂ ÎN CADRUL PNEUMONIEI**

Conform NHC, o parte dintre primii pacienți infectați s-au prezentat la medic din cauza simptomelor cardiovasculare – palpitații și angină pectorală, în absența simptomelor de infecție respiratorie (precum tuse sau febră). Astfel, pacienții diagnosticați cu COVID-19 au o incidență crescută a simptomelor cardiovasculare ca urmare a răspunsului inflamator sistemic și a dezechilibrelor în răspunsul imunitar pe parcursul evoluției bolii. Studiile au sugerat că MERS-CoV poate determina miocardită acută. Având în vedere similaritatea dintre MERS-CoV și SARS-CoV-2, se poate presupune că și noul coronavirus poate determina un grad de afectare miocardică ce crește nivelul de complexitate al managementului pacienților.

Afectarea miocardică în infecția cu SARS-CoV-2 a apărut la 5 din primii 41 de pacienți diagnosticați cu COVID-19 în Wuhan – manifestată, în principal, prin creșterea troponinei I (TnI) cardiace cu sensibilitate înaltă. Dintre decesele determinate de COVID-19, 11,8% din pacienții care nu aveau afecțiuni cardiovasculare preexistente au prezentat ulterior injurie miocardică substanțială, cu niveluri crescute ale TnI și stop cardiac.

Mecanismul injuriei miocardice în infecția cu SARS-CoV-2 poate fi explicat prin nivelurile crescute de ECA2, care are o expresie crescută nu doar la nivel pulmonar, dar și la nivelul sistemului cardiovascular. Alte mecanisme care pot explica afectarea miocardică din cadrul COVID-19 sunt: dezechilibrul răspunsului generat de limfocitele T helper 1 și 2, precum și disfuncția respiratorie, urmată de hipoxemie și distrugerea miocitelor.

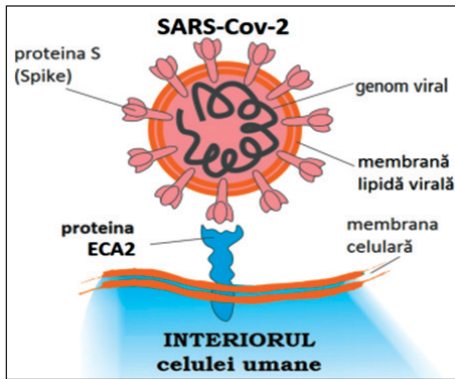
Un studiu efectuat pe 25 de pacienți, care s-au recuperat în urma infecției cu SARS-CoV a arătat că 68% sufereau de dislipidemie, 44% prezentau anomalii la nivelul sistemului cardiovascular și 60% au dezvoltat tulburări de metabolism al glucozei. Analiza metabolică a dezvăluit neregularități în metabolismul lipidelor la pacienții cu istoric de infecție cu SARS-CoV. Mecanismele prin care s-au produs dezechilibrele în metabolismul lipidelor și al glucozei sunt încă nedescoperite. Ținând cont de faptul, că SARS-CoV-2 și SARS-CoV au structuri asemănătoare, acest nou coronavirus ar putea, de asemenea, cauza afectare cronică a sistemului cardiovascular. În acest context, este necesară atenție sporită asupra tratamentului cardioprotector pe parcursul evoluției bolii.

## ECA2 - Receptor pentru SARS-CoV-2

S-a observat, că SARS-CoV folosește enzima de conversie a angiotensinei 2 (ECA2) drept receptor de legare pentru proteina “spike”, similar virusului SARS-CoV.

ECA2 este exprimată în cantitate mare la nivel cardiac și pulmonar. Domeniile de legare de la nivelul receptorului celor două coronavirusuri au aceeași secvență de aminoacizi în proporție de 72%, însă modelele moleculare indică o afinitate mai mare pentru ECA2 a domeniului de legare al SARS-CoV-2.

### Modul de replicare a virusului SARS-CoV-2 la nivel celular



Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) și omologul său apropiat, ECA2, au roluri fiziologice opuse. ECA transformă angiotensina I în angiotensina II, care se leagă și activează receptorul 1 pentru angiotensină (AT1R) – efectul fiind de vasoconstricție și creștere a tensiunii arteriale. ECA inactivează angiotensina II, producând angiotensină 1-7 cu efect vasodilatator intens, inhibând sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Studiile genetice și ablația

genei ECA2 pe modele animale au arătat, că enzima joacă un rol important în reglarea funcției cardiace – absența ECA2 s-a asociat cu cardiomiopatie și disfuncție ventriculară stângă.

Activitatea ECA2 nu este prevenită prin inhibiția ECA, deoarece situsurile active ale enzimei au dimensiuni diferite. Tratamentul cronic cu antagoniștii AT1R (losartan, Olmesartan) crește de 3 ori expresia ECA2 la nivel cardiac, dar și la nivel renal. S-a observat, că tratamentul cu inhibitorii ECA determină niveluri crescute ale angiotensinei 1-7 la pacienții tratați astfel, prin supraexpresia ECA2.

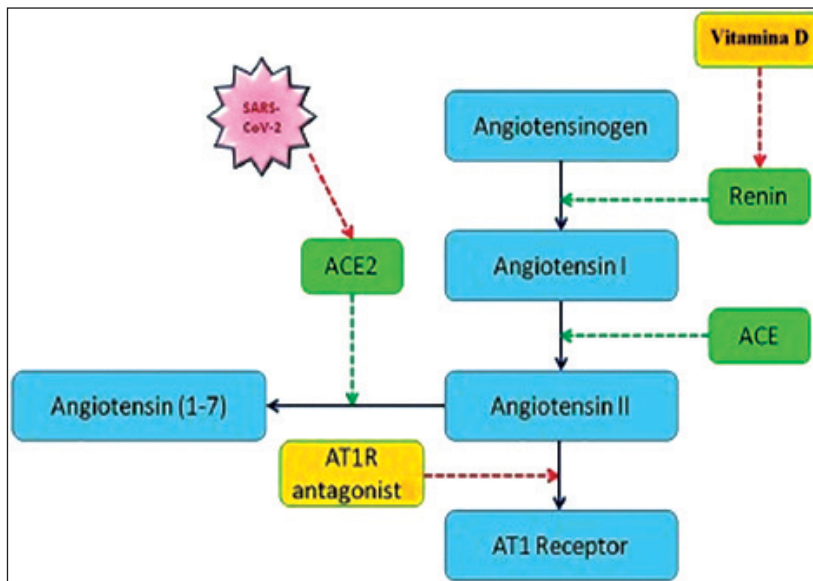
Datele arată, că supraexpresia ECA2 crește severitatea infecției cu SARS la animale, prin creșterea receptorilor de legare pentru proteina spike. În plus, injectarea proteinei “spike” a SARS-CoV a produs injurie pulmonară mai severă, atenuată prin blocarea căii renină-angiotensină și depinzând de nivelul de expresie al ECA2. Pe lângă rolul de receptor de intrare pentru coronavirus, ECA2 are efect antiinflamator, antifibrotic și antioxidant atunci când conduce către sinteza angiotensinei 1-7. Din acest motiv, s-a emis ipoteza că letalitatea mare a SARS s-a datorat dereglării căii naturale de apărare pulmonară.

O ipoteză recentă sugerează că inhibitorii AT1R ar putea fi benefici pacienților cu COVID-19 care dezvoltă pneumonie. De aici a apărut sugestia de a trata acești pacienți astfel pentru a crește expresia ECA2, deși pare contraintuitiv. Mai multe studii observaționale asupra infecției cu SARS par să pledeze pentru asta.

Legarea proteinei “spike” a coronavirusului de ACE2 inhibă mai departe activitatea și expresia ECA2, ceea ce conduce mai departe către producție excesivă a angiotensinei II prin intermediul ECA. Astfel, scade capacitatea ECA2 de a produce angiotensină 1-7 cu efect antiinflamator, antifibrotic, antioxidant, și crește nivelul angiotensinei II cu efect proinflamator, profibrotic și prooxidant, favorizând injuria pulmonară. Tratamentul cu inhibitori AT1R determină expresia mai mare a ECA2, și, deși, poate părea paradoxal, ar putea avea efect protector față de afectarea pulmonară din cadrul COVID-19.

Explicațiile constau în cele două mecanisme complementare:

- Infecția produce activarea excesivă a AT1R prin intermediul angiotensinei în cantitate mare (nu se mai leagă de ECA2, blocat de proteina spike a SARS-CoV). Aceștia sunt blocați prin intermediul BRA.
- Blocând AT1R, crește nivelul angiotensinei, stimulează astfel activitatea ECA2, care mai departe crește producția de angiotensină 1-7.



După epidemia produsă de SARS-CoV în 2002-2003, tratamentul cu inhibitori ECA2 a fost sugerat ca posibilă opțiune terapeutică, însă nu a condus către aplicarea acestei ipoteze. Trebuie însă menționat, că jumătate dintre pacienții spitalizați pentru infecție cu SARS-CoV-2 au prezentat hipotensiune arterială. Încă nu există date despre rata evenimentelor hipotensive la pacienții spitalizați

pentru infecție cu SARS-CoV-2. Astfel, nu se poate aprecia oportunitatea utilizării medicamentelor antihipertensive la acești pacienți, necunoscând riscul de exacerbare al hipotensiunii.

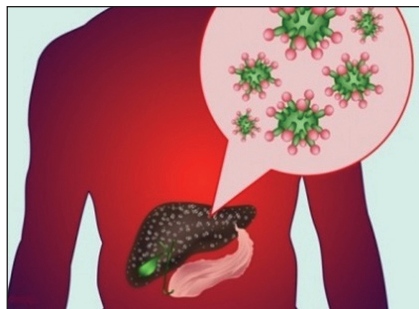
## COVID-19 ȘI PERSOANELE CU HEPATITE VIRALE CRONICE B ȘI C

COVID-19 este o boală nouă care poate afecta plămânii precum și caile respiratorii. Este cauzată de un virus descoperit recent, numit coronavirus (SARS-CoV2). Cele mai frecvente simptome ale infecției cu noul coronavirus sunt febra (temperatura ridicată, peste 38 °C), tusea uscată și dificultățile în respirație. Persoanele cu anumite afecțiuni de sănătate preexistente sunt mai vulnerabile la dezvoltarea formelor severe de COVID-19, care conduc la pneumonie, dificultăți de respirație, care necesită spitalizare și leziuni pulmonare. Printre afecțiunile cronice preexistente, care ar putea să crească riscul complicațiilor în situația infectării cu noul coronavirus, ar putea să fie incluse și hepatitele virale cronice B și C.

Persoanele cu hepatită virală nu prezintă un risc crescut de îmbolnăvire cu noul coronavirus decât dacă au boli hepatice avansate sau alte afecțiuni preexistente, studiu realizat de o coaliție formată din mai multe asociații de pacienți din Australia (Hepatitis Australia), împreună cu Institutul Peter Doherty și Universitatea din New South Wales.

Potrivit documentului, deocamdată nu există dovezi care să sugereze că persoanele care trăiesc cu hepatita B sau hepatita C prezintă un risc mai mare de infecție cu COVID-19 decât restul populației. Cu toate acestea, informațiile actuale sugerează ca unele persoane, care trăiesc cu hepatita B și hepatita C, care au și alte afecțiuni, cum ar fi hipertensiune arterială, boli cardiovasculare și diabet zaharat, au un risc crescut de îmbolnăvire cu o formă severă de infecție COVID-19.

De asemenea, prezintă un risc crescut de a face o formă severă de infecție COVID-19 și persoanele care au boli hepatice avansate (inclusiv ciroza) și a căror



stare de sănătate este deteriorată ca urmare a hepatitei B sau C. Recomandarea experților australieni pentru aceste persoane este de a fi vigilente și de a lua toate măsurile necesare pentru a evita infectarea cu noul coronavirus, precum este distanțarea socială, igiena mâinilor și igiena respiratorie.

De asemenea, reprezentanții sistemului de sănătate din Marea Britanie (NHS) recomandă persoanelor cu boli hepatice cronice să fie deosebit de stricte în respectarea măsurilor de distanțare socială.



## **Risc de boală severă pentru pacienții cu ciroză, hepatită autoimună precum și pre- sau post-transplant**

Pacienții cu ciroză, hepatită autoimună sau cei cu pre- sau post-transplant care urmează un tratament imunosupresor pot fi printre cei cu cel mai mare risc de boală severă, dacă sunt infectați cu noul coronavirus, susțin reprezentanții Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) în documentul „Insight-uri clinice pentru furnizorii de hepatologie și transplant de ficat în timpul pandemiei COVID-19”. Acest material oferă date și informații despre COVID-19 și modul în care această infecție poate afecta pacienții cu ciroză precum și cei aflați pe terapie cu medicamente imunosupresoare. Efectele SARS-CoV-2 asupra ficatului și evaluarea pacienților cu COVID-19 care prezintă valori crescute ale testelor biochimice:

- Incidența valorilor crescute ale testelor biochimice la pacienții spitalizați cu COVID-19 (în principal AST, ALT și bilirubina ușor ridicată) variază între 14% - 53%;
- Leziunea hepatică apare mai frecvent în cazurile mai severe de COVID-19, decât în cazurile ușoare care sunt de obicei tranzitorii și nu necesită tratament specific;
- Albumina serică scăzută la internare este un marker al gravității COVID-19;
- SARS-CoV-2 se leagă de celulele țintă prin enzima 2 de conversie a angiotensinei (ACE2), la fel ca SARS-CoV, virusul responsabil pentru epidemia SARS din 2003-2004. Deoarece ACE2 apare preponderent pe celulele epiteliale hepatice și biliare, ficatul fiind o potențială țintă pentru infecție;
- Valorile crescute ale testelor biochimice hepatice pot reflecta un efect citopatic direct indus de virus și/sau daune imune produse de răspunsul inflamator provocat sau unei leziuni hepatice induse de medicamente;
- Anumiți agenți terapeutici utilizați pentru a gestiona cazurile simptomatice de COVID-19 pot fi hepatotoxici;
- Pacienții cu boală cronică hepatică, în special, hepatită virală B și C, pot fi mai susceptibili la afectarea hepatică din cauza SARS-CoV-2, cum a fost și în cazul SARS-CoV;
- Nu se cunoaște dacă infecția cu SARS-CoV-2 agravează colestaza la cei cu afecțiuni hepatice colestatice de bază, cum ar fi ciroza biliară primară sau ciroza subiacentă;
- Au fost descrise cazuri rare de leziuni hepatice acute la pacienții cu COVID-19;
- La beneficiarii de transplant hepatic sau la pacienții cu hepatită autoimună, aflați la terapie imunosupresivă, respingerea celulară acută nu ar trebui să fie considerată o consecință a infecției COVID-19;

NHS a publicat recent o listă vastă a categoriilor de persoane cu risc crescut de îmbolnăvire cu infecția COVID-19 din cauza afecțiunilor preexistente, cum ar fi:

- Boli respiratorii cronice (pe termen lung), cum ar fi astmul, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), emfizem sau bronșită;
- Boli cardiace cronice, cum ar fi insuficiența cardiacă;
- Boli renale cronice;
- Boli hepatice cronice, cum ar fi hepatita;
- Afecțiuni neurologice cronice, cum ar fi boala Parkinson, boala neuronilor motorii, scleroza multiplă (SM), dezabilitate de învățare sau paralizie cerebrală;
- Diabet zaharat;
- Afecțiuni ale splinei - de exemplu, boala celulelor seceră sau scoaterea splinei;
- Persoanele cu un sistem imunitar slăbit ca urmare a unor afecțiuni cum ar fi HIV și SIDA, persoane care fac chimioterapie sau urmează un tratament cu steroizi;
- Femeile însărcinate;
- Persoane supraponderale, cu un indice de masă corporală (IMC) de  $\geq 40$ .

## **OBEZITATEA CA FACTOR DE RISC MAJOR ÎN CAZURILE DE COVID-19**

Actualmente în literatura de specialitate precum și în studiile efectuate a fost semnalată o dublare a prevalenței obezității la copii, tineri, cât și la persoanele vârstnice, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare.

Conform unui studiu efectuat în 79 de țări, Organizația Mondială a Sănătății apreciază, că există 250 de milioane de obezi în lume, din care se estimează că 22 de milioane sunt copii cu vârsta mai mică de 5 ani, subliniindu-se ideea că 50% din copiii obezi vor deveni adulți obezi.

Conform **Organizației Mondiale a Sănătății**, obezitatea este definită ca un exces de masă grasă ce antrenează consecințe nefaste asupra sănătății.

Este cea mai frecventă boală metabolică, în prezent putându-se vorbi despre o adevărată pandemie de obezitate. “Obezitatea” afectează atât țările dezvoltate (ca urmare a modificărilor stilului de viață, urbanizării, modernizării), cât și pe cele în curs de dezvoltare (datorită statusului socio-economic și educațional scăzut), depășind numeric alte boli majore din trecut, precum malnutriția și bolile infecțioase.

Vorbim despre ea deoarece reprezintă o problemă de sănătate publică ce pune în dificultate mediile politico-economice (datorită costurilor pe care le implică) și mediul social - familia pacientului, prin disconfortul și dezabilitățile cre-

ate. În plus, destabilizează persoana din punct de vedere psihic (scăzând respectul de sine) și fizic (prin consecințele metabolice și mecanice asupra întregului organism). Complicațiile obezității pot deveni mai periculoase odată cu înaintarea în vârstă, asta pentru că organismul este mai slăbit, dar și pentru că de multe ori există și alte afecțiuni asociate cum ar fi:

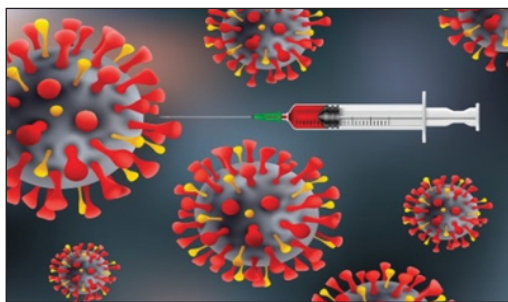


**Problemele respiratorii** pot pune în pericol viața pacientului obez, din cauza presiunii pusă pe zona pieptului de kilogramele în plus, precum și modificările structurale ce apar la nivelul plămânilor din cauza obezității. Apneea în somn poate cauza tulburări de natură cognitivă în cazul acestor pacienți.

**Artrita și osteoartrita (artroza)** sunt alte două probleme majore ale pacienților vârstnici care suferă de obezitate. Artrita este principala cauză de dezabilitate în rândul vârstnicilor, iar un indice mare de masă corporală contribuie la declanșarea și agravarea osteoartritei la nivelul genunchilor. Kilogramele în plus sporesc presiunea pusă pe genunchi, dar și pe șolduri. Reducerea masei corporale este prima măsură care poate fi luată de pacientul vârstnic ce suferă de artroză, pentru reducerea durerilor articulare, dar și pentru încetinirea evoluției afecțiunii.

**Bolile cardiovasculare**, care provoacă adesea decesul în rândul persoanelor vârstnice, sunt favorizate de obezitate. Hipertensiunea, hipercolesterolemia și nivelul mare de glucoză din sânge favorizează evenimentele cardiovasculare, obezitatea fiind adesea asociată cu aceste condiții.

**Diabetul de tip 2** este și el favorizat de obezitate. Statisticile arată că 7 kilograme în plus pot crește riscul de diabet cu până la 50%. Calitatea vieții este afectată de obezitate combinată cu diabet și tensiune arterială. Toate acestea afectează și predispun persoanele spre a avea un risc sporit de alte boli. Acest lucru a fost depistat și în contextul pandemiei COVID 19, care atacă cu forme mai grave a bolii persoanele cu aceste maladii. Milioane de oameni au fost infectați cu noul coronavirus în întreaga lume, iar o mare parte dintre aceștia au suferit de o simptomatologie gravă care, de multe ori, a condus la deces.



La moment, sunt cunoscute 7 tipuri de coronavirusuri cu transmitere de la om la om, însă doar 3 sunt letale (SARS, MERS și SARS-Cov-2). Sunt 3 grupuri esențiale de coronavirusuri: alfa, beta și gamma-coronavirusuri, care provoacă afecțiuni ușoare până la medii, la care se adaugă agentul cauzal al Sindromului Respirator Acut Sever.

De obicei, COVID-19 are un debut treptat, în primele zile de boală pacienții manifestând doar subfebrilitate și fatigabilitate. În general, cele mai importante semne clinice sunt: subfebrilitatea sau febra înaltă, tusea seacă, stare de rău generală, tusea productivă, dispnee, cefalee, dureri faringiene, rinoree sau nas înfundat, strănut, disfuncții gastrointestinale ușoare.

Dincolo de persoanele vârstnice sau de cele cu diferite forme de diabet, s-a constatat că obezitatea a avut un impact major în cazul persoanelor infectate cu COVID-19. Există multe rapoarte din țările care au înregistrat sute de mii de îmbolnăviri și cazuri cu persoane aflate în stare critică sau decedate din cauza obezității, după ce au intrat în contact cu virusul. Altfel spus, dincolo de riscurile crescute de a manifesta diferite forme ale bolii cardiovasculare sau riscul de a avea valori peste medie a hipertensiunii arteriale, precum și indicele de masă corporală IMC crescut ar trebui să ne ridice semne de întrebare. În plus, se știe că un comportament alimentar compulsiv pe fond de stres, manifestat în termen lung, din cauza aportului caloric dezechilibrat duce la probleme de sănătate.

Primele semne ale persoanelor, care suferă de obezitate și cu risc de infectare cu COVID-19, au venit din China. Cercetătorii chinezi au arătat că oamenii care suferă de obezitate au o șansă mult mai mare să sufere complicații de tipul pneumoniei, în special bărbații. Ulterior au venit din ce în ce mai multe dovezi și din Franța, unde jumătate dintre cei care au ajuns la terapie intensivă aveau indicele de obezitate la roșu. Cel mai complex studiu a avut loc în Marea Britanie, unde au fost cercetați aproape 7.000 de pacienți, care duceau o viață sedentară din care lipsea activitatea fizică. S-a constatat, că 75% dintre cei care au ajuns la terapie intensivă erau persoane supraponderale sau obeze. Nutriția sănătoasă și combaterea obezității începând de la copil până la vârstnic, sunt principalele priorități pentru sănătate publică. Copiii și tinerii reprezintă un grup țintă foarte important, deoarece crearea unor obiceiuri alimentare sănătoase timpurii reprezintă cea mai eficientă metodă de păstrare a stării de sănătate pe termen lung.

Mecanismele prin care obezitatea interacționează cu infecția de COVID-19 nu sunt înțelese în totalitate, dar provoacă probleme de sănătate aferente de tipul complicațiilor sistemului cardiovascular sau ale diabetului zaharat, care sunt considerate un factor de risc major.

În cazul COVID-19, această relație pare mult mai puternică decât s-a crezut inițial. Chiar și pentru cei sub 60 de ani, considerați “tineri” prin prisma factorului de risc pentru noul coronavirus, obezitatea poate duce la complicații foarte grave. Un studiu pe 3615 pacienți din New York a concluzionat că dacă ești obez, șansele tale să ajungi la terapie intensivă sunt de două ori mai mari. Dacă suferi de obezitate severă, șansele ating chiar un indice de 3,6 ori mai mare.

Obezitatea este o boală plurifactorială, a cărei apariție presupune interacțiuni multiple între factori genetici, sociali, comportamentali, psihologici, me-

tabolici, celulari și moleculari, în urma cărora se produc modificări ale balanței energetice. Însă la nivel genetic predispunerea la obezitate mai este influențată și de factorii de mediu sau ambientali, care determină comportamentul individului față de obiceiurile alimentare și activitatea fizică.



Pacienții cu obezitate și diabet zaharat sunt cei la care infecția evoluează cel mai sever și au rata cea mai mare de mortalitate. Cantitatea de glucoză în sânge sau de la nivel celular favorizează multiplicarea virusurilor, microbilor și fungilor. Înseamnă că imunitatea umorală, precum și imunitatea celulară sunt afectate. Chiar și persoanele tinere, care suferă de obezitate, plămânii și inima cedează mai repede, precum și fiecare celulă tinde să fie cotropită de noul virus, multiplicat într-un ritm sporit, decât la cei cu greutate normală. Așa că bolnavii ajung în câteva zile să nu mai poată respira independent.

Influența virusului COVID-19 asupra țesutului adipos duce la un risc crescut al complicațiilor la diferite nivele. Ultimele cercetări au arătat faptul că adipocitele din țesutul adipos la persoanele supraponderale, produc cantități mari de proteină folosită de această infecție pentru a se infiltra în celulele umane. Se știe deja, că virusul COVID-19 se blochează pe receptorii ACE-2 (Angiotensin-converting enzyme 2), cunoscuți ca „poartă” intracelulară. ACE-2 este o exopeptidază, care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensina nonapeptidă sau conversia angiotensinei II în angiotensina I, ce are efecte directe asupra funcției cardiace și este exprimată predominant în celulele endoteliale vasculare ale inimii și rinichilor. În cazul persoanelor obeze, oamenii de știință au descoperit un marker celular, care determină adipocitele să dețină în structura lor niveluri ridicate de ACE-2, ceea ce le fac o țintă pentru virusul COVID-19, care se hrănește cu acest marker.

Totodată s-a descoperit că ACE-2 este, de asemenea, evidențiat în cantități masive și în adipocitele persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 - o altă afecțiune cu risc ridicat de sănătate determinată de obezitate. Dacă în acest caz, cercetătorii au găsit un blocker, pentru ca medicamentele antidiabetice să poată fi folosite în lupta împotriva infecției, în cazul obezității vorbim de un proces mult mai complex și de durată.

Oamenii de știință au descoperit, că adipocitele pot conduce la producerea unui tip de celule numite miofibroblaste, care sunt un factor important al fibrozei pulmonare - cicatrizarea țesutului pulmonar, ceea ce reduce funcția organelor și aportul de oxigen. S-a constatat, că pacienții infectați au fibroză pulmonară în plămâni, iar în cazul persoanelor obeze există șanse ca acele țesuturi să existe și înainte de infectarea cu COVID-19.

Riscul de fibroză pulmonară, este deosebit de mare la persoanele de peste 65 de ani, care se dezvoltă în timp și crește odată cu vârsta. Țesutul cicatricial poate distruge funcționarea normală a plămânilor și face dificilă intrarea oxigenului în sânge, provocând îngreunarea respirației. Se știe deja că virusul intră prin tractul respirator și la persoanele care suferă de diabet, găsind proteina ACE-2 în tractul respirator, în zona gurii, gâtului, precum și în zona traheilor (zona de risc cea mai importantă în stadiile incipiente ale infecției).



Cercetătorii au stabilit în unanimitate, că persoanele care suferă de obezitate se încadrează într-o categorie cu risc ridicat la mai multe niveluri și ar trebui să aibă o precauție suplimentară pentru a nu se expune la această infecție. Altfel spus, obezitatea este un factor de risc major pentru un prognostic clinic negativ, iar pierderea în greutate este o nevoie impetuoasă pentru persoanele care se află în această zonă și care pot lua măsuri, mai ales dacă obezitatea nu este de natură genetică sau generată de o boală, și a apărut în timp din cauza stresului, a alimentației dezorganizate sau a unui regim alimentar bogat în zaharuri, carbohidrați și alte produse nocive.

Conform unor studii, obezitatea a fost frecventă în mod neașteptat în cazul unei cohorte de pacienți internați la terapie intensivă pentru SARS-CoV-2. Gravitatea bolii a fost asociată cu valori mari ale indicilor de masă corporală (IMC), fiind maximă în cazul pacienților cu  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ . Nevoia de ventilație mecanică invazivă a fost asociată cu obezitatea severă și a fost independentă de sex, de vârstă, prezența unor patologii precum diabetul și hipertensiunea arterială. Studiile au concluzionat, că pacienții cu obezitate ar trebui să evite orice contaminare cu COVID-19 prin aplicarea tuturor măsurilor de prevenire în timpul pandemiei actuale și trebuie monitorizați mai minuțios.

S-a descoperit, că pacienții cu risc de sindrom respirator acut sever de tipul 2, produs de noul coronavirus (SARS-CoV-2) s-au caracterizat ca prezentând boli preexistente, cum ar fi hipertensiunea arterială, boli cardiovasculare, diabet zaharat, boli respiratorii cronice sau cancer. Mai mult decât atât, obezitatea abdominală este asociată cu o ventilație pulmonară afectată, ceea ce duce la reducerea saturației de oxigen a sângelui. În plus, secreția anormală de adipokine și citokine precum TNF-alfa și interferon caracterizează o inflamație cronică de grad scăzut caracteristică obezității abdominale, care poate afecta răspunsul imun și poate avea efecte asupra parenchimului pulmonar și bronhiilor. Per ansamblu, se pare că obezitatea poate fi un factor de risc independent pentru SARS-CoV-2. În plus, potrivit cercetătorilor de la Spitalul St. Thomas din Londra sângele persoanelor obeze are o tendință sporită de a se coagula mai rapid. Acest fapt este agravat și de acțiunea virusului, care de sine stătător determină

coagularea sângelui în vasele de sânge mici din plămâni. Astfel, combinarea obezității cu noul coronavirus determină îngroșarea considerabilă a sângelui în cazul acestor pacienți.

Pandemia COVID-19 se răspândește rapid în întreaga lume, în special, în Europa și America de Nord, unde obezitatea este foarte răspândită. Cercetarea relației dintre obezitate și severitatea bolii este, prin urmare, de o importanță clinică majoră. Studiile pe cohorte retrospective au investigat asocierea dintre IMC cu caracteristicile clinice și necesitatea ventilației mecanice invazive în cazul pacienților internați la terapie intensivă pentru SARS-CoV-2.

Unul dintre studiile de cohortă retrospectivă a analizat relația dintre caracteristicile clinice, inclusiv indicele de masă corporală (IMC) și cerința de ventilație mecanică invazivă (IMV) în cazul a 124 pacienți internați consecutiv la terapie intensivă pentru SARS-CoV-2.

Copiii nu reprezintă o categorie vulnerabilă în COVID-19 și nu fac parte din grupul de risc pentru o evoluție mai severă.

### **Recomandarea pentru diagnosticul hipoxemiei la copii.**

1. Pulsoximetria pentru identificarea hipoxemiei. Pulsoximetria este recomandată pentru determinarea prezenței hipoxemiei și ghidarea oxigenoterapiei la sugari și copii.
2. Semnele clinice sugestive pentru hipoxemie la copii sunt:
  - a. Când pulsoximetria nu este accesibilă se recomandă următoarele semne sugestive pentru hipoxemie la copii: cianoza centrală; bătăi ale aripilor nazale; imposibilitatea de a bea sau mânca (din cauza durerii respiratorii); respirație zgomotoasă; copil letargic sau inhibat.
  - b. În unele situații speciale, copiii cu următoarele semne vor avea nevoie de oxigen: tirajul sever al cutiei toracice; tahipnee mai mare de 70/min; mișcarea paradoxală a capului.

**MANAGEMENTUL CAZULUI DE COVID-19** se bazează în principal pe:

1. Gestionarea corectă a utilizării echipamentului de protecție pentru medici, asistente și infirmiere;
2. Identificarea și izolarea pacienților suspecti;
3. Identificarea precoce a cazurilor grave și comorbidităților agravatorii în scopul asigurării asistenței medicale adecvate;
4. Colectarea de probe, pentru identificarea agentului patogen;
5. Colectarea de probe și investigații imagistice, pentru identificarea corectă a gravității bolii;
6. Susținerea precoce a funcțiilor vitale (oxigenoterapie, fluide administrate IV, antibiotice la suspectarea asocierii infecției bacteriene, antigripale la confirmarea unei infecții mixte etc.);



7. Administrarea tratamentului anti-viral (dacă va fi disponibil în țară);
8. Monitorizarea atentă a pacientului, în scopul depistării precoce a posibilelor complicații: sepsis, șoc, detresă respiratorie etc.;
9. Gestionarea cazurilor grave în secțiile de terapie intensivă/reanimare;
10. Prevenirea complicațiilor care pot apărea în decursul asistenței medicale de reanimare în cazurile critice.

## SUPLIMENTELE ALIMENTARE ȘI IMUNITATEA

Omenirea este atrasă de reclamele despre diferite preparate care promit creșterea imunității. Este important să reții, că adoptarea unui stil de viață sănătos înseamnă o imunitate eficientă. În cazul deprimării sistemului imun, pot fi utile anumite suplimente alimentare - acizi grași esențiali din semințe de in, cânepa, pește, nuci, vitamine - A, B2, B6, C, D, E, antioxidanți, preparate din plante sau probiotice. Suplimentele alimentare trebuie consumate cu precauție fără excese, deoarece dozele mari de vitamina B6 (>100 mg/zi) pot determina dezvoltarea unor tumori, iar excesul de zinc (>150 mg/zi) poate inhiba sistemul imunitar. Pe primul loc se situează vitamina C care, datorită proprietăților ei antioxidante și antiinfecțioase ajută organismul să lupte cu boala. Este cunoscut faptul că, anticorpii lucrează mai eficient atunci când este asigurat necesarul zilnic de vitamina C. În afara surselor clasice de vitamina C (legumele și fructele), poți încerca suplimente în capsule sau tabletele masticabile. De asemenea, imunomodulatorul natural – conferă un răspuns imun puternic la infecții, la acțiunea radicalilor liberi, a toxinelor și a stresului. Tot așa, vitaminele A, D, E precum și micro- sau macroelementele ca zincul, fierul, seleniul sunt, de asemenea, aliați de nădejde în lupta organismului contra agenților patogeni.

**Suplimente naturale pentru întărirea sistemului imunitar.** O serie de suplimente naturale au abilitatea de a fortifica sistemul imunitar, acesta fiind mai puternic atunci când organismul beneficiază de toți nutrienții necesari. Atunci când apare un deficit în organism, sistemul imunitar este slăbit și devine vulnerabil. Cea mai eficientă metodă prin care se poate trata deficitul de vitamine constă în administrarea de multivitamine. Suplimentele pe bază uleiului de pește îmbunătățește funcțiile sistemului imunitar, în special după efortul fizic intens.



Cercetătorii de la Universitatea Harvard au dovedit faptul că usturoiul are abilitatea de a lupta cu infecțiile, combătând virusurile, bacteriile și fungii. Acesta conține ingrediente, care influențează celulele sistemului imunitar, ajutând în lupta organismului cu o gripă sau cu o răceală. În tractul digestiv se regăsesc o mulțime de bacterii, care joacă un rol important în funcțiile sistemului imunitar, unele dintre acestea echilibrează flora intestinală și cresc numărul de celule T. Suplimentele pe bază de probiotice reduc inflamația și stimulează funcționarea normală a sistemului imunitar.

Suplimentele alimentare care ne protejează împotriva stresului oxidativ sunt importante pentru întărirea imunității, fiindcă nu permit slăbirea acesteia ca urmare a efectelor pe care le are stresul pe termen lung asupra organismului. Astfel, datorită compoziției de hidroxitrozol și antioxidanți precum vitamina B<sub>2</sub>, zinc, cupru, acestea au un rol major în protejarea celulelor din sânge împotriva stresului oxidativ. Vaccinurile și serurile injectate fortifică, de asemenea, sistemul imunitar, fie prin stimularea producerii unor anticorpi, fie prin introducerea în organism a anticorpilor.

## FACTORI CARE SLĂBESC SISTEMUL IMUNITAR

Sistemul imunitar pentru o funcționare mai bună, are nevoie de echilibru și armonie. Însă cercetătorii încă analizează modul în care dieta, exercițiile fizice, vârsta, stresul psihologic și alți factori influențează răspunsul imun al organismului. Deși, deocamdată, nu a fost descoperită o legătură directă, există numeroase dovezi privind modul în care acești factori influențează buna funcționare a sistemului imunitar, conform oamenilor de știință de la Harvard Medical School.



Sistemul imunitar se descurcă singur doar dacă este menținut în limitele normei. Acest lucru presupune ca organismul să primească toți nutrienții necesari și un mediu de viață sănătos, evitând acele lucruri care scad imunitatea. Însă, multe elemente ale mediului înconjurător distrug capacitatea sistemului imunitar de a lupta cu agenții patogeni.

Substanțele chimice pentru curățare din gospodărie, folosirea excesivă a antibioticelor și a altor medicamente, pesticidele și aditivii din mâncarea pe care o consumăm zilnic, expunerea la poluanții din mediu, toate suprasolicite sistemul imun. Însă a fost demonstrat că oamenii care nu fac mișcare în mod regulat mai des se îmbolnăvesc decât cei care practică sportul. Cel puțin așa susțin cercetă-

torii de la Fred Hutchinson Cancer Research Center, citat de Cleveland Clinic. Studiul s-a derulat pe o perioada de un an de zile și a demonstrat că minim 30 de minute de exerciții fizice pe zi reduc la jumătate riscul de răceli și, în același timp, cresc imunitatea. În primul rând, sportul ajută la eliminarea bacteriilor de la nivelul aparatului respirator.

Totodată, în timpul practicării exercițiilor fizice se produc o serie de schimbări la nivelul globulelor albe și la nivelul anticorpilor, care își intensifică activitatea, iar creșterea temperaturii corpului în timpul efortului fizic împiedică multiplicarea bacteriilor. A fost demonstrat, că un aport alimentar echilibrat este foarte important pentru o bună funcționare a sistemului de apărare al organismului, însă, nici-un aliment, nici-o vitamină sau alt tip de substanță, nu oferă garanția unei protecții totale, consideră doctorul Mihaela Bilic, Psihnutriționist.

### **Totuși au fost selectate o serie de alimente care cresc imunitatea:**

- Ceaiul verde conține o substanță (L-theanina) capabilă să crească de cinci ori capacitatea de apărare a organismului;
- Peștele gras (somon, ton, sardine) este bogat în acizi grași esențiali omega-3 cu rol antiinflamator, care stimulează procesele imunitare, astfel un studiu din 2014 indică faptul că utilizarea pe termen lung a acizilor grași omega-3 poate reduce riscul de artrită reumatoidă;
- Iaurtul probiotic și produsele lactate acide cu fermenți vii cresc intensitatea răspunsului imun la o serie de bacterii și virusuri;
- Kiwi este fructul cel mai bogat în vitamina C, cu efect antioxidant și de creștere a rezistenței la boli;
- Ardeii gras și morcovii conțin cantități mari de vitamina C și betacaroten, fitonutrienți cu proprietăți antioxidante care protejează celulele împotriva modificărilor nocive produse de radicalii liberi; în plus, provitamina A stimulează producția de anticorpi;
- Oul este o sursă de proteine de cea mai înaltă calitate, de vitamine antioxidante și minerale;
- Semințele de floarea soarelui conțin acizi grași esențiali omega-6, vitamina E și proteine care întăresc sistemul imunitar;
- Căpșunile, zmeura și fructele de pădure – pe lângă cantitățile mari de vitamina C, conțin antitiocianați, fitonutrienți cu putere antioxidantă crescută;
- Usturoiul și ceapa conțin compuși sulfurați puternici care stimulează activitatea limfocitelor și cresc rezistența la îmbolnăvire;



- Carnea roșie este o sursă bogată de proteine și minerale de care sistemul imunitar are nevoie pentru a funcționa eficient.
- Afine – în afine se găsește un flavonoid important numit antocianină, care se caracterizează prin proprietățile sale antioxidante și este important pentru sistemul imunitar. Conform unui studiu din 2016, flavonoidele joacă un rol important în susținerea sănătății tractului respirator. Persoanele care consumă alimente bogate în flavonoide sunt mai puțin predispuse la infecțiile tractului respirator superior.
- Citrice – acestea includ lămâi, lime, portocale, mandarine sau grapefruit. Aproape toate citricele sunt bogate în vitamina C, motiv pentru care sunt alimente care luptă împotriva răcelii. Vitamina C este utilă pentru susținerea sistemului imunitar, deoarece se presupune că mărește producția de celule albe.
- Ghimbirul – are efecte antiinflamatorii, ceea ce înseamnă că este util în cazul durerilor de gât. Pe lângă efectele antiinflamatorii, are proprietăți antioxidante ce poate reduce durerile cronice precum și nivelul de colesterol. Utilizarea ghimbirului este benefică pentru prevenirea și ameliorarea simptomelor de răceală.
- Curcuma este un condiment de culoare galbenă, culoarea specifică este datorată conținutului de curcumină, substanță benefică în susținerea imunității. Conform cercetărilor din 2015, curcumina are efecte antiinflamatorii și antioxidante.
- Migdalele sunt bogate în vitamine importante pentru menținerea sistemului imunitar, precum vitamina C și E. Consumul de 46 de migdale, constituie aportul zilnic recomandat de vitamina E.
- Carne de pasăre este bogată în vitamina B<sub>6</sub>, care este implicată în mai multe procese din organism, cum ar fi formarea globulelor roșii. Preparată termic acest produs este o sursă bună de condroitină, gelatină și alți nutrienți benefici pentru tractul digestiv și pentru imunitate.

Vitamine și minerale, care susțin funcționarea sistemului imunitar:

- **vitamina C** – este, probabil, cea mai cunoscută vitamină care susține imunitatea și de care organismul are nevoie pentru a produce neurotransmițători și colagen. Pe lângă faptul că se găsește în fructe și legume, este disponibilă și ca supliment nutritiv sub formă de tablete, comprimate efervescente sau pulbere.
- **vitamina A** – are proprietăți antioxidante și se găsește în legumele bogate în carotenoizi. Organismul le transformă în vitamina A și le folosește pentru protejarea împotriva infecțiilor, pentru buna funcționare a ochilor și a altor organe.
- **vitamina D** – se găsește în peștele gras, cum ar fi somonul sau tonul, dar poate fi obținută și datorită expunerii la soare sau din suplimente. Pe

lângă stimularea imunității, aceasta este necesară și pentru absorbția calciului și creșterea oaselor.

- **vitamina E** – este un antioxidant care protejează celulele de deteriorare și ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Aceasta se găsește în migdale, alune sau semințe de floarea soarelui.
- **vitamina B<sub>6</sub>** – este necesară în multe reacții biochimice și este importantă pentru susținerea imunității. **Piridoxina** sau vitamina B<sub>6</sub>, se găsește în alimente, dar și sub formă de suplimente ca vitamină separată sau ca parte a complexului B.
- **vitamina B<sub>9</sub> (acid folic)** – este una dintre vitaminele importante de tip B, fiind utilă în producerea ADN-ului și în producția de globule roșii. Se găsește în mazăre, leguminoase și legume cu frunze.
- **Fierul** – este un mineral care ajută la livrarea oxigenului în celule și la producerea anumitor hormoni. Acesta se găsește, de exemplu, în carne, dar poate fi completat și prin suplimente.
- **Zincul** – este un mineral important pentru o creștere sănătoasă, susține sistemul imunitar și facilitează vindecarea rănilor. De asemenea, este bine cunoscut faptul că zincul contribuie la protejarea celulelor împotriva stresului oxidativ și la procesul de diferențiere și diviziune celulară. Lipsa de zinc în organism determină scăderea funcțiilor celulelor imunitare, înregistrându-se o alterare a activității monocitelor și reducerea fagocitozei neutrofilelor. Suplimentarea cu zinc susține creșterea numărului limfocitelor T și a celulelor NK și a producției de IL-2. Produsele ce conțin zinc sunt: carnea de pui, năut, iaurt etc.
- **Seleniul** – este important pentru apărarea împotriva stresului oxidativ sau pentru sănătatea tiroidei. Îl puteți găsi în broccoli, usturoi sau orz.
- **Argintul coloidal** reprezintă un agent antiinfecțios cu spectru larg de acțiune, ce atenuează simptomatologia și reduce timpul de recuperare după un episod infecțios. Acesta are afinitate pentru grupările ce conțin sulf și fosfor, fiind astfel capabil să se lege și să perturbe structura enzimelor vitale pentru procesele celulare. În cazul celulelor infectate cu particule virale, s-a evidențiat și capacitatea de a interfera cu materialul genetic viral, nepermițând multiplicarea.



Rețineți că în cazul suplimentelor întotdeauna trebuie să respectați doza indicată pe ambalajul produsului, pentru a evita excesul de supliment, care poate conduce la dezvoltarea unei patologii grave.

Alimentele bogate în vitamine și minerale, spre exemplu, gălbenușul de ou, care conține seleniu, un mineral care protejează celulele împotriva stresului oxidativ și contribuie la funcționarea normală a sistemului imunitar. Cerealele integrale care constituie o sursă de fibre alimentare, cu un index glicemic mic, prin aportul lor de vitamine și minerale, contribuie la menținerea unui echilibru nutrițional și prin urmare, la un status imunitar normal. La fel de utile imunității sunt și produsele lactate naturale, cu un conținut bogat de „bacterii prietenoase” (probiotice) benefice pentru sistemul digestiv, care asigură echilibrul florei microbiene intestinale, acționând, în principal, la nivelul intestinului subțire. Precum și fructooligozaharidele (FOS), care sunt fibre solubile, implicate în procesele de descompunere și de asimilare rapidă a alimentelor.

Fibrele solubile acționează ca suport pentru bacteriile benefice, efectele lor fiind vizibile până la nivelul intestinului gros. În cazul în care nu consumi produse lactate fermentate, este necesar să îți suplimentezi dieta cu *Saccharomyces Boulardii* + MOS, care ajută la echilibrarea imunității specifice și nespecifice, reducând endotoxinele care declanșează reacții imune, toate acestea susținând sistemul de apărare.

Semințele conțin și ele nutrienți utili imunității, deoarece sunt bogate în uleiuri care fac parte din categoria grăsimilor sănătoase, care dau energie organismului, fără să-l încarce cu colesterol, reducând riscul îmbolnăvirii inimii și arterelor. De asemenea, acestea contribuie la menținerea sănătății pielii și mucoaselor, primele bariere împotriva invaziilor microbiene.

Alte alimente care sprijină menținerea imunității sunt: ciupercile, stridiile, germenii de grâu, socul negru, grepfrutul, migdalele, pepenele roșu, spanacul. Precum și condimentele sunt recomandate, datorită uleiurilor volatile: cimbru, busuioc, eucalipt, fenicul, menta, rozmarin și ghimbir. Legumele și fructele susțin imunitatea datorită vitaminelor, antioxidanților, mineralelor și proteinelor, care asigură, în mod indirect, susținerea imunitară, deoarece oferă organismului “echipamentul” nutrițional potrivit. De aceea, mai ales în perioadele în care organismul este suprasolicitat de schimbările de temperatură sau este predispus la infecții, mai benefic ar fi să avem o dietă echilibrată.



De exemplu, lipsa proteinelor, zincului, a vitaminelor C, E și a complexului de vitamine din grupul B fragilizează sistemul imunitar. Așadar, un aport corect de nutrienți, obținuți din legume, fructe și din alimente neprocesate industrial sunt în măsură să susțină sistemul imunitar.

Studiile au aratat că, în perioadele în care organismul se confruntă cu o infecție, nivelul de vitamina C din corp scade considerabil, deoarece aceasta se consumă în lupta cu boala. Datorită proprietăților sale antioxidante și antiinfecțio-

oase, corpul folosește acidul ascorbic pentru a se proteja. Sursele clasice de vitamina C sunt fructele și legumele care consumate zilnic în stare proaspătă, asigură o parte din succesul în lupta antiinfecțioasă. Cele mai bogate în vitamina C sunt măceșele, care conțin licopen, un compus care, previne oxidarea celulelor.

În perioadele prelungite de **stres, anxietate sau frică intensă și supărarea prelungită**, sistemul imunitar este suprimat. Stresul sub formă cronică alterează funcțiile sistemului imunitar. Conform unui studiu publicat în Journal of American Medical Association, efectele stresului persistent asupra sistemului imunitar și procesului inflamator pot influența depresia, infecțiile, bolile autoimune, bolile de inimă și chiar anumite tipuri de cancer.

Stresul rezultă din reacțiile biochimice care suprimă activitățile normale ale globulelor albe și care suprasolicită sistemul endocrin. Rezultatul este slăbirea capacității de vindecare și de apărare în fața infecției. Se întâmplă acest lucru deoarece crește secreția de cortizol, hormonul de stres care pe termen lung scade imunitatea, conduce la inflamații și la persistența acestora în organism. Pe fondul acestor modificări se pot declanșa, practic, orice manifestări de ordin cardiovascular sau degenerativ. Pentru relaxare se pot realiza exerciții fizice, hobby-urile sau plimbările lungi în aer liber, care oxigenează organismul și susțin imunitatea.

**Anumite medicamente** pot acționa negativ asupra sistemului imunitar. De exemplu, medicația împotriva arsurilor gastrice reduce din aciditatea stomacală și permite dezvoltarea anormală a bacteriilor și a fungilor, care, la rândul lor, reduc răspunsul imunitar. De asemenea, corticosteroizii influențează imunitatea, prin reducerea producției de compuși chimici care protejează organismul, fiind recomandați în astm, artrită și boli autoimune. Mai mult, glucocorticoizii inhibă producția de celule T, care este principala linie de apărare a organismului.



Excesul de medicamente duce la instalarea toleranței, fapt care are ca urmare un răspuns mai slab al sistemului imunitar în caz de boală. Pentru prevenirea acestei situații, medicii recomandă pacienților antibiotice numai atunci când este absolut necesar, adică pentru tratarea infecțiilor bacteriene, nicidecum pentru infecțiile virale precum unele răceli.

Pe măsură ce înaintăm în vârstă, imunitatea înăscută se deteriorează. Iar pentru a contracara o parte din efectele negative ale îmbătrânirii asupra sistemului imunitar, specialiștii recomandă exerciții fizice și adoptarea unei diete sănătoase. Calitatea slabă a somnului și perioadele lungi în care organismul este privat de odihnă pun în pericol buna funcționare a sistemului imunitar. Studiile arată că persoanele care nu se odihnesc suficient, adică minimum 6 ore, dar și persoanele care lucrează

în ture de noapte și au somnul dezorganizat sunt mai predispuse îmbolnăvirii. Asta pentru că imunitatea este slăbită de lipsa somnului, iar oboseala afectează și nivelul de citokine, al căror rol este de a transmite informațiile între leucocite.

Un somn odihnitor de 8 ore ajută organismul să facă față mai bine provocărilor din mediu. În timpul somnului, multe dintre procesele organismului se refac, de aceea, privarea de somn poate avea efecte dezastruoase asupra sănătății. Așadar, opt ore de somn în fiecare noapte îți cresc șansele de câștig în fața agenților patogeni.

**Stilul de viață sedentar și obezitatea** pot avea consecințe negative asupra organismului. Potrivit unui studiu publicat în 2012, indiferent de vârstă, sex sau obiceiuri nocive precum fumatul sau consumul excesiv de alcool, sedentarismul inhibă funcționarea normală a sistemului imunitar astfel crescând riscul la infecții și boli cronice, iar 30 de minute de activitate fizică pe zi pot fi benefice pentru organism. Potrivit studiilor, obezitatea slăbește sistemul imunitar, reducându-i capacitatea de a se lupta cu infecțiile. Totodată, persoanele obeze au o problemă și cu vindecarea greoaie a leziunilor cutanate.

Menținerea unui stil de viață activ, care include un program de mișcare de trei ori pe săptămână (alergat ușor, mers pe bicicletă sau gimnastică), va ține organismul într-o formă fizică bună și va susține sistemul imunitar. De asemenea, sportul ajută la prevenirea bolilor cronice sau inflamatorii, echilibrează hormonii de stres și accelerează circulația sângelui care ajută în lupta organismului împotriva virozelor obișnuite.

O **dietă dezechilibrată** și nesănătoasă, poate slăbi imunitatea organismului. Astfel, o dietă slab calitativă din punct de vedere nutrițional poate duce la instalarea unui deficit de nutrienți și vitamine. Deci, un organism care nu beneficiază de nutrienții necesari are un sistem imunitar slăbit. Însă, o dietă bogată în zahăr sabotează imunitatea, astfel bacteriile și fungii sunt avantajate de consumul excesiv de zahăr, precum și globulele albe care devin mai slabe dacă sunt expuse la cantități mari de zahăr. Totodată, zahărul în exces favorizează deficitul de vitamina B și vitamina C.



**Consumul excesiv de alcool** reduce nivelul de celule T, dar și pe cel de limfocite, afectând astfel răspunsul sistemului imunitar la virusuri, bacterii și fungi. Studiile făcute recent în domeniu au scos la iveală și faptul că fumul de țigară poate suprima sistemul imunitar. Fiind demonstrată că nicotina, care se regăsește în tutun, este responsabilă pentru slăbirea sistemului imunitar. Noi studii demonstrează, că și expunerea la aerul poluat suprimă producția de celule T, care au un rol important în sistemul imunitar.

**Afecțiunile sistemului imunitar** precum bolile autoimune pot slăbi sistemul imunitar, reducând abilitatea acestuia de a lupta cu boală și făcând organismul să fie foarte vulnerabil. Igiena este un alt factor, care slăbește sistemul imunitar, fapt demonstrat atât prin lipsa igienei, cât și prezența acesteia în exces. Lipsa igienei expune organismul la germeni, în timp ce igiena excesivă reduce capacitatea organismului de a face față germeilor întrucât nu are prilejul de a-și crea imunitate. Asta semnificând necesitatea de a te spăla pe mâini înainte de fiecare masă, de fiecare dată când ajungi acasă sau după ce pui mâna pe ceva murdar și să dezinfecți palmele precum și toate suprafețele cu care intri în contact.

Un stil de viață sănătos, prin suplimentarea dietei în perioadele recomandate din an (când se face tranziția între anotimpuri), odihna suficientă și evitarea factorilor de poluare susțin un sistem imunitar sănătos, care protejează și luptă eficient cu agenții patogeni.

Pe lângă metodele care țin de un ritm de viață sănătos, creșterea imunității în fața anumitor infecții virale se poate face și cu ajutorul vaccinării, care oferă imunitate specifică (doar pentru bolile pentru care se face vaccinul). Astfel, prin intermediul vaccinului se introduce în corp un agent patogen inactiv și inofensiv pentru organism, iar corpul produce anticorpi specializați să-l distrugă, iar dacă îl întâlnește și în forma sa activă, organismul va avea anticorpi pregătiți.

Totuși, în cazul în care boala va apărea, manifestările ei vor fi mai reduse. Însă, vaccinurile conțin doar anumite tulpini ale unui agent patogen. De exemplu, un anumit vaccin poate conține doar anumite tulpini ale virusului și nu elimină



complet riscul de a face boală. Așa explicându-se de ce o mulțime de persoane fac gripă, deși s-au vaccinat antigripal. Însă există câteva metode eficiente de susținere a imunității sau de recuperare a unui sistem imunitar slăbit după anotimpul rece. Astfel, susținerea imunității prin alimente bogate în nutrienți, cu puține grăsimi și zaharuri, contribuie la menținerea unui organism sănătos. Atât grăsimile, cât și zaharurile încetinesc forța de răspuns a organismului

în lupta cu agenții patogeni. În cazul unui sistem imunitar slăbit, există unele soluții care contribuie la întărirea acestuia:

- Spălarea pe mâini cât mai frecvent este una dintre cele mai simple modalități de a reduce riscul de răspândire a bacteriilor și virusurilor. Potrivit datelor oficiale, spălatul pe mâini este responsabil de reducerea cu 58% a diareii infecțioase în rândul persoanelor cu un sistem imunitar slăbit.
- Evitarea persoanelor infectate cu virusul gripal sau alte afecțiuni care se transmit ușor, chiar și printr-un strănut al unei persoane bolnave.



- Este necesară dezinfectarea suprafețelor înainte de prepararea bucatelor, a mânerelor ușilor și a telecomandei.
- Ținerea sub control a stresului, prin diferite metode precum: meditație, yoga, masaj sau simple plimbări în parc.
- Somnul odihnitor de 7-8 ore.
- Adoptarea unei diete sănătoase și echilibrate.

## ROLUL UNOR PLANTE MEDICINALE ÎN MENȚINEREA IMUNITĂȚII

Din șirul de plante medicinale utilizate în tratamentul diferitor afecțiuni, actualmente o atenție majoră se atrage celor ce pot influența pozitiv sistemul imunitar. Printre aceste plante, pot fi menționate:

***Aloe vera***. Sucul de aloe este folosit cu succes în tratarea răcelilor, precum și la curățirea organismului de toxine. Capacitatea de întărire al sistemului imunitar se datorează conținutului crescut în polipeptide, acid salicilic și substanțe antiseptice care distrug microbii, bacteriile și paraziții. De obicei, aloea se administrează în caz de gastrite, ulcer, constipație, diaree, fiind considerată că poate trata până la 200 de boli.



*Aloe vera*

### ***Echinacea purpurea***.

Echinacea are o capacitate extraordinară de întărire a imunității organismului, prin stimularea producției de globule albe, în special, limfocite și a cantității de interferon. De asemenea, la nivel tisular, inhibă hialuronidaza, având efect antiinflamator. Planta are acțiune bacteriostatică asupra unor bacterii, virusuri și fungi, fiind recomandată în sezonul rece (când apare răceala sau gripa), precum și în vindecarea infecțiilor virale, infecțiilor urinare și pentru detoxifierea organismului.



*Echinacea purpurea*

Persoanele alergice trebuie să fie foarte atente la produsele pe bază de echinacee, deoarece planta poate declanșa alergii la nivel respirator.

***Arnica montana***. Arnica este una din plantele cu proprietăți imunostimulatoare foarte puternice. Florile de arnică au în compoziție nume-



*Arnica montana*

roase substanțe benefice, precum: flavonoizii, uleiuri esențiale, cumarine, care acționează, în special, la nivelul căilor respiratorii superioare, măbind imunitatea organismului în lupta cu guturaiul, sinuzita, bronșita sau amigdalita. Poate fi administrată pentru prevenirea răcelilor, fiind și un excelent tonic natural pentru sistemul nervos.



*Sambucus nigra*



*Rosmarinus officinalis*



*Ocimum basilicum*

***Sambucus nigra.*** Datorită conținutului mare în potasiu, flavonoide, acid folic și vitamina C, socul se află printre cele mai puternice remedii pentru prevenirea și tratarea gripei precum și a guturaiului. Planta are atât o acțiune de amplificare a imunității generale, cât și una de inhibare a dezvoltării virusurilor care produc aceste boli. Este eficientă împotriva diverselor tulpini gripale, iar în doze suficiente reduce timpul de recuperare după gripă.

***Rosmarinus officinalis.*** Rozmarinul este utilizat în tratamentul infecțiilor datorită conținutului de flavonoide. De asemenea, conține diferite cantități de vitamine, precum vitaminele A, C, B<sub>6</sub> și acid folic, cât și calciu, magneziu, fier și mangan. Este un analgezic perfect și stimulator, iar datorită fenolilor reduce inflamațiile. Se administrează în diferite tipuri de răceli, crampe gastrice, infecții ale tractului respirator.

***Ocimum basilicum.*** Busuiocul este excelent în profilaxia răcelilor (inhibă dezvoltarea microbilor). Substanțele active ale busuiocului sunt uleiul volatil din florile sale, bogat în estragol (până la 80%), camfor, anelol și linalol. Semințele busuiocului conțin mucilagii, iar frunzele conțin taninuri și saponozide triterpenice, care au o capacitate extraordinară de dezinfectare și se consideră că ajută la tratarea a cel puțin 40 de afecțiuni precum: indigestie,

flatulență, sistem imun slăbit, organism intoxicat etc.

***Equisetum arvense.***

Conținutul însemnat de acid salicilic și săruri minerale îi conferă ceaiului preparat din această plantă proprietăți imunostimulatoare, dezinfectante, fiind recomandat celor care se află în perioade de convalescență, anemicilor. Plan-

ta mai conține fier, magneziu, mangan, potasiu, fosfor, seleniu, sodiu, zinc, precum și vitaminele A, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, C, E, flavonoide, saponine și taninuri, datorită cărora planta poate fi administrată în afecțiunile renale, infecții genito-urinare și celulită.

***Glycyrrhiza glabra***. Planta este printre puținele remedii benefice în toate fazele unei boli infecțioase, precum și pentru prevenția lor. Administrată intern, rădăcina plantei crește cantitatea de anticorpi din salivă, din mucoasa respiratorie și din cea digestivă, refăcând și întărind aceste țesuturi, care sunt prima linie de apărare împotriva oricărei infecții. Rădăcina de lemn-dulce conține acidul gliciretic, fitosteroli și flavonoizi, care pot neutraliza toxine precum cea a bacilului tetanic sau alte substanțe cu efect letal cum ar fi stricnina.

Lemnul-dulce este util și atunci când sistemul imunitar se întoarce împotriva noastră, producând boli autoimune, reglând producția și eliberarea de anticorpi. Planta are și efecte hormonale foarte puternice. Mai poate fi administrată în caz de ulcer, inflamații gastrice, spasme, digestie lentă.

***Hypericum perforatum***. Grație principiilor active pe care le conține, sunătoarea este folosită pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea stării de sănătate în diferite stări patologice. Printre compușii principali pe care îi conține sunătoarea se enumeră hipericina, un principiu activ despre care studiile au relevat că are proprietăți antiseptice și antivirale, antidepresive. Datorită conținutului ridicat de hiperforină au fost demonstrate proprietățile sale antidepresive, antibacteriene și calmante.

Mai mult decât atât, sunătoarea este bogată în flavonoide, taninuri și catehină, principii active antioxidante cu rol important în apărarea organismului. În plus, aceasta conține acid clorogenic și uleiuri volatile, cu proprietăți calmante și antiinflamatoare, dar și saponine, cunoscute pentru calitățile lor antibacteriene. Nu în ultimul rând, studiile au evidențiat importanța uleiului de sunătoare care este un remediu adjuvant în ameliorarea rănilor și a leziunilor, datorită proprietăților antibacteriene. Datorită proprietăților antiseptice, antiinflamatoare și



***Equisetum arvense***



***Glycyrrhiza glabra***



***Hypericum perforatum***

antivirale, extractele de sunătoare pot fi utilizate la eliminarea toxinelor din organism, la detoxifierea ficatului, la reglarea tranzitului intestinal și la calmarea durerilor gastrice. Consumul de sunătoare are următoarele avantaje: combate stările depresive, de anxietate sau insomnie; asigură funcționarea normală a sistemului hepato-biliar; reduce inflamațiile și durerile; ameliorează simptomele de gripă și răceală; ameliorează migrenele; ajută la vindecarea mai rapidă a plăgilor sau a eczemelor; previne și ameliorează problemele digestive etc.

**Rosa canina.** Reprezintă o plantă din categoria aliaților împotriva infecțiilor respiratorii acute. Fructele de măceș sunt bogate în antioxidanți, printre care se



**Rosa canina**

enumeră și vitamina C, catechine, quercetină. O dietă bogată în acești compuși poate ajuta la scăderea inflamației și a stresului oxidativ din organism. Mai mult, vitamina C joacă un rol cheie în sinteza de colagen și sănătatea imunitară. Consumul de măceșe asigură funcționarea normală a organismului; întărește sistemul imunitar prin aportul mare de vitamine; are acțiune antiinflamatoare, cicatrizantă, anti-oxidantă, antitumorală; menține colesterolul în valori optime; acțiune antianemică; sunt un remediu excelent împotriva oboselii; puternic mineralizate prin conținutul de magneziu, calciu, fier, mangan, fosfor, potasiu, seleniu, sulf și zinc. Recomandăm a folosi măceșele la schimbările dese de temperatură, în sezonul rece, pentru a întări imunitatea organismului.



**Plantago major**



**Plantago lanceolata**

enumeră și vitamina C, catechine, quercetină. O dietă bogată în acești compuși poate ajuta la scăderea inflamației și a stresului oxidativ din organism. Mai mult, vitamina C joacă un rol cheie în sinteza de colagen și sănătatea imunitară. Consumul de măceșe asigură funcționarea normală a organismului; întărește sistemul imunitar prin aportul mare de vitamine; are acțiune antiinflamatoare, cicatrizantă, anti-oxidantă, antitumorală; menține colesterolul în valori optime; acțiune antianemică; sunt un

**Plantago major.** Experimental a fost demonstrat că planta poate trata numeroase afecțiuni printre care și cele sezoniere. Printre proprietățile acestei plante se enumeră acțiunea antitusive, acțiunea antihemoragică, acțiunea antiinflamatoare, acțiunea diuretică, acțiunea laxativă și astringentă. S-a demonstrat, că planta conține mai mulți compuși chimici activi, printre care flavonoide, alcaloide, polizaharide, terpenoide, lipide, vitamine și multe alte substanțe care au efecte terapeutice specifice.

**Plantago lanceolata.** Studiile efectuate pe animale au dovedit că extractul de pătlagină (*Plantago lanceolata*) are proprietăți imunomodulatoare. Pătlagina ajută la reducerea secreției de mucus din căile respiratorii, ceea ce înseamnă că remediile din această plantă sunt foarte folositoare în tratarea răcelilor, guturaiului, sinuzitei, anumitor

forme de alergii cum sunt astmul și rinita alergică sau “febra fânului”, amigdalită și tuse.

***Chelidonium majus***. Plantă cu acțiune antiinflamatoare; antimicrobiană; imunomodulatoare și antivirală datorită conținutului bogat în alcaloizi, acid chelidonic, saponozide, carotenoide, substanțe rezinoase, ulei volatil (în urme), flavonozide, taninuri, acid nicotinic, nicotinamida. Studii in vitro au demonstrat faptul, că extractul alcoolic din rostopască are proprietăți antivirale (35 μg/ml) și virucidă asupra virusului Herpes simplex.



***Chelidonium majus***

Extractul de rostopască a prezentat o acțiune antivirală și într-un studiu *in vivo* realizat pe șoareci infectați cu virus gripal, însă numai în cazul în care cantitatea de virus administrată a fost una redusă.

***Populus sp.*** Mugurii de plop datorită conținutului de salicină, populină, ulei volatil, acizi grași, taninuri, rășini, saponine, flavonoizi au efect terapeutic în infecții respiratorii, afecțiuni renale, boli reumatice, hemoroizi, plăgi, arsuri, afecțiuni dermatologice, flatulență, diaree, răceală, infecții urinare, cistită. În afecțiunile respiratorii, mugurii de plop au efecte benefice în bronșite acute și cronice, astm bronșic, tuse de diferite etiologii, traheită, laringită, dureri de gât, gripă, guturai, hemoragii pulmonare și tuberculoză. Tratamentul are efect expectorant și fluidizant al secrețiilor bronhice, antiviral, anti-septic și stimulent imunitar.



***Populus sp***

***Calendula officinalis***. Gălbenelele datorită conținutului bogat în saponozide, mucilagii, carotenoide (aprox. 3,5%), alcoolii triterpenici, flavonoizi și glicozizi flavonici, steroli, taninuri, ulei volatil (cca. 0,02%), substanțe amare, vitamina C, acid malic, săruri minerale și substanțe proteice reprezintă un remediu natural cu proprietățile terapeutice, care stimulează sistemul imunitar. În cazul unei răceli sau durerilor în gât este recomandat de consumat ceaiul de gălbenele care va grăbi procesul de vindecare, prin calmarea durerilor acționând direct asupra membranelor inflamate.



***Calendula officinalis***

Mai poate fi administrate în caz de ulcer gastric, infecții ale cavității bucale și ale gâtului, îmbunătățește digestia prin stimularea bilei, previne apariția bolilor hepatice și a constipației. Planta are proprietăți antiinflamatorii și antispasmodice, fiind folosită

în tratarea echimozelor, rănilor, eczemelor, hemoroizilor și a arsurilor. Consumul regulat influențează sistemul imunitar, deoarece florile de galbenele conțin beta-caroten, un antioxidant care ajută organismul să lupte cu bacteriile și virusurile.

***Arctium lappa.*** În scop medicinal, de la brusture se folosește rădăcina, care servește la prepararea de extracte și pulberi, iar frunzele se folosesc pentru infuzii. Rădăcina de brusture are efecte benefice în cazul bolilor de splină și ficat, fiind, de asemenea, și un bun depurativ. Cea mai importantă substanță specifică din rădăcina de brusture este lactona. Alte substanțe active ce se conțin sunt: complexul de vitamine B, săruri de potasiu, inulină (în cantitate mare), ulei volatil, tanin, precum și un compus antibiotic care este tot atât de eficient cât și penicilina.



***Arctium lappa***

Preparatele din brusture reduc glicemia și se manifestă ca un veritabil agent antimicrobian. Brusturele în amestec cu alte plante administrate sub formă de ceai are acțiune de detoxifiere intensă a organismului.

***Achillea millefolium.*** Planta are proprietăți antiseptice, antiinflamatoare și calmante, fiind benefice în tratarea infecțiilor urinare, a migrenelor, răcelilor, gripelor și bronșitelor. Aceasta conține multe substanțe active printre care: uleiuri volatile, azulenă, ahileină, acid formic, acid valerianic, alcool etilic, precum și substanțe cu efect antibiotic. Ceaiul de coada - șoricelului susține regenerarea ficatului și calmează simptomatologia în cazul afecțiunilor hepatice.



***Achillea millefolium***

De asemenea, este util pentru sistemul digestiv, fiindcă ajută la refacerea mucoasei tubului digestiv, combate afecțiunile colecistului și spasmele intestinale. Are acțiuni astringente și cicatrizante, calmând acneea, roșeața și eliminând toxinele de la nivelul pielii, recomandat și pentru tenul uscat, vindecă eczemele și previne descuamarea pielii.



***Verbascum phlomoides***

***Verbascum phlomoides.*** Floricelele de lumânărică au în compoziție uleiuri volatile, mucilagii, flavonoizi (hesperidozida), saponozide, taninuri, rezine, glicozide (verbascosida), aucubozida, hargagozida, zaharuri, carotenoizi (antoxantina), fitosteroli, verbasterol, acizi polifenol-carboxilici și substanțe minerale. Preparatele pe bază de lumânărică se utilizează pentru calmarea tusei iritante, a tusei convulsive, de asemenea, facilitează

expectorația, diminuează crampele, având efecte antiinflamatoare. Planta este considerată un bun remediu pentru laringite și bronșite acute.

***Rubus fruticosus***. Planta conține următoarele substanțe active: taninuri, flavonoizi, pectine, acizi organici (malic, succinic, oxalic), vitamina C, inozitol, mucilagii, celuloză. Preparatele din frunze de mur au efecte astringente, antidiareice, antihemoragice, fiind utilizate în combaterea colicilor, infecțiilor urinare, constipației, hemoroizilor, afecțiuni oculare și dermatologice, în tratamentul bolilor renale și pulmonare, precum și în tratamentul afecțiunilor dermatologice grave cum este vitiligo. Ceaiul din frunze de mur ajută la ușurarea digestiei, precum și pentru reglarea tulburărilor hormonale. Pigmenții care dau culoarea specifică murelor (antocianii) sunt un adevărat coșmar pentru virușii care produc răceli și gripă. Pe lângă stimularea imunității, aceste principii active atacă virușii, împiedicând multiplicarea acestora și infectarea celulelor sănatoase. De asemenea, murele conțin compuși ai acidului salicilic, adică exact substanță activă regăsită în aspirina, care le da un efect de scădere a febrei, de diminuare a durerilor de cap și musculare, simptome persistente în caz de gripă.



***Rubus fruticosus***

***Centaurea cyanus***. Această plantă conține substanțe active importante precum: centaurina, pelargonină, cianină, tanin. Preparatele din albăstrele se folosesc împotriva diareei, a reumatismului, a afecțiunilor renale sau a vezicii urinare, de asemenea, poate reduce și pofta de mâncare. Potrivit specialiștilor, produsul terapeutic pe bază de albăstrele acționează pe următoarele direcții: calmant, diuretic, astringent și inflamator. Celelalte efecte în plan terapeutic se obțin sau se potențează în combinație cu alte plante medicinale.



***Centaurea cyanus***

***Panax ginseng***. Rădăcina de ginseng în sezonul rece ajută la înlăturarea oboselii și previne virozele respiratorii. Prin consumul ginsengului, corpul devine fortificat și își intensifică activitatea sistemului imunitar grație conținutului de saponine. Ginsengul se dovedește a fi o plantă utilă pentru mărirea performanțelor sportive, înlăturarea oboselii musculare, în convalescență și recuperare, grație conținutului de steroizi foarte asemănători cu cei pe care îi secretă corpul uman. Persoanele care au probleme



***Panax ginseng***

metabolice le pot echilibra prin conținutul ridicat de saponine, ce au rolul de a regla colesterolul și tensiunea arterială. De asemenea, consumul de ginseng crește performanțele memoriei, atenției și puterii de concentrare, fiind considerat un excelent tonic cerebral.



*Salix alba*

musculare, a reumatismului, în combaterea transpirației.

***Salix alba.*** Scoarța de salcie este bogată în salicină (compus metabolizat în organism la acid salicilic, care este un „precursor” al aspirinei, versiunea de sinteză). Alți nutrienți importanți care contribuie la acțiunea terapeutică a salciei sunt flavonoizii. Preparatele din salcie datorită proprietăților antiinflamatoare și analgezice contribuie la reducerea febrei, acționează eficient în tratarea naturală a durerilor de cap, a nevralgiilor, a durerilor articulare, a durerilor



*Hippophae rhamnoides*

Fructele de cătină au numeroase beneficii pentru sănătate, fiind un puternic aliat al sistemului imunitar, de asemenea, este folosit în tratamentul problemelor gastrointestinale, în reumatism, îmbunătățește circulația limfatică, reduce colesterolul, îmbunătățește vederea, reduc inflamațiile din organism, ameliorează simptomele de astm. Datorită compoziției și prezenței vitaminelor, fructele de cătină se utilizează în prevenirea răcelilor.

***Hippophae rhamnoides.*** Cătina este foarte bogată în vitamine A, C, E, K, P și F, complexul de vitamine B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, colină, inositol), celuloză, carotenoide, microelemente precum calciu, fosfor, magneziu, potasiu, fier, sodiu, acizi grași polinesaturați, uleiuri volatile, flavonoide, pectine, taninuri, serotonină, aminoacizi, fitosteroli și enzime. Planta are un puternic efect antioxidant, fiind un bun emolient, citoprotector, imunostimulator, vitaminizant, depurativ, antiinflamator și cicatrizant.

***Prunus domestica.*** Planta conține următoarele substanțe active: hidrați de carbon, pectine, microelemente (potasiul în cantități însemnate), mucilagii, vitamine, acizi organici, celuloză și caroten. Are capacitatea de a reechilibra activitatea digestivă, facilitând procesele digestive și acțiunea enzimelor, fiind recomandate, de asemenea, și anemicilor, precum și celor care au imunitatea slăbită. Prunele sunt tonice pentru sistemul nervos, având proprietăți diuretice, laxative, decongestive.



*Prunus domestica*



Preparatele medicinale pe bază de prune contribuie la buna funcționare a ficatului, a splinei, a rinichilor, având efecte depurative. De asemenea, fiind recomandate în caz de hipertensiune, reumatism, ateroscleroză și obezitate.

***Thymus vulgaris***. Cimbrul conține: bogat în vitamina C, A și complexul de vitamine B, mangan, magneziu, zinc, potasiu, calciu, fier, precum și ulei volatil bogat în timol, tanin, acid cafeic, substanțe flavonoide și triterpinoide, având un gust amar. Datorită uleiului volatil, cimbrul are acțiune calmantă asupra tusei convulsivă, spastică și astmatică, în anorexia anemicilor, în dispepsii ușoare, cât și în tratamentul enterocolitelor, de asemenea, mai posedă și proprietăți sialagoge, coleretice, antihelmintice și antiseptice de care, în bună parte, este răspunzător timolul.



***Thymus vulgaris***

Planta este un antiseptic redutabil, având acțiune antiinflamatoare intense. Folosită la prepararea bucatelor precum și ca infuzii, aceasta contribuie la fluidizarea circuitului gastric, îmbunătățește respirația, fiind un bun tonic pentru organism.

***Lavandula angustifolia***. Levănțica conține numeroase substanțe active: ulei volatil, linalol, geraniol, cumarină. Din florile de levănțică se pregătesc infuzii eficiente pentru relaxarea sistemului nervos, având proprietăți antimicrobiene, antispasmodice, carminative, cicatrizante, fiind considerată un bun diuretic și dezinfectant. Planta poate fi folosită în cazul unor boli de inimă pe fond nervos, tulburări stomacale și abdominale, în cefalee și migrene, în afecțiuni renale, precum și în reumatism și stări de agitație, de hiperexcitabilitate, în insomnie. Infuzia de levănțică stimulează, de asemenea, secreția celulei hepatice.



***Lavandula angustifolia***

## PRODUSELE APICOLE ȘI IMUNITATEA

Odată cu venirea toamnei, sistemul nostru imunitar devine mai sensibil și mai receptiv la virusurile gripale și la răceli. Cei mai afectați sunt copiii, care nu au un sistem imunitar complet dezvoltat, fiind predispuși să contacteze diverse virusuri, odată cu intrarea în colectivitate, la creșă, grădiniță sau școală. De asemenea, persoanele în vârstă sau cele care prezintă anumite carențe de vitamine și minerale, sunt predispușe frecvent la răceli sau gripă. De aceea, este foarte important să ne asigurăm din timp că organismul nostru este pregătit pentru a înfrunta diverse afecțiuni de tipul virozelor, gripei sau bronșitelor.

*Lăptișorul de matcă pur* reprezintă unul dintre cele mai eficiente tratamente naturiste pentru imunitate scăzută. Datorită compoziției sale complexe, lăptișorul de matcă pur oferă organismului cele mai importante substanțe nutritive de care acesta are nevoie, fiind recomandat și copiilor care sunt mai predispuși să răcească.

*Beneficiile lăptișorului de matcă:*

- Întărește sistemul imunitar;
- Previne și ameliorează simptomele de răceală și gripă;
- Oferă energie și rezistență fizică organismului;
- Îmbunătățește capacitatea de concentrare și memorare.



**Mierea de Manuka este cel mai puternic antibiotic natural** obținut de către albine din nectarul florilor arbustului de Manuka (*Leptospermum scoparium*) din Noua Zeelandă. Aceasta are proprietăți antibacteriene, antimicrobiene și antivirale foarte puternice datorită conținutului bogat în metilglioxal (MGO™ - factorul unic al mierii de Manuka, care are rolul de a indica puterea antibacteriană a acestui produs apicol).

Proprietățile antibacteriene sunt cu atât mai mari cu cât nivelul MGO™ este mai mare.



*Beneficiile mierii de Manuka:*

- Întărește sistemul de apărare al organismului împotriva răcelilor, gripei sau infecțiilor (inclusiv cele cutanate);
- Fortifică sistemul imunitar, ameliorând episoadele de gripă sau răceală;
- Ajută în tratarea celor mai frecvente afecțiuni întâlnite la schimbarea de anotimp: dureri de

gât, febră, gripă și răceală, infecții respiratorii, bronșită cronică, sinuzită cronică, migrene, astenie.

**Polenul crud** are în compoziția sa toate mineralele prezente în organismul uman, precum și majoritatea vitaminelor, principalele enzime și proenzime, alături de multe alte elemente active necesare pentru sănătatea noastră. Este un hiperaliment cu nenumărate proprietăți terapeutice și cea mai bogată sursă naturală de nutrienți cu rol imunostimulator.

*Beneficiile polenului crud:*

- Fortifică sistemul imunitar al organismului;

- Reface flora intestinală, protejând astfel sistemul digestiv (cea mai importantă componentă a sistemului imunitar) și echilibrând digestia;

- Protejează aparatul respirator;
- Ajută sistemul cardiovascular;
- Diminuează oboseala cronică, redă vitalitate și buna dispoziție;
- Fiind un excelent antianemic și vitamini-zant, recomandat, în special, persoanelor foarte ocupate, stresate sau aflate în convalescență.



**Propolisul** este un antibiotic natural de o valoare terapeutică excepțională, fiind apreciat ca unul dintre cele mai eficiente medicamente găsite în natură, cu efect de reglare, menținere dirijată și îmbunătățire a sănătății organismului. Deoarece provine din diverse plante, compoziția sa chimică este variată, conținând: 50-55% rășini vegetale și balsamuri, flavonoide, betulen și betulenol, acizi aromatici nesaturați, acid cafeic și acid ferulic, 25-33% ceară, 8-10% uleiuri eterice volatile, izovanilină, 5% polen, 5% substanțe organice, vitamine și microelemente.



Componentele lui biologice active (flavonoidele, acizii organici – cafeic și ferulic, fermenții transhidrogenaza), modifică proprietățile fizice, fiziologice și chimice ale membranelor, reacțiile și procesele din celule, determinând efectele citotoxice, antibiotice și fiziologice ale acestui produs apicol. Fermenții indicați acționează prin modificarea nivelurilor energetice, accelerând cinetica reacțiilor și proceselor în organism.

În literatura de specialitate sunt remarcate efectele lui hematotrope, neutrotrope, cardiotrope, imune, reglatoare, citostatice, antiinflamatoare, antivirale, antibiotice, antioxidante, miotrope, hemolitice, anesteziante, bacteriostatice, toxice. Propolisul modifică gradul de agregare a eritrocitelor și leucocitelor, micșorează nivelul de coagulare a sângelui și a conținutului de proteine. Acesta este utilizat pe larg în tratarea maladiilor nespecifice și infecțioase ale sistemelor digestiv, respirator, cardiovascular, excrețional, nervos, endocrin etc. În același timp, este necesară respectarea strictă a dozelor de aplicare, deoarece în multe cazuri pot apărea fenomene alergice și sporirea reacțiilor imune din partea organismului.

## IMPORTANȚA IMUNIZĂRII ARTIFICIALE A ORGANISMULUI

Imunizarea artificială a organismului poate fi de două feluri: activă sau pasivă. Imunizarea artificială activă presupune declanșarea procesului de formare a anticorpilor, în timp ce imunizarea artificială pasivă implică introducerea în organism a anticorpilor.

Imunizarea este necesară atunci când trebuie prevenită o afecțiune care poate crea complicații unui anumit pacient, fie din cauza vârstei, fie din cauza sistemului imunitar slăbit ori a unor afecțiuni asociate.

Imunoterapia este folosită și în tratarea cancerului, această procedură presupune stimularea sistemului imunitar al pacientului, astfel încât acesta să atace celulele canceroase. Imunoterapia oncologică prelungeste perioada în care boala este ținută sub control prin tratament.



Imunitatea de după sezonul rece, cum ar fi în cazul adulților, care trec printr-o perioadă de slăbiciune ce conduce la îmbolnăvire mai frecventă, cauzată de incapacitatea sistemului imunitar de a proteja organismul. În special, la tranzițiile dintre anotimpuri, în care organismul este mai sensibil la schimbă-

rile de temperatură și fiind expus virozelor sau infecțiilor.

Însă la slăbirea imunității contribuie circulația germenilor, frigul, umiditatea, alimentația săracă în vitamine și minerale, care conduce la rata de îmbolnăvire mai mare din cauza condițiilor climatice și a tranziției organismului de la o climă caldă la una rece și invers.

### *Rolul echilibrării imunității organismului*

Întâlnim germeni și bacterii peste tot: în aer, apă, sol, pe animale și plante, pe diverse suprafețe chiar și pe corpul nostru. Unele dintre ele sunt rezistente la temperaturi ridicate și se pot multiplica rapid în câteva ore, însă sistemul nostru imunitar este scutul care ne protejează de acestea. Organismele care pot influența asupra stării noastre de sănătate se împart în patru categorii: virusuri, fungi, bacterii și paraziți. Fiecare dintre aceștia are metoda sa de a invada și infecta corpul-gazdă. Însă cu ajutorul studiilor în domeniu și al analizei sistemului imunitar, oamenii de știință au descoperit care sunt vulnerabilitățile sistemului imunitar și cum îl putem ajuta să funcționeze la nivel normal pentru a se apăra de posibile infecții.

## Observări generale a pacienților cu obezitate (studiu de caz)

Principala constatare a studiului a fost frecvența neașteptată a obezității în rândul pacienților internați la terapie intensivă pentru SARS-CoV-2. În general, 47.5% dintre pacienți au prezentat obezitate (având  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), incluzând obezitate de gradul II (cu  $IMC 35-39,9 \text{ kg/m}^2$ ) în 13,7% din cazuri și obezitate de gradul III ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) în 14,5% din cazuri. Această distribuție a categoriilor IMC a fost semnificativ diferită de distribuția observată în cazul subiecților din lotul de control internați în anii precedenți în terapie intensivă pentru afecțiuni pulmonare acute severe, în cadrul aceleași instituții. În cazul acestor pacienți, care nu au avut SARS-CoV-2, prevalența obezității în funcție de vârstă și sex a fost de doar 25,8. Important de precizat este că studiul a arătat, de asemenea, că nevoia de IMV, necesar în caz de infecții severe SARS-CoV-2, a crescut treptat cu categoriile de masă corporală, ajungând la aproape 90% în cazul pacienților cu  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ .

Principalul punct forte al studiului respectiv a fost proiectarea cohorței și înscrierea tuturor pacienților internați la terapie intensivă pentru SARS-CoV-2 în perioada de studiu. Respectivul studiu realizat pe un centru unic are, de asemenea, limitări, cum ar fi natura sa retrospectivă și numărul limitat de pacienți, incluși în studiu. Rolul distinct al altor predictorii importanți, cum ar fi diabetul și hipertensiunea arterială, care nu par să fie independenți de obezitate în cohorta respectivă, ar putea deveni semnificativ în studiile viitoare care ar putea să înscrie un număr mai mare de pacienți.

Studiul a inclus pacienți de diferite vârste: mai tineri (cu vârstă mai mică de 30 de ani) și pacienți foarte vârstnici (cu vârstă mai mare de 80 de ani) în eșantionul respectiv. Mai mult, studiul nu a putut analiza efectul indicelui de masă corporală asupra ratei mortalității, deoarece au fost observate prea puține evenimente de acest gen. De remarcat, mulți pacienți erau încă spitalizați la momentul acestei analize. Luate împreună, datele respective demonstrează o relație distinctă dintre obezitate și severitatea SARS-CoV-2. Obezitatea este, în general, recunoscută ca factor de risc pentru infecții severe, așa cum este ilustrat de boala mai severă cu durată mai lungă observată în cazul pacienților cu obezitate în timpul epidemiei de gripă A( $H_1N_1$ ).

Studiile privind funcția pulmonară au demonstrat, de asemenea, reducerea volumului pulmonar în cazul persoanelor obeze. Mai mult decât atât, aceste caracteristici pulmonare evoluează favorabil în asocieră cu pierderea în greutate în urma unei intervenții chirurgicale bariatrice. În plus, se crede că obezitatea și sindromul metabolic cresc inflamația, ceea ce poate avea efecte asupra parenchimului pulmonar și a bronhiilor.

În plus, nivelurile crescute de interleukina 6 (IL-6) sunt asociate cu obezitatea și sindromul metabolic. Secreția anormală de adipokine și citokine precum

TNF-alfa și interferon caracterizează o inflamație cronică de grad scăzut în obezitatea abdominală și poate induce un răspuns imun afectat. Determinarea cauzei relației dintre obezitate și SARS-CoV-2 depășește domeniul de aplicare al studiului respectiv și, probabil, va fi abordat de studiile translaționale viitoare.

S-a arătat că obezitatea este un factor de risc pentru severitatea bolii SARS-CoV-2, având cel mai mare impact în cazul pacienților cu IMC mai mare sau egal cu 35 kg/m<sup>2</sup>. Pacienții cu obezitate și, în special, cei cu obezitate severă ar trebui să ia măsuri suplimentare pentru a evita contaminarea cu COVID-19 prin aplicarea măsurilor de prevenție în timpul pandemiei actuale.

Așadar, conform studiilor, există o frecvență ridicată a obezității în cazul pacienților internați cu terapie intensivă pentru SARS-CoV-2. Severitatea bolii a crescut odată cu IMC. Deci, obezitatea este un factor de risc pentru SARS-CoV-2, care necesită o atenție sporită asupra măsurilor preventive în cazul persoanelor sensibile.

### ***Recomandări specifice pentru persoanele cu diabet zaharat:***

- Reduceți numărul de persoane cu care intrați în contact;
- Evitați contactul cu persoanele suspecte de infecții respiratorii acute;
- Reduceți deplasările, reduceți timpul petrecut în afara casei, pentru cumpărături urgente desemnați o singură persoană;
- Curățați suprafețele cu care vin în contact mai multe persoane cu dezinfectanți pe bază de clor sau alcool;
- Nu utilizați împreună cu alte persoane aceeași veselă, aceleași haine sau prosoape;
- Evitați să vă atingeți fața, ochii, nasul și gura cu mâinile nespălate sau nedezinfectate;
- Spălați-vă foarte des pe mâini cu apă și săpun (minimum 20 secunde) și neapărat înaintea utilizării glucometrului și a injectării de insulină sau a altei medicații injectabile;
- Utilizați măștile de protecție în cazul în care suspectați că sunteți bolnav sau vă aflați în apropierea altor persoane necunoscute;
- Pentru protecția celor din jur, dacă strănutați sau tușiți, indiferent de cauză, acoperiți-vă cu un șervețel gura și nasul sau strănutați în pliul cotului;
- Nu luați medicamente antivirale și nici antibiotice, decât în cazul în care vă prescrie medicul;
- Mențineți legătura cu specialistul diabetolog și cu medicul de familie pentru planificarea vizitei, prescrierii rețetei și stabilirea metodei prin care ajungeți în posesia rețetei/ medicației;
- Asigurați-vă că aveți suficientă medicație (3 luni) și destule teste de monitorizare ale glicemiei pentru a nu exista întreruperi în administrare. Nu

doar medicația pentru diabet trebuie asigurată, ci și cea adresată altor boli, cum ar fi hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, hiper/hipotiroidismul etc.;

- Dacă în această perioadă există probleme în aprovizionarea farmaciilor cu medicația antidiabetică, rugați medicul diabetolog să vă recomande o medicație de înlocuire, care vi se potrivește;
- Controlul glicemic este foarte important, deci încercați să respectați recomandările de stil de viață și medicație;
- Respectați recomandările de dietă. Asigurați-vă, că aveți provizii rezonabile de fructe, legume congelate (în lipsa celor proaspete), nuci, iaurt etc.;
- Dormiți cel puțin 7-8 ore pe noapte;
- Faceți activitate fizică în casă (gimnastică, dans, plimbare în curtea proprie, nu la sală);
- Asigurați-vă, că puteți controla și trata hipoglicemia (zahăr la îndemână);
- Fiți pregătiți pentru posibilitatea autoizolării / carantinei / îmbolnăvirii: asigurați-vă, necesarul pentru câteva săptămâni, gândiți-vă și pregătiți necesarul de lucruri personale;
- Faceți o listă cu: persoanele de contact din familie, medicul de familie, medicul diabetolog, tratamentul urmat și medicația pentru a fi disponibile în caz de urgență.

### ***Sfaturi practice pe timp de stare de urgență, și nu numai***

**Cumpărarea alimentelor.** Nu alegeți ambalaje desfăcute, conserve umflate/ruginite, borcane crăpate. Asigurați-vă, că acestea sunt corespunzător sigilate/închise. Nu cumpărați alimente expirate. Refrigerati alimentele proaspete și perisabile cât mai curând posibil. Alegeți numai lapte/brânzeturi sau sucuri pasteurizate. Evitați alimentele de tip “vrac”, eșantioanele gratuite, de reclamă, deserturile cu creme de ou, alimentele gata preparate din zonele de autoservire, produsele feliate în magazin, înghețatele din tomonatele cu auto-servire.

**Sfaturi cu privire la pregătirea alimentelor.** Nu lăsați alimentele la temperatura camerei mai mult de 2 ore de la prepararea sau cumpărarea lor; refrigerati-le cât mai curând posibil. Preparatele pe bază de ouă, creme, maioneză nu se lasă nerefrigerate mai mult de o oră. Consumați alimentele preparate în cel mult 4 zile de la preparare. Nu consumați alimente ce au miros sau gust ciudat. Nu mâncați ouă crude sau incomplet preparate. Nu folosiți ouă cu coaja crăpată.

**Păstrarea alimentelor în frigider.** Temperatura în frigider trebuie să fie sub 4°C și în congelator de -18°C. Schimbați locul alimentelor în frigider, astfel încât alimentele mai vechi să fie mai în față, pentru a putea fi consumate în timp util, iar cele mai proaspete mai în spate. Nu consumați alimente după expirarea

termenului de valabilitate. Mențineți curățenie perfectă în locurile de stocare a alimentelor. Plasați carnea, peștele, puiul crud împachetate, în sertare speciale sau în compartimente diferite față de alimentele deja preparate, astfel încât zeama de carne, dacă apare, să nu vină în contact cu alte alimente.

## METODOLOGIA CERCETĂRILOR

Cercetările au fost realizate în cadrul LCȘ „Ecofiziologie Umană și Animală” a Universității de Stat din Moldova. Obiectul de bază a cercetărilor fiziologice este șobolanul alb de laborator, utilizarea căruia în calitate de obiect experimental este determinată de mai multe avantaje:

1. Nu este agresiv, ceea ce permite manipularea ușoară a lui în experiențele de laborator.
2. Reflexul libertății este redus suficient din cauza vederii slabe.
3. Reproducerea animalelor în masă este relativ de ușoară. Perioada gravitații durează 20-25 de zile, iar o femelă naște 6-8 pui, în cazul întreținerii în condiții favorabile, în cursul anului dă naștere în jurul la 5-7 generații. La vârsta de 4 luni șobolanii sunt puberi.
4. Șobolanul alb este mai rezistent la diverse boli epidemiologice și, în afară de aceasta, ei ocupă un spațiu de întreținere mult mai mic, în comparație cu alte animale experimentale.
5. Dimensiunile organelor interne permit de a realiza majoritatea intervențiilor chirurgicale necesare în practica experimentală.
6. Procesele fiziologice la om și la șobolanul de laborator sunt similare. Din acest motiv, aceste animale se utilizează în cercetările fiziologice și cele medicale.
7. Lucrul experimental s-a petrecut, folosind anestezia pentru evitarea stresului și durerii.

Studiul s-a efectuat pe 210 șobolani albi de laborator de ambele sexe, cu masa corporală 170- 230 g, împărțit în grupe: una de control și cinci experimentale.

- *Lotul I* - martor, cărora s-a administrat 1 ml soluție fiziologică de 0,9%, intraperitoneal.
- *Lotul II* - s-a administrat alloxan în regiunea intraperitoneală în doza de 200 mg la 1 kg de masă corporală.
- *Lotul III* - s-a administrat complexul I, câte 40 ml de extract per șobolan în decurs de 24 ore;
- *Lotul IV* - s-a administrat alloxan + complexul I în dozele menționate mai sus;





*Echipa în proces de lucru*

- *Lotul V* - s-a administrat complexul II, câte 40 ml de extract per șobolan în decurs de 24 ore;
- *Lotul VI* - s-a administrat alloxan + complexul II, în dozele menționate mai sus;
- *Lotul VII* - s-a administrat complexul III per oral, în concentrație 25  $\mu$ l /24 h per șobolan;
- *Lotul VIII* - s-a administrat alloxan + complexul III, în dozele menționate mai sus;
- *Lotul IX* - s-a administrat complexul IV, câte 40 ml de extract per șobolan în decurs de 24 ore;
- *Lotul X* - s-a administrat alloxan + complexul IV, în dozele menționate mai sus;

Biopreparatele cercetate conțin plante medicinale repartizate în cinci complexe, precum:

- Complexul I (SORT-4): *Salix alba* (scoarță); *Ocimum basilicum* (partea aeriană); *Rubus fruticosus* (partea aeriană); *Thymus vulgaris* (partea aeriană).



#### *Administrarea biopreparatelor*

- Complexul II (PHASC-5): *Populus nigra* (muguri); *Hypericum perforatum* (partea aeriană); *Arctium lappa* (rădăcina); *Salvia officinalis* (partea aeriană); *Centaurea cyanus* (partea aeriană).
- Complexul III: *Tinctura de propolis*.
- Complexul IV: *Hippophae rhamnoides* (fructe).



Plantele, precum și produsele apicole, au fost selectate conform principiilor active pe care le conține și care pe parcursul cercetărilor au demonstrat efect hipoglicemiant și imunomodulator, cu rol important în tratamentul patologiilor cronice în contextul infecțiilor acute. După administrarea biopreparatelor, șobolanii au fost întreținuți în condiții de vivariu, în decurs de 21 zile. Modelul diabetului zaharat s-a obținut prin injectarea

alloxanului sub formă de soluție de 5% (200 mg/1 kg). Pe parcursul studiilor s-au efectuat 3 repetări.

## METODE DE CERCETARE

Printre sarcinile principale ale cercetării se enumeră acumularea, păstrarea și prelucrarea materialului nativ. Colectarea și determinarea volumului de apă folosită, comportamentul și modificările aspectului exterior a animalului, cantitatea hranei folosite, se realizau prin observări zilnice. La colectarea sângelui ca anticoagulant a fost utilizată heparina.



*Testarea glucozei în sânge cu ajutorul glucometrului „On Call Plus”;*



*Testarea hormonilor - prin metoda imunofermentativă, la analizatorul Stat Fax 4700.*

Veridicitatea rezultatelor obținute a fost demonstrată prin analize clinice și de laborator: analiza indicilor hematologici cu ajutorul analizatorului hematologic Erma PCE 210.

Reactivele de bază necesare pentru cercetarea imunofermentativă, include anticorpi imobili, conjugat ferment-antigen și antigen natural. După amestecul anticorpului imobil și a conjugatului ferment-antigen cu serul sangvin, care conține antigen natural, apare o reacție de “concurență” între antigenul natural și conjugatul ferment-antigen pentru numărul de locuri limitat.

## OBȚINEREA BIOPREPARATELOR

La ora actuală, pe plan mondial, fito- și apipreparatele sunt utilizate pe scară largă în diferite forme de medicamente, suplimente sau aditivi alimentari și băuturi pentru a îmbunătăți starea de sănătate. Șansa de a se transforma dintr-un remediu empiric într-un medicament, depinde foarte mult de purificare, standardizare și supunerea sa la toate celelalte etape de cercetare și control: chimic, tehnologic, toxicologic, preclinic și clinic. Ce-a mai eficientă metodă de administrare a biopreparatelor studiate este infuzia și tinctura.



*Obținerea infuziei din plante medicinale.* Infuzia se pregătește din 10 g masă uscată de plante, câte 2 g de fiecare tip de plantă, se adaugă 600 ml de apă fiartă, se lasă timp de 1 oră. După care se răcește, se filtrează și se administrează șobolanilor pe cale orală. Fiecare biopreparat are bine stabilit plantele medicinale pe care le conține.

Pentru infuzie s-au utilizat frunzele, rădăcini și părți aeriene ale plantelor în dependență de complex, care conțin principii active cu efect hipoglicemiant și imunomodulator. Efectul antidiabetic și imunomodulator a acestor complexe se datorează compușilor fenolici, flavonozidelor, saponozidelor, ce se conțin în aceste plante, reducând astfel complicațiile în diabet zaharat.



*Obținerea biopreparatului din tinctura de propolis.* Biopreparatul din complexul III conține următoarele componente: tinctura de propolis – un extract alcoolic din propolis, propolisul fin și mărunțit se introduce în alcool de 96° în raport de 1:3. Se păstrează la întuneric timp de 10-14 zile și se agită de 3-4 ori pe zi. Extractul are o culoare închisă maro-roșietică, iar pe fundul vasului se depun particule de ceară nedizolvate. Se filtrează de câteva ori prin hârtie de filtru și tifon. În urma

filtrării rezultă un lichid transparent de culoare maro-roșietic. Se păstrează în sticle închise ermetic, la întuneric.

Tinctura a fost selectată conform principiilor active pe care le conține, având efect hipoglicemiant și imunomodulator.

*Obținerea infuziei din fructele de cătină – Complexul VI.* Ca metodă de obținere am folosit infuzarea. La 50 g de fructe de cătină mojarate s-a adăugat 500 ml de apă clocotită. S-a lăsat la infuzat timp de 20 minute după care s-a filtrat, s-a răcit și s-a administrat câte 40 ml/24 ore la fiecare șobolan.



## REZULTATELE OBȚINUTE ȘI DISCUȚIA LOR

### **Identificarea și caracterizarea principiilor active din biopreparate ce influențează asupra metabolismului glucidic din contextul infecției SARS-CoV-2**

În situația actuală, ca urmare a pandemiei COVID-19, sistemul imunitar este cel mai afectat de agenții patogeni și trebuie menținut în limitele normei pentru a nu provoca apariția infecțiilor precum și a complicațiilor ca urmare a bolii.

Din cele menționate anterior cunoaștem, că în protecția organismului împotriva agenților infecțioși sunt implicate așa structuri ca: barierele mecanice (pielea); sistemul fagocitar mononuclear și polimorfonuclear; complementul seric; substanțe bactericide din ser; imunoglobuline. Astfel, sistemul imunitar luptă împotriva infecțiilor prin recunoașterea țesuturilor și proteinelor străine organismului. Pătrunderea unui antigen în organism declanșează răspunsul imun, care se caracterizează prin specificitate (direcționarea efectului protector către un singur agent patogen) și memorie imună (expunerea repetată la același antigen determină un răspuns imun specific, mai rapid, mai intens și mai adecvat).

Imunomodulatele sunt substanțe capabile să influențeze răspunsul imun în sensul stimulării reacțiilor imunitare – agenți imunostimulatori sau în sensul diminuării sau inhibării acestor reacții – agenți supresivi. Deși imunitatea trebuie menținută la un nivel ridicat, o imunitate exacerbată poate antrena reacții de hipersensibilitate. În acest caz, sistemul imunitar, care este dereglat, acționează asupra propriilor țesuturi ale organismului, determinând apariția bolilor autoimune, reacțiilor alergice etc. În perioada sezonului rece incidența infecțiilor respiratorii este în creștere. Acestea pot fi reprezentate de forme ușoare (guturai, rinită, faringită) sau pot îmbrăca aspectul unor traheobronșite, pneumonii, laringite, gripă.

În paralel cu medicația alopătă simptomatică și/sau antibioterapia, remediile naturale au efecte antipiretice, antiinflamatoare, antiseptice, fluidificatoare ale secrețiilor nazale. În așa situații inițial este bine de urmat o cură cu biopreparate

imunostimulatoare și imunomodulatoare, care cresc imunitatea nespecifică a organismului, previn infecțiile respiratorii sau scurtează durata și severitatea simptomelor. Pe lângă o alimentație echilibrată, indicate sunt api- și fitopreparatele, care au efect de stimulare a circulației sangvine, înlătură complicațiile patologiilor endocrine, precum și simptomele prezente în SARS-CoV-2, înlătură senzația de frig, fluidifică secrețiile bronșice, ușurează expectorația și ameliorează tusea. Studiile experimentale au condus la izolarea și caracterizarea, din regnul vegetal, a numeroase substanțe care stimulează mecanismele imunitare nespecifice. Perspectivele terapeutice ale acestor principii active sunt strâns legate de progresele în domeniul imunologiei și fitoterapiei.

Principiile active prezente în plantele medicinale sunt cele care dau efectul terapeutic. Acestea pot fi produse ale metabolismului primar (metabolismul glucidelor), rezultate în urma procesului de fotosinteză sau produse ale metabolismului secundar al plantelor (metabolizarea azotului). Fiecare plantă, în principiu, prezintă interes pentru o anumită substanță activă, care poate fi izolată prin procedee industriale. Astfel complexe de plante care au fost studiate conțin numeroase principii active.

*Alcaloizii* sunt substanțe chimice, care apar în compoziția plantelor și în doze mari sunt chiar foarte toxici, pot afecta sistemul nervos în transmiterea electrochimică, în sinapsele dintre neuroni. Cei mai importanți sunt cofeina, chinina, atropina, nicotina, ergotamina și stricnina. Mulți alcaloizi de origine organică sunt folosiți în medicină deoarece au acțiune fiziologică. De exemplu, codeina are proprietăți antitusive, atropina este anticolinergică, morfina este analgezică, chinina este antipiretică, cocaina este anestezică, rezerpina este antihipertensivă. Utilizarea terapeutică a alcaloizilor este diversă, iar modul de acțiune extins, acești compuși au efect tranchilizat, de dilatare a vaselor de sânge, de stimulare a sistemului nervos central, pot afecta starea de funcționare a sistemului musculo-scheletic și acțiunea neurotransmițătorilor, având efect benefic în reglarea ritmului cardiac precum și în calmarea durerilor. Aceștia pot fi găsiți în așa plante medicinale precum: Coadă-calului conține așa alcaloizi ca: equisetină, nicotine, trimetotopiridină, palustrină; Coadă-șoarecelui conține ahielină etc.

*Vitaminele* sunt substanțe organice complexe, indispensabile desfășurării normale a proceselor vitale. Organismul uman are nevoie de un aport zilnic din toate cele 13 vitamine absolut necesare, acestea sunt: A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, D, E, H, K, PP, acid pantotenic, acid folic. Vitaminele constituie principiile cele mai importante care sunt sintetizate în frunze. Plantele medicinale nu oferă cantități prea mari de vitamine, dar înaltul lor grad de asimilabilitate precum și faptul ca se absorb împreună cu celelalte principii active le conferă acestora o importanță deosebită. Spre exemplu: Sunătoarea, Lumnărica conțin caroten; Socul negru conține vitaminele A, B, C; Brusturele conține vitamina C; Cătina conține vitaminele: A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C, E, K; Salcia, Murul conțin vitaminele: B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, C,

E; Salvia conține vitaminele: B<sub>1</sub>, C; Propolisul conține vitaminele: A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, C, E, PP. Toate acestea având rolul de a îmbunătăți imunitatea organismului.

*Glicozidele* sunt substanțe rezultate din metabolismul secundar al azotului și care au rol de a asigura transportul și pătrunderea în organism a unui compus numit aglicon, care dă efectul terapeutic. Agliconul conferă glicozidelor proprietăți fizice, chimice și farmacologice specifice, condiționand, în cea mai mare măsură, utilizarea lor ca substanțe terapeutice.

Din grupul glicozidelor fac parte:

*Cardiotonicele* care au acțiune favorabilă asupra cordului bolnav, diminuând pulsul, regularizând ritmul și bătăile inimii. Mugurii de plop conțin crizol, tectocrizol care acționează uneori și ca diuretic.

*Antracenozide* se găsesc în rădăcinile și scoarța mai multor plante. Acțiunea lor este purgativă sau laxativă ori laxativ – purgativă.

*Tioglicozidele*, un alt grup de glicozide, ce prezintă caracteristici de activare locală a circulației sângelui.

Acestea pot fi găsite în așa plante medicinale ca: Albăstrelele care conțin glicozidul centaurina și biflavonoide glicozidate; Socul negru conține glucozidul sambunigrină; Salcia conține glucozizi fenolici; Mugurii de plop conțin glicozizi fenolici, salicină, populină; Sunătoarea și Brusturele, de asemenea, conțin glicozide.

*Saponozidele* sunt substanțe complexe, cu o structură asemănătoare glicozidelor. Din acest grup fac parte saponinele: tigonina, gitonina, digitonina, holoturina etc. Saponinele au acțiune expectorantă, hemolizantă și în unele cazuri depurativă. În terapeutică sunt folosite aproape în exclusivitate produsele vegetale cu saponozide triterpenice, cele sterolice prezentând riscul inducerii unor hemolize, datorită absorbției enterale. Saponozidele triterpenice prezintă următoarele acțiuni: expectorantă; diuretică; citotrofică; cicatrizantă prin creșterea sintezei de collagen; antiulceroasă; vasoprotectoare; adaptogenă; antimicrobiană; antimicotică; antivirală; antiinflamatoare și antiedematoasă; analgezică; antihelmintică; citostatică; imunomodulatoare; precum și scade absorbția intestinală a colesterolului. Administrate pe cale orală, saponozidele au o resorbție redusă, soluțiile lor coloidale nefiind dializabile, însă prin fenomenele iritative pe care le produc favorizează absorbția în organism a unor principii active.

Atunci când ele ajung în organism, aceste substanțe duc la hemoliza globulelor roșii, eliberează hemoglobina, irită mucoasele, determină destinderea mușchilor intestinali, măresc secrețiile bronhice, având un efect expectorant, diuretic și dezinfectant al căilor urinare. Acestea au acțiune iritantă asupra epitelilor fapt care se datorează proprietăților tensioactive, care determină o creștere a permeabilității capilare și explică parțial fenomenul de hemoliză. Proprietățile hemolitice ale saponidelor sunt, în general, atribuite interacțiunii saponozidelor cu sterolii din membrana eritrocitelor. Având în vedere ponderea pe care o ocupă

bolile produse de tulburările de metabolism al colagenului, saponozidele par a avea cea mai mare valoare terapeutică prin creșterea sintezei de colagen solubil, unde intervin controlând formarea complexilor aminoacid-ARN matriceal. Plantele care conțin saponozide sunt: Busuiocul, Muguri de plop, Sunătoarea, ce prezintă următoarele acțiuni: imunostimulatoare, efect protector asupra sistemului reticuloendotelial și a fagocitozei; efect inhibitor asupra tumorilor cutanate; acțiunea antiulceroasă și analgezică; inhibarea complementului seric; acțiune tonică, anabolizantă, hipoglicemiantă, hepatoprotectoare, antimicrobiană, antivirală, antifungică.

*Flavonozidele* principala lor acțiune este aceea de vitamine P, care acționează prin legarea de proteine intracelulare, scăzând permeabilitatea capilarelor sanguine și crescându-le rezistența. Unele flavonozide (apigenolul, crisolul, *taxifolol*, gossipina) au acțiune antiinflamatoare in vitro datorită influenței asupra metabolismului acidului arahidonic, prin blocarea ciclooxigenazei și/sau lipoxigenazei, enzime ce intervin în biosinteza prostaglandinelor proinflamatorii și în coagularea sângelui; altele pot fi antialergice (izobutirina, hispidulina), hepatoprotectoare (flavanonol lignanii silibina, silidianina, silicristina), antispastice (liquiritigenol), antinefretică (biramnozida kaempferolului) și hipocolesterolemiantă. Flavonozidele au acțiune diuretică, antibacteriană, antivirală, antifungică; scad timpul de sângerare și de coagulare a sângelui. In vitro flavonozidele sunt inhibitori enzimatici: inhibă elastaza, colagenaza, histidindecarboxilaza și hialuronidaza. Acestea se regăsesc în așa plante medicinale ca: Luminărica; Socul; Murul; Muguri de plop; Sunătoarea; Brusturele; Cimbrul; Propolis. Alături de flavonozide se mai găsesc și acizii fenolici, care au proprietăți antioxidante, anihilează acțiunea radicalilor oxid și peroxid, care intervin în procesele infecțioase și activează circulația cerebrală; acidul clorogenic, cinarina, izomerii lor și acidul cicoric sunt substanțe coleretice și colecistochinetice; angorozida A este un citostatic; echinacozida care este imunostimulatoare, iar acidul litospermic este un antigonadotrop, tireotrop și hipoglicemiant.

*Antocianii* sunt pigmenți răspândiți în flori, fructe, frunze, rădăcini care își schimbă culoarea în funcție de pH – ul celular. Cei mai cunoscuți antociani sunt: peonina, malvina, cianina, rutinul etc. Alături de flavonozide pot diminua permeabilitatea și crește rezistența capilarelor, de asemenea, cresc acuitatea vizuală, acționează ca antioxidanți și captatori de radicali liberi, inhibă agregarea plachetară și favorizează retracția cheagului. Acești pot fi întâlniți în majoritatea plantelor cercetate având acțiune antiinflamatoare și diuretică, care este însoțită de o creștere a eliminării acidului uric.

*Cumarine-derivatele* de cumarină ca warfarina sunt folosite în medicină ca anticoagulant pentru prevenirea hemoragiilor cerebrale. Există dovezi preliminare pentru cumarină care are diverse activități biologice, inclusiv proprietăți antiinflamatorii, antitumorale, antibacteriene și antifungice. Prezente în plantele medicinale acestea pot diminua permeabilitatea capilară și cresc debitul limfa-



tic și venos (melilotozida); au acțiune venotonă și vasoprotectoare (esculozida); antibiotic (umbeliferona); diuretică cu favorizarea eliminării acidul uric (fraxozida); antimitotică de tip mitoclazic; analgezică (dafnoretina); antiinflamatoare (calofilolida, inofilolida, dafnoretina); antispastică (visnagina, samidina); anticoagulantă, trombolitică (dicumarol); antihermantică, inhibitoare a formării celulelor gigante în urma infectării cu virusul HIV a culturilor de celule.

*Taninurile* sunt compuși vegetali cu o structură chimică complexă (care cuprinde multe grupări hidroxil fenolice, dar și grupări carboxilice), având caracteristica de a coagula albuminele, metalele grele și alcaloizii. Sunt substanțe prezente la numeroase specii de plante superioare și localizate în sucii vacuolar al celulelor corticale, ale fructelor și ale frunzelor. Prin coagularea albuminelor este oprită hemoragia și este favorizată vindecarea și cicatrizarea rănilor. Ca efect terapeutic se recomandă a fi administrate pentru tratarea inflamațiilor cavității bucale, bronșite, arsuri, degerături în plăgi, transpirație excesivă, precum și ca antidot la otrăvirile cu alcaloizi vegetali. Taninurile sunt astringente și au rol hemostatic. Administrate intern au acțiune antidiareică, antimicotică, antivirală și antiseptică, ca urmare a precipitării proteinelor bacteriene și fungice. Administrate extern impermeabilizează straturile superficiale ale pielii și mucoaselor, protejând astfel straturile subiacente și grăbind cicatrizarea, la acest proces contribuind și efectul antiseptic. Au efect vasoconstrictor manifestat asupra vaselor mici, superficiale; favorizează regenerarea țesuturilor în caz de leziuni sau de arsuri; de asemenea, taninurile sunt inhibitorii ai peroxidării lipidelor și ai formării ionului superoxid, și captator de radicali liberi. Se găsesc în diverse proporții în: Socul negru; Busuioc; Cimbru; Scoarță de salcie; Frunze de mure; Muguri de plop; Sunătoarea; Brusture; Salvia; Albăstrelele.

*Gumele* sunt poliglucide complexe, care prin hidroliză dau galactoza, manoză, glucoza, ramnoza, xiloza și alte monoze. Ele au proprietatea de a reține apa, formând cleiuri, soluții mucilaginoase și geluri. În organism gumele au proprietăți emoliente.

*Mucilagiile* sunt polizaharide, care în prezența apei se umflă, formează geluri, iar dacă apa este caldă formează soluții coloidale. Mucilagiile au diverse roluri: demulcența datorită protecției mucoaselor prin stratul coloidal pe care îl formează cu apa; laxativă; antiinflamatoare; inhibitorii ai complementului seric; imunostimulatoare. Efectul terapeutic este de a reduce iritațiile, inflamațiile mucoaselor, atenuând durerile la contuzii și au un efect diuretic. Parți de plante în care se găsesc asemenea substanțe sunt: frunzele, scoarțe și radacinile care sunt utilizate sub diferite forme de preparate farmaceutice și drept pansamente gastrice sau în afecțiuni ale căilor respiratorii. Acestea se regăsesc în așa plante medicinale ca: Lumnărica; Socul; Brusturele; Albăstrelele.

*Pectinele* reprezintă un grup de polizaharide de origine vegetală, care intră în structura pereților celulari și care prin îmbibare cu apa se transformă în mucila-

gii. Acestea se comportă în organismul uman ca glucide neenergetice, fiind considerate, alături de celuloză, fibre alimentare. Având în organism acțiune: bacteriostatică, hipocolesterolemiantă, hemostatică. Nefiind digerate, pectinele ajung în colon, unde sunt scindate sub acțiunea florei bacteriene până la acizi pectici, puțin polimerizați. Aceștia formează un film (hidrocoloid) protector pentru mucoase și creează un pH nefavorabil dezvoltării florei microbiene patogene, implicată în dereglarea tranzitului intestinal. Pectinele întârzie absorbția alimentelor, scad glicemia și nevoia de insulină, din care cauză se recomandă ca adjuvante în tratamentul diabetului. Determinând o hipersecreție de acizi biliari, mobilizează colesterolul în sinteza acestora și scad astfel colesterolemia. Acționează asupra trombocitelor, măbind viteza de coagulare a sângelui. Aplicare pe țesuturi și tegumente dezintegrate (plagi, escare) pectinele acționează ca bacteriostatice (inhibă hialuronidaza) și împiedică astfel difuziunea bacteriilor în țesuturi.

*Celuloza* este un polizaharid ce constituie principalul component al membranei celulei vegetale. Conținutul de celuloză variază considerabil la diferite tipuri de celule: astfel în țesutul lemnos este în proporție de 40 – 50%, pentru ca în celulele endospermului să ajungă la 1%, iar în stratul suberos al pereților secundari să lipsească. În plante celuloza este asociată cu alte substanțe: lignina, pectina, hemiceluloza, diferite rășini, lipide, glicozide, taninuri etc. Celuloza este importantă pentru activitatea tubului digestiv și se regăsește în: Salcie, Brusture.

*Amidonul* reprezintă rezerva de polizaharide cea mai însemnată din plantele verzi și constituie principala sursă de glucide pentru alimentația omului. Fiind, rezultat în urma procesului de fotosinteză, se depozitează în semințe, bulbi și tuberculi, sub formă de granule care au mărimi, structură și aspect caracteristic pentru diferite specii vegetale. Granulele de amidon conțin pe lângă polioze constituenți ale amidonului și apă, fosfați, lipide, acizi grași etc. Se regăsește în salcie având rol energetic.

*Uleiurile volatile* (uleiurile esențiale, uleiurile eterice) sunt produși ai metabolismului secundar vegetal secretați de celule specializate în acest scop, repartizați în diferite organe și depozitați în vacuole, punji sau canale secretorii, ori în peri glandulari, sub formă de lichide uleioase, volatile, cu miros plăcut, aromat. Ele sunt amestecuri de diverși constituenți chimici dotați, care au diverse proprietăți terapeutice.

Aceste substanțe sunt importante pentru efectul lor antimicrobian și antiseptic. Acțiunea este dată de anumiți constituenți chimici sau de asamblul lor, dar și de proporția lor în amestec, având proprietăți antiinfecțioase (antiseptice, antivirale, antimicotice, antiparazitare) și cicatrizante; influența asupra unor funcții fiziologice (stomahice, hepatoprotectoare, colecisto-chinetice), hormonale (estrogene, antitirodine, antisuprarenale, antigonadotrope), diviziunii celulare și imunității; un anumit tropism (neorotrop, musculotrop, vasculotrop, hemotrop). Se regăsesc în: Lumnărica, Socul, Busuiocul, Cimbrul, Murul, Mugurii de plop,

Sunătoare, Brusture, Salvie, Propolisul care au efect expectorant, antiinflamator și antireumatic, dezinfectează căile respiratorii și digestive.

*Rășinile* sunt substanțe vâscoase, cu o compoziție complexă, fiind un amestec de terpeni și acizi rezinici care provin din oxidarea și polimerizarea uleiurilor volatile. Se regăsesc în: Brusturele; Salvia; Muguri de plop; Propolis.

*Substanțele aromatice* prezintă compoziție chimică foarte diferită și pot fi folosite pentru aromatizarea diferitelor preparate medicinale. Acestea au efect favorabil asupra vaselor sanguine, hemoroizilor sau sunt folosite drept filtre pentru protecția pielii; efect terapeutic asupra sclerozei vaselor sanguine, de asemenea, au efect favorabil pentru funcția hepatică, regenerând țesuturile ficatului după hepatite.

Acțiunea imunomodulatoare a acestor plante studiate se reflectă prin stimularea formării limfocitelor T, care prezintă acțiune directă, de stimulare a imunității, prin creșterea titrului de limfocite T în sângele periferic și în ganglionii limfatici mezenterici. Concentrațiile active in vivo sunt de 200 de ori mai mici decât cele care dau rezultate in vitro, fiind comparabile cu cele ale hormonilor circulanți. La administrare internă a acestor biopreparate se declanșează efecte indirecte, pe bază unor mecanisme fitohormonale fiziologice, fiind purtătoarele unui “mesaj” ce permite potențarea fenomenelor de reacție a organismului la infecții. Perspectivele terapeutice ale imunomodulatorilor de natură vegetală cuprind mai multe direcții: terapia antitumorală, bolile autoimune, maladiile infecțioase (infecții intraspitalicești; forme cronice, rezistente la tratament, infecții oportuniste, infecții virale etc.). Cele menționate mai sus ne demonstrează necesitatea continuării studiilor în domeniul respectiv.

Studiile anterioare demonstrează rolul și efectul imunomodulator al fito- și apipreparatelor – remedii ce sunt utilizate cu succes în prevenirea și tratamentul adjuvant al infecțiilor acute. Produsele vegetale reprezintă o sursă importantă de materii prime cu potențial imunostimulent, cunoașterea și identificarea lor reprezentând o direcție de actualitate în cercetarea farmaceutică. Astfel, se cunosc o serie de specii vegetale, care conțin principii active cu acțiune imunostimulentă, cele mai studiate și utilizate fiind cele în care componentele active sunt structuri polizaharidice sau pectine. Efecte superioare se obțin atunci, când se utilizează un fitocomplex din plante a cărui efect este benefic datorită ansamblului de compuși care se găsesc în ele.

Datele cercetărilor precum și cele din literatura de specialitate au evidențiat că un sistem imunitar deficitar poate fi restabilit prin adoptarea unui stil de viață sănătos, acesta incluzând mișcarea (cel puțin 30 de minute zi), alimentația echilibrată (bogată în antioxidanți, aminoacizi sau proteine, vitamine și minerale), renunțarea la anumite obiceiuri nocive organismului, evitarea stresului, consolidarea unor relații sociale puternice, menținerea unei gândiri și a unei atitudini pozitive. De asemenea, nu trebuie uitate biopreparatele imunomodulatoare care

ajută organismul să se apere de infecțiile acute sau preîntâmpină apariția lor în perioada sezonului rece a anului. De aceea, pentru a avea un sistem imunitar puternic este necesar de înlăturat cauzele care au condus la epuizarea acestuia și de a utiliza regulat biopreparatele ce mențin în limitele normei sănătatea imunitară.

## **STATUTUL HEMATOLOGIC ÎN DEREGLĂRILE METABOLISMULUI GLUCIDIC PE FONDALUL ADMINISTRĂRII PREPARATELOR BIOSTIMULATOARE**

### **Impactul biopreparatelor asupra unor componente a sistemului imunitar în diabetul experimental din contextul infecției SARS-CoV-2**

Diabetul zaharat reprezintă un grup de boli caracterizat prin hiperglicemie cronică ce apare ca rezultat al unei dereglări în secreția de insulină. La rândul său, hiperglicemia îndelungată duce la disfuncția diferitor organe ca: ochii, rinichii, sistemul nervos, inima, vasele sangvine etc. Astfel sistemul imunitar, nervos și endocrin sunt interconectate structural și funcțional, având capacitatea de răspuns la un număr de stimuli comuni, care furnizează baza moleculară a integrării bidirecționale.

Sistemul imunitar este organizat din grupe specializate de celule sangvine precum și molecule (anticorpi) al cărui rol este să asigure protecția împotriva agresorilor, care pătrunși în organism dezvoltă diverse boli și infecții. Acest sistem detectează agenții patogeni, îi distruge și, foarte important, memorează antigenul pentru a putea reacționa prompt și data viitoare când îl va întâlni. Există dovezi certe, că anomaliile neuroendocrine au rol important în inducerea disfuncțiilor imunitare, materializate, în primul rând, în manifestările autoimune. Pe de altă parte, vârsta, genul și alți factori genetici reglează interacțiunile imuno-neuroendocrine.

Astfel, imunitatea reprezintă una dintre cele mai importante funcții ale organismului, care alături de ereditate, contribuie în mod hotărâtor la menținerea stabilității normale a acestuia. În cursul evoluției lor, organismele au dobândit capacitatea de a recunoaște, intercepta și neutraliza moleculele străine pătrunse în mediul său intern, de a distinge constituenții proprii de cei străini care, ar putea duce la dereglarea homeostaziei. Apariția în mediul intern a unei substanțe „non-self” cu proprietăți antigenice este elementul hotărâtor care declanșează procesele de imunitate. În cazul proceselor infecțioase, mecanismele imunologice asigură în final o stare refractară la o nouă infecție. Sub aspect medical, de multe ori, noțiunea de „imunitate” se suprapune celei de „rezistență”. Dacă imunitatea reprezintă răspunsul specific (anticorpi) al organismului la stimulul produs de substanță străină, rezistența este rezultatul unui complex de factori, între care cei nespecifici și ereditari joacă un rol foarte important.

Imunitatea diabeticilor este alterată la diferite nivele, ceea ce mărește riscul complicațiilor vasculare și a episoadelor infecțioase, care actualmente în contextual pandemiei COVID-19 este foarte periculos. Posibil, dereglările imune joacă un rol în dezvoltarea complicațiilor din cadrul acestei patologii. La bolnavii cu diferite tipuri de diabet zaharat se remarcă modificări atât ale imunității celulare, cât și a celei umorale, precum și a factorilor nespecifici de protecție. În majoritatea cazurilor, debutul este insidios sau atipic, ajungând la deplina sa manifestare după ani de evoluție și înregistrează modificări accentuate atât la nivel de celule, țesuturi, organe, sistem de organe, dar și la nivel hematopoietic, și, anume, modificând indicii hematologici sangvini: leucocite, granulocite, monocite, limfocite etc.

Leucocitele sunt un grup heterogen de celule circulante, cu rolul major în protecția organismului de boli infecțioase și anticorpi străini, astfel, în diabet valorile anormale leucocitare, supun riscului organismul și viața bolnavului.

Granulocitele sunt cel mai numeros tip de leucocite, care joacă un rol major în apărarea antiinfecțioasă primară a organismului prin fagocitarea și digestia microorganismelor, iar activarea lor necorespunzătoare poate duce la lezarea țesuturilor normale ale organismului prin eliberarea de enzime și agenți patogeni. În momentul apariției infecției sunt produși agenți chemotactici, care determină migrarea neutrofilelor la locul infecției și activarea funcțiilor defensive ale acestora, cu fagocitarea agentului respectiv, urmată de eliberarea granulelor în vezicula de fagocitoză și distrugerea agentului infecțios. Acest efect este adesea asociat cu creșterea producției și eliberării neutrofilelor din măduva osoasă.

Monocitele-macrofage au proprietatea de chemotaxie și conțin numeroase enzime. Îndeplinind funcția imunitară macrofagele sunt strâns corelate cu funcția limfocitelor T. Acestea fagocitează agenții antigenici și prelucrează fracțiunile antigenice pe care le transmite limfocitelor T activându-le. La rândul lor limfocitele T activează macrofagele, mărindu-le capacitatea fagocitară.

Limfocitele T activate vor activa și limfocitele B care se vor transforma în plasmocite, producătoare de anticorpi, ceea ce joacă un rol important în infecția SARS-CoV-2. În timpul transmiterii informației antigenice macrofagul secretă mediatorii nespecifici de tipul interferonului și substanțe care inhibă procesul de sinteză a anticorpilor, controlându-i astfel evoluția. Funcția metabolică a macrofagelor este de a participa la hemoliza fiziologică, degradarea hemoglobinei și recuperarea fierului, de asemenea, participă la sinteza unor lipide (steroizi, lipide sterogene), la fixarea și degradarea insulinei și la procesul de cicatrizare a leziunilor prin eliberarea de factori care induc fibrozarea.

Limfocitele sunt elemente celulare implicate în apărarea imunologică față de diverși constituenți exogeni (bacterii, virusuri, fungi, macromolecule proteice) sau constituenți proprii, endogeni, rezultați sub acțiunea unor agenți diverși din mediul intern sau extern. Pentru supraviețuirea organismului, recunoașterea și

diferențierea structurilor străine (non self) de cele proprii organismului (structuri self), sunt funcții fundamentale ale seriei limfoplasmocitare.

Obiectivul cercetărilor a fost demonstrarea legăturii dintre diabet și imunitate, precum și evidențierea efectului imunomodulator al biopreparatelor cercetate. Terapia imunomodulatoare este veriga principală în complexul de măsuri pentru imunoreabilitatea persoanelor cu maladii, patogenia cărora este definită de disfuncționarea sistemului imun. Implementarea acestei terapii a devenit posibilă grație dezvoltării imunofarmacologiei, care studiază efectele remediilor medicamentoase asupra sistemului imun în scopul normalizării funcției celulelor imuno-competente (monocite, macrofage, limfocite T, B și subpopulațiile acestora).

Imunomodulația - acțiune asupra sistemului imun cu efect concomitent prin minorizarea componentelor hiperactive și stimularea celor suprimate. Modificările imunității celulare pot fi în relație cu anumite schimbări metabolice, ceea ce a servit ca bază pentru cercetarea statutului leucocitar al organismului.

Leucocitele prezintă, de asemenea, unele anomalii în decursul diabetului zaharat. Astfel se observă modificări privind adezivitatea, migrarea, chemotaxia, fagocitoza. Așadar, principalul lor rol îl constituie apărarea organismului împotriva unor factori străini. Creșterea numărului de leucocite reprezintă un semnal de alarmă, deoarece acest fapt indică existența unor dereglări și a unui focar de infecție în organism.

Datele experimentale indică schimbări la nivelul leucocitelor în cazul diabetului alloxanic, ceea ce demonstrează prezența modificărilor distructive în organism. S-a constatat, că în diabetul zaharat intervin mai multe modificări ale leucocitelor și ale componentelor sale, astfel numărul de leucocite crescând semnificativ pe fondalul maladii și a complicațiilor, în special, al celor vasculare. Deci, rezultatele obținute confirmă prezența modificărilor în plan pozitiv a indicilor leucocitari datorită proprietăților antioxidante, antiinflamatoare și imunomodulatoare ale biopreparatelor cercetate, ceea ce are un rol important în contextul infecțiilor virale.

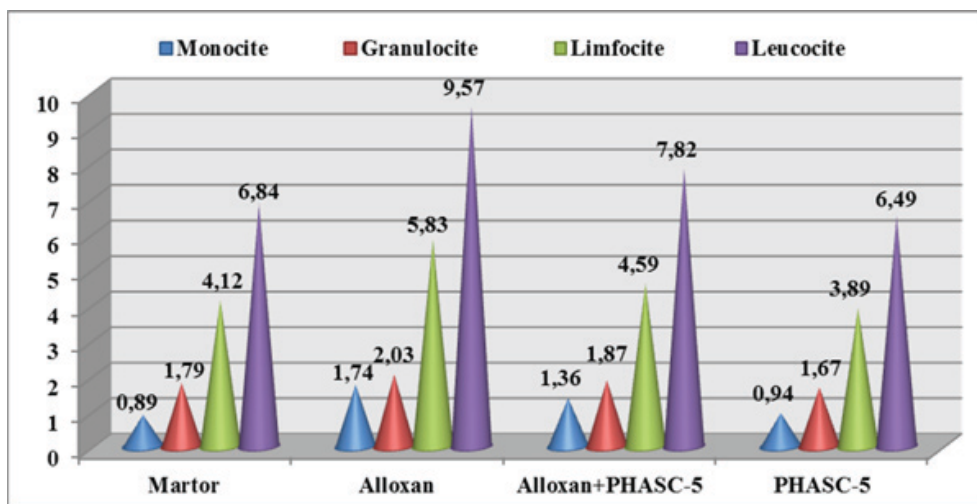
Creșterea numărului leucocitelor coincide cu debutul disfuncțiilor vasculare diabetice. La început, disfuncția este subclinică sau mai degrabă nedectabilă prin metode clinice și paraclinice, din cauza sensibilității reduse a metodelor de diagnostic. La administrarea biopreparatelor cercetate aderarea leucocitară este suprimată, bariera hematoretiniană este restabilită și lezarea endotelială este prevenită. Conform datelor din literatură limfocitele fac parte din leucocitele non-granulare, ce reprezintă celule principale ale sistemului imun care contribuie la secreția de anticorpi, asigură imunitatea celulară și reglează activitatea celulelor de alte tipuri.

Din datele experimentale (Figura 1., 2., 3., 4.), s-a constatat că în diabetul zaharat intervin modificări ale nivelului de leucocite și ale componentelor sale, astfel numărul lor crescând semnificativ pe fondalul maladii și a complicațiilor, în special, al celor vasculare. În urma experiențelor s-au obținut rezultate confir-

mătoare de leucocitoză, astfel lotul Alloxan -  $9,57 \times 10^9$  l/l, însă la administrarea biopreparatelor pe fondalul diabetului alloxanic se observă o echilibrare leucocitară, numărul lor apropiindu-se de normă: lotul Alloxan+PHASC-5 -  $7,82 \times 10^9$  l/l; Alloxan+SORT-4 -  $6,56 \times 10^9$  l/l; Alloxan+Tinctura de Propolis –  $6,36 \times 10^9$  l/l; Alloxan+*Hippophae rhamnoides* –  $6,34 \times 10^9$  l/l. Aceste modificări în plan pozitiv se datorează proprietăților antioxidante, antiinflamatoare ale biopreparatelor, inclusiv și a vitaminelor A, B, C, E care stimulează imunitatea organismului.

Monocitele sunt cele mai mari leucocite agranulare, iar funcțiile lor sunt diverse: funcția fagocitară este diferită la monocitele circulante și macrofagele fixe; fagocitoza se realizează prin emiterea de pseudopode sau prin deschiderea vacuolelor de captare la suprafață. Rolul monocitelor circulante se suprapune rolului neutrofililor de care se diferențiază prin capacitatea de înglobare a particulelor de dimensiuni mari.

Macrofagele fixe și cele ale sistemului reticulo-histiocitar participă la fagocitoză și la îndepărtarea din circulație a eritrocitelor îmbătrânite. Macrofagele îndepărtează prin funcția de macrofagocitoză celule și țesuturi degradate; ele asigură nutriție celulară, resorbția țesuturilor și vindecarea plăgilor, turn-over-ul proteinelor serice și recuperarea fierului din hemoglobina eritrocitelor îmbătrânite.

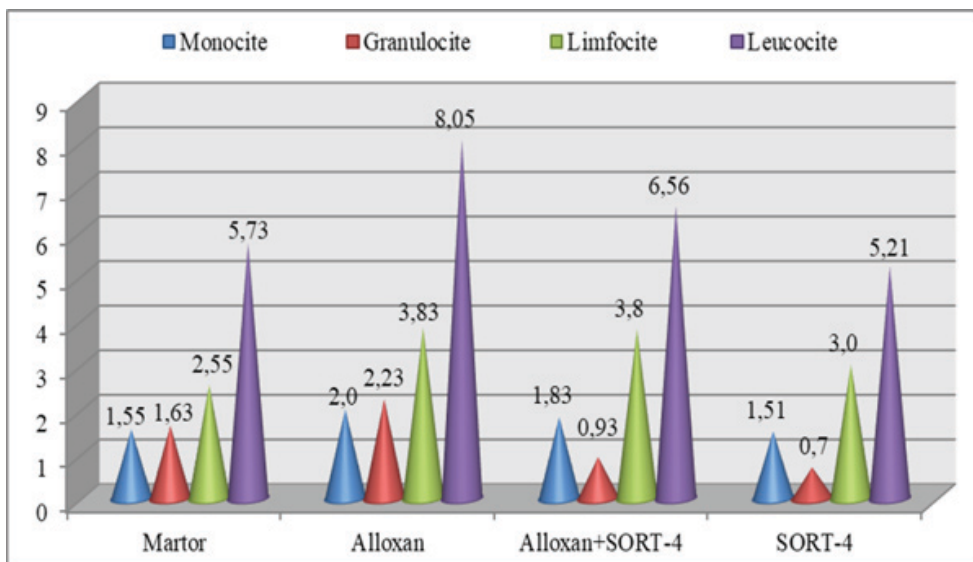


**Figura 1. Modificările formulei leucocitare ( $\times 10^9$  l/l;  $\times 10^9$  Ly/l;  $\times 10^9$  Mo/l;  $\times 10^9$  Gr/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului PHASC-5 pe fondalul diabetului experimental.**

Analizând numărul monocitelor, s-a observat o creștere a lor de la  $1,55 \times 10^9$  Mo/l, în lotul martor, până la  $2,00 \times 10^9$  Mo/l, în lotul alloxan. Însă în diabetul alloxanic, pe fondalul biopreparatelor studiate poate fi observată o tendință de normalizare a acestora: lotul Alloxan+PHASC-5 -  $1,36 \times 10^9$  Mo/l; Alloxan+SORT-4 -  $1,83 \times 10^9$  Mo/l; Alloxan+Tinctura de Propolis –  $1,81 \times 10^9$

Mo/l; Alloxan+*Hippophae rhamnoides* –  $1,70 \times 10^9$  Mo/l, datorită efectului stimulator al biopreparatelor în această patologie (Figura 1., 2., 3., 4.).

Granulocitele sunt cel mai numeros tip de leucocite, care joacă un rol major în apărarea antiinfecțioasă primară a organismului prin fagocitarea și digestia microorganismelor. Acestea se acumulează în țesuturile în care se cantonează agenții antigenici. Acumularea locală este favorizată de vasodilatația capilarelor și venulelor din țesutul afectat; granulocitele își încetinesc deplasarea, se fixează pe pereții vasculari și prin emiterea de pseudopode, străbat peretele vascular și se îndreaptă spre agentul antigenic.

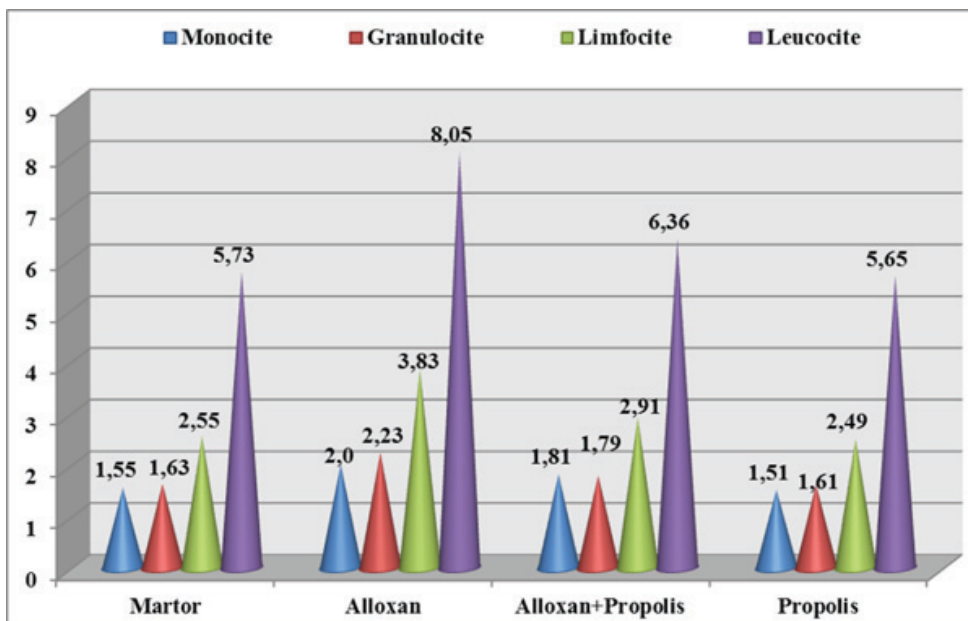


**Figura 2. Modificările formulei leucocitare ( $10^9$  l/l;  $10^9$  Ly/l;  $10^9$  Mo/l;  $10^9$  Gr/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului SORT-4 pe fondalul diabetului experimental.**

S-a observat creșterea numărului de granulocite de la  $1,63 \times 10^9$  Gr/l, în lotul martor, până la  $2,23 \times 10^9$  Gr/l, în lotul alloxan. Însă administrarea biopreparatelor pe fondalul diabetului alloxanic duce la o normalizare a numărului de granulocite: lotul Alloxan+PHASC-5 -  $1,87 \times 10^9$  Gr/l; Alloxan+SORT-4 -  $0,93 \times 10^9$  Gr/l; Alloxan+Tinctura de Propolis -  $1,79 \times 10^9$  Gr/l; Alloxan+*Hippophae rhamnoides* –  $1,68 \times 10^9$  Gr/l, și, respectiv, ajută la menținerea homeostazei în cadrul respectivei maladii (Figura 1., 2., 3., 4.).

Limfocitele sunt responsabile de răspunsurile imune specifice și se întâlnesc într-un număr mare în organele limfoide: timus, splină, ganglioni limfatici și apendice. Având în vedere importanța acestora în apărarea organismului, se disting: limfocite B, producătoare de proteine numite anticorpi (acestea se atașează de viruși, bacterii sau ciuperci și le distrug) și limfocite T, care intervin în distrugerea celulelor tumorale și mențin controlul răspunsurilor imune.



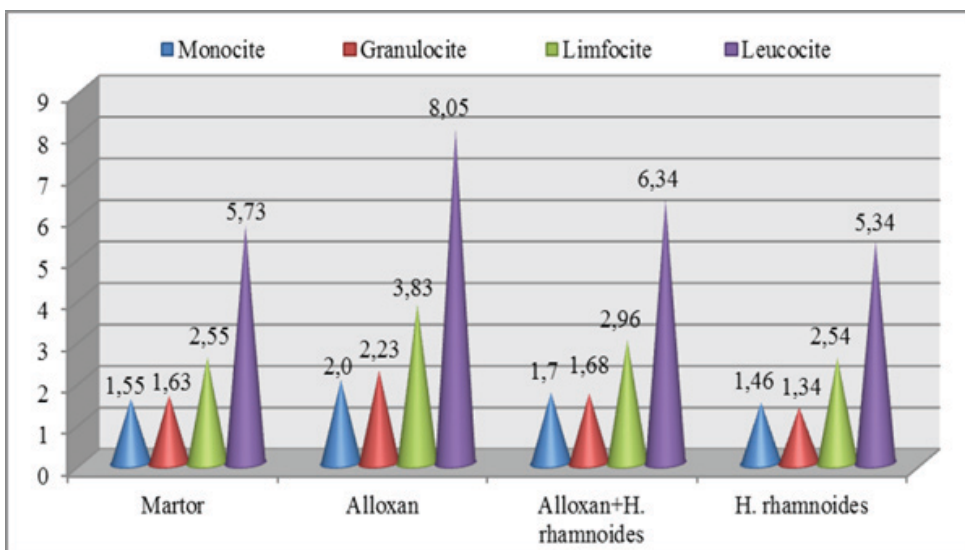


**Figura 3. Modificările formulei leucocitare (\*10<sup>9</sup> l/l; \*10<sup>9</sup> Ly/l; \*10<sup>9</sup> Mo/l; \*10<sup>9</sup> Gr/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea Tincturei de Propolis pe fondalul diabetului experimental.**

Acestea asigură și reglează imunitatea celulară și umorală a organismului. Scăderea și creșterea acestui indicator leucocitar în plasma sangvină asigură protejarea și buna funcționare a organismului. Creșterea numărului acestui indicator leucocitar în cadrul lotului cu diabet experimental ce denotă apariția maladiei și pornește lupta pentru apărare a organismului.

Normalizarea numărului limfocitelor în plasma sangvină se datorează fitopreparatelor cu proprietăți hipoglicemizante și imunomodulatoare, care măresc considerabil capacitatea de rezistență, prin reorganizarea leucocitară în modificările survenite pe fondalul diabetului alloxanic.

Limfocitoză poate fi observată în cercetările noastre, deoarece are loc creșterea numărului de limfocite de la 2,55x10<sup>9</sup> Ly/l, în lotul martor, până la 3,83x10<sup>9</sup> Ly/l, în lotul alloxan. La administrarea biopreparatelor pe fondalul diabetului alloxanic poate fi observată o normalizare a lor: lotul Alloxan+PHASC-5 - 4,59x10<sup>9</sup> Ly/l; Alloxan+SORT-4 - 3,80x10<sup>9</sup> Ly/l; Alloxan+Tinctura de Propolis - 2,91x10<sup>9</sup> Ly/l; Alloxan+*Hippophae rhamnoides* - 2,96x10<sup>9</sup> Ly/l, ceea ce se datorează proprietăților imunomodulatoare ale biopreparatelor cercetate (Figura 1., 2., 3., 4.).



**Figura 4. Modificările formulei leucocitare ( $\cdot 10^9$  l/l;  $\cdot 10^9$  Ly/l;  $\cdot 10^9$  Mo/l;  $\cdot 10^9$  Gr/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului *Hippophae rhamnoides* pe fondalul diabetului experimental.**

Biopreparatele studiate datorită complexelor de vitamine și minerale pe care le conține, contribuie la diminuarea numărului de limfocite, astfel, acestea își pot realiza în mod normal funcțiile de apărare a organismului contra germenilor bacterieni, fungici, virioni și alți agenți patogeni.

Imunomodulatele sunt substanțe capabile să influențeze răspunsul imun în sensul stimulării reacțiilor imunitare – agenți imunostimulatori sau în sensul diminuării sau inhibării acestor reacții – agenți supresivi. Deși imunitatea trebuie menținută la un nivel ridicat, o imunitate exacerbată poate antrena reacții de hipersensibilitate. În acest caz, sistemul imunitar, care este dereglat, acționează asupra propriilor țesuturi ale organismului, determinând apariția bolilor autoimune, reacțiilor alergice etc.

Wagner și Prosch au izolat polizaharidele din specii de Echinacea (*E. angustifolia*, *E. purpurea*), le-au analizat și au urmărit acțiunea lor asupra fagocitozei. S-a demonstrat in vitro stimularea fagocitozei prin creșterea numărului granulocitelor umane la un nivel comparabil cu interglobulina folosită etalon. S-a constatat, că toate fracțiunile polizaharidice din rădăcini de Echinacea produc in vitro o creștere cu 20–30 % a fagocitozei, însă cel obținut din rădăcini și părți aeriene de Echinacea purpurea s-a dovedit a fi cel mai activ.

De asemenea, comparând datele obținute cu un articol realizat de Decheng Wang, Xiande Ma, în 2017, putem confirma capacitatea imunostimulatoare a biopreparatelor cercetate. Efect ce se datorează proprietăților multiple, inclusiv a celor imunoreglatorii. Rezultatele sugerează, că biopreparatele au stimulat componentele sangvine pentru a activa și a spori citotoxicitatea. Prin urmare,

acestea au potențialul de a fi un agent imuno-stimulator, care pot fi utilizate ca ingrediente funcționale pentru alimente și terapii farmaceutice. Deci, putem menționa că biopreparatele cercetate posedă efecte benefice, normalizând indicii leucocitari, care conferă organismului echilibru imunitar și, respectiv, victorie asupra diferitor agenți patogeni: bacterii, funghi, paraziți și agenți virali.

### **Date experimentale referitoare la statutul eritrocitar și trombocitar la administrarea biopreparatelor cu efect imunostimulator și hipoglicemiant pe fondalul diabetului alloxanic din contextul infecției SARS-CoV-2**

Sângele transportă oxigen și nutrienți către celule, adună reziduurile, distribuie hormoni, împrăștie căldură prin corp pentru a asigura temperatura optimă și are un rol important în lupta împotriva infecțiilor.

Eritrocitele, sau globulele roșii, atât la om, cât și la mamifere, sunt celule anucleate sau numite și agranulare, ce au funcția principală de respirație (schimb de gaze), care se manifestă prin transportarea oxigenului și a bioxidului de carbon către direcția și destinația sa. Acest proces se datorează unui pigment specific, de culoare roșie din componența eritrocitară – hemoglobina. Aceasta prezintă o proteină compusă, cu rol important în transportul oxigenului și menținerea formei globulelor roșii din compoziția sângelui, conține atomi de fier care sunt pilonii de bază în transportul de gaze. Afară de aceasta, eritrocitele sunt capabile să absoarbă de pe suprafața citolemei acizii nucleici, toxine și un șir întreg de substanțe medicamentoase, astfel transportându-le spre locul necesar. La bărbați un litru de sânge conține între  $3,9 \times 10^{12}$  și  $5,5 \times 10^{12}$  (e/l), iar la femei între  $3,7 \times 10^{12}$  și  $4,9 \times 10^{12}$  (e/l).

În diabetul zaharat se întâlnesc o gamă largă de modificări eritrocitare cu impact negativ asupra organismului, ducând la perturbări funcționale ale proteinelor, favorizând astfel complicațiile cronice ale diabetului.

Printre ele se enumeră așa modificări ca fluiditatea sângelui mică; hemoglobina devine glicozilată și, ca urmare, cedează mai greu oxigenul; vâscozitatea membranei hematice este crescută la diabetici; eritrocitele au o putere mai mare de aderare la celulele endoteliale; agregarea eritrocitară este crescută în diabet; numărul eritrocitelor descrește; membrana bazală a eritrocitelor are o fluiditate scăzută; receptorii la insulină de la nivelul membranei eritrocitare ar fi, de asemenea, reduși ca dimensiune și activitate; durata de viață a hematiilor este mai mică în diabetul zaharat etc.

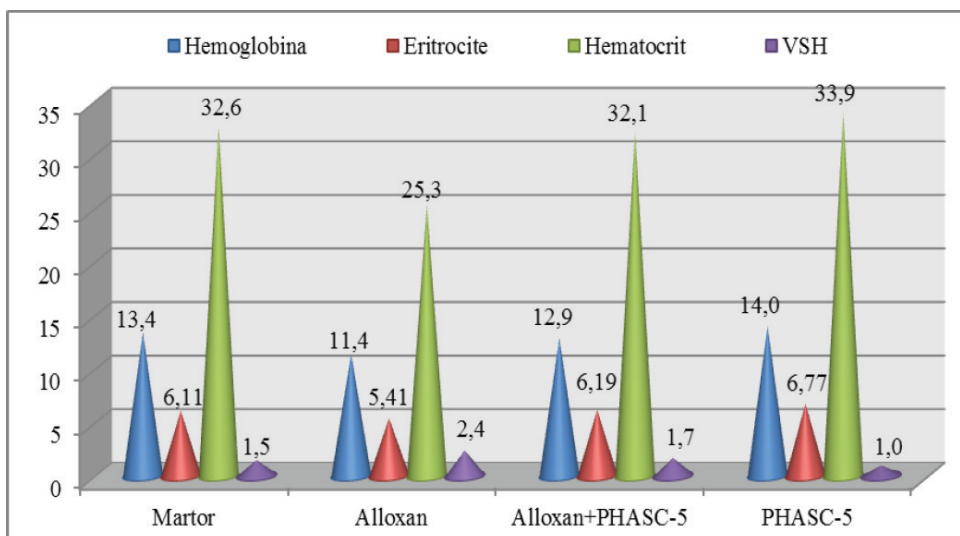
De asemenea, se cunoaște că în diabetul zaharat apare hiperglicemia cronică. Aceasta se datorează insuficienței insulinei, care la rândul său provoacă dereglări în procesele de proliferare și diferențiere a celulelor din măduva osoasă, a modificărilor structurale și metabolice a statutului celulelor roșii și a capacității lor de agregare.

Deregările caracteristice agregării eritrocitare și schimbului de gaze în diabetul zaharat apar ca urmare a schimbării compoziției stratului bilipidic a membranei eritrocitare, translocării aminofosfolipidelor din interiorul monostratului spre exterior, ducând la apariția complicațiilor diabetului zaharat.

În urma studiilor efectuate, am identificat eritrocitele la șobolanii albi de laborator supuși diabetului experimental, ating valoarea -  $5,41 \times 10^{12}$  e/l, comparativ cu lotul Martor -  $6,11 \times 10^{12}$  e/l ele diferențiindu-se considerabil.

Un indice eritrocitar comparabil sporit se observă la loturile unde s-au administrat biopreparatele cercetate pe fondalul diabetului alloxanic: lotul Alloxan+PHASC-5 -  $6,19 \times 10^{12}$  e/l; Alloxan+SORT-4 -  $6,34 \times 10^{12}$  e/l; Alloxan+Tinctura de Propolis -  $6,07 \times 10^{12}$  e/l; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* -  $6,83 \times 10^{12}$  e/l, ceea ce denotă efectul benefic al biopreparatelor (Figura 5., 6., 7., 8.).

Observațiile cercetărilor date demonstrează, că diabetul condiționează scăderea numărului de eritrocite, ceea ce duce la concluzia că procesul de eritropoeză suferă modificări numerice, cauzat de deregările de la nivelul măduvei osoase, care reacționează activ la hiperglicemia cronică ce apare odată cu instalarea diabetului zaharat, ducând la apariția anemiei în cazul scăderii considerabile a valorilor.



**Figura 5. Nivelul de eritrocite ( $\times 10^{12}$  e/l), hemoglobină (g/dl), VSH (mm/oră), hematocrit (%) în plasma sanguină a șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului PHASC-5 pe fondalul diabetului experimental.**

Conform datelor obținute, nivelul de eritrocite la administrarea biopreparatelor cercetate pe fondul diabetului experimental, conduce la o ameliorare relativă a acestui indice, datorită compoziției chimice de flavonoizi, substanțe antioxidante și antiinflamatoare prezente în aceste biopreparate.

Hemoglobina este pigmentul respirator de culoare roșie, a tuturor vertebratelor, fiind prezentă în eritrocite, unde are rol în transportul oxigenului (oxihemo-

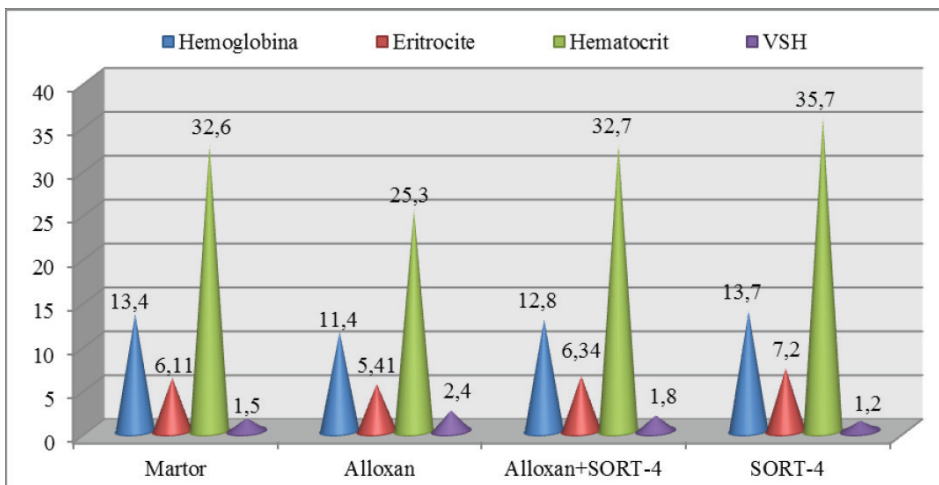
globină), și a CO<sub>2</sub> - ului (carboxihemoglobină). Constituită dintr-o componentă proteică numită globină și o componentă prostetică, colorată, hemul, un nucleu cu 11 duble legături conjugate. Molecula hemoglobinei este un ansamblu alcătuit din 4 subunități proteice, formate dintr-un lanț proteic strâns asociat cu grupul hemic. Fiecare lanț proteic adoptă o conformație de alfa helix identică cu globina din alte proteine. În diabetul zaharat, hemoglobina suferă modificări structurale.

Anomalia hemoglobinei se definește prin glicozilarea ei excesivă. Ea se însoțește de modificarea conținutului enzimatic eritrocitar, constând în creșterea activității gliceraldehidreductazei și enzimelor aldoza-reductază-like.

De asemenea, se notează un dezechilibru între aldorază-reductază și sorbitoldehidrogenază, direct proporțional, în dinamica sa cu glicemia. Spectrul metabolic în aceste condiții enzimatic are influență nefavorabilă asupra sintezei ATP-ului intraeritocitar.

Alături de acesta s-au marcat alterări ale structurii membranei eritrocitare, cum am menționat și mai sus, cu modificarea raportului colesterol/fosfolipide intramembranale, ca și o glicozilare și fosforilare excesivă a proteinelor din membrana celulelor roșii ale sângelui. De asemenea, în diabet, nivelul de hemoglobină scade considerabil, aceasta la rândul său ducând la dereglări severe în transportul oxigenului către celule.

Conform rezultatelor obținute, se observă o scădere pronunțată a nivelului de hemoglobină la lotul Alloxan - 11,40 g/l comparativ cu lotul Martor - 13,40 g/l. Însă la loturile unde au fost administrate biopreparatele pe fondalul diabetului experimental, are loc normalizarea acestui indice (Figura 5., 6., 7., 8.): lotul Alloxan+PHASC-5 -12,90 g/l; Alloxan+SORT-4 - 12,80 g/l; Alloxan+Tinctura de Propolis – 12,90 g/l; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* – 12,70 g/l, biopreparatele având efecte biostimulatoare asupra hemoglobinei.



**Figura 6. Nivelul de eritrocite ( $\times 10^{12}$  e/l), hemoglobină (g/dl), VSH (mm/oră), hematocrit (%) în plasma sanguină a șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului SORT-4 pe fondalul diabetului experimental.**

În cazul diabetului zaharat, hemoglobina are un caracter glicozilat. Aceasta mai este numită și hemoblobina glicată sau HbA1c - o proteină din celulele roșii ale sângelui, care se asociază cu glucoza din sânge. Atunci când corpul nostru procesează glucoza din sânge, aceasta se atașează în mod natural de hemoglobină. Nivelul mărit de glucoză în sânge majorează considerabil reacția lui Maillard sau condensarea glucozoaminei - reacție chimică între un aminoacid și un glucid, care, de regulă, apare atunci când este încălzit. Ca urmare, aceasta aduce la mărirea nivelului de HbA1c sangvin. Cantitatea de glucoză care se combină cu HbA1c este direct proporțională cu cea totală, care se află în corp în acel moment.

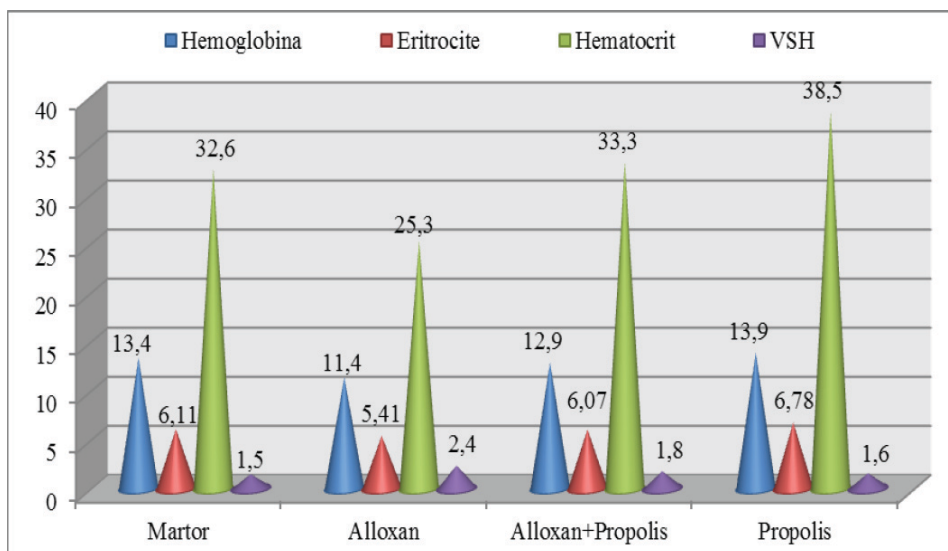
De aceea, în diagnosticul diabetului zaharat se utilizează măsurarea nivelului de HbA1c. Prin această metodă specialiștii pot avea o imagine a valorii medii de glicemie din ultimele trei luni. Pentru persoanele cu diabet, măsurarea nivelului HbA1c este foarte important deoarece cu cât acest nivel este mai ridicat, cu atât sunt mai mari șansele ca persoana respectivă să dezvolte complicații.

Pe termen lung de netratare sau ca consecință a complicațiilor diabetului zaharat apare anemia. La baza acesteia stă o carență eritocitară, respectiv de hemoglobină. Anemia determină oxigenarea insuficientă a celulelor și a organelor. Persoanele anemice sunt lente, obosite și uneori pot prezenta chiar și dificultăți în respirație. Pentru prevenirea micșorării sau pentru sporirea nivelului de hemoglobină în diabetul zaharat, se poate utiliza tinctura de propolis, care, la rândul său, va spori indicii hemoglobinei într-o direcție pozitivă, grație microelementului valoros în transportul oxigenului – fierul din compoziția chimică.

VSH-ul sau viteza de sedimentare a hematiilor este un test realizat pentru a afla rata cu care se sedimentează hematiile dintr-o probă de sânge anticoagulant într-o oră. Cu cât hematiile se sedimentează mai repede, cu atât VSH-ul este mai mare, fiind un indicator de răspuns de fază acută. În diagnostica diferențiată, atunci când VSH-ul este mărit trebuie să se țină cont de următoarele grupe de maladii, mai ales dacă boala nu este identificată sau chiar lipsește: infecții, procese inflamatorii și de intoxicație, boli și stări imune, cancer și alte stări și afecțiuni, inclusiv și diabetul zaharat. Sângele șobolanilor, supuși diabetului experimental la administrarea biopreparatelor cercetate, a fost supus testului VSH cu ajutorul dispozitivului Pancencov. În urma realizării acestei analize, am obținut rezultate veridice referitoare la mărirea vitezei de sedimentare a hematiilor la diabetici. Comparând VSH-ul la lotul Martor -1,50 mm/oră, cu VSH-ul la lotul Alloxan - 2,40 mm/oră, se observă sporirea indicelui la lotul Alloxan, astfel afirmând datele din literatură.

Biopreparatele administrate pe fondalul diabetului alloxanic, au demonstrat efectul curativ diminuând indicii VSH-ului. După cum se observă (Figura 5., 6., 7., 8.) la loturile: Alloxan+PHASC-5 - 1,70 mm/oră; Alloxan+SORT-4 - 1,80 mm/oră; Alloxan+Tinctura de Propolis - 1,80 mm/oră; Alloxan+ *Hippo-*

*phae rhamnoides* - 1,70 mm/oră, datorită acțiunii benefice a componentelor bioactive din ele.



**Figura 7. Nivelul de eritrocite ( $\times 10^{12}$  e/l), hemoglobină (g/dl), VSH (mm/oră), hematocrit (%) în plasma sanguină a șobolanilor albi de laborator la administrarea Tincturii de Propolis pe fondalul diabetului experimental.**

Biopreparatele cercetate au determinat o influență asupra VSH-ului după 21 zile de administrare. O explicație valabilă pentru VSH este efectul de stimulare a sistemului imunitar a complexelor cercetate. Acțiunea sus numită se datorează proprietăților antiinflamatoare pe care le posedă aceste biopreparate, dar și a vitaminelor A, C, E, PP și B.

Fiziologic viteza de sedimentare a hematiilor trebuie să fie lentă, deoarece pe suprafața eritocitară trebuie să fie o valoare electrică negativă care să nu permită această agregare. Hematiile sau globulele roșii ale sângelui sedimentează mai accelerat dacă în organism persistă reacții inflamatoare ce sunt cauzate de unele afecțiuni ca, de exemplu, diabetul zaharat, astfel situația putând fi soluționată cu ajutorul biopreparatelor cercetate, care este una dintre primele remedii cu efect de încetinire a vitezei de sedimentare a hematiilor, datorită acțiunii imunostimulatoare ce se ascunde în substanțe bioactive sus numite.

Datele privitoare la efectele biopreparatelor asupra organismului uman și animal cu condiții patologice induse privesc și acțiunile antiinflamatoare. Flavonoizii din componența biopreparatelor, inhibă acțiunea enzimelor responsabile pentru sinteza prostaglandinelor - PG-ciclooxygenază și lipooxygenază. Acesta este principalul motiv pentru care flavonoizii din biopreparate sunt recunoscuți ca antiinflamatori naturali cu efect regresabil a indicilor VSH.

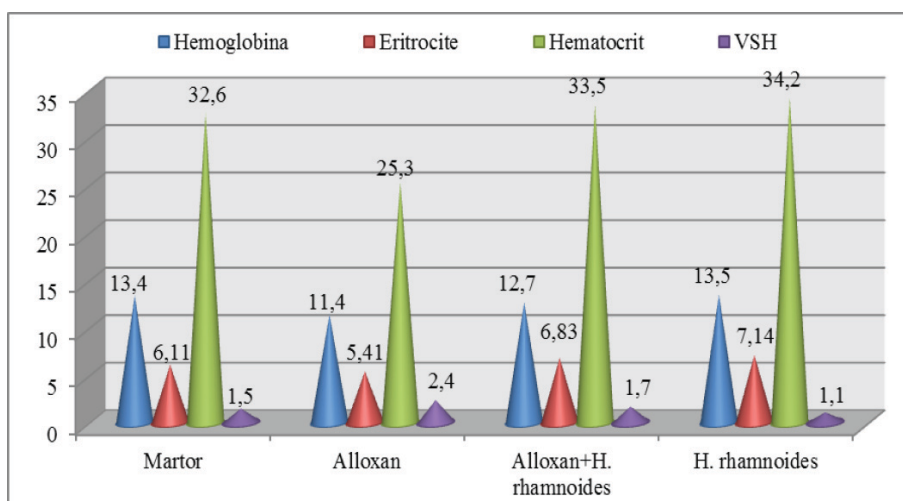
Hematocritul este un test care determină procentajul de globule roșii din sânge. Hematocritul este o modalitate foarte convenabilă pentru a determina dacă numărul

de celule roșii din sânge este prea mare, prea mic, sau normal. Nivelele anormale pot reprezenta semne de diferite boli sau afecțiuni medicale. De multe ori un test HCT este recomandat ca parte a unei hemoleucograme. Hematocritul, alături de dozarea hemoglobinei și de numărătoarea globulelor roșii, ajută în stabilirea unui diagnostic mai precis de anemie.

În investigațiile realizate s-a determinat nivelul scăzut al hematocritului în lotul Alloxan – 25,3% în comparație cu lotul Martor – 32,6%. Prezintă un interes deosebit rezultatele obținute în loturile unde au fost administrate biopreparatele cercetate pe fondalul diabetului experimental (Figura 5., 6., 7., 8.): Alloxan+PHASC-5 – 32,1%; Alloxan+SORT-4 – 32,7%; Alloxan+Tinctura de Propolis – 33,3%; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* – 33,5%, aici fiind observată o tendință de normalizare a acestui indice datorită compoziției chimice a fiecărui biopreparat.

Viziunea de ansamblu asupra modificării hematocritului este necesară și pentru înțelegerea complicațiilor cronice diabetice, de fapt, diabetul zaharat devine o boală serioasă numai în momentul apariției complicațiilor cronice. Severitatea ei este cu atât mai mare, cu cât țesuturile afectate ocupă o poziție strategică în economia organismului: vase renale sau retiniene, nervi, miocard etc.

În cazul complicațiilor cronice ele devin “vizibile” după ce în prealabil tulburările biochimice prezente au indus modificări în moleculele de bază ale structurilor afectate. Pornind de la acest concept mulți cercetători au considerat că modificările hematologice sunt esențiale în apariția diabetului alloxanic. Ca un vector în tratarea diabetului un șir de cercetători au înregistrat rezultate similare cu cele efectuate, utilizând biopreparatele, astfel, obținând o creștere a hematocritului în lotul mixt.



**Figura 8.** Nivelul de eritrocite ( $\times 10^{12}$  e/l), hemoglobină (g/dl), VSH (mm/oră), hematocrit (%) în plasma sanguină a șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului din *Hippophae rhamnoides* pe fondalul diabetului experimental.



Avantajul utilizării fitoterapiei în diabetul zaharat este accesibil (plantele sunt ușor de procurat), manifestă acțiune blândă și nu contribuie la apariția efectelor adverse (când se respectă dozele adecvate). Tratamentul cu plante medicinale asigură rezultate foarte bune în afecțiunile ușoare, funcționale în stadiile incipiente ale bolilor.

Trombocitele sau plachetele sangvine sunt cele mai mici elemente figurate din sânge. Lipsite de nucleu, ce provin din fragmentarea unei celule medulare mari, numită megacariocit. În număr de 300 000 pe  $\text{mm}^3$ , trombocitele au forma unui disc biconvex de 2-5 microni diametru, cu prelungiri de lungime variabilă, numite prelungiri dendritice. Acestea acționează asupra contracției vasculare și retracției cheagului de sânge, format la locul hemoragiei și intervin în procesul coagulării.

Diabetul zaharat se asociază cu diverse dereglări ale funcțiilor trombocitelor, astfel, crescând considerabil, trombocitoza provoacă dereglări în coagulare, dar și în circulația sangvină, contribuind la formarea cheagurilor de sânge (tromb) în lumenul sangvin. Funcțiile celulelor endoteliale sunt defectate, producerea prostaciclinei de către acestea este redusă, ceea ce duce la o hiperactivitate trombocitară la persoanele diabetice.

Un interes deosebit prezintă influența preparatelor din plante medicinale asupra dereglării trombocitelor în diabetul zaharat. Astfel o sarcină a studiului dat a fost cercetarea impactului biopreparatelor asupra trombocitelor în diabetul experimental. Trombocitele au importanță fiziologică mare, prin proprietatea lor de a adera la suprafețele rugoase și, în primul rând, la endoteliile vasculare lezate.

Pe lângă rolul lor în hemostază și coagulare, intervin și în apărarea antiinfecțioasă, participă la transportul unor constituenți plasmatici – serotonina, catecolamine. Modificările seriei trombocitare sunt de ordin cantitativ și calitativ și determină fie accelerarea procesului de coagulare intravasculară, fie apariția unor sindroame hemoragice.

În procesul de formare al trombocitului, mecanismele care reglează volumul plachetar nu sunt cunoscute clar. În cercetările noastre trombocitele au cunoscut o diminuare după administrarea alloxanului. Rezultatele studiului completează datele din literatură în ceea ce privesc modificările trombocitelor în diabetul alloxanic.

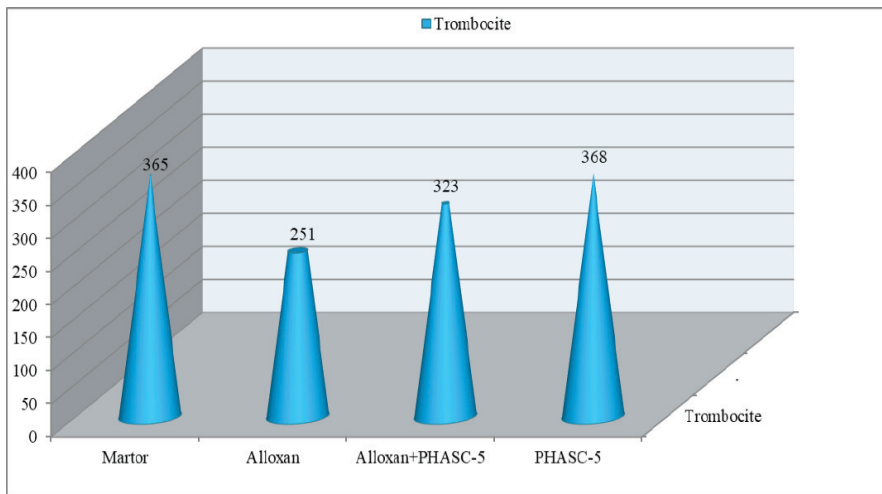
În urma studiilor efectuate, s-a observat o scădere a trombocitelor în lotul Alloxan -  $251 \times 10^9$  t/l, ceea ce prezintă o abatere sporită de la normă -  $365 \times 10^9$  t/l. O restabilire a numărului de trombocite se observă la loturile unde au fost administrate biopreparatele cercetate (Figura 9., 10., 11., 12.): Alloxan+PHASC-5 -  $323 \times 10^9$  t/l; Alloxan+SORT-4 -  $344 \times 10^9$  t/l; Alloxan+Tinctura de Propolis -  $328 \times 10^9$  t/l; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* -  $330 \times 10^9$  t/l, care se datorează

proprietăților regeneratoare și antiinflamatoare, totodată de rărire a sângelui, astfel, se modifică spre bine și procesul de coagulare și vindecare a rănilor, plăgilor prin ameliorarea indicilor trombocitari.

Nivelul mereu scăzut a trombocitelor la bolnavii de diabet zaharat devine un factor neîntrerupt de acțiune, care agravează dereglările organismului, aceasta este legat cu dezvoltarea complicațiilor vasculare.

Cercetările realizate denotă că plantele medicinale manifestă acțiuni efective în tratamentul și profilaxia diabetului. Se observă faptul că valoarea trombocitelor scade în diabetul experimental, aceasta fiind pusă pe baza modificărilor ce apar la nivelul vaselor sanguine în urma declanșării patologiei.

Urmărind toate aceste modificări ale trombocitelor la administrarea biopreparatelor în diabetul experimental ajungem la concluzia, că utilizarea acestora este mult mai avantajoasă în terapie, deoarece se cunoaște că produsele antidiabetice, utilizate în prezent, determină și anumite efecte secundare asupra bolnavului.



**Figura 9. Nivelul de trombocite ( $\times 10^9$  /l) în plasma sangvină a șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului PHASC-5 pe fondalul diabetului experimental.**

Datorită proprietăților specifice biopreparatele cercetate acționează asupra eritrocitelor, hemoglobinei, VSH-ului, hematocritului și a trombocitelor, îmbunătățind experimental nivelul acestora. De asemenea, biopreparatele cercetate au efecte benefice în detoxifierea și vindecarea organismului, precum și în normalizarea metabolismului glucidic, realizând cu succes acțiunea acestora.

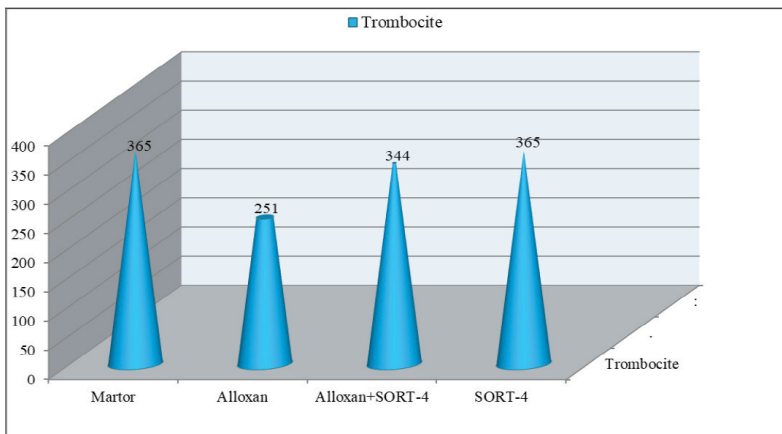


Figura 10. Nivelul de trombocite ( $\times 10^9$  t/l) în plasma sangvină a șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului SORT-4 pe fondalul diabetului experimental.

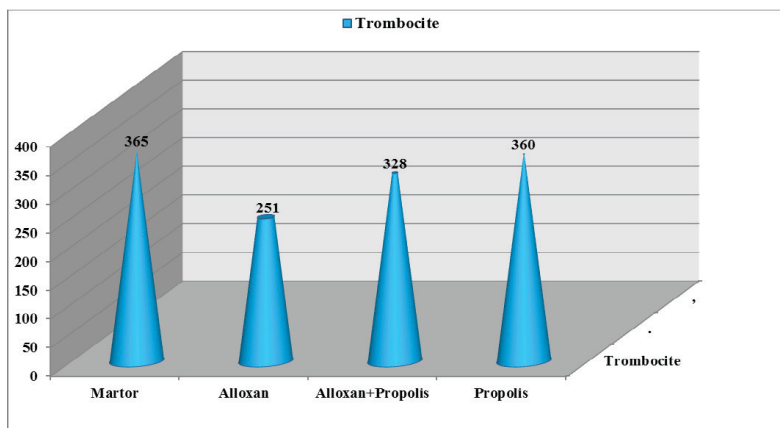


Figura 11. Nivelul de trombocite ( $\times 10^9$  t/l) în plasma sangvină a șobolanilor albi de laborator la administrarea Tincturii de Propolis pe fondalul diabetului experimental.

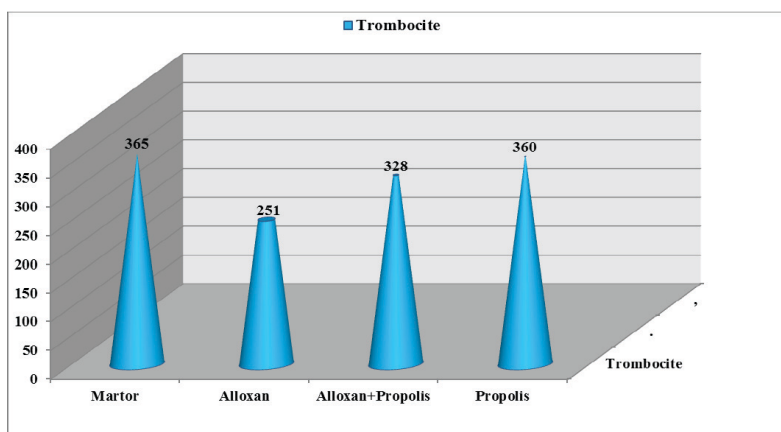


Figura 12. Nivelul de trombocite ( $\times 10^9$  t/l) în plasma sangvină a șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului din *Hippophae rhamnoides* pe fondalul diabetului experimental.

Flavonoizii din compoziția biopreparatelor având acțiuni multiple și, în special, cea de detoxifiere și antiinflamatoare, determină echilibrarea indicilor eritrocitari și trombocitari. Microelementele ca magneziu, calciu, din compoziția chimică a biopreparatelor și, în special, al fierului din compoziția lor, contribuie la normalizarea nivelului hemoglobinei, sporind transportul de gaze către celule pentru realizarea eficientă a proceselor intracelulare.

Datorită compoziției și acțiunii acestor biopreparate, se observă modificări pozitive asupra numărului de eritrocite în diabet prin sporirea procesului de eritropoieză, totodată intensificând dividerea celulelor roșii sangvine și, respectiv, realizarea eficientă a proceselor oxidative și metabolice, astfel favorizând starea de sănătate moderat pozitivă; se modifică spre bine și procesul de coagulare și vindecare a rănilor, plăgilor prin ameliorarea indicilor trombocitari, datorită proprietăților regeneratoare și antiinflamatoare a compușilor din compoziția biopreparatelor studiate. Grație acțiunilor terapeutice ale biopreparatelor cercetate, se poate de îndepărtat sau de exclus apariția complicațiilor severe și necruțătoare ca nefropatia diabetică, neuropatia, boli cardiovasculare, boli oculare, probleme tegumentare, picior diabetic și alte complicații caracteristice, sporind, astfel, durata și calitatea vieții bolnavului.

## **Sistemul endocrin în contextul infecției SARS-CoV-2**

### **Efectul hipoglicemiant și insulinotrop al biopreparatelor cercetate în dereglările metabolismului glucidic**

Un alt obiectiv al cercetărilor a fost demonstrarea legăturii dintre diabet și imunitate precum și evidențierea efectului hipoglicemiant al biopreparatelor imunostimulatoare cercetate.

Diabetul zaharat este o maladie multifactorială în care homeostazia glucozei este perturbată sever, iar pacienții cu diabet dezvoltă, în ritm accelerat, afecțiuni cardiovasculare. Hiperglicemia cronică este responsabilă de accelerarea procesului aterogen a afecțiunilor cardiovasculare asociate diabetului.

Cauza complicațiilor rezidă la nivelul endoteliului vascular, aflat la granița dintre sânge și peretele vascular, endoteliul vine în contact permanent cu nivelele crescute de glucoză din sânge. Datele experimentale reflectă efectele biopreparatelor asupra organismului uman și animal cu condiții patologice induse, demonstrând acțiunile insulinotrope și imunomodulatoare.

Nivelul de glucoză în sânge este reglat de insulină care este un hormon pleiotrop, ce exercită o multitudine de efecte asupra metabolismului și a unui

spectru de procese celulare în țesuturi și organe. Principalele acțiuni metabolice ale insulinei sunt stimularea capturării glucozei de către musculatura scheletală și cord, precum și supresia producției de glucoză și a lipoproteinelor cu densitate foarte joasă în ficat. Alte efecte metabolice cuprind inhibiția eliberării de glucoză din ficat, a acizilor grași liberi din țesutul adipos și stimularea proceselor prin care aminoacizii se încorporează în proteine.

Echilibrul între producția de glucoză și utilizarea ei este reglat de către o serie de hormoni, de sistemul nervos și semnale metabolice, iar insulina jucând rolul principal în acest proces. În stare de foame, secreția insulinei este supresată, ce duce la sporirea gluconeogenezei în ficat și rinichi, precum și la creșterea generării de glucoză prin descompunerea glicogenului din ficat. În stare de săturare, insulina generată și secretată de celulele  $\beta$  pancreatice inversează aceste procese prin inhibiția glicogenolizei și gluconeogenezei, sporind capturarea și utilizarea periferică a glucozei și reducând lipoliza și proteoliza. Rezultatul final este transformarea excesului de glucoză în glicogen, trigliceride și proteine.

Dacă în celulele hepatice cantitatea de glucoză este mai mare decât poate fi metabolizată sau stocată în formă de glicogen, insulina condiționează transformarea excesului de glucoză în acizi grași liberi. Acești acizi grași liberi sunt „împachetați” în trigliceride în componența lipoproteidelor cu densitate foarte joasă, transportate în această formă în sânge și depozitate în formă de grăsime în țesutul adipos.

Nu toate tipurile de celule sunt capabile să reducă transportul transmembranar al glucozei în cazul hiperglicemiei, păstrând astfel concentrațiile stabile de glucoză intracelulară. Drept exemple pot fi celulele endoteliale ale capilarelor, celulele retinei, celulele mezangiale ale glomerulelor renale, neuronii și celulele Schwann ale nervilor periferici. Ca rezultat, parvin complicații în forma de retinopatie, nefropatie și neuropatie care se pot agrava în cazul infecției cu virusul SARS-CoV-2. Gradul de deteriorare a metabolismului glucidic este influențat atât de sensibilitatea țesuturilor la insulină, cât și de capacitățile de rezervă a celulelor  $\beta$  pancreatice.

Rezistența la insulină este o stare în care defectele în acțiunea insulinei sunt așa că concentrațiile ei normale nu produc semnalul de absorbție a glucozei, ce rezultă în hiperglicemia menită să mențină starea euglicemică intracelulară. Pancreasul compensează răspunsul redus la insulină prin sporirea secreției ei până când necesitățile metabolice nu vor depăși capacitățile lui de rezervă și secreția de insulină nu devine insuficientă. Pe măsura creșterii glicemiei, survine dereglarea toleranței la glucoză și, ulterior, se dezvoltă diabetul zaharat.

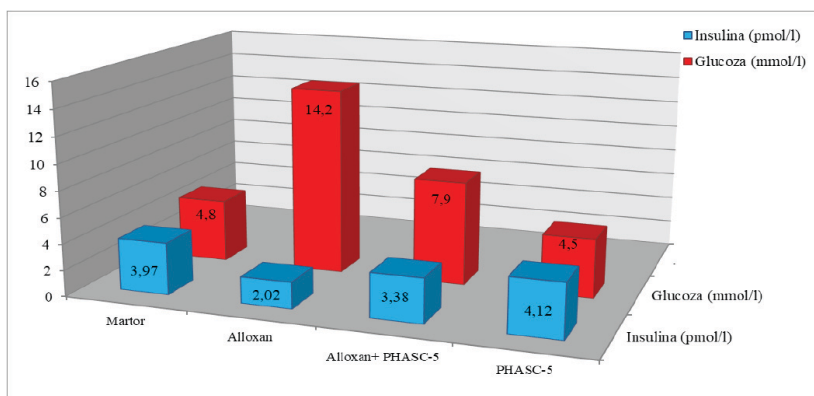
Așadar, există un spectru continuu de răspunsuri, care variază de la sensibilitatea normală la insulină până la insulinarezistență severă.

Similar, există un spectru de toleranță la glucoză, care variază de la normoglicemie până la scăderea toleranței la glucoză, și, în final, la diabet. În literatură sunt descrise o serie de condiții de ordin genetic sau achiziționate, care pot cauza rezistență la insulină. Printre ele se numără obezitatea, în special, viscerală, sindromul Cushing, sau terapia cu steroizi, acromegalia, sarcina (diabetul gestațional), polichistoza ovariană, lipodistrofia genetică sau dobândită, asociată cu acumularea lipidelor în ficat, autoanticorpi către receptorul insulinei, mutațiile receptorului de insulină, mutații care cauzează obezitatea genetică.

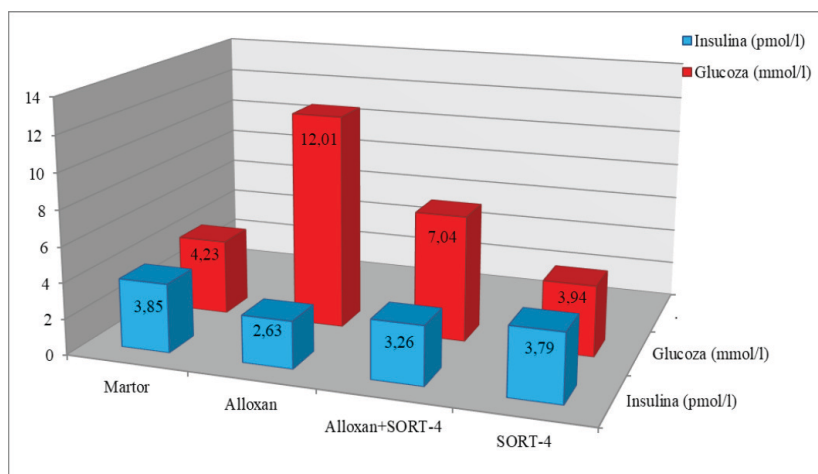
Reieșind din cauzele menționate mai sus, tratamentul diabetului zaharat are la bază dieta echilibrată, administrarea de preparate antidiabetice orale, precum și a insulinei. Actualmente, în acest șir au fost incluse și preparatele bionaturale, care pot influența metabolismul glucidic, prin reducerea grăsimilor, a glicemiei și a rezistenței la insulină. Acest efect terapeutic a fost demonstrat și în cercetările noastre.

Astfel, în urma studiilor efectuate s-au evidențiat următoarele: în lotul cu diabet alloxanic nivelul de insulină scade considerabil - 2,63 pmol/l, în comparație cu martorul - 3,85 pmol/l. În lotul unde s-a administrat biopreparatele cercetate pe fondalul diabetului experimental se observă o tendință de normalizare, datorită substanțelor bioactive pe care le conțin: alcaloizi, vitamine, saponide, flavonozidele, uleiurile volatile etc.

Astfel, în loturile experimentale am obținut următoarele rezultate: Alloxan+PHASC-5 - 3,38 pmol/l; Alloxan+SORT-4 -3,26 pmol/l; Alloxan+Tinctura de Propolis -3,12 pmol/l; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* - 2,94 pmol/l; (Figura 13., 14., 15., 16.) care demonstrează efectul insulinotrop al biopreparatelor cercetate, efect ce sa obținut prin acțiunea directă asupra celulelor  $\beta$  ale pancreasului endocrin, stimulând secreția de insulină.



**Figura 13. Nivelul de glucoză (mmol/l) și insulină (pmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului PHASC-5 pe fondalul diabetului experimental.**



**Figura 14. Nivelul de glucoză (mmol/l) și insulină (pmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului SORT-4 pe fondalul diabetului experimental.**

În patogenia diabetului zaharat, locul central îl joacă insulina, care are multiple roluri în metabolism: activează proteinele de transport pentru glucoză, permițând difuzia glucozei în celule; stimulează formarea de glicogen din glucoză (glicogeneza), pentru stocarea energiei la nivel celular, inhibă transformarea glicogenului în glucoză (glicogenoliza), favorizând stocarea glicogenului și inhibând ieșirea glucozei din ficat; scade formarea glucozei din aminoacizi, prin scăderea aminoacizilor disponibili din ficat și blocând enzimele gliconeogenezei; favorizează sinteza proteică. În diabetul zaharat, deși sângele este bogat în glucoză, pacienții nu au totuși suficientă energie, deoarece, în absența insulinei, ei nu pot utiliza eficient glucoza.

În afară de glucoză sunt încă mulți alți factori ce influențează secreția de insulină, precum monozaharidele ușor metabolizabile (ca fructoza, manoză) au efect stimulator, aminoacizii, în special, arginina, lizina și leucina care stimulează puternic secreția de insulină, adrenalina prin  $\alpha$ -receptori care este un inhibitor fiziologic al secreției de insulină; somatostatina produsă de celulele D din pancreas, prin acțiune paracrină, inhibă secreția de insulină, polipeptidul gastric inhibitor eliberat de mucoasa duodenală și jejunală la ingestia de glucoză, stimulând eliberarea de insulină. De asemenea, acțiunea hipoglicemiantă a biopreparatelor cercetate se datorează flavonoidelor din compoziția lor. În această boală, zaharoza este transformată în grăsimi și astfel circulația sanguină la nivelul organelor – ochi, rinichi și intestin, ca exemplu - este stopată.

Cu cât glucoza este menținută mai mult timp la nivelul unui organ, ea este redusă de enzima aldosereductază la hexitol - un compus stabil ce nu mai suferă transformări. Prin osmoză hexitolul atrage multă apă din sânge și o reține

în celule, care la nivel funcțional sunt marcate. La nivelul ochilor se produce o suprapresiune, în timp ce la nivelul intestinului absorbția compușilor nutritivi este diminuată. Flavonoizii inhibă activitatea aldoseductazei, diminuând astfel tulburările la nivelul ochilor și normalizând funcția intestinală și renală.

Funcția celulelor  $\beta$  ale pancreasului constă în menținerea homeostazei energetice în organism, iar receptorii energetici ale acestora acceptă devierile minime ale concentrației în sânge a moleculelor din care fac parte: glucoza, aminoacizii, acizii grași. În unele boli ale pancreasului acestea secretă mai puțină insulină sau nu mai secretă deloc și din această cauză glucoza, în loc să se consume se acumulează în sânge, crescând glicemia.

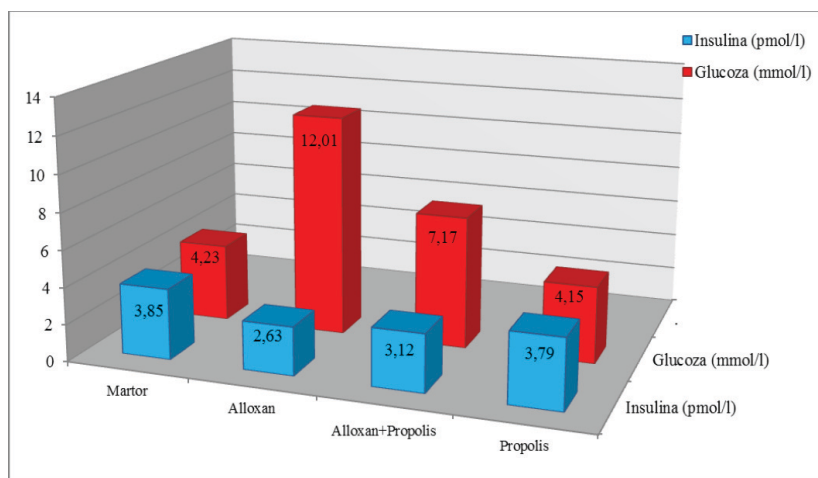
Studiile efectuate pe animale de laborator la care s-a administrat biopreparatele cercetate, prezintă modificări la nivelul hormonului și ca rezultat o creștere a secreției de insulină. Nivelul crescut de insulină determină o scădere a nivelului glucozei sanguine și o acumulare sporită de glicogen în ficat și alte organe. În acest caz se poate trage o concluzie că biopreparatele potențază acțiunea hipoglicemiantă a insulinei.

Aceste biopreparate, fiind un remediu fitologic activ și eficient în lupta cu diabetul zaharat, respectiv, pot fi folosite mai mult timp de către bolnavul de diabet zaharat, ducând la scăderea destul de rapidă a nivelului de glucoză comparativ cu tratamentele indicate de către medic. Astfel, în acest caz paralel are loc eliminarea radicalilor liberi din organism, sau acapararea lor, dar și frânarea producerii de interleukină 1 $\beta$  (factorul de activare a limfocitelor) și a activității enzimei NO-sintetază din componența hepatocitelor, în așa mod descrescând cifrele de pe ecranul glucometrului sau din analizele clinice medicale.

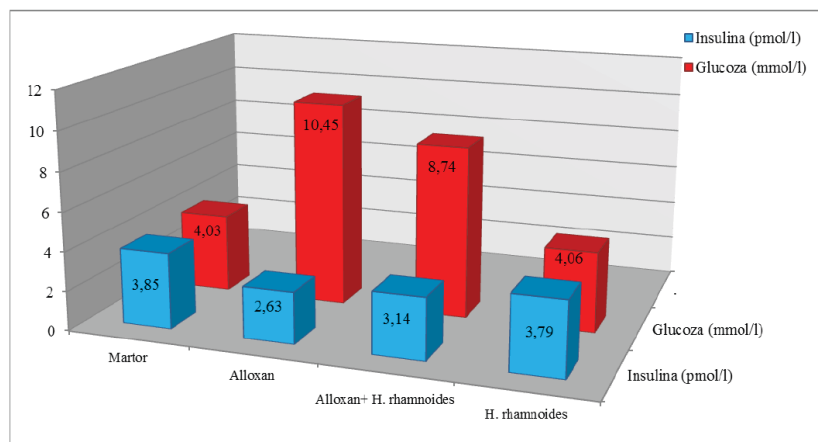
Din cauza alterării secreției absolute sau relative de insulină, în organism se declanșează modificări majore în metabolismul glucozei. Dereglarea lui în organism produce aportul crescut al glicemiei - 12,01 mmol/l la toate loturile, în comparație cu norma - 3,85 mmol/l. Un aspect important se observă în loturile, unde s-a administrat biopreparatele cercetate pe fondalul diabetului alloxanic, aici fiind evidențiată o reducere a nivelului de glucoză.

Reieșind din cele menționate mai sus, am obținut următoarele rezultate: Alloxan+PHASC-5 - 7,90 mmol/l; Alloxan+SORT-4 - 7,04 mmol/l; Alloxan+Tinctura de Propolis - 7,17 mmol/l; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* - 8,74 mmol/l; (Figura 13., 14., 15., 16.) care dovedesc efectul hipoglicemiant al biopreparatelor în perioada incipientă a diabetului experimental, efect ce este datorat principiilor bioactive cum ar fi: vitaminele; flavonoidele; saponidele etc.





**Figura 15. Nivelul de glucoză (mmol/l) și insulină (pmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea Tincturii de Propolis pe fondalul diabetului experimental.**



**Figura 16. Nivelul de glucoză (mmol/l) și insulină (pmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului din *Hippophae rhamnoides* pe fondalul diabetului experimental.**

Hiperglicemia este factorul principal care determină severitatea bolii și este, în primul rând, consecința insuficienței activității insulinice. Deoarece glucoza este agentul insulinotrop, cel mai important din cadrul organismului, ea joacă un rol important în sistemul glucoză-insulină. Dereglarea lui în organism produce un aport crescut al glicemiei. Astfel, nivelul crescut al glicemiei a fost observat și în cercetările noastre. În acest sens putem menționa, că în diabetul experimental nivelul glucozei sangvine crește pe măsură ce conținutul de insulină se micșorează, deoarece în organism are loc reducerea capacității țesuturilor de a asimila glucoza, aceasta fiind consecința diminuării insulinei în plasma sangvină.

Rezultatele obținute demonstrează cu certitudine că biopreparatele cercetate pe fondul diabetului alloxanic produc o normalizare relativă a insulinei și glucozei, de asemenea, nu manifestă efecte adverse. Fitoterapia în această patologie trebuie menținută încontinuu, fără mari întreruperi, deoarece îmbunătățește starea generală a bolnavului, scade glicemia, ceea ce permite de a reduce doza preparatelor antidiabetice sau chiar de a exclude folosirea lor, precum și menține imunitatea organismului și reduce durata afecțiunilor adiacente.

## **Statutul hormonal a unor glande endocrine în diabetul experimental la administrarea biopreparatelor cu efect stimulator din contextul infecției SARS-CoV-2**

Cunoaștem că o glicemie mărită se întâlnește în bolile glandelor endocrine, care au rolul de a regla concentrația glucozei în sânge. Astfel, secreția în exces a hormonilor unor glande, în cazul dat a tiroidei, corticosuprarenalelor și a gonadelor pot stimula declanșarea acestei disfuncții. În diabetul zaharat, deseori se observă schimbări ale funcției glandei tiroide, care participă și în reglarea metabolismului glucidic, și se găsește în anumite interlegături corelative cu suprarenalele, gonadele și hipofiza. Comparând valorile schimbate a metabolismului general în această boală cu datele clinice și studiul activității funcționale a glandei tiroide se evidențiază două forme a diabetului zaharat: cu funcția mărită și redusă a tiroidei.

Funcția majoră a tiroidei cu toate simptomele generale a tiriotoxicozei se constată mai des în cazul diabetului insulino-dependent grav la bolnavii de vârstă tânără și mijlocie, de obicei, la un nivel scăzut de colesterol în sânge. Diminuarea funcției tiroidei cu manifestările clinice a hipotireozei se observă mai des în formele ușoare și medii a diabetului zaharat noninsulino-dependent la bolnavii de vârstă înaintată, de obicei, cu simptome clinico-biochimice a aterosclerozei și hipercolesterolemiei. La majoritatea bolnavilor de diabet zaharat ce decurge fără complicații, dereglarea funcției tiroidei nu se observă. Cu toate acestea, în unele cazuri se constată un nivel ridicat de tiroxină în sânge, care scade la acțiunea insulinei; observându-se, de asemenea, scăderea nivelului de triiodtironină, care a primit denumirea de „sindromul nivelului scăzut al triiodtironinei” și dereglarea corelației între triiodtironina obișnuită și reversive.

La bolnavii cu diabet insulino-dependent schimbările tranzitorii a funcției tiroidei apar în rezultatul metabolismului anormalic periferic și dereglarea funcției hipotalamo-hipofizare. Deseori, hipotireoza pe fondul diabetului zaharat mulți ani decurge ascuns. Depistarea timpurie a hipotireozei la bolnavii cu diabet zaharat are un rol important pentru profilaxia afecțiunilor vasculare în legătură cu hipercolesterolemia pronunțată la acești bolnavi. Este stabilit că nedepistarea clinică a insuficienței tiroidiene la bolnavii cu diabet zaharat poate duce la creșterea mortalității, cauzată de boala ischemică a inimii.

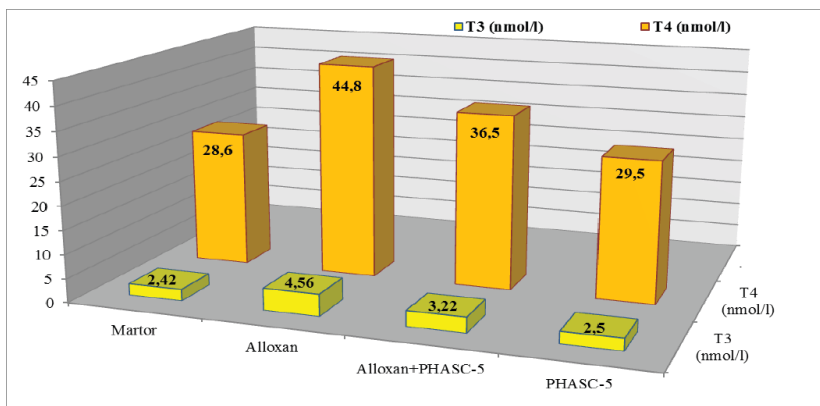
Actualmente este determinată specificitatea de vârstă a acțiunii insuficienței hormonilor tiroidieni asupra activității funcționale a sistemului insulenic. La animalele bolnave de o lună hipotirioză nu duce la modificări mari în secreția insulinei, cu toate că răspunsul aparatului insular la acțiunea glucozei este puțin scăzută, iar dereglarea toleranței la glucoză este în legătură cu insuficiența secretorică a celulelor  $\beta$  cu prezența în pancreas a hormonului depozitat.

Tiroida șobolanilor bolnavi de diabet cu mult mai slab absoarbe glucoza. Aceste rezultate au demonstrat, că insulina in vitro exercită asupra tiroidei o acțiune directă, iar lipsa ei sau scăderea nivelului influențează procesele metabolice în tiroidă, contribuind la dereglarea funcției tiroidiene în diabetul zaharat. A fost evidențiată existența unei corelații între gradul diabetului zaharat și starea morfofuncțională a glandei tiroide.

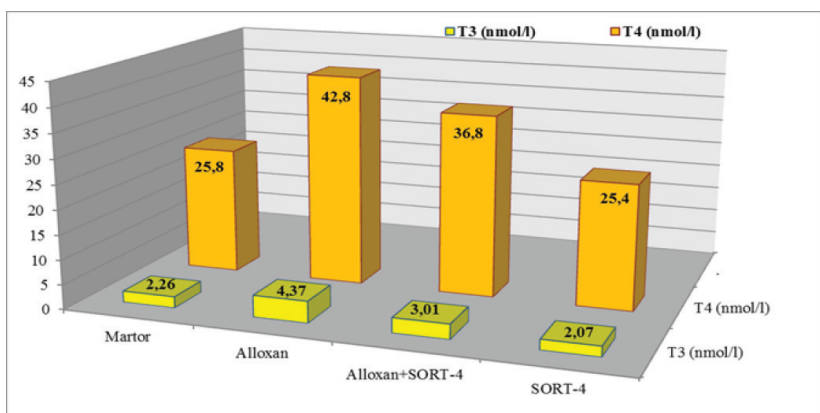
La bolnavii de diabet zaharat se observă mărirea în volum a tiroidei în mediu cu 46%. Cu toate că are loc majorarea tiroidei în diabet la unii bolnavi se observă hipofuncția tiroidei. La pacienții ce suferă de diabet, dar nu prezintă dereglări majore a funcției tiroidei se observă schimbări morfologice în glandă, indicând la posibila antrenare a tiroidei în procesul patologic cu caracter autoimun. Legătura dintre diabetul zaharat insulino-dependent și patologia tiroidei este însoțită atât de hipotirioză, cât și de hipertirioză. Asociația americană de diabet recomandă de a efectua analiza glandei tiroide la toți bolnavii cu diabet zaharat.

Un rol important prezintă influența anumitor preparate în echilibrarea stării funcționale nu numai a pancreasului endocrin ci și a altor glande endocrine dereglate în această patologie. Se poate de considerat că creșterea activității tiroidiene în etapele primare a diabetului zaharat, când încă lipsesc simptomele unei dereglări majore a metabolismului glucidic, are un caracter adaptiv, contribuind la sporirea sensibilității glucoreceptorilor  $\beta$  celulelor. Există date experimentale ce confirmă această presupunere.

Triiodtironina este în principal responsabilă de acțiunile hormonilor tiroidieni la nivelul diverselor organe țintă. Concentrația serică de  $T_3$  reflectă mai mult starea funcțională a țesuturilor periferice, decât performanța secretorie a glandei tiroide. Acest hormon este implicat în aproape fiecare proces fiziologic, inclusiv în creștere și dezvoltare, metabolism, temperatura corpului și ritmul cardiac. Cercetând influența biopreparatelor în diabetul alloxanic asupra stării funcționale a glandei tiroide, am observat că în plasma sanguină la șobolanii albi de laborator concentrația triiodtironinei crește la lotul cu Alloxan - 4,37 nmol/l, în comparație cu lotul Martor - 2,26 nmol/l. Iar în lotul unde au fost administrate biopreparatele cercetate pe fondalul diabetului alloxanic valorile fiind: Alloxan+PHASC-5 - 3,22 nmol/l; Alloxan+SORT-4 - 3,01 nmol/l; Alloxan+Tinctura de Propolis - 3,11 nmol/l; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* - 3,08 nmol/l; astfel s-a demonstrat efectul bioreglator al complexelor elaborate (Figura 17., 18., 19., 20.).



**Figura 17. Nivelul tiroxinei (nmol/l) și triiodtironinei (nmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului PHASC-5 pe fondalul diabetului experimental.**



**Figura 18. Nivelul tiroxinei (nmol/l) și triiodtironinei (nmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului SORT-4 pe fondalul diabetului experimental.**

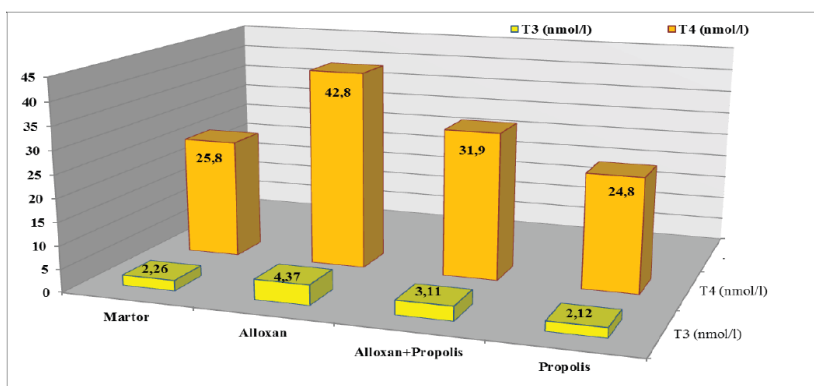
Producția de  $T_3$  și a prohormonului său, tiroxina  $T_4$ , este stimulată de TSH, care este eliberat de glanda pituitară. Concentrația acestui hormon este reglată printr-un proces de feedback, în care concentrațiile crescute de  $T_3$  și  $T_4$  în plasmă inhibă sinteza de TSH a glandei pituitare. Însă după scăderea concentrațiilor plasmatică ale hormonilor tiroidieni, glanda pituitara crește producția de TSH. Efectele triiodtironinei asupra țesuturilor - țintă sunt de aproximativ patru ori mai puternice decât cele ale tiroxinei, triiodtironina fiind forma biologic activă, în timp ce 80 % din hormonii tiroidieni este reprezentat de tiroxină, iar restul de 20 % - triiodtironină. Aproximativ 85 % din  $T_3$  circulantă este formată din tiroxină prin deiodinarea atomului de carbon cinci din inelul exterior al tiroxinei. Concentrația serică de  $T_3$  din plasma sanguină este de 40 de ori mai mică decât a  $T_4$ .

$T_3$  și  $T_4$  se leagă de receptorii nucleari tiroidieni, astfel având posibilitatea de a trece prin bistratul fosfolipidic al celulei-țintă. Liposolubilitatea hormonilor

tiroidieni necesită proteine de legare a hormonilor pentru transportul acestora în sânge, precum albumine, prealbumine sau globuline care leagă tiroxina. Receptorii tiroidieni se leagă apoi de elemente în promotorii genelor, activând sau inhibând transcrierea. Sensibilitatea unui țesut la  $T_3$  este modulată prin intermediul receptorilor tiroidieni. Tiroxina are ca acțiune creșterea metabolismului bazal și are rol în procesele morfogenetice, de creștere și diferențiere celulară și tisulară. Această acțiune se manifestă foarte pregnant la nivelul sistemului nervos.

Acest hormon în interiorul glandei tiroide este legat de o proteină numită tiroglobulină, iar atunci când organismul necesită acest hormon, glanda îl eliberează în circulație. În sânge,  $T_4$  se găsește atât sub formă liberă (nelegat) cât și sub formă de hormon legat; concentrația de  $T_4$  liber este doar 0,1% din totalul hormonului. Acesta se găsește într-o stare relativ inactivă, dar urmează să fie transformat într-un hormon activ în interiorul ficatului și al altor țesuturi. Dacă tiroida nu produce o cantitate suficientă de  $T_4$  (dereglaarea glandei sau deficit de TSH), atunci bolnavul va prezenta simptome ale hipotiroidismului, iar în cazul în care  $T_4$  se găsește în exces, ritmul funcționării organismului va crește și vor apărea simptome ale hipertiroidismului.

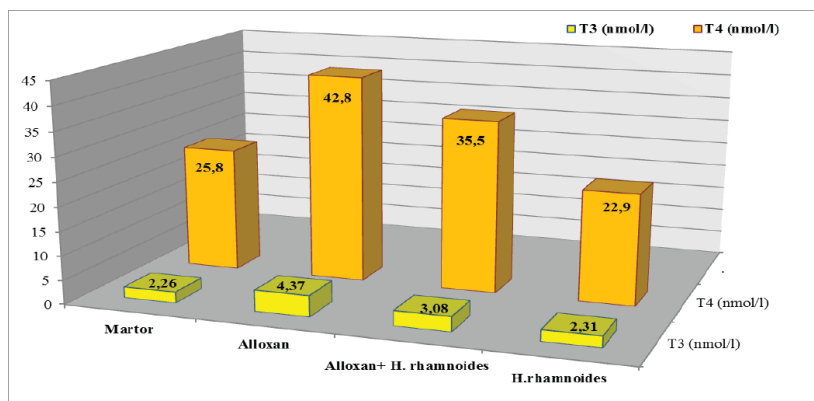
Din numeroase surse științifice este cunoscut că alloxanul inhibă specific captarea iodului și blochează iodizarea tirozinei și formarea tironinelor. În cercetările efectuate s-a observat, că concentrația tiroxinei în plasma sangvină a șobolanilor albi de laborator crește după administrarea alloxanului, atinând valoarea - 42,80 nmol/l spre deosebire de lotul martor care au o concentrație de  $T_4$  egală cu 25,80 nmol/l. Însă la șobolanii cărora li s-a administrat biopreparatele cercetate pe fondalul diabetului alloxanic concentrația de  $T_4$  atinge valori de: Alloxan+PHASC-5 – 36,50 nmol/l; Alloxan+SORT-4 - 36,80 nmol/l; Alloxan+Tinctura de Propolis - 31,90 nmol/l; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* - 35,50 nmol/l; care tind de a se apropia de limitele normei (Figura 17., 18., 19., 20.).



**Figura 19. Nivelul tiroxinei (nmol/l) și triiodtironinei (nmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea Tincturii de Propolis pe fondalul diabetului experimental.**

Tiroxina este principalul hormon secretat de glanda tiroidă, provenind din tiroglobulină și care se obține, de asemenea, prin sinteză. Secreția de tiroxină este crescută în tireotoxicoze și diminuată în mixedem. Ea deține un rol important în sistemul hipotalamo-hipofizar de reglare a tiroidei și are influență asupra metabolismului general.

Rezultatele studiului afirmă că chiar în primele stadii de dezvoltare ale maladiei se observă unele modificări în direcția activării funcției tiroidei.



**Figura 20. Nivelul tiroxinei (nmol/l) și triiodtironinei (nmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului din *Hippophae rhamnoides* pe fondalul diabetului experimental.**

Se presupune că activarea tiroidei ca răspuns la stresul metabolic endogen poate duce la apariția în sistemul hipotalamo-hipofizaro-tiroidă a refracției datorită căreia are loc mărirea pragului de sensibilitate a stresorului. Aceasta și determină reacția de răspuns slabă la același excitant, care în normă provoacă un răspuns precis. Nu trebuie de exclus nici faptul că în rezultatul unei activități insulinice insuficiente se pot secreta și alți factori tireotropi ce stimulează secreția de  $T_4$ .

Bazându-ne pe rezultatele cercetărilor, se poate de menționat, că biopreparatele au o acțiune esențială asupra stării funcționale a tiroidei care se exprimă printr-o tendință de normalizare a statutului hormonal tiroidian. Anume iodul este acel component esențial al hormonilor tiroidieni, iar insuficiența lui este urmată de insuficiență tiroidiană. Fiind implicat în producerea hormonilor tiroidieni, el participă în toate acțiunile acestora: rol cheie îl are în metabolismul celular, în procesul de creștere și diferențiere a tuturor organelor și, în particular, a creierului. Diabetul alloxanic prin acțiunea sa inhibă specific captarea iodului, ceea ce conduce la modificarea concentrației hormonilor tiroidieni.

Administrarea biopreparatelor cercetate pe fondalul diabetului experimental induce o ameliorare a concentrațiilor acestor hormoni. Glandele endocrine participă activ în reglarea metabolismului glucidic, iar schimbările patologice apărute în ele duc la evoluția diferitelor forme de diabet zaharat. Dereglarea metabolismului pe fundalul diabetului experimental induce activarea unui

șir de mecanisme compensatorii din partea corticosuprarenalelor. Corticosuprarenalele au un rol major atât în reglarea metabolismului glucidic și lipidic, cât și în aplicarea mecanismelor compensatorii, ca răspuns la acțiunile stresorice endogene și exogene. Corticosteronul este produs de glandele suprarenale și aparține unei clase de hormoni numite glucocorticoizi, hormoni care controlează funcționarea tuturor organelor în corpul uman. Totuși, cel mai important rol pe care îl are corticosteronul este de a ajuta organismul să răspundă la stres.

Principalele efecte fiziologice ale glucocorticoizilor sunt cele metabolice, glucocorticoizii fiind esențiali pentru menținerea homeostaziei în condiții de criză. Ei influențează, în primul rând, metabolismul glucidic, având efect hiperglicemiant, cu asigurarea necesarului de glucoză. Asupra metabolismului lipidic are efect de stimulare a lipolizei cu creșterea concentrației acizilor grași liberi plasmatici și creșterea sintezei de corpi cetonici. La nivelul metabolismului proteic determină un catabolism în mușchii scheletici, țesutul conjunctiv și limfoid și stimulează anabolismul hepatic. Deoarece, corticosteronul este atât de important pentru sănătate, cantitatea de hormon produsă de glandele suprarenale este foarte bine controlată. Ca și în cazul altor hormoni, cantitatea de corticosteron produsă este reglată de hipotalamus și glanda pituitară. Mai întâi hipotalamusul transmite „hormoni impuls” către glanda pituitară, care la rândul ei, eliberează o serie de alți hormoni, care reglează creșterea, funcția tiroidiană și cea suprarenală, precum și producția de estrogen și testosteron. Una dintre funcțiile principale ale glandei pituitare este de a secreta ACTH (adrenocorticotropina), un hormon care stimulează glandele suprarenale să producă corticosteron. Odată produs, corticosteronul determină glanda pituitară să micșoreze producția de ACTH, încheind astfel întregul ciclu.

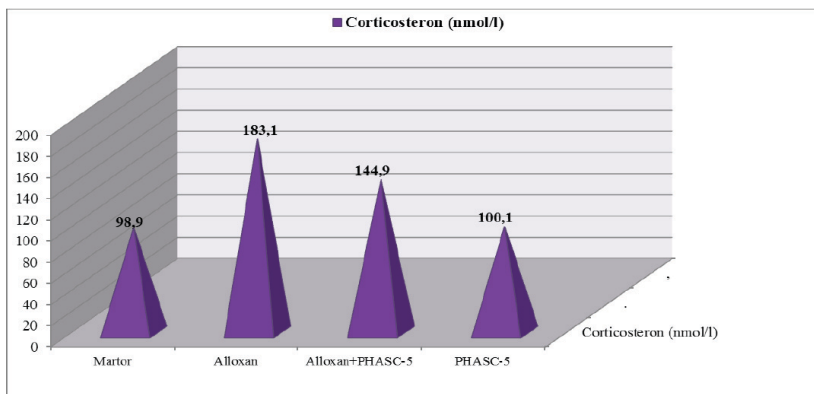
Rezultatele numeroaselor cercetări arată rolul important al hormonilor corticosuprarenalelor în patogeneza diabetului, condiționată de faptul că corticosteroidii exercită un efect antiinsulinic pronunțat. Ei induc la nivelul transcripției sinteza fermeților cheie a gluconeogenezei și glucozo-6-fosfatazei în ficat, frânează glicoliza și transportul glucozei în mușchi, țesutul limfoid și adipos. În afară de aceasta glucocorticosteroidii inhibă acțiunea glucagonului și adrenalinei în glicogenoliză. Toate acestea determină efectul hiperglicemic al corticosteroidilor. De asemenea, starea funcțională a glucocorticoizilor la bolnavii de diabet atrage atenția cercetătorilor datorită posibilei acțiuni a surplusului de corticosteroidi asupra agravării maladiei și apariției complicațiilor. Astfel o sarcină a studiului dat a fost studierea influenței complexelor bionaturale elaborate asupra corticosteroidilor în diabetul experimental.

Rezultatele obținute determină o majorare a conținutului de corticosteron în plasma șobolanilor cu diabet alloxanic până la 161,20 nmol/l comparativ cu lotul martor - 89,90 nmol/l.

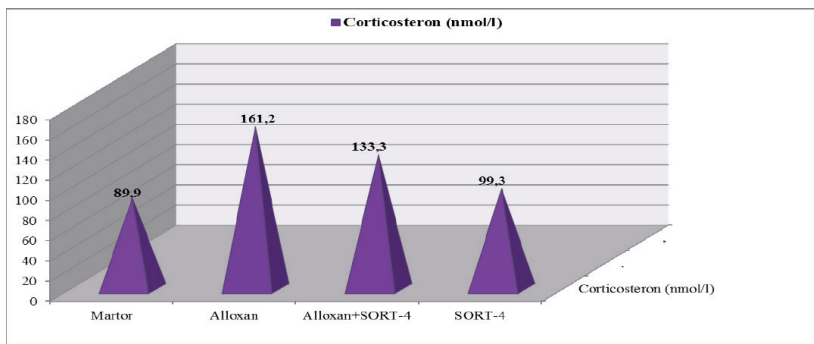
Interes deosebit prezintă loturile unde s-a administrat alloxan și biopreparatele cercetate, aici concentrația acestui hormon atinge valorile de: Alloxan+PHASC-5 – 144,90 nmol/l; Alloxan+SORT-4 - 133,30 nmol/l; Alloxan+Tinctura de Propolis - 134,90 nmol/l; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* - 135,10 nmol/l; fapt ce demonstrează eficacitatea biopreparatelor studiate asupra metabolismului glucidic (Figura 21., 22., 23., 24.).

În diabetul alloxanic s-a raportat o creștere a nivelului corticosteronului în sânge și a activității secretoare a adrenalelor izolate de la aceste animale, acești indici fiind într-o dependență directă de nivelul glicemiei. Aceasta confirmă, într-o oarecare măsură, factorul diabetogen al glucocorticoizilor, dar care poate avea și un caracter adaptogen în primele etape de apariție a diabetului.

Rezultatele obținute pledează în același sens, inducerea diabetului experimental, care este urmată de instalarea unei hipoinsulinemii și hiperglicemii persistente, având drept consecință o creștere substanțială a nivelului de corticosteron plasmatic.



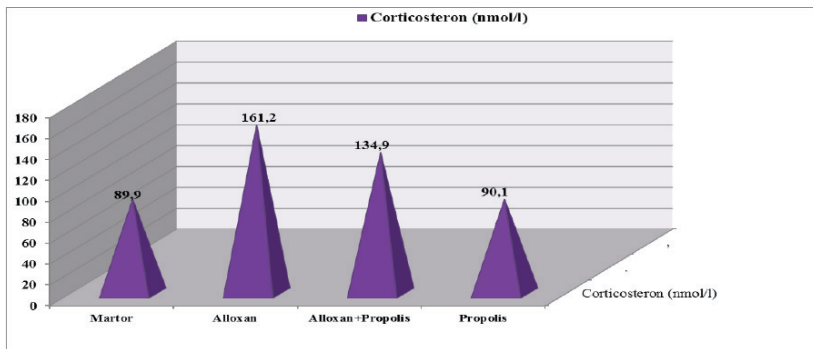
**Figura 21. Nivelul corticosteronului (nmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului PHASC-5 pe fondalul diabetului experimental.**



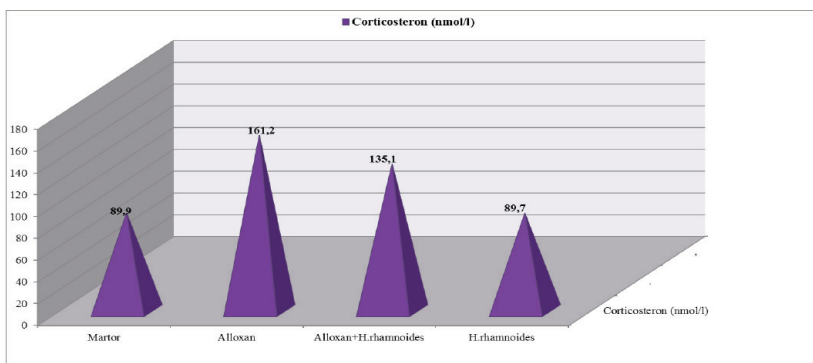
**Figura 22. Nivelul corticosteronului (nmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului SORT-4 pe fondalul diabetului experimental.**



La administrarea biopreparatelor cercetate pe fondalul diabetului alloxanic are loc o reducere a nivelului de corticosteron în raport cu lotul cu diabet experimental, ceea ce ne permite să subliniem încă o dată rolul pozitiv al acestor biopreparate în normalizarea hiperglicemiilor. Unii savanți precum Bezverhaia T., Comisarenco I., de asemenea, discută despre valorile crescute ale bolnavilor cu diabet zaharat.



**Figura 23. Nivelul corticosteronului (nmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea Tincturii de Propolis pe fondalul diabetului experimental.**



**Figura 24. Nivelul corticosteronului (nmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului din *Hippophae rhamnoides* pe fondalul diabetului experimental.**

Din rezultatele obținute și menționate mai sus putem concluziona că aceste biopreparate posedă o acțiune inhibitoare asupra glucocorticoizilor în dezvoltarea diabetului experimental, ca rezultat are loc normalizarea glicemiei și menținerea homeostazei metabolismului glucidic. Totuși, constatăm o legătură strânsă a substanței corticale cu particularitățile evoluției diabetului zaharat în care se reflectă un nivel diferit al dezvoltării adaptației la dereglările stresorice dese ale metabolismului. În rezultatul dereglării metabolismului se mărește acțiunea corticosteroidelor în organism. Este dovedit, că evoluția diabetului zaharat este în legătură cu schimbările funcției stratului cortical al suprarenalelor.

Glandele endocrine participă activ în reglarea metabolismului glucidic, iar schimbările patologice apărute în ele duc la evoluția diferitelor forme de diabet zaharat. Gonadele sunt glande mixte cu structură și funcții diferite la masculi și femele, au rol important în organismul uman, exercitând o acțiune biologică multilaterală, fiind indispensabile dezvoltării organelor genitale, gametogenezei și reproducerii.

Gonadele au rol important în organismul uman, exercitând o acțiune biologică multilaterală. Ele influențează diferențierea sexuală, metabolismul, determină comportamentul sexual și caracterele sexuale secundare. Între pancreas și gonade există o legătură funcțională destul de strânsă. Cunoaștem foarte bine faptul existenței sterilității la bărbați și femei bolnavi de diabet zaharat. În afară de aceasta, a fost stabilit că la indivizii cu dereglări ale ciclului menstrual și sterilitate se observă mai frecvent dereglarea metabolismului glucidic.

Gonadele masculine (testiculele), prin intermediul celulelor Leydig, secretă testosteron. Celulele Sertoli din tubii țesutului seminal formează celulele sexuale primare – spermatogonii. Funcția testiculelor este dirijată de hipofiză, prin intermediul hormonilor gonadotropi: foliculostimulant (FSH) – stimulează epiteliul spermatogen, și luteinizant (LH) – secreția testosteronului.

În testicule sunt produse zilnic între 2-10 mg de hormoni sexuali masculini. Principalul produs de secreție este testosteronul, care este dedicat dezvoltării caracterelor sexuale secundare și stimulării producției de spermă. În același timp, acesta are un efect semnificativ și asupra creșterii prostatei și a veziculelor seminale și menține funcțiile genitale la un nivel normal.

La pubertate, secreția de testosteron stimulează dezvoltarea organelor genitale și a caracterelor sexuale secundare, iar după 50 de ani are loc scăderea concentrației lui și creșterea nivelului de FSH și LH. La nivelul hipotalamusului și structurilor limbice, testosteronul influențează comportamentul, realizând comportament sexual și nivelele de agresivitate.

Totodată, participă alături de FSH la controlul spermatogenezei, iar împreună cu androgenii sunt responsabili de potență, asigură libidoul, stimulează creșterea și dezvoltarea organismului.

Regenerarea nivelului receptorilor estradiolului și testosteronului din fondul hormonal, în timpul introducerii insulinei masculilor cu diabet (provocat cu alloxan), permite să tragem concluzia că la masculi insulina participă la reglarea funcției gonadotrope a hipofizei.

Dereglările proceselor ciclice în timpul formelor grave de diabet pot fi precedate de dereglările sistemului hipotalamo-hipofiză-gonade, ce include atât structurile sistemului nervos central, cât și nivelul ovarelor.

Numeroase studii au observat apariția simultană a diabetului de tip 2 și a hipogonadismului asociat cu scăderea secreției de testosteron total și liber. În același timp, mulți cercetători au descoperit o asociere între nivelul de testoste-

ron total în plasmă și dezvoltarea diabetului de tip 2. Studiile indică faptul că, în prezența diabetului zaharat, concomitent testosteronul a fost de 10-15% mai mic decât la persoanele sănătoase din același grup de vârstă.

Studiile experimentale denotă importanța stării funcționale a gonadelor în metabolismul glucidic, deoarece la animalele castrate se observă hiperglicemia, glucozuria, scade toleranța la glucoză și sensibilitatea la insulină. În același timp, la extirparea pancreasului în ovarele animalelor experimentale se observă schimbări distrofice și degenerative. În diabetul zaharat se observă destul de des dereglări ale gonadelor atât la bărbați, cât și la femei. Frecvența tulburărilor funcțiilor sexuale la bărbații cu diabet zaharat variază între 24,7 și 74%.

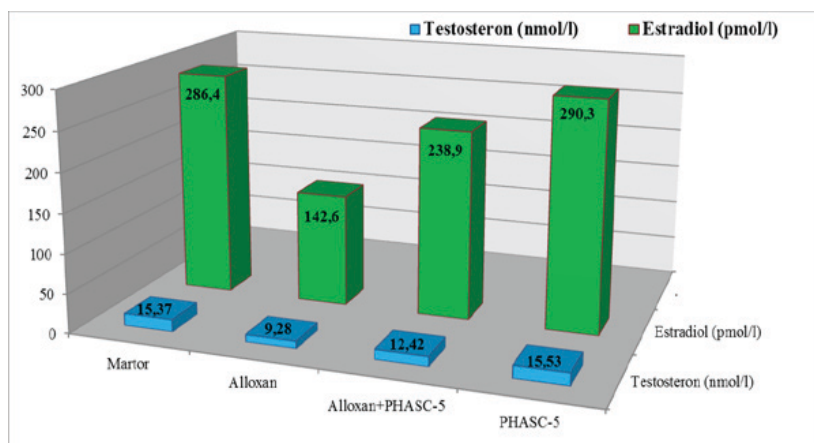
La bolnavii cu diabet zaharat care nu respectă tratamentul adecvat se înregistrează tulburări ale spermatogenezei, care se exprimă prin diminuarea procentajului de spermatozoizi activi. Existența la bolnavii cu diabet zaharat a microangiopatiei și polineuropatiei favorizează o acțiune adecvată asupra dezvoltării dereglărilor funcției sexuale. S-a constatat o corelație directă între durata diabetului zaharat, gradul lui și vârsta bolnavilor, iar pe de altă parte, scăderea sau lipsa potenței și libidoului.

Studiile din literatura de specialitate demonstrează, că nivelul LH și FSH în sânge rămâne neschimbat pe fondul concentrației micșorate de receptori androgeni în hipofiza masculilor ce li se introduce alloxan, ceea ce denotă despre dereglările mecanismului legăturii inverse negative între gonade și hipofiză.

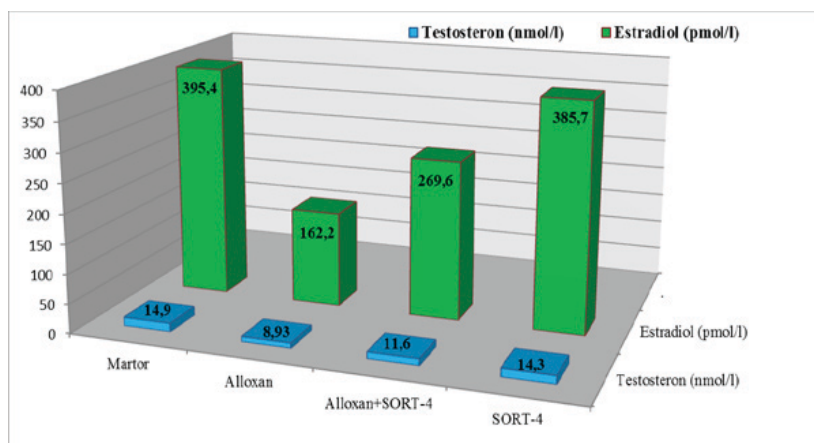
Androgenii exercită o funcție metabolică importantă, stimulând intens anabolismul protidic și inhibând concomitent catabolismul. În perioada de pubertate această acțiune este deosebit de importantă, pentru că stimulează creșterea musculară și scheletică, intervenind în procesul dezvoltării organismului, dar la diabetici se observă o stopare a acestor procese. De asemenea, la bolnavii cu diabet zaharat în perioada pubertară la decompensarea bolii, se observă o majorare a hormonului somatotrop (STH) și a nivelului de hormon adenocorticotrop (ACTH).

Analizând rezultatele studiului se observă că în diabetul alloxanic are loc o reducere a nivelului de testosteron până la -9,28 nmol/l, în comparație cu lotul Martor-15,37 nmol/l. Însă la administrarea biopreparatelor cercetate pe fondalul diabetului experimental nivelul testosteronului tinde de a se normaliza: Alloxan+PHASC-5 - 12,42 nmol/l; Alloxan+SORT-4 -11,60 nmol/l; Alloxan+Tinctura de Propolis - 10,98 nmol/l; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* - 12,50 nmol/l (Figura 25., 26., 27., 28.).

Deci, la lotul cu diabet alloxanic s-a determinat un nivel scăzut de testosteron, iar administrarea de biopreparate naturale normalizează nivelul de testosteron. Concluzionăm că extrasele cercetate, datorită principiilor bioactive ce le conțin, au efect stimulator asupra gonadelor și pot fi folosite cu succes în menținerea bunei funcționării a sistemului reproducător masculin.



**Figura 25. Nivelul de testosteron (nmol/l) și estradiol (pmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului PHASC-5 pe fondalul diabetului experimental.**



**Figura 26. Nivelul de testosteron (nmol/l) și estradiol (pmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului SORT-4 pe fondalul diabetului experimental.**

În caz contrar dereglările de testosteron pot afecta libidoul și plăcerea sexuală, de asemenea, mai apare scăderea energiei, forței și vitalității, apar dureri la nivelul oaselor și articulațiilor, scăderea inițiativei și a agresivității psihice.

Bazându-ne pe rezultatele obținute se poate de menționat, că biopreparatele au o acțiune esențială asupra stării funcționale a gonadelor masculine, care se exprimă printr-o tendință de normalizare a concentrației de testosteron, glicemiei și astfel mențin homeostazia metabolismului glucidic.

Un alt grup de hormoni ce afectează și sunt afectați în diabet sunt estrogenii. Ei sunt produși de ovare și sunt secretați cu puțin timp înainte de ovulație. Rolul principal al estrogenului este de a pregăti corpul feminin pentru împerechere și,

eventual, pentru îngrijirea maternă. Ca atare, estrogenii modulează majoritatea neurochimicelor și căile care mediază excitarea pentru a se asigura că are loc reproducerea. Exemple se văd în neurotransmisia colinergică, în care estrogenii nu numai că măresc rata de sinteză a acetilcolinei, ci și măresc numărul de receptori colinergici pe neuronii țintă. În mod similar, estrogenii cresc expresia genelor implicate în noradrenalină, producerea și sporirea răspunsurilor dopaminei și histaminei. În schimb, nivelurile enzimei care produce prostaglandina D2 somnogenă, endogenă este scăzută după tratamentul cu estrogeni. În plus, față de rolurile bine stabilite ale estrogenilor asupra comportamentelor sexuale, există multe efecte non-reproductive ale estrogenilor asupra comportamentului, inclusiv anxietatea, aportul alimentar, învățarea, memoria, tulburările de dispoziție și somnul.

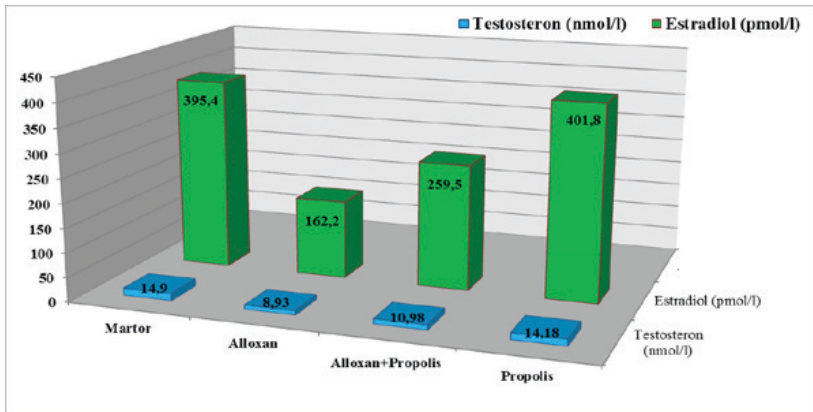
Estrogenul este un important hormon sexual steroid care are un rol important în reglarea mai multor funcții biologice, inclusiv reglarea densității osoase, a funcției creierului, a mobilizării colesterolului, a echilibrului electrolitic, a fiziologiei pielii, a sistemului cardiovascular, a sistemului nervos central și a producerii feminine. Estrogenul prezintă diverse funcții prin legarea la receptorii săi specifici, receptorul de estrogen  $\alpha$ , receptorul de estrogen  $\beta$  și receptorul de estrogen cuplat la proteina  $G_1$ .

De asemenea, reglează funcția de reproducere și caracteristicile sexuale secundare la femeie, inclusiv dezvoltarea sânilor. Acestea sunt secretate, în principal, din ovar într-o manieră ciclică pentru a pregăti un mediu uterin favorabil pentru fertilizare, implantarea unui ovul fertilizat și menținerea embrionului timpuriu. Cu toate acestea, ele pot fi produse și de cortexul suprarenal, placenta și celulele adipoase.

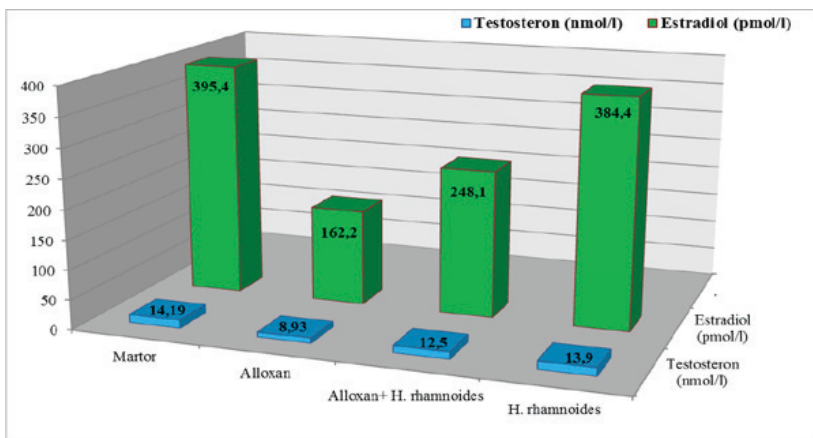
După menopauză, producția de estrogen din ovar încetează, iar nivelurile mai scăzute de estrogen sunt realizate în principal din țesutul suprarenal și adipos. Efectele secundare ale scăderii nivelului de estrogen după menopauză servesc ca un memento al multor altor funcții ale estrogenilor din corpul feminin, în special, în homeostazia calciului, ducând la demineralizarea osului și fracturilor. Prin urmare, substanțele chimice de mediu capabile să interfereze cu acțiunile estrogenilor fiziologici au potențialul de a avea efecte pe scară largă asupra corpului feminin.

Deși sunt denumiți hormoni sexuali feminini, estrogenii sunt sintetizați din precursori de androgen și secretați în niveluri scăzute din testicule. Prin urmare, nivelurile scăzute de estrogeni joacă roluri fiziologice importante nu numai la femele, ci și la mascul. Expunerea bărbatului la niveluri ridicate de estrogeni sau substanțe chimice de mediu cu proprietăți estrogenice poate avea, de asemenea, implicații majore pentru sănătatea bărbaților. Referitor la starea funcțională a glandelor sexuale la femeile cu diabet zaharat, majoritatea cercetătorilor au determinat dereglarea ciclului menstrual sub formă de hipomenoree și amenoree. În unele cazuri, este dereglată funcția ovarelor, ceea ce duce la sterilitate.

Cercetând conținutul estradiolului în diabetul alloxanic observăm o reducere până la - 162,20 pmol/l, în comparație cu lotul martor - 395,40 pmol/l. La administrarea biopreparatelor cercetate pe fondalul diabetului experimental are loc o normalizare relativă a acestui hormon: Alloxan+PHASC-5 – 238,90 pmol/l; Alloxan+SORT-4 -269,60 pmol/l; Alloxan+Tinctura de Propolis - 259,50 pmol/l; Alloxan+ *Hippophae rhamnoides* - 248,10 pmol/l, efect obținut pe baza proprietăților terapeutice a plantelor medicinale cercetate (Figura 25., 26., 27., 28.).



**Figura 27. Nivelul de testosteron (nmol/l) și estradiol (pmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea Tinctură de Propolis pe fondalul diabetului experimental.**



**Figura 28. Nivelul de testosteron (nmol/l) și estradiol (pmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului din *Hippophae rhamnoides* pe fondalul diabetului experimental.**

Din cele menționate mai sus putem concluziona că diabetul zaharat experimental produce modificări esențiale în echilibrul hormonal. Administrarea biopreparatelor cercetate influențează pozitiv starea funcțională a pancreasului en-

docrin și a gonadelor, ceea ce este o dovadă a efectului biostimulator și adaptativ al principiilor bioactive din complexe cercetate. Administrarea lor influențează starea funcțională a gonadelor în diabetul experimental, datorită efectului hormonotrop ce se evidențiază prin echilibrarea concentrațiilor de estradiol și testosteron. Biopreparatele cercetate posedă un spectru larg de acțiune, ce nu au efecte adverse, ci din contra influențează pozitiv practic toate procesele metabolice în organism, stimulează funcția gonadelor, efect ce continuă activ să funcționeze chiar și după încetarea întrebuințării preparatelor vegetale. De asemenea, acestea pot acționa asupra funcției tuturor glandelor endocrine, activând sau inhibând acțiunea lor. Rezultatele au arătat, că aceste biopreparate reglează concentrația de zahăr în sânge, previne diabetul și normalizează dereglările hormonale.

## CONCLUZII

1. Una din grupele de risc în contextul infecției SARS COV-2 este diabetul zaharat, patologie ce se caracterizează prin dereglarea tuturor tipurilor de metabolism. Administrarea extraselor din plante medicinale și a propolisului contribuie la normalizarea lor, ce se exprimă prin reducerea până la dispariție a simptomelor primare și respectiv reduce riscul de apariție a complicațiilor cauzate de infecțiile acute. Rezultatele clinico-funcționale au evidențiat efectul hipoglicemiant al biopreparatelor.
2. Administrarea biopreparatelor în diabetul experimental exercită o influență pozitivă asupra indicilor hematologici, caracterizată prin menținerea în limitele normei a eritrocitelor, hemoglobinei și VSH-lui.
3. Substanțele biologice active din compoziția biopreparatelor normalizează formula leucocitară pe fondalul diabetului experimental, demonstrând efect imunostimulator, astfel asigurând corecția reacțiilor adaptative nespecifice și protejând organismul de influența factorilor nefavorabili în cazul infecțiilor acute.
4. Evoluția dereglărilor în diabetul alloxanic, sunt în legătură directă cu nivelul corticosteronului care crește în această patologie. La administrarea biopreparatelor pe fondalul diabetului alloxanic se determină o reducere a concentrației de corticosteron, aceasta demonstrează rolul bioefector al acestora.
5. Diabetul alloxanic decompensat are un rol important în evoluția dereglărilor stării funcționale a glandei tiroide și gonadelor, ce se exprimă prin modificări a nivelului de triiodtironină (T3) și tiroxină (T4), estradiol și testosteron. Administrarea extraselor din plante medicinale și a propolisului pe fondalul diabetului alloxanic mențin în limitele normei concentrația acestora astfel, excluzând apariția complicațiilor acute și cronice în această patologie.
6. Complexele elaborate conțin substanțe cu un grad înalt de bioaccesibilitate și asimilare, dau un efect colagog, sedativ și tonifiant, îmbogățesc organismul cu vitamine, microelemente, influențează benefic imunitatea prin mărirea capacității de rezistență a organismului, fiind foarte important atât în diabetul zaharat, cât și în unele infecții virale.
7. Rezultatele investigațiilor au demonstrat că biopreparatele elaborate nu manifestă efecte adverse. Acestea având o acțiune poliglandulară și imunomodulatoare, pot fi administrate în dereglările metabolismului glucidic pe fondalul infecțiilor acute și cronice.



**LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE ÎN CADRUL PREZENTEI  
EXPRESII DE INTERES CARE SE ATRIBUIE LA TEMA DE  
REFERINȚĂ**

***”Elaborarea soluțiilor inovative pentru protecția populației și a personalului expus profesional împotriva infectării cu SARS-CoV-2 și întru optimizarea măsurilor de control și răspuns”***

**ARTICOLE DIN REVISTE NAȚIONALE: CATEGORIA B**

1. CRIVOI A., BACALOV Iu., CHIRIȚA E., ILIEȘ A., DRUȚA A., PARA Iu., POZDNEACOVA I., COJOCARI L. Stresul și rolul lui în activitatea fizică și creativă la adolescenți. USM, Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii, Nr.1(131), Chișinău, 2020. p. 111-120. ISSN-1814-3237.
2. COBZARI L., SUVEICĂ L., VOSTRICOV D., CRIVOI A., BACALOV Iu., CHIRIȚA E., DRUȚA A., ILIEȘ A., PARA Iu., POZDNEACOVA I., COJOCARI L. Social and economic effect of waste management policy in the Republic of Moldova. USM, Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii, Nr.1(131), Chișinău, 2020. p.85-93. ISSN-1814-3237.
3. POZDNEACOVA I., CRIVOI A., GADIAC I. Utilizarea resveratrolului în calitate de supliment natural în rația alimentară zilnică a șobolanilor albi de laborator cu diabet experimental. USM, Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii, Nr.1(131), Chișinău, 2020. p.121-124. ISSN-1814-3237.
4. POZDNEACOVA I. Activitatea biologică a resveratrolului asupra disfuncțiilor trombocitare în evoluția diabetului alloxanic. USM, Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii, Nr.1(131), Chișinău, 2020. p.125-129. ISSN-1814-3237.
5. BACALOV Iu., CRIVOI A., DRUȚA A., CHIRIȚA E., PARA Iu., ILIEȘ A. Imunitatea și imunomodularea cu ajutorul principiilor biologice active. USM, Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii, Nr.6(136), Chișinău, 2020. p. 3-7. ISSN-1814-3237.
6. BACALOV Iu., DRUȚA A., TROFIM A. Efectul imunomodulator al extractului apos din Calothrix marchica pe fondalul diabetului experimental. USM, Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii, Nr.6(136), Chișinău, 2020. p. 8-16. ISSN-1814-3237.

7. SUVEICĂ L., ROȘCA V., CRIVOI A., BACALOV Iu., CHIRIȚA E., COJOCARI L., BÎRSAN A., DRUȚA A., ILIEȘ A., PARA Iu., POZDNEACOVA I. Obezitatea ca factor de risc major în cazurile de COVID-19. USM, Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii, Nr.6(136), Chișinău, 2020. p.17-22. ISSN-1814-3237.
8. BACALOV Iu., DRUȚA A., CRIVOI A., CHIRIȚA E., SUVEICĂ L., PARA I., ILIEȘ A. Variația formulei leucocitare în diabetul experimental pe fondalul administrării biopreparatului PHASC-5 în contextul infecției SARS-CoV-2. USM, Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii, Nr.1(141), Chișinău, 2021. p.3-10. ISSN-1814-3237.
9. BÎRSAN A., CRIVOI A., BACALOV Iu., FRUNZĂ M., STRATULAT S., SALI V., BÎRSAN D. Activitatea antivirală a unor plante ierboase din flora spontană a Republicii Moldova, utilizate în prevenirea și tratamentul bolilor respiratorii, în contextul COVID-19. USM, Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii, Nr.1(141), Chișinău, 2021. p. 11-29. ISSN-1814-3237.

#### ***ARTICOLE DIN ALTE REVISTE NAȚIONALE***

1. CRIVOI A., BACALOV Iu., CHIRIȚA E., PARA Iu., COJOCARI L., SUVEICĂ L., POZDNEACOVA I., DRUȚA A., ILIEȘ A., Ahmed KHADER ABU-ZAITUN., PANĂ S. Investigarea potențialului bionatural al tincturii de propolis în dereglările metabolismului glucidic. Muzeul Național de Etnografie și Istorie Naturală a Moldovei. Buletin științific. Revistă de Etnografie, Științele Naturii și Muzeologie, Nr.30 (43). 2020. p. 60-70. ISSN-1857-0054.
2. CRIVOI A., BACALOV Iu., CHIRIȚA E., PARA Iu., COJOCARI L., SUVEICĂ L., POZDNEACOVA I., DRUȚA A., ILIEȘ A., Ahmed Saber Khader ABU-ZAITUN, PANĂ S. Efectele tireotrop și insulintrop ale substanțelor biologice active din plantele autohtone asupra organismelor vii. Muzeul Național de Etnografie și Istorie Naturală a Moldovei. Buletin științific. Revistă de Etnografie, Științele Naturii și Muzeologie, Nr.32 (45). 2020. p. 64-72, ISSN-1857-0054.
3. BACALOV Iu., DRUȚA A., CRIVOI A., CHIRIȚA E., PARA Iu., ILIEȘ A., POZDNEACOVA I., Ahmed Saber Khader ABU-ZAITUN, PANĂ S. Imunitatea organismului – o verigă importantă în echilibrul homeostatic și rolul unor preparate bionaturale. Muzeul Național de Etnografie și Istorie Naturală a Moldovei. Buletin științific. Revistă de Etnografie, Științele Naturii și Muzeologie, Nr.32 (45). 2020. p. 124-130, ISSN-1857-0054.

**RAPOARTE PUBLICATE /TEZE ALE COMUNICĂRILOR LA CON-  
GRESE, CONFERINȚE, SIMPOZIOANE, ÎN CULEGERI NAȚIONALE  
INTERNAȚIONALE**

1. BULIMAGA V., ZOSIM L., BACALOV Iu., CRIVOI A., PARA Iu. Regulatory action of natural bioadditive containing selenium on thyroid function. BIOLOGICAL MARKERS IN FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE-COLECTION OF ABSTRACTS, Vol. 3, Nr.1, CEHIA, 2019. p. 68-70. ISSN-2570-5911(print), ISSN-2570-5903(online), DOI:10.29256. (publicat în 2020).
2. CRIVOI A., BACALOV Iu., CHIRIȚA E., DRUȚA A., ILIEȘ A., PARA Iu., COJOCARI L., SUVEICĂ L., POZDNEACOVA I. Evaluarea efectului hematomodulator al tincturii de propolis pe fundalul diabetului experimental. USM, Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”. Rezumatele comunicărilor. Științe ale naturii și exacte, 11-12 noiembrie 2020, Chișinău, 2020. p. 9-12. ISBN-978-9975-152-48-8.
3. SUVEICĂ L., ROȘCA V., CRIVOIA., BACALOV Iu., CHIRIȚA E., COJOCARI L., DRUȚA A., ILIEȘ A., PARA Iu., POZDNEACOVA I. Obezitatea infantilă. USM, Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”. Rezumatele comunicărilor. Științe ale naturii și exacte, 11-12 noiembrie 2020, Chișinău, 2020. p. 13-16. ISBN-978-9975-152-48-8.
4. POZDNEACOVA I. Prevenirea hipercoagulabilității sîngelui în diabetul experimental ca urmare a administrării resveratrolului din *Vitis vinifera* și *Polygonum cuspidatum*. USM - conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”. Rezumatele comunicărilor. Științe ale naturii și exacte, 11-12 noiembrie 2020, Chișinău, 2020. p. 46-49, ISSN-978-9975-152-48-8.
5. КРИВОЙ А.П., БАКАЛОВ Ю.В., КИРИЦА Е.А., ДРУЦА А.П. Влияние меланоцитостимулирующего гормона (МСГ) на липидный обмен. XVI Международный междисциплинарный конгресс НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ. XV INTERNATIONAL INTERDISCIPLINARY CONGRESS NEUROSCIENCE FOR MEDICINE AND PSYCHOLOGY. Судак, Крым, Россия, 6-16 октября 2020. с. 84-85. ISBN 978-5-317-06140-1.
6. БАКАЛОВ Ю. В., КРИВОЙ А. П., КИРИЦА Е. А., ДРУЦА А. П. Биоэлектрическая активность гипоталамуса животных получивших МСГ на фоне алиментарной холестеринемии. XVII Международный Междисциплинарный Конгресс НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИ-

ЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ. Судак, Крым, Россия, 2021 г., с. 72-73.  
ISBN 978-5-317-06615-4.

### **CERERE BREVET DE INVENȚIE**

1. *BACALOV IU., CRIVOI A., CHIRIȚA E., DRUȚA A.* Remediu fitoterapeutic, utilizat ca adjuvant în tratamentul hiperglicemiilor și a infecțiilor acute în diabetul zaharat experimental. Din 16.06.2021.
2. *BACALOV IU., CRIVOI A., CHIRIȚA E., DRUȚA A.* Remediu fitoterapeutic, utilizat ca adjuvant în tratament al disfuncțiilor tiroidiene și stimulator al sistemului imunitar în diabetul zaharat experimental. Din 24.06.2021.
3. *CHIRIȚA E., CRIVOI A., BACALOV IU., DRUȚA A.* Remediu apifitoterapeutic, utilizat ca adjuvant în profilaxia și prevenirea complicațiilor în diabetul zaharat experimental. Din 01.07.2021.

### **BREVET DE INVENȚIE**

1. **Brevet de invenție - Nr 9716.** TROFIM A., BULIMAGA V., BACALOV IU. - Biopreparat natural pentru tratarea anemiei în cazul diabetului zaharat.

### **DISTINCȚII/MEDALII LA EXPOZIȚII**

1. **Medalia de argint** - Salonul de carte EUROINVENT 2020 (21-23 mai), Iași-România: CRIVOI A., LEȘANU M., BACALOV Iu., KAHOVSKAIA I., BULIMAGA V., CIOCÂRLAN V. Substanțele biologice active ca bază a valorificării biotehnologiilor moderne în modularea și adaptarea proceselor metabolice ale organismelor vii. Chișinău. CEP USM, 2019. 200 p. ISBN 978-9975-149-66-2.
2. **Medalia de aur** - Salonul Internațional de Invenții și Inovații „Traian Vuia”, 2020, 13-15 octombrie, Timișoara – România. (TROFIM A., BULIMAGA V., BACALOV Iu. - Biopreparat natural pentru tratarea anemiei în cazul diabetului zaharat).
3. **Medalia de argint** - Expoziția Europeană de Inovare și Creativitate EUROINVENT – 2021 (21-22 mai 2021). Iași – România. (TROFIM A., BULIMAGA V., BACALOV IU. - Biopreparat natural pentru tratarea anemiei în cazul diabetului zaharat).
4. **Diploma of Achievement. Medal Inventica 2020.** Salonul de invenție INVENTICA 2020 (29-31 iulie 2020), Iași-România. (ZOSIM, L., BULIMAGA, V., CRIVOI, A., BACALOV, IU. - Se-Bioactive from Spirulina).

5. ***Diploma of Achievement. Medal Inventica 2020.*** - Salonul de inventică INVENTICA 2020 (29-31 iulie 2020), Iași-România. (TROFIM A., BULIMAGA V., BACALOV Iu. - Natural biopreparation for the treatment of anemia in diabet).
6. ***Diplomă de gradul I*** în cadrul Concursului Internațional a lucrărilor științifice, ediția 39-a "ОНР ПТСАЙНС", 31 mai-1 iunie 2021, Moskova-Russia. (БАКАЛОВ Ю. В., КРИВОЙ А. П., КИРИЦА Е. А., ДРУЦА А. П - Биоэлектрическая активность гипоталамуса животных получивших МСГ на фоне алиментарной холестеринемии).
7. ***Diplomă de gradul II*** în cadrul Concursului Internațional a lucrărilor științifice, ediția 40-a "ОНР ПТСАЙНС", 16 iunie 2021, Moskova-Russia. (БАКАЛОВ Ю. В., КРИВОЙ А. П., КИРИЦА Е. А., ДРУЦА А. П - Влияние меланоцитостимулирующего гормона (МСГ) на липидный обмен).

## BIBLIOGRAFIE:

1. (OMS) 2020. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Interim guidance 27 February, 2020.
2. ABBAS A.M. The mutual effects of COVID-19 and obesity. *Obesity medicine*, Vol.19, 2020, p. 1-2.
3. ACALOVSKI, I. Tratatamentul unor forme particulare de insuficiență respiratorie acută, în Acalovschi I - Manual de terapie intensivă. Litografia U.M.F."Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 1997, p. 88-96.
4. ALHAZZANI W., ALSHAHRANI M., JAESCHKE R. et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*, 2013;13:R43.
5. AMAN S. Ghid terapeutic naturist. București, Editura Polirom, 2007, p. 250-255.
6. AMATO MB., MEADE MO., SLUTSKY AS. et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2015; 372:747-55.
7. ANESTIADI Z. Endocrinologia clinică: curs de prelegeri. Chișinău, USMF „N. Testemițanu“, 2004, p. 155-200.
8. ANNANE D., ANTONA M., LEHMANN B. et al. Designing and conducting a randomized trial for pandemic critical illness: the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Intensive Care Med*, 2012; 38:29/39.362.42.
9. BALICA I. Afectul pulmonar în sepsisul chirurgical. Chișinău, Editura Arta Medica, 2007, p. 46-82.
10. BEIN T., WEBER-CARSTENS S., GOLDMANN A. et al. Lower tidal volume strategy (approximate to 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus ‘conventional’ protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. *Intensive Care Med*, 2013; 39:847-56.
11. BEITLER JR., SHAEFI S., MONTESI SB. et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2014; 40:332-41.
12. CAO B., GAO H., ZHOU B. et al. Adjuvant corticosteroid treatment in adults with influenza A (H7N9) viral pneumonia. *Crit Care Med*, 2016; 44:e318-28.46.372.
13. CARP-CĂRARE M., TIMOFTE D. Imunologie și imunopatologie. Iași, Casa de Editură Venus, 2002. 290 p.
14. CHIRA V., HAȚIEGANU I. Insulina și diabetul zaharat. Cluj-Napoca, Editura Medicală Universitară, 2000, p. 9-25.
15. CLAESSESON J., FREUNDLICH M., GUNNARSSON I. et al. Scandinavian clinical practice guideline on mechanical ventilation in adults with

- the acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015; 59:286-97.
16. Clinical management of adult patients with complications of H1N1 influenza: Draft guidelines to prepare district hospitals and health centres to manage patients with severe respiratory distress and septic shock in limited-resource settings without mechanical ventilation. Draft-WHO IMAI, GAR and GIP 3 November 2009, with the WHO Critical Care Working Group for Limited-Resource Settings.
  17. COJOCARU V. Dereglări hemostazice în stări patologice critice. Chișinău, 2006, p. 49-57, 95-104, 125-129.
  18. COJOCARU V. The admistration of washed erythrocytes-an element of reanimation in ARDS syndrome by patients with multiple disorders. VIII european congress of international society of blood transfusion. Istanbul, 2003, p. 79.
  19. COJOCARU V., GUȚU-BAHOV C., CUȘNIR O., COJOCARU D. Standart de organizare, funcționare și practică în cadrul secțiilor de Terapie Intensivă (SRT). Chișinău, 2017, p. 34-38.
  20. COJOCARU V., HOLBAN T., CUȘNIR O., COJOCARU D., URSUL S., COJOCARU S., COȘPORMAC V. Managementul complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19). *Ghid practic*. Chișinău, 2020, p. 6-8.
  21. COJOCARU V., HOTINEANU V., PÎRGARI B. Leziunile pulmonare acute în stări inflamatorii severe. Culegeri de lucrări ale primului congres internațional al Societății Anesteziologie/Reanimatologie din Republica Moldova, Chișinău, 2007, p. 41-47.
  22. Coronavirus Disease. 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know, February, 2020, p.16.
  23. CRĂCIUN F., ALEXAN M., ALEXAN C. Ghidul plantelor medicinale uzuale. București: Editura Științifică, 1992, p. 116.
  24. CUTHBERTSON D.J., ALAM U., TAHRANI A. COVID-19 and obesity: an opportunity for change. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, Vol.11, 2020, p. 2-4.
  25. DELLINGER RP., LEVY MM., RHODES A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 2013; 41:580–637.
  26. DOBRESCU D. Fitoterapie. Plantele – izvor de sănătate. Chișinău, Editura Universitară, 2015, p. 284-296.
  27. DUMITRESCU C., PERCIUN R. Diabetul zaharat - Ghid practice. București, Editura Saeculum I. O., 2002, p. 186-192.
  28. DUNCEA I. Endocrinologie. Cluj-Napoca, Editura UMF “I. Hațieganu”, 2011, p. 168-194; 252-259.

29. FAN E., DEL SORBO L., GOLIGHER EC. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1253-63.
30. FITZGERALD M., MILLAR J., BLACKWOOD B. et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Crit Care*, 2014; 18:222.
31. GALLAGHER D., HEYMSFIELD S.B., HEO M.S., JEBB S.A., MUR-GATROYD P.R., SAKAMOTO Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72, 2000, p. 694-698.
32. GANGUR D., CHIRIAC E. Asocierea dintre diabetul zaharat și bolile tiroidiene. *Anale Științifice*, ediția a XII-a, vol.3. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, USMF „N. Testemițanu“, 2011, p. 290-295.
33. GAO F., ZHENG K.I., WANG X.B. et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. *Diabetes Care*, 2020, p. 72-74.
34. Ghid de management: Infecția cu COVID-19 în secțiile A.T.I. Versiunea 1 (Capitolele: I- XI), 15 martie 2020, SRATI. p. 12-18.
35. Ghid de supraveghere și diagnostic a ILI/ARI/SARI și MERS-CoV, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, nr.896 din 30.10.2015.
36. GONCIAR V., OBRIJANU D., NISTREANU A. Elemente de fitofarmacologie. Chișinău: CEP „Medicina“, 2012, p. 246.
37. HAGER DN. Recent Advances in the Management of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med*, 2015; 36: 481-96.
38. HAN K., MA H., AN X. et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis*, 2011; 53:326–33.
39. HU W., LIN CW., LIU BW., HU WH., ZHU Y. Extravascular lung water and pulmonary arterial wedge pressure for fluid management in patients with acute respiratory distress syndrome. *Multidiscip Respir Med*, 2014; 9:3, p. 43.
40. JACQUES WALLACH. Afecțiuni endocrine. În *Interpretarea testelor de diagnostic*. România, Editura Științelor Medicale, 2001, p. 6-38.
41. JERCA L., UNGUREANU D. *Biochimia hormonilor*. Iași, Editura Tera noastră, 2001, p. 94-102.
42. KUMAR A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock *Critical Care Med*, 2006 Jun; 34(6):1589-96.



43. LAQUATRA I. Nutrition for weight management. In: *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. Ed. by Mahan L.K., Escott-Stumps S., 11th Ed. Saunders Company, 2004, p. 30.
44. LUTEIJN JM., BROWN MJ., DOLK H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2014; 29:809–23.
45. MAITRA S., BHATTACHARJEE S., KHANNA P., BAIDYA DK. High-frequency ventilation does not provide mortality benefit in comparison with conventional lung-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of the randomized controlled trials (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects 2014*: epub. p. 64.
46. MIHAESCU G. *Imunologie și imunochimie*. Editura Universității din București, București, 2001, p. 79-84; p. 146-176; p. 216-269; p. 390-396; p. 442-450.
47. MIHĂESCU E. *Dicționarul plantelor de leac*. București: Editura „Călin”, 2008, p.158.
48. MILCU ȘT. *Tratat de endocrinologie clinică*. București, Editura Academiei, 1992, p. 593-774.
49. MINCU I., DUMITRESCU C., PIRVULESCU M. Diabetul zaharat și obezitatea. București, Editura Medicală, 1969, p. 31-66.
50. MUNSHI L., TELESNICKI T., WALKEY A., FAN E. Extracorporeal life support for acute respiratory failure. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 2014;11:802-10.
51. NOAH MA., PEEK GJ., FINNEY SJ. et al. Referral to an Extracorporeal Membrane Oxygenation Center and Mortality Among Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1). *JAMA-J Am Med Assoc*, 2011;306:1659-68.
52. Obezitatea și COVID-19: de ce persoanele cu un surplus de kilograme riscă forme grave ale bolii, chiar dacă sunt tinere. *SanoTeca*, 2020. <https://sanoteca.md/pacienti/maladii-infecțioase/obezitatea-și-covid-19-de-ce-persoanele-cu-un-surplus-de-kilograme> [Accesat: 12.11.2020].
53. O'GARA B., FAN E., TALMOR DS. Controversies in the Management of Severe ARDS: Optimal Ventilator Management and Use of Rescue Therapies. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015;36:823-34.
54. ORDINUL MSMPS nr. 118 din 26.02.2020. Cu privire la realizarea măsurilor de reducere a riscurilor de răspândire a cazurilor de COVID-19.
55. ORDINUL MSMPS nr. 213 din 02.03.2020. Cu privire la măsurile de prevenire și control al COVID-19.
56. ORDINUL MSMPS nr. 222 din 04.03.2020. Cu privire la acordarea asistenței medicale persoanelor care întrunesc criteriile definiției de caz COVID-19.

57. ORDINUL MSMPS nr.253 din 02.03.2020. Cu privire la asigurarea realizării măsurilor de prevenire și control a infecției cu Coronavirus de tip nou (COVID-19) în cadrul instituțiilor de asistență medicală primară.
58. Outbreak of a new coronavirus: What anaesthetists should know. *British Journal of Anaesthesia*. 08.02.2020.
59. PAVALIUC P. P., CONDRATIUC Ș. GH. Efectele produselor apicole, apicultura ecologică și sănătatea omului. Chișinău, 2006, p. 7-25, 38-65.
60. PERUSSE L., CHAGNON Y.C., WEISNAGEL S.J., RANKINEN T., SNYDER E., SANDS J., BOUCHARD C. The human obesity gene map: the 2000 update. *Obesity research*, Vol.9, No.2. 2001, p. 135-136.
61. PETRAȘCU A. Interrelațiile dintre unii hormoni ai pancreasului endocrin la nivel circulator. Chișinău, 1995, p. 21-39.
62. PHAM T., COMBES A., ROZE H. et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A(H1N1)-induced Acute Respiratory Distress Syndrome A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, p. 187:276-85.
63. POPESCU-BĂLCEȘTI A. Boli metabolice la adult și copil: Diabetul zaharat, obezitatea, subnutriția, ateroscleroza. București, Editura Triumf, 2000, p. 9-37.
64. PRENTICE A.M. Overeating: The health risks. *Obesity Research*, Vol.9, No.4, 2001, p. 234-237.
65. RECOMANDĂRILE OMS. Global surveillance for COVID-19 disease by human infection with the 2019 novel coronavirus, Interim guidance, 27.02.2020.
66. RECOMANDĂRILE OMS. Home care for patients with suspected novel coronavirus (COVID-19) infection presenting with mild symptoms, and management of their contacts. Interim guidance, 04.02.2020.
67. RECOMANDĂRILE OMS. Managementul clinic al infecției respiratorii acute suspecte cu coronavirus, 2019, nCoV WHO/nCoV/Clinical/2020, p. 2.
68. RECOMANDĂRILE OMS. Operational considerations for case management of COVID-19 in health facility and community Interim guidance 19.03.2020.
69. Scrisoarea circulară MSMPS nr.04/929 din 13.02.2020. Recomandările provizorii privind Managementul clinic al SARI suspecte cu COVID-19.
70. SILVERSIDES JA., MAJOR E., FERGUSON AJ. et al. Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2017;43:155-70.

71. SPÎNU A. Patologia glandei tiroide. În Chirurgie, Chişinău, 2000, p. 68-82.
72. SSS-COVID 19 Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID 19) – European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine, 2020, p. 13.
73. STĂNESCU U., MIRON A., HANCIANU M., APROTOSOAIIE C. Bazele farmaceutice, farmacologice și chimice ale fitoterapiei, vol.1. Iași: Editura „Gr.T. Popa”, 2002, p. 93-140.
74. ȘTEFĂNEȚ M. Anatomia omului, vol. II. Chişinău, Editura Centrul-Poligrafic Medicina, 2008, p. 82-102.
75. SWEET D.G., CARNIELLI V., GREISEN G. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update; Neonatology, 2019, p. 115:432- 450.
76. TĂNĂSESCU V., GACEA O. Species with immunostimulant activity cultivated in the “useful plants” departament of the botanical gardens from Iași. In: Buletinul Grădinii Botanice, Iași, Tomul 12, 2004 (Online <http://www.plant-journal.uaic.ro/docs/2004/14.pdf>)
77. THIAGARAJAN RR., BARBARO RP., RYCUS PT. et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *Asaio J*, 2017, p. 63:60-7.
78. UHLIG C., SILVA PL., DECKERT S., SCHMITT J., DE ABREU MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care*, 2014;18:R10, p. 50.
79. UYEKI T.M., BERNSTEIN H.H., BRADLEY J.S. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018. Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. IDSA Guideline Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America 2018. This work is written by (a) US Government employee(s) and is in the public domain in the US. DOI: 10.1093/cid/ciy866.
80. VENKATESH B., FINFER S., MYBURGH J., COHEN J., BILLOT L. Long-term outcomes of the adrenal trial. *N Engl, J. Med*, 2018, p. 378:1744-5.
81. VLAAR AP., JUFFERMANS NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*, 2013, p. 382:984-94.
82. WIEDEMANN HP. et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl. J. Med*. 2006 Jun 15; 354(24):2564-75.
83. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome TRIAL I, CAVALCANTI AB, SUZUMURA EA. et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pre-

- ssure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2017, p. 318:1335-45.
84. YOUNES NAJAFIAN, SHOKOUH SADAT HAMED, MASOUMEH KABOLI FARSHCHI, ZOHRE FEYZABADI. Plantago major in Traditional Persian Medicine and modern phytotherapy: a narrative review. In: *Electronic physician*, 2018, p. 73.
85. YOUNG L.R., NESTLE M. The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *American Journal of Public Health*, Vol.92, No.2. 2002, p. 246-248.
86. ZAMPIERI FG., MENDES PV., RANZANI OT. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *Journal of Critical Care*, 2013, p. 28:998-1005.
87. ДЕДОВ И. И. Сахарный диабет – проблема XX века. *Врач*, Nr. 1, 2000, с. 5-9.
88. ЕРИЮХИН И.А. Синдром полиорганной недостаточности. Сущность понятия и корректность обозначения. *Вестник Хирургии*, 2000, с. 412-419.

## ANEXE:



**Fitopreparatele cercetate**



**Prepararea tincturii de propolis**



**Una din etapele experimentului de laborator**



**În proces de lucru:**

**Chirița Elena - doctor,  
conferențiar cercetător,**

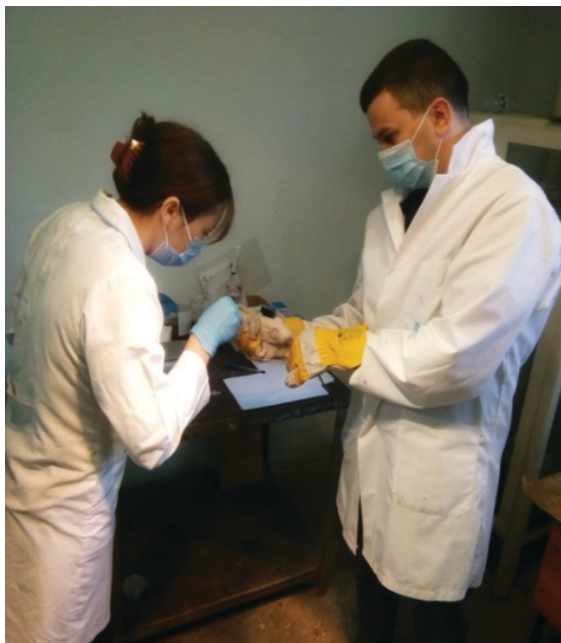
**Bacalov Iurie - doctor,  
conferențiar universitar.**



**Administrarea fitopreparatelor  
(de la stânga la dreapta)**

**Ilieș Ana - cercetător științific,**

**Bacalov Iurie - doctor, conferențiar  
universitar)**



**Modelarea diabetului  
experimental  
(de la stânga la dreapta):**

**Ilieș Ana - cercetător științific,**

**Para Iulian - cercetător  
științific.**



**Administrarea tincturii de  
propolis (partea dreaptă )**

**Chirița Elena - doctor,  
conferențiar cercetător**





**Echipea "Științele vieții", anul 2014**



**Echipea în proces de lucru (de la stânga la dreapta) Druța Adriana - cercetător științific, Chirița Elena - doctor, conferențiar cercetător, Bacalov Iurie – doctor, conferențiar universitar, Ilieș Ana – cercetător științific.**



**Echipa LCȘ "Ecofiziologia umană și animală" de la dreapta la stânga:**

**Bacalov Iurie** – doctor, conferențiar universitar, șef LCȘ;

**Druța Adriana** - cercetător științific;

**Ciocârlan Victor** – doctor, conferențiar universitar;

**Crivoi Aurelia** – doctor habilitat, profesor universitar;

**Chirița Elena** - doctor, conferențiar cercetător;

**Para Iulian** – cercetător științific.



**Echipa LCȘ "Ecofiziologia umană și animală" de la dreapta la stânga:**

**Ciocârlan Victor** – doctor, conferențiar universitar;  
**Bacalov Iurie** – doctor, conferențiar universitar, șef LCȘ;  
**Chirița Elena** - doctor, conferențiar cercetător;  
**Crivoi Aurelia** – doctor habilitat, profesor universitar;  
**Druța Adriana** - cercetător științific;  
**Para Iulian** – cercetător științific.

*Aurelia CRIVOI, Iurie BACALOV, Elena CHIRIȚA  
Adriana DRUȚA, Ana BÎRSAN, Ana ILIEȘ, Iulian PARA, Luminița SUVEICĂ  
Victor CIOCÎRLAN*

**MODULAREA STATUSULUI IMUNITAR CU AJUTORUL PRINCIPILOR  
BIOACTIVE NATURALE PENTRU PREVENIREA ȘI PROFILAXIA  
INFECȚIILOR ACUTE ÎN CONTEXTUL PANDEMIEI COVID-19**

*MATERIAL ȘTIINȚIFICO-DIDACTIC*

---

Asistență computerizată – *Maria Bondari*

Bun de tipar 2021. Formatul 70x100  $\frac{1}{12}$ .

Coli de tipar 12,5. Coli editoriale 8,0.

Comanda . Tirajul 50 ex.

Centrul Editorial-Poligrafic al USM  
str. Al. Mateevici, 60, Chișinău, MD 2009