

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 614.2:616-008.9(478)(043.3)

FEDAȘ VASILE

**FORTIFICAREA SĂNĂȚĂȚII POPULAȚIEI
CU RISCURI METABOLICE CRESCUTE**

**331.04 – MODUL SĂNĂȚOS DE VIAȚĂ
ȘI EDUCAȚIE PENTRU SĂNĂȚATE**

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2022

Teza a fost elaborată în cadrul Centrului științifico-metodologic în sănătate și biomedicină al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie.

Teza de doctor habilitat face parte din proiectul aprobat și finanțat de Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare, cifrul 20.00208.1908.01 din 03.01.2020.

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei

*(aprobată prin decizia Consiliului Științific al USM,
proces-verbal nr. 14 din 31.10.2022)*

GREJDIANU Tudor, dr. hab. șt. med., prof. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, **președinte al Comisiei**

BĂHNĂREL Ion, dr. hab. șt. med., prof. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, **secretar științific**

MEREUȚĂ Ion, dr. hab. șt. med., prof. univ., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, **consultant științific**

GRIB Liviu, dr. hab. șt. med., prof. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, **referent oficial**

FRIPTULEAC Grigore, dr. hab. șt. med., prof. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, **referent oficial**

CIOCANU Mihail, dr. hab. șt. med., prof. univ., Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă, **referent oficial**

KUCHMEROVSKAYA Tamara, dr. hab. șt. med., prof. univ., Institutul de Biochimie „A. N. Paladin” al Academiei Naționale de Științe a Ucrainei, Kiev, **referent oficial**

BALAN Ion, dr. hab. șt. med., prof. univ., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, **membru al Comisiei**

STRUTINSCHI Tudor, dr. hab. șt. biol., conf. cerc., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, **membru al Comisiei**

Susținerea va avea loc la 12 ianuarie, ora 14.00, în Ședința Comisiei de Susținere Publică, str. Academiei, 1, etajul 3, sala de conferințe nr. 352, Chișinău, Republica Moldova.

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Științifică Centrală „Andrei Lupan” (Chișinău, str. Academiei, 5A) și pe pagina web a ANACEC.

Rezumatul a fost expediat la „1 decembrie” 2022.

Secretar științific

al Comisiei de susținere publică,

dr.hab.șt.med., prof.univ.

BĂHNĂREL Ion

Consultant științific,

dr.hab.șt.med., prof.univ.

MEREUȚĂ Ion

Autor,

dr.șt.med.

FEDAȘ Vasile

CUPRINS

Reperetele conceptuale ale cercetării.....	4
Conținutul tezei.....	9
1. Riscurile metabolice crescute și sănătatea populației (reviul literaturii).....	9
2. Material și metode de cercetare.....	9
3. Impactul factorilor de risc metabolic major asupra sănătății populației Republicii Moldova (2015-2020).....	11
4. Modul de viață biotipizat și personalizat pentru subiecții cu riscuri metabolice crescute.....	16
5. Diminuarea riscurilor metabolice și ameliorarea homeostaziei prin administrarea remediilor biologice active.....	27
Concluzii generale.....	53
Recomandări practice.....	56
Bibliografie.....	56
Lista publicațiilor autorului la tema tezei.....	64
Adnotare.....	70
Annotation.....	71

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate. Datele statistice indică o creștere alarmantă a riscurilor sindromului metabolic (SM), ceea ce argumentează creșterea incidenței hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat tip II și a obezității atât pe plan mondial, cât și național. Anume aceste patologii au un caracter pandemic cu o tendință de creștere continuă. Obezitatea afectează circa 4 mlrd de locuitori, diabetul tip II circa 1 mlrd, iar maladiile cardiovasculare, hipertensiunea arterială, bolile ischemice și cardiace (BIC) ocupă locul unu în structura morbidității generale a populației pe glob și locul unu în structura mortalității. Unele cercetări atestă, că factorii de risc ai SM sunt multipli, lucru ce necesită cercetări atât fundamentale, cât și aplicative [3, 4, 26].

Factorii cu risc metabolic majori – hipertensiunea arterială, obezitatea și diabetul zaharat tip II sunt elemente determinante, care influențează direct sănătatea umană și publică în toate țările lumii. Fiecare în parte reprezintă adevărate pandemii neinfecțioase, iar situația este agravată în cazul în care acești factori acționează de cele mai multe ori în comun cu patologii asociate interdependente, cu acțiuni cumulative și care cresc și mai mult pericolul complicațiilor cu urmări dezastruoase. Astfel, 25% din populația globală este afectată de aceste riscuri cu acțiune izolată sau asociată în comorbidități de diferite combinații. Până în 2040 se așteaptă o ascensiune de până la 50% prin SM atât a morbidității, cât și a mortalității. Aceste afecțiuni sunt caracteristice întregii populații indiferent de vârstă, sex, regiune geografică și statut social [14, 26, 33].

Societatea modernă cu stilul de viață alert, însoțit de permanente stresuri, cu suprasolicități prezente, o alimentație bazată pe produse supraprocesate și în cantități crescute, sedentarism și hipoactivitate fizică, a făcut ca ponderea maladiilor neinfecțioase (netransmisibile) să crească extrem de rapid în structura morbidității și a mortalității populației [68]. Ultima jumătate de secol, a fost marcată de o creștere de 10 ori a numărului de bolnavi cu diabet zaharat tip II. Același ritm caracterizează și hipertensiunea arterială cu bolile cardiovasculare. Problema cea mai gravă apărută pe prim plan constă în scăderea semnificativă a vârstei de apariție a bolilor metabolice și a riscurilor de îmbolnăvire. Tot mai mulți adolescenți și chiar copii sunt afectați de asemenea afecțiuni cu manifestări de diabet zaharat tip II, obezitate și hipertensiune arterială incipientă limitrofă. În ultimii 50 de ani, numărul tinerilor (5-19 ani) cu supraponderalitate și obezitate a crescut de 10 ori în lume, iar tendința lor de creștere rămâne a fi în plină ascensiune [14, 25].

Deoarece aceste riscuri au tendința tot mai pronunțată de a se asocia în comorbidități

interdependente și cu mecanisme comune de apariție este necesară elaborarea și abordarea unor măsuri strategice de combatere a stărilor incipiente, premorbide ale lor. Aproape în 90% din cazuri diabetul zaharat se asociază cu obezitatea, sau cu un exces ponderal, care în cele din urmă sunt cauza și duc la apariția și a hipertensiunii arteriale, a bolii cronice de ficat și pancreas, a unor forme de cancer etc. Acest lucru ne orientează spre măsuri de prevenție concrete și eficiente prin schimbări ale modului de viață și optimizarea lui. Factorul alimentar, nutriția fiziologică și rațională, combaterea sedentarismului, activitatea fizică și motricitatea sunt măsuri esențiale care ar trebui întreprinse pentru a întârzia și stopa procesele premorbide, preclinice până la instalarea patologiilor propriu-zise [1, 2, 23,33].

Conceptul privind elaborarea teoriei și practicii fortificării și menținerii sănătății [52]. Conceptul de sănătate metabolică și abordarea țesutului adipos și ca organ de secreție internă [69] au declanșat confruntări, păreri și opinii uneori diametral opuse. S-au stabilit noi paradigme în abordarea și analiza unor stări metabolice cu riscuri majore și complicații severe. Fenomenul obezității stă la baza apariției mai multor stări premorbide, care mai apoi evoluează și se transformă în patologii grave cu complicații severe ireversibile, cu mari costuri de tratament și recuperare a invalidizărilor [60, 66]. Conform OMS în plan global numărul de supraponderali se apropie de o cifră impresionantă, care variază între 3,5-4 mlrd de oameni cu o tendință constantă de creștere în plan global [53].

În ultimele două decenii s-au schimbat radical opiniile și conceptele și despre obezitate. Astfel, s-a constatat în urma unor ample cercetări, că țesutul adipos nu este un simplu depozit responsabil de energie, termoizolare și de protecție a organelor interne. El este un țesut complex, producător de metaboliți, adipokine, sfingolipide și de mulți alți factori bioactivi a căror cifră se ridică la 600 [73, 75]. Țesutului adipos i s-a atribuit și funcția de secreție internă. El nu este omogen cum se considera până acum câțiva ani, divizându-se de fapt în trei forme distincte: alb, brun și bej și influențând starea de sănătate în mod diferit [40, 57].

Studiul științifico-teoretic realizat la această etapă de cercetare a relevat o strânsă corelare între obezitate și diabetul zaharat tip II, care reprezintă și el o problemă medico-socială majoră cu caracter pandemic. Pericolul este determinat de complicațiile și urmările acestui tip de diabet în primul rând asupra sistemului cardio-vascular, unde cresc riscurile bolii ischemice a cordului de aproape 4 ori, al infarctului miocardic de 6-10 ori, a ictusului cerebral de 7 ori. Vechile abordări ale diabetului tip II, unde insulinorezistența și hiperglicemia se prezintă ca factori centrali ai patogeniei nu pot explica în întregime mecanismele apariției și evoluției lui. Asocierea acestor patologii în comorbidități determină o creștere sinergică a glicemiei și lipidemiilor, care au fost denumite glucozo-lipotoxicitate cu efecte și manifestări clinice și urmări negative

sinergice [76, 83]. Astfel apare un cerc vicios între aceste două procese, care se stimulează reciproc provocat inițial de hiperlipidemia cronică caracteristică obezității și care duce la disfuncționalități ale celulelor β -pancreatice la nivel molecular, manifestându-se prin stresul reticulului endoplasmatic și stresul oxidativ mitocondrial. Bibliografia analizată arată, că tot mai mulți cercetători vorbesc despre procese inflamatorii cronice prezente la asocierea dintre diabetul zaharat tip II și obezitate. Preinflamația este provocată de rezistența la insulină, care la rândul ei depinde de conținutul mărit de grăsimi viscerale, producătoare de citokine proinflamatorii – interleukina-6 (IL-6), IL-1 β , IL-8, TNF α , etc. inițiatoare de inflamație vasculară și instalare a insulinorezistenței și a hiperinsulinemiei [61, 63]. În același timp apare și leptinorezistența cu efect negativ asupra echilibrului energetic, provocată de adipokine. Însă țesutul adipos mai produce și o serie de substanțe antiinflamatorii printre care se evidențiază adiponektinele. Mediatorii de geneză lipidică activează unele enzime (IKK β) în adipociți și hepatociți cu dereglări de conjugare a insulinei cu receptorii. Simultan, are loc micșorarea de GLUT4 care asigură penetrarea glucozei în celulă și apariția hiperglicemiei. Deficitul de glucoză intracelulară stimulează trecerea la utilizarea unui alt substrat alternativ energetic – acizii grași liberi, care la rândul lor induc rezistența la insulină și declanșează gluconeogeneza cu instalarea diabetului zaharat tip II. De cele mai multe ori transformările în cascadă la nivel de celulă enumerate mai sus conduc la apariția unui alt factor de risc metabolic – HTA (hipertensiunea arterială) metabolică unde hiperinsulinemia are un rol decisiv prin blocarea mecanismelor transmembranare de schimb de ioni (Na $^{+}$, K $^{+}$, ATP-aza, Ca $^{+}$ dependent și creșterea conținutului de Na $^{+}$ și Ca $^{2+}$ intracelular însoțită de diminuarea ionilor de K $^{+}$ cu acțiune presorie, creșterea reabsorbției de Na $^{+}$ în canalicule distale și proximale ale nefronului, cu retenție de H $_{2}$ O și apariția hipervolemiei; stimularea proliferării țesutului muscular neted vascular, contracția arteriolelor și creșterea rezistenței vasculare; stimularea sistemului nervos simpatic și a activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Toate aceste schimbări duc treptat la evoluția și creșterea tensiunii arteriale [78].

Sindromul metabolic întrunește un grup de tulburări asociate și care evoluează latent pe o perioadă de până la 15 ani, atunci când încep să-și facă apariția manifestările clinice și stabilirea unui diagnostic stabil și rămâne a fi una dintre problemele controversate ale medicinei moderne. Existența divergențelor și contradicțiilor în abordarea SM este datorată complexității mecanismelor lui patogenice. În opinia noastră un punct de referință ar putea fi rolul obezității și locul ei în acest sindrom. Părerile se împart, dar numeroase studii arată, că anume obezitatea abdominală joacă un rol primordial în apariția componentelor SM – insulinorezistența, hiperinsulinemia, HTA, etc. [11].

Încă nu există clarități în identificarea unui mecanism patofiziologic de bază, care ar putea conferi acestui fenomen o identitate, care să-l poată situa în rândul entităților nozologice, însă numeroase studii și cercetări demonstrează anume acest lucru-prezența lui crește de 2 ori morbiditatea și mortalitatea în bolile cardiovasculare și de 5 ori în DZ tip II [43]. Toate cele expuse au determinat necesitatea unui studiu complex al sănătății și al riscurilor metabolice crescute.

Scopul lucrării Studierea complexului de măsuri necesare pentru fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute prin elaborarea unor metode originale de prevenție și noi abordări de management terapeutic.

Obiectivele cercetării:

1. Analiza statistico-demografică a populației cu riscuri metabolice și circulatorii crescute în perioada anilor 2015-2020 (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip II/insulinorezistența, obezitatea/dislipidemiile.

2. Relevarea, evidențierea și influența factorilor de risc major în apariția tulburărilor metabolice și circulatorii esențiale asupra sănătății populației.

3. Evaluarea unor metode de diagnostic preclinic al tulburărilor metabolice și circulatorii la persoanele cu riscuri metabolice crescute.

4. Argumentarea științifică a noilor abordări în aplicarea metodelor de readaptare și recuperare pentru fortificarea sănătății.

5. Elaborarea recomandărilor pentru educația în sănătate și a modului sănătos de viață cu o alimentație funcțională biotipizată și personalizată ai subiecților cu riscuri metabolice crescute.

6. Elaborarea noilor produse cu efect metabólico-protectiv și studierea proprietăților curativ-profilactice ale acestora.

Ipoteza de cercetare: Conceptul riscurilor metabolice, al sindromului metabolic, a fost argumentat prin existența și acțiunea factorilor frecvenți de risc asupra sănătății umane. Acesta include în sine atât tulburările funcționale, fiziologice ale organismului, cât și mediul habitual, condițiile climatice, calitatea apei potabile, calitatea aerului, modul de viață, multitudinea factorilor exogeni, ecologici etc. Un rol semnificativ pentru riscul sănătății îl prezintă și factorii endogeni, cei genetici, premorbizi, dereglările metabolice și nozologiile concomitente. În acest context riscurile metabolice determinate de hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip II și dislipidemiile, obezitatea determină riscuri crescute pentru sănătatea populației.

Atât dereglarea metabolismului proteic, glucidic, lipidic, cât și dereglarea biotei intestinale determină riscuri metabolice înalte, care în mare măsură determină sănătatea. Acestea corelează direct cu tipul de metabolism, cât și cu tipul constituției și cu modul de viață al fiecărui

individ luat în parte. E semnificativ faptul, că aceste riscuri sunt determinate hormonal dar și ca inflamație sistemică, dismetabolism, corelate cu multiple procese cronice ale ficatului, rinichilor, sistemului nervos central, al proceselor proliferative, oncologice etc.

În pofida cercetărilor exiatente sunt oportune și necesare cercetări suplimentare în determinarea mecanismelor de diminuare al riscurilor crescute asupra sănătății umane și evidențierea metodelor de fortificare a ei. Ca urmare, minimalizare prin profilaxie, diagnosticarea lor precoce, alimentarea și stimularea microbiotei intestinale, administrarea remediilor biologic active și a prebioticeleor, prin implementarea modului de viață biotipizat și personalizat, pot asigura fortificarea sănătății populației.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese. S-a realizat un studiu complex de tip caz-martor cu caracter analitic desfășurat prin diverse metode de cercetare-anchetare, examen clinic obiectiv, explorări biochimice, electrocardiografice, a dinamicii tensiunii arteriale, a indicelui masei corporale pentru fiecare participant în studiu în baza criteriilor OMS. Cercetarea a inclus 1380 cazuri eligibile ale subiecților de cercetare, chestionare speciale de studiu ale stilului de viață, parametrii antropogenici și antropometrici; cecetarea riscurilor – hipertensiune arterială – 356, diabet zaharat tip II – 526 cazuri și obezitate – 526 cazuri. Studiul modului sănătos de viață a inclus 687 subiecți repartizați în 3 grupuri de risc: hipertensiune arterială – 201, diabet zaharat tip II – 252 cazuri și obezitate – 234 cazuri cu vârsta cuprinsă între 30-70 ani.

Fiecare subiect de cercetare a avut fișa de includere în studiu, consimțământ informat pozitiv, datele examenelor clinice, paraclinice și de laborator (indicii hematologici apreciați după metoda Abacus, VSH – metoda Werstergren, biochimici după testul standard DIA Sys, glucoza sângelui – testele „CHOD-PAP”, Creatinina – testul CREAP, a bilirubinei – DCA, AST și AST – UV, a trigliceridelor – GPO etc.). Au fost folosite și metode de cercetare în elaborarea și cercetarea produselor cu acțiune metabólico-protectoare specifice biotehnologice de toxicitate confoem recomandărilor internaționale ICH M3 (R2) și a metodei Kerber, metoda de determinare a aminoacizilor liberi – cu ajutorul analizatorului AAA-339 (Praga) etc. Procesarea datelor s-a realizat utilizând posibilitățile MS Excel, semnificația Student și $p < 0,05$, deviația standard și indicatorul de corelație.

Sumarul compartimentelor tezei: Lucrarea cuprinde: adnotare prezentată în limbile: română, rusă și engleză, lista tabelelor, lista figurilor, lista abrevierilor, introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări practice, surse bibliografice ce includ 466 titluri, 16 anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul. Teza de doctor habilitat este expusă pe 292 pagini, conținutul ei fiind completat cu 51 tabele și 24 figuri.

CONȚINUTUL TEZEI

1. RISCURILE METABOLICE CRESCUTE ȘI SĂNĂTATEA POPULAȚIEI (REVIUL LITERATURII)

Capitolul cuprinde o analiză profundă a celor mai recente date din literatura de specialitate la nivel național și internațional bibliografic. Sunt expuse date științifice privind factorii determinanți ai sindromului metabolic, care sumar și selectiv denaturează sănătatea populației în întregime. Sunt descriși factorii de risc majori ai sindromului metabolic, și anume hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip II, obezitatea, inflamația sistemică cronică, stresul oxidativ și tulburările metabolice sinergice. Capitolul se încheie cu concluzii.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Studiul a fost aprobat de către Comisia de Etică a Cercetării științifice a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie (aviz nr. 1 din 12.04.2019 și nr. 14 din 22.02.2021). Pentru realizarea scopului propus, a fost efectuat studiul de tip caz-martor, cu caracter analitic, care a fost desfășurat în perioada anilor 2015-2020 în conformitate cu Principiile Declarației de la Helsinki – WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. S-au utilizat următoarele metode de cercetare: anchetare, examen clinic obiectiv, explorări biochimice, electrocardiografie, ecocardiografie, test de efort fizic dozat ECG. Au fost folosite date de la Biroul de Statistică și Centrul de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății. A fost elaborat designul studiului, care s-a desfășurat în trei etape.

Studiul fundamental a fost axat pe elaborarea produselor cu efect de protecție metabolică, antihipertensiv, hipoglicemic și hipolipemiant. Etapa preclinică, formarea logică experimentală s-a efectuat în Vivariul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie pe 3 grupe de șobolani, câte 20 în fiecare grupă și câte 20 în grupele martor, cu administrarea compozițiilor de produse 1, 2, 3 cu studiul de toxicitate acută, cronică și a efectelor biologice asupra organismului și a metabolismului proteic, glucidic și lipidic. Cercetările au fost bazate pe principiile Bunelor Practici și Acordului Comisiei de Etică a Cercetării științifice a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie.

Criteriile de includere în studiu: vârsta 30-70 de ani; acordul informat voluntar de a participa în studiu cu tulburări metabolice și hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, obezitate. **Criteriile de excludere din studiu:** Consimțământ informat negativ; intervenție chirurgicală majoră în ultima lună (intervenție cu risc major de sângerare); ciroză hepatică; insuficiență renală cu rata de filtrare glomerulară estimată $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; vârsta ≥ 75 .

Caracteristica loturilor de cercetare. Eșantioanele de studiu au fost determinate prin formula de definitivare pentru fiecare cercetare – în conformitate cu criteriile de includere și excludere. Caracteristica loturilor de cercetare a subiecților cu risc metabolic – HTA – 356 (100%). Au fost studiate documentele de arhivă și elaborate anchetele a 356 persoane, subiecți cu HTA, bărbați – 156 (43,8%), femei – 200 (56,2%) divizați în grupele de vârstă 30-40 (42%), 41-50 (62%), 51-60 (118%), 61-70 (134%). Au fost efectuate evaluări de bază a lotului general de studiu cu repartizare în 3 loturi conform prezenței criteriilor pentru SM: lotul cu HTA, lotul cu DZ tip II și lotul cu obezitate. Diagnosticul de SM la pacienții incluși în studiu a fost stabilit conform prezenței ≥ 3 dintre criteriile IDF, AHA/NHLBI (2009). Criteriile de diagnostic antropometric: 1. Obezitatea abdominală (circumferința abdominală ≥ 94 cm pentru bărbați și ≥ 80 cm pentru femei); 2. Trigliceride $> 1,7$ mmol/l (sau tratament specific hipolipemiant); 3. HDL colesterol: bărbați < 1 mmol/l (40 mg/dL), femei $< 1,3$ mmol/l (50 mg/dL) (sau tratament specific); 4. TA s ≥ 130 mmHg sau TA d ≥ 85 mmHg sau terapia antihipertensivă; 5. Glicemia bazală $\geq 5,6$ mmol/l.

Caracteristica generală a lotului de participanți. Cercetarea s-a efectuat în câteva etape (s-au respectat pașii de lucru, sistematizați grafic în diagrame, ce reflectă design-ul cercetării, din Figura 2.1.) – *etapa 1*.

La *etapa 2*, aplicând criteriile de includere/excludere, au fost selectați 1384, care au constituit lotul general de cercetare, respectând următoarele criterii: vârsta de 30-65 de ani; cu obezitate abdominală (CA ≥ 90 th); cetățeni ai Republicii Moldova; abilitatea de a comunica bine cu cercetătorul; înțelegerea și respectarea cerințelor de studiu și semnarea acordului informat și a asentimentului în scris.

Au fost excluși din cercetare subiecții cu următoarele caracteristici: obezitatea secundară de origine endocrină, genetică, neurologică, având examenul clinic sugestiv, confirmat prin studii de specialitate; HTA secundară: renală, endocrină, neurogenă, medicamentos indusă, etc., având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene de specialitate; afecțiuni acute, însoțite sau nu de febră, aflate sau nu sub tratament; afecțiuni cronice respiratorii, cardiovasculare, gastrointestinale, renale, neurologice, endocrine etc., aflate sau nu sub tratament.

Participanții selectați au fost supuși unei examinări complexe, care a inclus: completarea unui chestionar special elaborat, examenul clinic pe sisteme, teste de laborator cu evaluarea unor indici ai spectrului lipidic (colesterol total, trigliceride, HDL-colesterol), ai spectrului glucidic (glicemia bazală, TTGO (testul toleranței la glucoză pe cale orală – selectiv) și analiza nivelului de acid uric.

La etapa 3, după obținerea rezultatelor de evaluare a datelor clinice și paraclinice s-a efectuat divizarea respondenților în cele trei grupuri de cercetare – 1, 2, 3.

La etapa 4 s-au efectuat comparații între loturi, după criteriile: unele elemente ale stilului de viață, simptomatologie, profil demografic, anamnestic, indici antropometrici, hemodinamici, biochimici, funcția și morfologia cardiacă, valori ale complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune și al țesutului adipos epicardic, scorul de severitate al SM etc., cu analiza statistică a rezultatelor obținute.

La etapa 5, în baza rezultatelor obținute, au fost emise concluzii și elaborate recomandări practice. Subiecții nu au fost remunerați și nu au suportat costuri financiare aferente participării.

Considerații etice. În studiu s-a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite de Declarația de la Helsinki, referitor la păstrarea confidențialității datelor participanților. Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comisia de Etică a Cercetării al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie (procesul verbal nr. 1 din 12.04.2019 și nr. 14 din 22.02.2021). Datele rezultatelor au fost comunicate numai participantului respectiv, datele personale ale fiecărui subiect nu au fost folosite și nu vor fi utilizate în alte scopuri.

În cadrul cercetării am utilizat următoarele metode de cercetare: istorică (anamnestică), comparativă, de biostatistică etc.

Metodele de cercetare. Cercetarea realizată reprezintă un studiu în cadrul căruia au fost utilizate o serie de metode de investigație: interviu standardizat a subiecților, cercetarea integrală și cea selectivă, prelevarea datelor din documentația medicală a Biroului de Statistică, Centrului de Management în Sănătate a Ministerului Sănătății Republicii Moldova, planul și metodele de apreciere a anumitor parametri antropometrici, biochimici, imagistici. Investigațiile paraclinice au fost preluate din actele medicale.

Au fost utilizate metode clinice, statutul antropometric, statutul hemodinamic, metode paraclinice (metode biochimice, hematologice, determinarea conținutului de aminoacizi liberi), metode de cercetare în elaborarea produselor cu acțiune metabolico-protectoare și analiza statistică a datelor.

3. IMPACTUL FACTORILOR DE RISC METABOLIC MAJOR ASUPRA SĂNĂTĂȚII POPULAȚIEI REPUBLICII MOLDOVA (2015-2020)

Studiul a cuprins perioada 2015-2020 și s-a bazat pe analiza datelor Biroului Național de Statistică și CMSMSRM cu analiza prevalenței, incidenței și mortalității prin hipertensiune arterială, diabet și obezitate ca factori determinanți ai tulburărilor sindromului metabolico-circulatoriu cu impact major asupra sănătății și mortalității populației.

3.1. Prevalența hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, dislipidemiei și obezității în populația Republicii Moldova

3.1.1. Prevalența prin bolile aparatului circulator la 10 mii populație în perioada 2015-2020

Maladiile aparatului circulator pe parcursul perioadei de cercetare au avut o tendință și o creștere de la 1639,1 în 2015 până la 2136,8 în 2019 și o curbă de mică scădere în 2020 până la 2005,6. Boala hipertonică la fel a avut o dinamică pozitivă de la 996,6 în 2015 până la 1365,1 în 2019 cu o mică descreștere în 2020 la 1267,5.

Comparativ cu bolile aparatului circulator și bolile hipertensive, maladiile cerebro-vasculare au avut indici relativ uniformi 198,4 în 2015, 2020,0 în 2018, 219,3 în 2020.

Prevalența prin cardiopatii ischemice în Republica Moldova pe anii 2015-2020 la 10 mii populație. Bolile ischemice cu hipertensiune au avut o creștere de la 241,0 în 2015 până la 279,5 în 2020. Maladiile ischemice fără hipertensiune au păstrat o prevalență relativ stabilă 70,9 în 2015, 66,9 în 2020, iar angina pectorală a crescut de la 119,4 în 2015 la 122,2 în 2020.

Infarctul miocardic a avut o tendință de scădere, prevalența atingând cifre de 4,8 la 10 mii populație în 2015 până la 4,2 la 10 mii populație în 2020. Hipertensiunea arterială a avut cel mai mare indice în 2019 – 1365,1 cu o stabilitate în 2020 la 1267,5 față de 966,6 în 2015.

Prevalența bolilor cerebro-vasculare a avut o tendință de creștere în perioada de investigație de la 138,1 în 2015 până la 169,5 în 2020. Aceste date se referă la bolile cerebro-vasculare fără hipertensiune arterială. Maladiile cerebro-vasculare cu hipertensiune arterială au avut o dinamică în descreștere – de la 60,3 în 2015 până la 49,8 în 2020.

Hemoragiile intracerebrale au descreșcut de la 1,5 în 2015 până la 0,9 în 2020. Infarctul cerebral – 6,9 în 2015 până la 4,0 în 2020, iar hemoragia subarahnoidă s-a păstrat la indicii 0,6-0,5 pe parcursul perioadei 2015-2020.

3.1.2. Prevalența prin bolile endocrine și obezitate în Republica Moldova la 10 mii populație în anii 2015-2020

În perioada respectivă maladiile endocrino-metabolice au avut o ascensiune de la 605,6 în 2015 la 731,5 în 2020. PISCUL prevalenței în această perioadă s-a depistat în anul 2019 – 782,3. Diabetul zaharat și obezitatea au avut o tendință de creștere. Așadar, prevalența diabetului zaharat a crescut de la 254,3 în 2015 la 335,2 în 2020, iar a diabetului zaharat insulino-dependent a avut o prevalență rectilinie 50,0 pe toată perioada de cercetare. Se atestă o creștere semnificativă a diabetului zaharat tip II de la 200,3 în 2015 la 285,2 în 2020. Aceasta denotă dereglările de metabolism și a riscurilor metabolice pentru sănătatea populației în general din Republica Moldova [82].

Cercetările noastre s-au axat și pe studiul prevalenței prin bolile aparatului circulator pe perioada 2015-2020 la 10 mii populație descriptiv, pe municipii și zone, dar și raioanele Republicii Moldova. Bolile aparatului circulator, în RDD Chișinău au avut valori absolute în ascensiune – 136500 (1681,3) în 2015 și o valoare de 201735 (2432,6) în 2019, cu o mică scădere 170941 (2061,1) în 2020 [20, 22].

3.2. Incidența prin hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemie și obezitate ca factori de risc major pentru sănătatea populației

3.2.1. Incidența prin bolile aparatului circulator în populația Republicii Moldova la 10 mii locuitori pentru 2015-2020

Studiul s-a axat pe incidența a 4 nozologii – bolile aparatului circulator, boala hipertensivă, infarctul miocardic acut, bolile cerebro-vasculare. Cercetările au demonstrat, că bolile aparatului circulator la 10 mii locuitori în perioada de studiu au avut o tendință de descreștere de la 181,3 în 2015 până la 108,4 în 2020. Această tendință de descreștere a incidenței s-a demonstrat și la boala hipertensivă – de la 92,8 în 2015 la 51,0 în 2020. S-au diminuat nesemnificativ bolile cerebro-vasculare de la 29,4 în 2015 la 15,6 în 2020 și infarctul miocardic acut de la 4,8 – 2015 la 4,2 în 2020 [35].

Incidența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova în perioada 2015-2020 la 10 mii locuitori au avut o tendință de descreștere [9].

Infarctul cerebral – 2015 – 29,4, în 2020 – 15,6. Sechelele bolilor cerebro-vasculare – 3,4 în 2015 și 2,7 în 2020. Hemoragia intracerebrală 2,1 în 2015 și 1,3 în 2020. Incidența prin cardiopatii ischemice în Republica Moldova în perioada de cercetare – bolile ischemice – 17,3 în 2015 și 13,0 în 2020, hipertensiunea arterială – 9,5 în 2015 și 5,4 în 2020, iar stenocardia a diminuat de la 7,4 în 2015 la 5,0 în 2020. Incidența prin hipertensiune arterială în Republica Moldova în perioada 2015-2020 la 10 mii locuitori a avut două perioade de ascensiune și de diminuare. În anul 2015 – 92,8, iar în 2017 – 13,9 și semnificativ 51,0 în 2020.

Am efectuat cercetarea incidenței sub aspect descriptiv a maladiilor aparatului circulator în perioada 2015-2020. În 2015 – 64446 (181,3) și în 2020 – 38420 (108,4), care denotă o scădere semnificativă. Incidența prin boala hipertensivă în 2015 – 32988 (92,8), iar în 2020 – 18086 (51,0). Incidența prin boala ischemică însoțită de boala hipertensivă în 2015 – 6159 (17,3), în 2020 – 4604 (13,0). Incidența prin boala ischemică cardiacă neînsoțită de boala hipertensivă, în 2015 – 3367 (9,1), în 2020 – 1900 (5,4). Incidența prin bolile cerebro-vasculare cu boala hipertensivă – 2015 – 6422 (18,1), în 2020 – 3785 (10,7). Incidența prin bolile cerebro-vasculare fără boala hipertensivă, în 2015 – 4021 (11,3), în 2020 – 1738 (4,9).

Incidența prin hemoragia subarahnoidală, din numărul total de boli cerebro-vasculare 2015 – 214 (0,6) în 2020, 156 (0,4), cu o micșorare de 0,2. Incidența prin hemoragie intracraniană din numărul total de boli cerebro-vasculare în 2015 – 534 (1,5) și în 2020 – 314 (0,9), cu o micșorare de 0,6. Incidența prin infarct cerebral, din numărul total de boli cerebro-vasculare în 2015 – 2451 (6,9) în 2020 – 1412 (4,0) cu o micșorare de 2,9. Incidența prin sechelele bolilor cerebro-vasculare în 2015 – 1205 (3,5) și în 2020 – 940 (2,7) o micșorare cu 0,5.

3.2.2. Incidența prin boli endocrino-metabolice ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020

Incidența pentru bolile endocrino-metabolice a avut o tendință de micșorare semnificativă către 2020. Așadar, incidența în 2015 91,3, iar în anul 2020 – 65,6, o diminuare semnificativă cu 25,7. Diabetul zaharat în 2015 – 29,2, în 2020 – 20,9. Diabetul zaharat tip II a avut o stabilitate a incidenței 3,2 în 2015 și 31, în 2020. Obezitatea a fost de 24,8 în 2015 și 17,2 în 2020.

Am efectuat cercetarea incidenței prin maladii endocrine, nutriție și metabolism sub aspect general și selectiv. Incidența totală pe Republică în 2015 – 32457 (913), iar în 2020 – 23261 (65,6) ceea ce demonstrează o scădere semnificativă în perioada 2015-2020. Aceasta se referă la RDD mun. Chișinău – de la 9694 (119,4) în 2015 până la 6219 (75,0) în 2020.

În RDD Nord – 8442 (85,3) în 2015 și 5591 (57,2) în 2020. Această tendință se demonstrează și la RDD Centru, RDD Sud, RDD UTA Găgăuzia, pe municipia și raioane cu $17,6 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$.

Incidența prin diabet zaharat în perioada 2015-2020 a avut o descendență semnificativă – de la 10387 (29,2) în 2015 la 7400 (20,9) în 2020. În RDD mun. Chișinău – 2547 (31,4) în 2015 și 1661 (20,0) în 2020.

În RDD Nord – 3046 (30,8) în 2015 și 1926 (19,7) în 2020. Această tendință se observă și în raioane și municipii. Pe raioane 7736 (28,3) în 2015 și 5499 (21,4) în 2020, în municipii – 2960 (30,8) în 2015 și 1849 (18,8) în 2020.

Am cercetat și incidența în această perioadă 2015-2020 a diabetului zaharat insulin-dependent. Total pe republică 1136 (3,2) în 2015 și 1111 (3,1) în 2020. E semnificativ și concludent, că diabetul zaharat tip I are o continuitate pe parcursul întregii perioade de cercetare constantă.

3.2.3. Incidența prin obezitate ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020

Obezitatea ca și hipertensiunea arterială și diabetul este un factor de risc major pentru sănătatea populației, fiind o parte componentă a tulburărilor sindromului metabolico-circulator.

Studiul incidenței obezității, care a fost efectuat cu unele particularități analitice și discriptive în premieră a demonstrat, că incidența prin obezitate în Republica Moldova în perioada de studiu în 2015 constituia 8829 (24,8) și în 2020 – 6106 (17,2). Pe raioane 6519 (25,2) în 2015 și 4606 (18,0) în 2020.

Pe municipii – 2188 (22,7) în 2015 și 1445 (14,7) în 2020. În RDD mun. Chișinău – 2051 (25,3) în 2015 și 1583 (16,7) în 2020. RDD Nord – 2551 (25,8) în 2015 și respectiv 1494 (15,3) în 2020; RDD Centru – 3015 (28,5) în 2015 și 2273 (21,7) în 2020. RDD Sud – 886 (16,6) în 2015 și 837 (15,6) în 2020. RDD UTA Găgăuzia – 203 (12,5) în 2015 și 64 (4,0) în 2020.

3.3. Mortalitatea generală și prin riscuri metabolice crescute a populației Republicii Moldova pentru 2015-2020

3.3.1. Mortalitatea generală a populației Republicii Moldova la 100 mii locuitori în perioada 2015-2020

Mortalitatea populației Republicii Moldova în perioada de studiu a avut o dinamică ascendentă. În anul 2015 – 1122,8 cu o scădere în 2017 – 1036,0 și cu o majorare semnificativă în 2020 – 1141,2 [5, 12].

3.3.2. Mortalitatea populației prin maladiile aparatului circulator

Mortalitatea populației prin bolile aparatului circulator a avut o expresie similară 648,2 în 2015, 605,4 în 2017 și o creștere în 2020 de 645,2 la 100 mii locuitori. Mortalitatea prin cardiopatii ischemice la fel a avut o descreștere de la 348,6 până la 312,9 în 2019 și o majorare în 2020 de 354,5. Mortalitatea prin infarct miocardic în perioada de studiu a avut indici diferențiați. Perioada de vîrf a mortalității a fost în anul 2016 – 56,3, iar în 2020 a scăzut la 49,3. Studiul mortalității populației Republicii Moldova prin boli cerebro-vasculare a avut o descreștere continuă – 164,3 – 2015, 159,2 – 2016, 151,8 – 2017, 147,4 – 2018, 145,7 – 2019 și 141,2 în anul 2020.

Studiul mortalității prin accidente cerebro-vasculare în Republica Moldova în perioada de studiu au avut tendințe diferite. Coma cerebrală a avut o scădere de la 53,6 în 2015 cu o stabilizare în 2020 la indicele de 41,9. Ictusul ischemic a avut indici stabili în această perioadă – 47,2, 47,2, 45,1, 45,6, 49,5, 48,1. Ictusul hemoragic a avut o tendință de creștere – 34,4 în 2015 și 28,4 în 2020. Mortalitatea prin hipertensiune arterială a avut aspect de creștere ascendentă – 53,8 în 2015; 59,3 – 2016; 59,3 – 2017; 60,0 – 2018; 67,0 – 2019; 75,8 – 2020.

3.3.3. Mortalitatea prin boli endocrine și diabet zaharat

Studiul mortalității prin maladiile endocrin-metabolice în perioada de 2015-2020 a avut o stabilizare cu o creștere nesemnificativă: 11,7 în 2015; 11,9 – 2016; 12,0 – 2017; 12,2 – 2018; 10,7 – 2019 și 13,4 în 2020.

Am studiat și mortalitatea prin diabet zaharat în această perioadă. Indicii mortalității nozologice a avut o creștere de la 11,5 în 2015 la 13,2 în 2020. Am studiat mortalitatea populației și sub aspect descriptiv și analitic. Așadar, mortalitatea generală a populației în perioada 2015-2020 total în Republica Moldova la 100 mii locuitori, în 2015 – 1122,8, 2016 – 9083,5, 2017 – 1036,0, 2018 – 1049,0, 2019 – 1037,0, 2020 – 1141,5 RDD mun. Chișinău – 792,8 – 2015, 772,2 – 2016, 740,9 – 2017, 764,5 – 2018, 733,1 – 2019, 935,3 – 2020.

În RDD „Nord” se observă o mică descreștere a mortalității – 1312,9 – 2015, 1262,6 – 2016, 1228,7 – 2017, 1222,1 – 2018, 1205,4 – 2019 și 1309,3 – 2020. RDD „Centru” în 2015 – 1197,1, 2016 – 1152,1, 2017 – 1072,1, 2018 – 1104,4, 2019 – 1101,1 și 2020 – 1149,1.

Mortalitatea generală a populației prin bolile aparatului circulator total pe Republică a avut o stabilitate – 648,2 – 2015, 617,3 – 2016, 605,4 – 2017, 609,4 – 2018, 606,8 – 2019 și 645,2 – 2020. RDD mun. Chișinău – 432,3 – 2015 și 483,0 în 2020. RDD „Nord” – 817 – 2015 și 801,2 – 2020. RDD „Centru” – 667,0 – 2015 și 645,2 – 2020. RDD „Sud” – 643,0 – 2015 și 630,0 – 2020. RDD „UTA Găgăuzia” – 580,0 – 2015 și 568,1 – 2020.

Studiul mortalității generale a populației prin boli endocrino-metabolice a demonstrat o scădere de la 7,4 în anul 2015 la 6,4 în 2020, iar în RDD „Nord” o creștere de la 16,0 – 2015, la 19,2 în 2020; în RDD „Centru” de la 9,0 în 2015 la 9,6 în 2020; RDD „Sud” de la 13,9 în 2015 la 18,0 în 2020. În RDD „UTA Găgăuzia” indicele 17,3 a fost caracteristic și pentru anul 2015 ca și pentru 2020. Total pe Republică se atestă în această perioadă o creștere de la 11,7 în 2015 la 13,4 în 2020.

Mortalitatea prin diabet zaharat a avut o descreștere – 7,3 în 2015 și 6,0 în 2020 în RDD mun. Chișinău, iar în RDD „Nord” o creștere de la 15,7 în 2015 la 19,0 în 2020. În RDD „Centru” creșterea de de la 8,9 în 2015 la 9,5 în 2020, RDD „Sud” de la 13,5 în 2015 la 18,0 în 2020, RDD „UTA Găgăuzia” de la 17,3 în 2015 la 22,3 în 2020 și total pe Republică – 11,5 în 2015 și 13,2 în 2020.

4. STILUL DE VIAȚĂ BIOTIPIZAT ȘI PERSONALIZAT PENTRU SUBIECȚII CU RISCURI METABOLICE CRESCUTE

4.1. Argumentarea științifică a stilului de viață biotipizat și personalizat al subiecților cu riscuri metabolice crescute

Despre modul sănătos de viață (MSV) s-au scris multiple lucrări științifice și de educație pentru sănătate, generalizându-se diverse metode și acțiuni benefice pentru atingerea acestui scop major. Au fost descrise, preponderent pentru publicul larg, unele recomandări cu privire la menținerea modului sănătos de viață la unii pacienți cu anumite maladii [13, 16, 21, 24, 28, 30].

Până în prezent nu există o viziune clară în argumentarea MSV pentru subiecții cu factori de risc metabolic – hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, obezitate. Fiecare individ are particularitățile sale fiziologice, metabolice ale biotei intestinale. În mare măsură metabolismul depinde și de aspectele psihofiziologice, corelația psihosomatică, de alimentația sanogenă, regimul de activitate, de somn, de motricitate, activitățile profesionale etc. Sunt specifice atât componentele genetice ce determină tipul de metabolism, fermentopatiile, dar și activitățile cotidiene de fiecare zi, tradițiile și obiceiurile alimentare etc. [2, 42, 46].

Există o strânsă interrelație între sistemele de sănătate și stilul sănătos de viață. Multitudinea de concepte existente au fiecare în parte și poartă în ele elementul pozitiv îndreptat să mențină echilibrul fiziologic al fiecărui individ. Dar nu fiecare dintre ele au un mesaj clar și accesibil care să ne convingă și să ne călăuzeze în viața de zi cu zi. Noi încercăm să propunem și să realizăm un concept care se bazează pe două elemente fundamentale: simplitatea și accesibilitatea pe de o parte, și factorul individualității care presupune principiul personalizării stilului de viață, pe de altă parte.

Ne-am propus să argumentăm o nouă abordare a stilului de viață (SV) specific subiecților cu riscuri crescute, și îndeosebi cu hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, obezitate, adică patologiile ce constituie în parte sindromul metabolic, care în mare măsură determină starea de sănătate, longevitate, riscul de viață și chiar mortalitatea populației. În deducțiile științifice argumentăm Concepția stilului de viață biotipizat și personificat pentru subiecții cu riscuri metabolice crescute:

1. *Determinarea stării psihofiziologice, având la bază indicatorii:* tipul reacției la stimulii vizuali și auditivi, coordonarea psihomotorie, concentrația atenției, memoria de scurtă durată, medie și lungă, randamentul proceselor nervoase superioare – analiza, sinteza, gândirea logică, reprezentarea spațială, a indicatorilor psiho-comportamentali – psiho-efectivi, neurovegetativi, senzitiv-senzoriale, dereglărilor de somn, dar și anxietatea, hipoactivitatea ca și hiperactivitatea, modificările dinamicii și structurii personalității, a analizatorului vizual și auditiv.

2. *Determinarea biotipului constituțional.* Fiecare individ este un biotip, are particularitățile sale individuale, care se caracterizează prin similitudini funcționale incluzând constituția fizică, care în mare măsură determină aspectul funcțional al metabolismului. Această manifestare externă a individului se datorează proprietăților fiziologice și psihice ale personalității, având la bază genomul uman. Natura constituțională determină natura metabolismului. Acest somatotip, sau componenta fizică a individului are schimbări în procesul ontogenezei, dar și a factorilor epigenetici. Trebuie de determinat somatotipul de constituție pe

baza măsurilor antropometrice, care este de trei tipuri de constituție: astenică (slabă), normostenică (normală), hiperstenică (corpulentă).

3. *Determinarea tipului de metabolism.* Metabolismul este funcția principală a organismului, ce depinde de enzime și de enzimopatii. Metabolismul este determinat genetic și corelează direct cu tipul de constituție. Dacă metabolismul se deteriorează, atunci se denaturează homeostazia generală a organismului. La subiecții cu riscuri metabolice – tulburări de circulație cu hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, obezitate au loc schimbări metabolice destul de severe.

4. *Determinarea bioenergeticii cardiovasculare și circulatorii.* Hipertensiunea arterială este o maladie cu riscuri majore, care prin evoluția și complicațiile severe (accidente vasculare cerebrale și cardiace) este cauza principală a mortalității populației. Date recente ale OMS 2020 denotă că 1,3 mlrd de oameni suferă de această maladie, iar 2/5 dintre ei o suportă în formă latentă, ea fiind parte componentă a sindromului metabolic, și în mare măsură determinat de starea psihoemoțională ca un element de bază, ce perturbă reglarea sistemului vasomotor și a mecanismelor hormonale de control [59].

Trebuie ținut cont, că diferite tipuri psihosomatice răspund diferit la factorii emoționali în dependență de reactivitatea lor și au o incidență diferită a HTA.

5. *Determinarea profilului glicemic.* Profilul glicemic, ca și observație dinamică a glicemiei, este menit să monitorizeze metabolismul glucidic al organismului într-o anumită perioadă de timp. Metodele de determinare sunt variate și bazate pe metoda glucozoxidantă. Determinarea se face *a jeun* prin proba de toleranță la glucoză (TGTO). Nivelurile fiziologice sunt de 3,3-5,5 mmol/l ale glicemiei. Se consideră că un prediabet începe de la nivelul glucozei $\geq 6,1$ mmol/l.

6. *Determinarea biotei intestinale și combaterea disbiozelor.* Microbiota intestinală este reprezentată de un număr imens de microorganisme, care depășește numărul celulelor somatice, și influențează direct starea de sănătate a macroorganismului. În mare parte ea este reprezentată de bacterii anaerobe 99%, dintre care majoritatea se referă la 30 tipuri. Ele sunt prezente în digestia anaerobă, având un rol important în formarea și menținerea imunității.

7. *Alimentația sanogenă în dependență de tipul constituțional, tipul de metabolism și riscurile metabolice.* O alimentație sănătoasă depinde nu numai de calitatea produselor și a nutrienților, dar și de coraportul ei cu biotipurile constituționale, care asigură un metabolism stabil și o funcționare morfofiziologică a organismului indivizilor fiecărui tip biologic. Este necesar de a ține cont de caracteristicile acestora pentru optimizarea în general a alimentației organismului, deoarece raportul de glucide, lipide și proteine diferă de la un tip la altul, iar

metabolismul este și el diferit prin viteza reacțiilor biochimice, în special al enzimelor sistemului digestiv. La fel diferă și pH-ul individual.

8. *Combaterea stresului oxidativ.* Remediile pentru combaterea stresului oxidativ sunt reprezentate de diferite grupe de substanțe de natură enzimatică și neenzimatică. Cele mai importante sunt SOD (superoxid-dismutaza, catalaza și peroxidazele). Grupa a doua este reprezentată de acidul ascorbinic, tokoferol, β carotina, licopen ca și de polifenoli – flavină și flavonoizi, tanine și antociane. În mare parte antioxidanții se conțin în plantele medicinale care se folosesc pe larg în fitoterapie și producerea de remedii naturiste larg răspândite.

9. *Combaterea inflamației cronice sistemice.* Inflamația sistemică cronică este una dintre cauzele principale ale apariției mai multor boli metabolice cu o incidență și prevalență crescută. Cauzele apariției inflamației cronice sistemice sunt diferite, dar în principal sunt datorate adipocitokinelor reprezentate de o întreagă clasă de substanțe: leptină, rezistină, angiotensinogen, interleukina 6 (IL-6), adipină etc., care sunt sintetizate în țesutul adipos alb. Metodele de combatere ar fi substanțele cu efect antiinflamator, care se conțin în țesutul adipos brun și bej prin convertirea țesutului alb și transformarea lui în țesut muscular.

10. *Combaterea sedentarismului și activarea motricității.* Motricitatea sau efortul fizic reprezintă unul dintre factorii de bază în menținerea metabolismului la niveluri fiziologice, prin scăderea glicemiei. Menținerea valorilor ei normale se realizează prin eliberarea rapidă de glicogen muscular și hepatic, iar după epuizarea lor prin sinteza de glucoză (gluconeogeneză) din glicerol și aminoacizi. Este activat sistemul nervos simpatic cu eliberare de catecolamine care influențează vasoconstricția dar și suprimarea secreției de insulină.

4.2. Abordarea științifică a controlului modului de viață și a celui glicemic la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Sindromul hiperglicemic include un grup întreg de afecțiuni principalul simptom al cărora îl constituie nivelul ridicat al glicemiei sangvine. În calitate de model pentru corectarea complexă a hiperglicemiei a fost selectat Diabetul zaharat de tip 2, care este inclus în grupul cu sindrom hiperglicemic. Se știe, că această maladie se caracterizează prin afectarea sensibilității la insulină, care este sintetizată de celulele pancreasului.

Boala este însoțită de tulburări ale tuturor tipurilor de metabolism, inclusiv a celor de carbohidrați, lipidic, proteic și hidrosalin. Această situație duce la afectarea gravă a organelor interne și a sistemelor vitale ale organismului, reduce semnificativ calitatea vieții și are un efect negativ asupra capacității de muncă și a duratei vieții. Principalul pericol al bolii constă în dezvoltarea comei hiperglicemice care poate duce la afectări ireversibile ale organismului ori chiar la decese [28, 30].

Conform teoriilor moderne, în dezvoltarea diabetului zaharat o importanță esențială o au următorii factori: predispoziția ereditară, abuzul de carbohidrați ușor asimilabili, hipodinamia, obezitatea, traume fizice și psihice, unele infecții și intoxicații, ateroscleroza, hipertensiunea, pancreatite acute și cronice, colecistite și hepatite, afecțiuni endocrine, sarcina.

Datele statistice demonstrează faptul, că în ultimii 30 de ani numărul pacienților cu diabet zaharat a crescut dramatic. În lista celor mai frecvente boli, diabetul zaharat ocupă locul al treilea, cedând în clasament doar afecțiunilor sistemului cardiovascular, circulator și a celor oncologice.

Una din cauzele succeselor destul de modeste în tratamentul diabetului constă în faptul, că domină tactica eliminării simptomelor unei disfuncții a organismului – de a restabili metabolismul carbohidraților și funcția pancreasului. În același timp nu acordăm atenție faptului, că disfuncțiile nominalizate au provocat dereglări generale în tot corpul și, pentru a obține efectul scontat, trebuie să restabilim într-un complex activitatea întregului organism. Pentru dezvăluirea cauzalelor tulburărilor metabolice, este necesar să se identifice factorii ce le provoacă. Dacă excludem bolile virale, bacteriene și parazitare, devine evident faptul, că principalele cauze ale dezechilibrului metabolic și ale patologiilor cronice reprezintă un complex de factori ce interconexionează între ei – sistemul nutrițional, stilul de viață și starea psihologică a omului. Deoarece acești factori sunt determinați de om, prin acțiunile și voința lui, putem spune că toate bolile cronice, inclusiv diabetul, sunt provocate de noi înșine. Tot ceea ce mâncăm, bem, ce mod de viață ducem și cum gândim, toate acestea se reflectă asupra întregului organism și a stării de sănătate în dependență de calitatea lor [50, 51].

În pofida faptului, că sunt destul de cunoscuți acești factori cauzali identificați, nu s-a schimbat situația în privința consolidării stabile a sănătății, în prevenirea sindromului metabolic și a patologiilor cronice.

Abordarea modernă a prevenirii și tratamentului diabetului reprezintă o abordare fragmentară sau prea unilaterală, care ia în considerare în principal indicele glicemic al dietei, utilizarea produselor hipoglicemice și insulina [79]. Foarte puțin, sau aproape deloc, se iau în considerare factori atât de importanți precum stilul de viață și starea psihosomaticului uman, care constituie principalele cauze ale diabetului [2].

Influența negativă a factorilor menționați, care manifestă un caracter cronic, declanșează un lanț al viitoarei patologii, care începe cu tulburări metabolice, suprimarea sistemului imunitar, iar sistemul imunitar suprimat nu este capabil să prevină procesele mutagene. Procesele mutagene apărute în codul genetic al celulei nu sunt capabile să mențină metabolismul în limite sanogene. Aici se încheie cercul vicios. Dacă procesele indicate nu sunt prevenite, atunci se

declanșează procesele patologice, care capătă un caracter general. Aici trebuie remarcat cunoscutul adevăr, că orice boală este o acumulare în organism a unor cantități enorme de substanțe străine (toxine, radicali liberi și tot felul de metaboliți).

Factorii stilului de viață. Dintre factorii stilului de viață, manifestarea diabetului zaharat și prevenirea acestuia, cel mai semnificativ rol îl joacă activitatea fizică, somnul și alternanța optimă a activității active și a odihnei. Condițiile de viață excesiv de confortabile duc la scăderea activității fizice, în special celei de natură dinamică. Hipodinamia, după cum se știe, duce la hipofuncția organelor și a corpului în ansamblu, la o dereglare totală a microcirculației și, la rândul său, la hipofuncția organelor și sistemelor fiziologice [81].

Somnul este foarte important pentru menținerea unui sistem imunitar activ. Somnul și imunitatea sunt aproape sinonime. Odată cu reducerea somnului, imunitatea scade brusc, iar probabilitatea apariției oricărei boli crește. Dacă o persoană doarme mai puțin de cinci ore, activitatea sistemului imunitar se reduce mai mult de 2 ori., în comparație cu cei care dorm mai mult de șapte ore. Pentru a ne menține sănătatea la un nivel bun, trebuie să trăim în conformitate cu ritmurile energetice ale naturii și să acordăm somnului timp și durată potrivită (începând cu orele 22-23 până la 6-7 ore). Somnul joacă un rol important în producția melatoninei, un hormon care joacă un rol important în menținerea ritmurilor circadiene și asigurarea proceselor metabolice.

Este necesară o alternanță rezonabilă între muncă și odihnă, astfel încât organismul să aibă timp și posibilități de a-și reface corpul și de a-și asigura procesele reparatorii.

Psihosomatica. În pofida faptului că majoritatea specialiștilor analizează bolile cronice numai de pe pozițiile factorilor alimentari, o atare atitudine față de această problemă este oarecum unilaterală, deoarece evidențiază doar influența aspectului nutrițional asupra mecanismelor fiziologice ale manifestării bolii. Omul nu este doar un corp fizic. Fiecare dintre noi posedă un psihic individual cu o viziune personală asupra lumii și un mod tipic de gândire.

Pentru a învinge boala, este necesar să se elimine sursa acesteia - să se schimbe concepția despre lume. Lumea interioară, concepția despre lume, trebuie să fie corectate de omul însuși. Mecanismul de manifestare a bolii începe cu tulburări informațional-energetice, adică cu concepția despre lume și cu psihosomatica. Apoi, intervin procesele de somatizare: tulburări biochimice, modificări structurale, urmate de tulburări ale organelor și manifestările clinice (simptomele). Formula mecanismului de apariție al bolilor cronice, inclusiv al diabetului, se reduce la următoarele. Corpul răspunde la gândurile noastre, iar creierul impune corpul să elimine un set de hormoni, care corespunde gândurilor ce ne aparțin. În momentul în care un gând apare în creier, acolo are loc un lanț de reacții biochimice. Organismul le procesează și

lansează un alt lanț de reacții adecvate gândului pe care l-am generat. Dacă permanent (sau în majoritatea cazurilor) avem o dispoziție negativă, atunci corpul nostru se obișnuiește și devine dependent de un anumit fond hormonal și biochimic al homeostaziei, fapt ce se formează în timpul dezamăgirii, frustrării, fricii, depresiei și a altor emoții negative. Fiecare situație, fiecare emoție și gând, formează conexiuni neuronale în creier și, cu cât o situație se repetă mai frecvent, cu atât conexiunile neuronale devin mai durabile. Ulterior acest fapt se stabilește în subconștient sub forma unor programe corespunzătoare, apoi devin obișnuință și funcționează automat. Nici nu ne putem da seama că acestea ne distrug corpul și sănătatea. Așa se formează mecanismul dependențelor. Creierul este permanent în conexiune cu corpul, de aceea avem acele senzații la care ne gândim. Devenim dependenți de substanțele chimice și hormonii produși de propriul organism drept răspuns la situația devenită obișnuită pentru noi. Vrem ca acest fapt să fie unul permanent și stabil. Dacă negativul nu este o realitate, atunci îl căutăm în trecutul nostru, îl creăm în creierul nostru sub formă de variante virtuale și dialoguri interne. Corpul reacționează deopotrivă fie că emoțiile sunt provocate de evenimente reale, fie că sunt virtuale.

Fiecare boală metabolică, incluzând hiperglicemia și, în special, diabetul de tip 2, pe lângă abordările generale, se evidențiază prin specificul lor cu manifestarea psihosomaticii. Analiza lucrărilor specialiștilor în psihosomatică ne permite să concluzionăm că, cauza gândurilor și emoțiilor negative care provoacă diabetul constă în atașamentul excesiv față de lucrurile materiale. Prevalarea gândurilor de natură materială cu un acompaniament negativ duce la blocarea centrului energetic central, care controlează regimul endocrin al pancreasului. Cu cât blocajul centrului energetic central este mai puternic și sistemic, cu atât activitatea funcțională a pancreasului este perturbată, ceea ce duce la apariția hiperglicemiei și a diabetului zaharat [60].

Stilul sănătos de viață pentru subiecții cu riscuri metabolice poate fi materializat de către ei, are un caracter epigenetic, ce se dobândește în dependență de condițiile habitatului sau de schimbarea lui, de situațiile socio-economice; este îndreptat spre menținerea și fortificarea stării de sănătate reprezentând un set de obiceiuri și comportamente influențate și direcționate atât de propria inteligență și cultură generală și sanitară ca și, în mare măsură, de mediul ambiant – natură, sănătate, comunicare – toate interrelaționate între ele.

Componentele stilului de viață pentru acești subiecți pot fi atât pozitive cât și negative. Obiceiurile și atitudinile pozitive promovează activ și constant un mod sănătos de viață, iar aptitudinile depind mai mult de persoană și capacitățile ei. Factorul educațional reprezintă preluarea informațiilor utile și exemplelor bune de la medici, specialiștii în sănătate, profesori, educatori-pedagogi. În acest context formarea SSV pentru subiecții cu riscuri metabolice este un proces ce se manifestă în dependență de variabilitatea mediului ambiant și necesitățile de

adaptabilitate și cunoștințele individului. Scopul SSV este în ultimă instanță cunoașterea, evitarea sau contracararea factorilor metabolici – HTA, DZ tip II, obezitatea, conștientizarea și percepția acestor maladii ca factori nocivi și amenințători pentru sănătate, pentru calitatea vieții și durata ei. Motivația trebuie să fie personalizat-individuală dar și socială prin înțelegerea beneficiilor unui SSV, de minimalizare a riscurilor metabolice crescute.

Datele științifice confirmă, că stilul de viață are o pondere asupra sănătății în proporție de 50%, față de influența mediului ambiant 20% și a medicinei de doar 10%. Anume acest fapt vine să argumenteze implementarea lui personalizată.

Scopul acceptării și instalării unui SSV personificat și biotipizat este menținerea sănătății fizice și psihice prin evitarea factorilor de risc, care pot fi excluși din viața noastră.

În dependență de natura lor, factorii de risc se împart în factori variabili și invariabili, iar elementele componente care influențează SSV sunt foarte diferite ele cuprinzând: alimentația, motricitatea, obiceiuri și deprinderi nocive – tabagism (consum de tutun), etilism (consum de alcool), utilizarea drogurilor/medicamentelor, stresul cotidian, măsurile și igienizarea personală, munca și odihna (starea de veghe-somn), monitorizarea stării de sănătate de o anumită periodicitate, alte obiceiuri cotidiene care ne pot afecta sănătatea (relații interpersonale, comportamentul de șofaj – centura de siguranță, respectarea regulilor rutiere și a vitezei, promovarea sportului și a hobby-urilor de cultură generală – dans, dramaturgie, pictură etc.) [71].

Există o interrelație și interdependență strânsă între valențe și starea de sănătate. Alimentarea echilibrată ne ajută să menținem nivelul optim de energie și plasticitatea organelor și a țesuturilor; asigură creșterea și dezvoltarea în ontogeneza timpurie, dar și pe tot parcursul vieții; contribuind la procesul de regenerare (antiîmbătrânire); - o nutriție adecvată și completă duce la creșterea speranței de viață, deoarece prezența substanțelor antioxidante și a lactatelor fermentate (producții microbiotice) pot stopa inflamația și inhiba în acest fel procesele de îmbătrânire legate de ea; întărește sistemul imunitar prin ingerarea de macro- și micronutrienți, și creșterea rezistenței la stresul metabolic (oxidativ), la inflamații; echilibrează statutul emoțional și de spirit.

Motricitatea (exercițiul fizic) este un alt element important care influențează direct sănătatea. Atât exercițiile aerobe cât și anaerobe stimulează metabolismul, reduc procesele degenerative și întăresc imunitatea.

Hipertensiunea arterială poate fi monitorizată și ținută sub control prin metode simple de măsurare, chiar și în condiții casnice. Hipertensiunea arterială apare atunci când tensiunea arterială crește peste anumite valori fiziologice (normale). $TA \leq 140/80$ mm Hg.

Pentru evitarea acestor maladii și riscuri este necesar ca subiecții să ducă un stil de viață

prin: menținerea greutateii în limite normale; reducerea consumului de sare; evitarea consumului de alcool și tutun; practicarea efortului ușor; evitarea supraîncărcărilor emoționale; medicația antihipertensivă.

Acestea sunt recomandările ce permit subiecților să ducă un stil de viață decent până la sănătos, respectând regimurile alimentar, muncă-odihnă (veghe-somn), exercițiul fizic, evitarea obiceiurilor și deprinderilor nocive, monitorizarea masei corporale, a hipertensiunii arteriale, a colesterolului și glicemiei. Aceste sfaturi sunt incluse în breviarul individual al fiecărui subiect cu riscuri metabolice crescute. Important este crearea unui mediu de comunicare favorabil și cu emoții pozitive atât în familie, cât și la servicii sau cu persoanele cu care suntem permanent în contact.

4.3. Minimizarea riscurilor metabolice la subiecții cu tulburări metabolice prin ameliorarea stilului de viață biotipizat și personalizat

Studiul modului de viață biotipizat și personalizat a fost efectuat cu includerea a 100 subiecți cu tulburări metabolice – 50 bărbați (50%) și 50 femei (50%) cu vârste cuprinse între 30-70 ani. Pentru obiectivitate și concludență au fost excluși subiecții care aveau alți factori: boli ereditare – hipotitoidism, boala lui Cusing, tumori hipotalamice, intoxicații cu medicamente (antidepresante, anticoncepționale, hormoni), cei care consumă în exces alcool, cu sedentarism forțat profesional. Obiectivul principal al implementării stilului de viață biotipizat și personificat a fost determinarea etiopatogenetică, scăderea tensiunii arteriale, scăderea masei corporale și a glucemiei, prin activitate fizică și motricitate [54, 65], terapie comportamentală, prin alimentare sanogenă, hipocalorică în dependență de vârstă, tipul constituției [36], tipul metabolismului, în conformitate cu prevederile conceptuale ale stilului de viață biotipizat și personalizat [45, 64].

Cercetările au fost efectuate în conformitate cu metodologia și Decizia Comisiei de Etică a Cercetării și consimțământul informat al subiecților incluși în cercetare.

Au fost analizați diverși indicatori pe următoarele grupe – psihofiziologici (tipul reacției, coordonarea adecvată psihomotorie, concentrația atenției, randamentul proceselor nervoase – analiza, sinteza, gândirea logică, reprezentarea spațială, indicatorii psihocomportamentali – psihoafectivi, neurovegetativi, senzitivosenzoriali, memoria scurtă, disomniile, depresiile, anxietatea, hipoactivitatea și hiperactivitatea); alimentația corelată cu tipul constituției și a metabolismului – normostenic (normometabolic), astenic (hipermetabolic), hiperstenic (hipometabolic) și valoarea calorică a alimentației, indicatorii obezității – masa corporală, supraponderabilitatea, obezitatea (abdominală și gluteofemorală), IMC, CA, regimul alimentar; motricitatea (activitatea fizică); administrarea probioticelor și antioxidanților; treningul adaptogenic, dinamica glicemiei, a hemoglobinei glucozilate, profilului glicemic, a

hemodinamicii – TAS, TAD și a altor factori determinanți ai stilului de viață (Tabelul 4.1.).

Tabelul 4.1. Dinamica indicatorilor psihosomatici, antropometrici, hemodinamici, glicemici, lipidici, obezității: motrici, adaptogenici și de minimalizare a riscurilor după implementarea stilului de viață biotipizat și personalizat (SVBP) la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Indicatori	Până la implementarea SVBP	După implementarea SVBP
Tipul reacției adecvate (%)	67 (67%)	89 (89%)
Coordonarea adecvată psihomotorie (%)	71 (71%)	88 (88%)
Concentrația atenției (%)	82 (82%)	91 (91%)
Randamentul proceselor nervoase:		
analiza	79 (79%)	87 (87%)
sinteza	74 (74%)	85 (85%)
gândirea logică	91 (91%)	94 (94%)
reprezentarea spațială	100 (100%)	100 (100%)
Indicatori psiho-comportamentali (acuze):		
psihoafective	63 (63%)	21 (21%)
neuro-vegetative	18 (18%)	11 (11%)
senzitiv-senzoriale	32 (32%)	15 (15%)
Memoria de scurtă durată	87 (87%)	92 (92%)
Disomnii:		
adormire dificilă	28 (28%)	13 (13%)
trezire frecventă	62 (62%)	38 (38%)
oboseală la trezire	86 (86%)	39 (39%)
visuri urâte	18 (18%)	11 (11%)
Depresie	22 (22%)	8 (8%)
Anxietate	24 (24%)	9 (9%)
Hipoactivitate	7 (7%)	3 (3%)
Hiperactivitate	4 (4%)	2 (2%)
Valoarea calorică (24 ore kkal):		
normostenic (normometabolic)	regim necontrolat	2000 kkal/24 ore
astenic (hipermetabolic)	regim necontrolat	2200 kkal/24 ore
hiperstenic (hipometabolic)	regim necontrolat	1800 kkal/24 ore
Masa corporală (kg)	87,4±1,92	76,3±1,11
Supraponderabilitate (%)	62 (62%)	70 (70%)
Obezitate (%):	38 (38%)	30 (30%)
abdominală (%)	28 (28%)	21 (21%)
gluteo-temorală (%)	10 (10%)	9 (9%)
IMC kg/m ²	32,1±0,7	28,2±0,4
Motricitatea (activitatea fizică)	ușoară 22 (22%) medie 20 (20%) sedentarism 58 (58%)	9 (9%) 91 (91%) 0 (100%)
Probiotice (c.a., %)	absent	absent
Antioxidanți (c.a., %)	absent	produsele 1,2 și 3 după recomandare
Trening adaptogenic (%)	absent	aplicat la 100%
Glucoza bazală (mmol/l)	6,9±0,5	5,6±10,2
Hemoglobina glicozilată (mmol/l)	7,4±0,3	6,2±0,2

Profilul glicemic (mmol/l)	7,5±0,4	6,8±0,5
HTA >130/85 mmHg		
TAS	158,8±1,4	147,2±1,2
TAD	91,1±1,4	87,2±1,1
Consum exagerat de:		
lichide (l)	2,1±0,3	1,5±0,1
sare (gr)	5,0±0,1	4,0±0,1
cafea și ceaiuri (l)	da	nu
Alimentare nocturnă	14 (14%)	nu
Consum de alcool	26 (26%)	nu
Fumat	35 (35%)	31 (31%)

Am efectuat un studiu selectiv în evaluarea cunoștințelor în domeniul stilului de viață la subiecții cu tulburări metabolico-circulatorii. Evaluarea nivelului de cunoștințe privind riscurile metabolice – hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip II și obezitatea s-a realizat pe un eșantion de 100 subiecți cu sindrom metabolic (bărbați – 48 (48%) și femei – 52%) cu vârsta medie de 59±1,6 ani).

Subiecții care știau despre tulburările metabolice au fost 20 (20%), despre HTA – 96 (96%), despre DZ tip II – 42(42%), și obezitate – 100(100%). Informația vizând simptomele HTA – 52 (52%), DZ tip II – 31 (31%), obezitate – 100(100%), supraponderalitate 26 (26%). Informația despre profilaxie – HTA – 61 (61%), DZ tip II – 57 (57%), obezitate – 63 (63%). Informația privind factorii de risc metabolic: a HTA – 26 (26%), DZ tip II – 23 (23%), obezitate – 59 (59%). Informația despre daunele abuzurilor obiceiurilor nocive: alcool – 100 (10%), fumat (tabagism) – 100 (100%), sedentarism – 87 (87%).

Un rol deosebit în informarea și educația populației pentru sănătate, un stil de viață decent și practicarea acestuia are loc prin intermediul principalelor surse informaționale și anume: TV, radio, medici, lecții publice, cadre medicale, medici igienisti, rude, alți bolnavi, filme etc (Tabelul 4.2.).

Tabelul 4.2. Popularizarea surselor de informare de riscurile metabolice crescute și a stilului de viață pentru fortificarea sănătății umane

Surse	Au obținut informații	Doresc mai multe informații
Emisiuni radio	31 (31%)	49
Convorbiri cu medicii	92 (92%)	100
Emisiuni TV	42	62
Publicații în presă	26	36
Convorbiri cu alți bolnavi	23	24
Convorbiri cu rudele	46	51
Literatură medicală populară	19	63
Filme	7	74
Lecții publice în domenii de sănătate și stil de viață	8	16

5. DIMINUAREA RISCURILOR METABOLICE ȘI AMELIORAREA HOMEOSTAZIEI PRIN ADMINISTRAREA REMEDIILOR BIOLOGIC ACTIVE

5.1. Elaborarea produselor cu efecte metabolico-protectoare

Dat fiind dereglările metabolice sistemice la bolnavii cu tulburări metabolice: hipertensiunea arterială, hiperglicemie, hiperlipidemie, inflamația sistemică cronică, ca urmare a studiilor teoretico-bibliografice și fitoterapeutice am determinat formulele fitoprotectoare din plante medicinale autohtone cu acțiune metabolico-protectoare și acțiune etiopatogenetică selectiv direcționate. În urma testării diferitelor materiale vegetale au fost elaborate 4 rețete noi pentru ameliorarea homeostaziei subiecților cu riscuri metabolice. Elementele principale ale noilor rețete sunt componentele pe bază vegetală:

Compoziția fitoterapeutică nr. 1 (Brevet de scurtă durată nr. 1500) (P-1)

Invenția se referă la medicina preventivă, și anume la o compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect antihipertensiv.

Rezultatul invenției constă în lărgirea sortimentului de produse fitoterapeutice pentru diminuarea tensiunii arteriale, îmbunătățirea proprietăților organoleptice, datorită efectului sinergic al raportului calitativ și cantitativ al componentelor.

Infuzia obținută are gust specific de plante medicinale și culoare brună.

Avantajele invenției revendicate față de soluția cea mai apropiată: poate fi utilizată și de persoanele care nu tolerează alcoolul și asigură o diminuare a tensiunii cu 20-40 mm Hg; posedă proprietăți organoleptice sporite; ameliorează funcția sistemului cardio-vascular; poate substitui tratamentul medicamentos în cazul HTA de gr. II.

Băutura fitoterapeutică, manifestă o acțiune hipotensivă și tonifiantă pronunțată, ameliorează funcția sistemului cardio-vascular.

Selectarea reușită a componentelor compoziției propuse conferă produsului finit proprietățile acestora, mai mult decât atât – asigură un efect sinergic anume în această componență și în acest raport cantitativ, adică activitatea biologică a ansamblului de ingrediente depășește suma efectelor acțiunii fiecăruia dintre ele luate în parte, ceea ce asigură compoziției proprietăți curativo-profilactice pronunțate.

Modul de administrare a infuziei – 100 ml de 3 ori pe zi.

Această compoziție fitoterapeutică a fost utilizată pe un lot de 60 de persoane dintre care 49 femei și 11 bărbați, vârsta medie a persoanelor fiind de 48 ani, toate sufereau de hipertensiune arterială de gr. II și 90% dintre pacienți au revenit la indicii fiziologici limitrofi.

Infuzia obținută se utilizează zilnic câte 100 ml, de 3 ori pe zi cu 30-40 min înainte de mese timp de 21 zile, cu posibilitatea de a repeta cura.

Conform Legii medicamentului și activității farmaceutice, medicul e în drept de a prescrie rețeta magistrală cu compoziții fitoterapeutice, consultând în prealabil efectele antagoniste și sinergetice ale plantelor medicinale și a dozelor unice de administrare. Conform rețetei magistrale în farmacie a fost preparat produsul P-1.

Dat fiind faptul, că componentele din receptura indicată au o întrebuințare tradițională în tratamentul bolnavilor cu tulburări metabolice, nu necesită studii suplimentare a efectelor adverse și incompatibilității lor, care sunt descrise în literatura de specialitate.

Compoziția fitoterapeutică nr. 2 (Brevet de scurtă durată nr. 1499) (P-2)

Invenția se referă la medicina preventivă, și anume la o compoziție pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducere a lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL).

Selectarea reușită a componentelor compoziției fitoterapeutice conferă produsului finit proprietățile acestora, mai mult decât atât, asigură un efect sinergic anume în această componentă și în acest raport cantitativ, adică activitatea biologică a ansamblului de ingrediente depășește suma efectelor acțiunii fiecăruia dintre ele luate în parte, ceea ce asigură compoziției proprietăți curativo-profilactice pronunțate.

Infuzia obținută are un gust amărui și culoare verzuie.

Colesterolul nu se poate dizolva în sânge. El trebuie să fie transportat din și către celule prin intermediul unor molecule numite lipoproteine. Pe de o parte lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) sunt cunoscute și sub denumirea de colesterol „rău”. Pe de alta parte există și așa-numitul colesterol "bun" sau lipoproteine cu densitate înaltă (HDL).

Aceste doua tipuri de lipide, împreună cu trigliceridele compun nivelul total de colesterol din sânge.

Avantajele invenției revendicate față de soluția cea mai apropiată: diminuarea semnificativă a cantității de colesterol cu densitate joasă (LDL), în mediu cu 71mg/dl; proprietăți organoleptice sporite datorită ingredientelor pe care le conține.

Pentru prepararea infuziei toate componentele fitoterapeutice se procură, se cântăresc în funcție de cantitatea necesară și se macină împreună, până la obținerea unei mase omogene. Apoi se adaugă apă clocotită până la obținerea unui litru de infuzie, se lasă să se răcească la întuneric, până la temperatura camerei.

Infuzia se utilizează zilnic câte 100 ml, de 3 ori pe zi cu 30-40 min înainte de mese timp de 40 zile, cu posibilitatea de a repeta cura.

Conform Legii medicamentului și activității farmaceutice, medicul e în drept de a

prescrie rețeta magistrală cu compoziții fitoterapeutice, consultând în prealabil efectele antagoniste și sinergetice ale plantelor medicinale și a dozelor unice de administrare. Conform rețetei magistrale în farmacie a fost preparat produsul P-2.

Dat fiind faptul, că componentele din receptura indicată au o întrebuințare tradițională în tratamentul bolnavilor cu dereglări metabolice, nu se necesită studii suplimentare a efectelor adverse și incompatibilității lor, care sunt descrise în literatura de specialitate.

Compoziția fitoterapeutică nr. 3 (Brevet de scurtă durată nr. 1498) (P-3)

Invenția se referă la medicina preventivă, și anume la o compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducere a masei corporale.

Infuzia obținută manifestă o acțiune hipoglicemiantă, îmbunătățește toleranța la glucoză, cât și posedă calități organoleptice înalte, are o culoare brun verzuie, gustul este amărui, fapt care contribuie la diminuarea masei ponderale.

Selectarea reușită a componentelor compoziției fitoterapeutice conferă produsului finit proprietățile acestora, mai mult decât atât – asigură un efect sinergic anume în această componentă și în acest raport cantitativ, adică activitatea biologică a ansamblului de ingrediente depășește suma efectelor acțiunii fiecăruia dintre ele luate în parte, ceea ce asigură produsului proprietăți curativo-profilactice pronunțate.

Avantajele invenției revendicate față de soluția cea mai apropiată: diminuarea mai eficientă a masei ponderale în mediu de 2,0-2,5 ori; posedă proprietăți organoleptice sporite datorită ingredientelor pe care le conține.

Sunt cunoscute următoarele grade de obezitate, raportate la indicii masei corporale (IMC): I – 30,0-34,9; II – 35,0 – 39,9; III – 40,0 – 44,9; IV – mai mare de 45.

Dacă IMC este de până la 25, se consideră în limite fiziologice, iar dacă este de 25-30, se consideră o ușoară creștere a masei corporale, adică reprezintă o etapă supraponderală.

Indicele masei corporale se calculează după formula: $IMC = \text{Masa corporală} / \text{înălțimea}$.

Spre exemplu dacă masa corporală este de 100 kg, iar înălțimea este de 1,60 metri, atunci IMC este de 39,0.

Compoziția revendicată a fost utilizată pe un lot de 99 de persoane, dintre care 92 femei și 7 bărbați, toate persoanele au fost selectate în 3 grupe. Prima grupă a utilizat fitoceai-ul conform soluției analoge, a doua grupă fitoceai-ul conform celei mai apropiate soluții, iar a treia grupă a utilizat infuzia conform compoziției revendicate. Toate persoanele testate au fost diagnosticate cu obezitate de gradul I-II. Pe parcursul a 60 zile s-a observat zilnic o diminuare semnificativă a masei ponderale, spre exemplu la utilizarea soluției cu referință masa corporală a scăzut în mediu cu 1,4 kg, conform soluției cu referință care reprezintă cea mai apropiată soluție,

masa corporală a scăzut în mediu cu 2,6 kg, iar conform compoziției revendicate masa corporală a scăzut în mediu cu 5,1 kg în 60 zile.

Infuzia obținută se utilizează zilnic câte 100 ml, de 3 ori pe zi cu 30-40 min înainte de mese timp de 60 zile, cu posibilitatea de a repeta cura.

Conform Legii medicamentului și activității farmaceutice, medicul e în drept de a prescrie rețeta magistrală cu compoziții fitoterapeutice, consultând în prealabil efectele antagoniste și sinergetice ale plantelor medicinale și a dozelor unice de administrare. Conform recetei magistrale în farmacie a fost preparat produsul P-3.

Dat fiind faptul, că componentele din receptura indicată au o întrebuințare tradițională în tratamentul bolnavilor cu tulburări metabolice, nu se necesită studii suplimentare a efectelor adverse și incompatibilității lor care sunt descrise în literatura de specialitate.

Compoziția fitoterapeutică nr. 4 (Cerere depusă la AGEPI la data de 28.12.2021 și Hotărârea AGEPI nr. 10102 din 28.07.2022) (P-4)

Invenția se referă la industria alimentară, sanocreatologie și medicină, în special la un supliment alimentar fitoterapeutic, biologic activ, care posedă activitate de stimulare a creșterii și dezvoltării microflorii intestinale.

Disbacterioza este o stare în care se schimbă componența și raportul microorganismelor, care populează intestinul (bacteriile folositoare devin tot mai puține, iar cele nocive, respectiv, mai multe), fapt ce duce la dereglarea activității tractului gastrointestinal.

În cazul disbacteriozei în intestin apar bacterii nocive și fungii (de exemplu, ciupercile din familia Candida), iar numărul microorganismelor folositoare se reduce, ceea ce duce la dereglarea digestiei. Disbacterioza de lungă durată se caracterizează prin dereglarea absorbției vitaminelor, grăsimilor, altor componenți alimentari, fapt ce duce la scăderea greutatea, anemiei [72]. Componentele de bază ale tratamentului sunt: respectarea dietei și introducerea în alimentație neapărat a produselor acido-lactice îmbogățite cu bifidobacterii vii. Antibioticele sau bifidobacteriile sunt prescrise în unele cazuri pentru inhibarea bacteriilor nocive din intestin; produsele speciale, care normalizează componența microflorei intestinale (bifi-form, bifidumbacterin, bificol, hilac, linex și altele). Tratamentul, de regulă, permite restabilirea unei digestii normale în decurs de două luni.

Rezultatul invenției revendicate constă în obținerea lărgirii gamei de suplimente alimentare fitoterapeutice, biologic active, care activează stimularea creșterii și dezvoltării microflorii intestinale cu efect imunostimulator în același timp, datorită selectării reușite a componentelor cantitative și calitative și care manifestă un sinergism elocvent.

Suplimentul alimentar fitoterapeutic, biologic activ are următoarele avantaje: suplimentul

revendicat pe lângă efectul de stimulare a creșterii și dezvoltării microbiotei intestinale are un efect imunostimulator în același timp; este simplu în tehnologia de preparare; nu necesită a fi prescris prin rețetă, deoarece nu reprezintă un medicament; se reduce perioada de tratament al disbacteriozei de la 2 luni în mediu la 21 de zile.

Suplimentul alimentar biologic activ (SABA) revendicat, cu componența nominalizată mai sus, a fost administrat pacientului timp de 21 zile (1 capsulă de 3 ori pe zi înainte de mâncare) complementar la terapia de bază a nozologiilor diagnosticate de medicul de familie și confirmate de către Consiliul medical al instituției unde a fost internat. După administrarea SABA, complementar la tratamentul de bază, starea bolnavului s-a ameliorat. Obiectiv: indicii hemodinamici – tensiunea arterială s-a micșorat, de la 170/100 mmHg la 140/80 mmHg, glicemia a scăzut de la 8,2 mmol/l la 5,9 mmol/l, masa corporală s-a micșorat cu 4,5 kg, trigliceridele au diminuat de la 0,49 la 0,36 mM/l, ASAT s-a micșorat de la 146 la 74 mM/l, ALAT de la 128 la 72,6 mM/l. S-a restabilit echilibrul microbial intestinal, pentru *Bifidobacterium lactis* și *Lactobacillus acidophilus* 109 și respective 108, s-a consolidat sistemul imunitar prin faptul că imunoglobulinele M,G,A au avut o tendință de creștere de la 1,09 la 1,39, de la 6,22 la 6,71, de la 0,81 la 1,13 corespunzător, T limfocitele (CD+) de la 66,89 la 72,14, T helperii (CD3+CD4) de la 0,68 la 0,29.

Semnificativ s-a îmbunătățit peroxidarea lipidelor. Ceruloplasmina s-a micșorat de la 244 la 235 mg/dL, catalaza glutationul și peroxidaza au crescut de la 10,7 la 13,8 și de la 6,6 la 7,9 mM/l corespunzător. Superoxiddismutaza a rămas la același nivel 1096 uc/l. Dialdehida malonică a scăzut de la 39,6 la 37,1 mJ/M/l.

Concomitent la pacient s-a îmbunătățit indicii hematologici: Hb a crescut de la 109 la 117 g/l, eritrocitele de la 2,9 până la 3,2 x10¹², leucocitele au avut indici constanți. Trombocitele, eozinofilele, limfocitele nu s-au schimbat semnificativ.

Indicii biochimici au avut o tendință de ameliorare – bilirubina totală s-a micșorat de la 22,9 la 17,6 mM/l, urea de la 8,9 la 7,6 mM/l, creatinina de la 126 la 117 mM/l, iar proteina totală a crescut de la 72,1 la 76,2 g/l. Nesemnificativ s-a micșorat colesterolul total de la 4,51 la 4,48 mM/l.

Valorile scăzute a *Bifidobacterium lactis* și *Lactobacillus acidophilus* au revenit la norma fiziologică 109 și 108 CFU/ml corespunzător.

În final putem concluziona că SABA revendicat are o acțiune de stimulare a florei microbiene intestinale (biotei), imunostimulatoare, de minimizare a riscului metabolic și a proceselor de imunoinflamație post-COVID-19.

Conform Legii medicamentului și activității farmaceutice, medicul e în drept de a prescrie

rețeta magistrală cu compoziții fitoterapeutice, consultând în prealabil efectele antagoniste și sinergetice ale plantelor medicinale și a dozelor unice de administrare. Conform rețetei magistrale în farmacie a fost preparat produsul P-4.

5.2. Studiul remediilor elaborate cu efecte biologice active

5.2.1. Toxicitatea produselor biologice active în experiment la șobolani

Studiile de toxicitate acută a acelor trei produse au fost realizate pe șobolani conform recomandărilor internaționale ICH M3(R2) și a inclus parametri fiziologici, hematologici, biochimici etc. A fost estimată și în baza DL_{50} , la șobolani în doze crescânde în conformitate cu metodologia de cercetare. În loturile martor au fost incluse animale intacte cărora li s-au administrat rații alimentare obișnuite, întreținuți în condiții identice de vivariu, $t - 18-20^{\circ}\text{C}$, umiditatea – 55-60%. A fost studiat și estimat comportamentul animalelor.

Cercetările efectuate asupra acțiunii Preparatului P-1 asupra loturilor martor și experimental au demonstrat atât efectul hipoglicemic, cât și creșterea ponderală. După alimentația animalelor de laborator conform rațiilor alimentare și a metodologiei de cercetare am demonstrat, că efectul hipoglicemic a depins atât de numerele ratei alimentare de administrare a preparatului P-1, cât și de durata experimentului – la începutul cercetării, la mijlocul experimentului, la începutul perioadei, cât și la sfârșitul ei – la 60 zile după inițierea cercetărilor. În tabelul 5.4. se observă dinamica indicilor în dependență de numărul rațiilor alimentare, și a perioadei experimentale, atât în grupul de control, cât și la cel experimental. În grupul martor indicii și dinamica lor nu au fost semnificativi ($p > 0,05$). În grupul experimental se observă o diminuare a indicilor glucozei în sânge de la $5,96 \pm 0,03$ la $4,7 \pm 0,06$, $p < 0,05$.

Cercetările efectelor preparatului P2 a demonstrat efectul hipolipemiant (Tabelul 5.5.). Indicii masei corporale atât la ratele de alimentație, cât și la perioadele de cercetare nu s-au modificat semnificativ. Efectul hipolipidic și a masei corporale, s-a demonstrat la lotul experimental atât la ratele alimentare 1-5, cât și în perioadele de cercetare. În mediu, indicii masei corporale $358,0 \pm 0,28$ de la începutul perioadei s-a micșorat la $333,0 \pm 0,26$ spre sfârșitul experimentului (Figura 5.1.).

Toxicitatea cronică a produselor a fost testată pe șobolani. S-au studiat următorii indicatori: supraviețuirea, dinamica modificărilor masei corporale și temperatura corpului, starea generală a animalelor. Studiul a fost efectuat pe trei loturi a câte 20 de șobolani. În perioada testărilor nici un animal nu a murit. Am studiat și masa corporală, inclusiv în loturile de comparație. Durata studiului toxicității cronice a durat 6 luni din LD50.

Selectiv pentru preparatul P-1 cu acțiune hipoglicemică am obținut rezultate concludente (Tabelul 5.1.).

Tabelul 5.1. Dinamica indicilor glucozemiei sub influența P-1 la șobolani

Grupul de control			
Nr. Ord.	La începutul experimentului	La mijlocul experimentului	La sfârșitul experimentului (60 zile)
1	4,2±0,01	4,2±0,01	5,8±0,01
2	3,8±0,02	6,3±0,02	5,6±0,01
3	4,4±0,04	7,0±0,02	5,9±0,02
4	3,1±0,05	4,4±0,03	5,5±0,02
5	4,0±0,02	6,0±0,01	5,5±0,04
M±m	3,9±0,02	5,58±0,01	5,66±0,03
Grupul experimental			
1	4,8±0,02	4,7±0,01	4,3±0,02
2	5,6±0,01	5,2±0,01	4,9±0,02
3	5,8±0,03	4,6±0,02*	5,4±0,03
4	5,2±0,02	3,8±0,03*	5,4±0,04*
5	5,8±0,02	5,2±0,05	4,6±0,02*
M±m	5,96±0,03	4,7±0,06*	4,92±0,04

Notă: * - diferențe semnificative comparative ($p < 0,05$)

Am efectuat și un studiu selectiv direcționat pentru preparatul P-2 asupra masei corporale (Tabelul 5.2.).

Tabelul 5.2. Efectul preparatului P-2 asupra masei corporale la șobolani

Grupul de control			
Nr. Ord.	La începutul experimentului	La mijlocul experimentului	La sfârșitul experimentului (60 zile)
1	321±0,39	324±0,12	327±0,45
2	231±0,35	239±0,24	241±0,36
3	270±0,15	304±0,25	313±0,25
4	251±0,24	279±0,13	299±0,21
5	342±0,31	359±0,28	359±0,23
M±m	389,4±0,25	395,8±0,26	398,8±0,16
Grupul experimental			
1	301±0,25	285±0,34	279±0,24
2	267±0,23	257±0,31	245±0,22
3	242±0,22	239±0,24	235±0,23
4	235±0,35	231±0,36	228±0,25
5	285±0,26	278±0,25	270±0,36
M±m	358,0±0,28	340,6±0,43	333,0±0,26

Au fost studiate și efectele produselor P-1, P-2, P-3 asupra indicilor hematologici (Tabelul 5.3.) la loturile experimentale și martor. Cercetările au demonstrat că la toate 3 produse, indicii eritrocitelor, hemoglobinei, VSH și a leucocitelor au avut o tendință de creștere nesemnificativă ($p > 0,05$). În lotul experimental al preparatului P-2, eritrocitele au crescut de la 9,4 la 11,9±0,9 ($p < 0,05$).

Tabelul 5.3. Efectele produselor P-1, P-2 și P-3 asupra indicilor hematologici la șobolani

Loturile	Preparatul	Eritrocite mln/ μ l	Cantitatea de hemoglobină g%	VSH mm/h	Numărul leucocitelor
Lot martor	1	9,2 \pm 0,4	10,5 \pm 0,2	2,5 \pm 0,3	9,3 \pm 0,4
Lot experimental		9,3 \pm 0,7	11,8 \pm 0,8	2,3 \pm 0,7	9,4 \pm 0,8
Lot martor	2	9,2 \pm 0,7	10,4 \pm 0,8	2,5 \pm 0,4	9,3 \pm 0,5
Lot experimental		9,4 \pm 0,	11,9 \pm 0,9	2,4 \pm 0,9	9,5 \pm 0,9
Lot martor	3	9,2 \pm 0,4	11,7 \pm 0,8	2,4 \pm 0,7	9,3 \pm 0,4
Lot experimental		9,4 \pm 0,9	11,8 \pm 0,7	2,4 \pm 0,9	9,5 \pm 0,8

5.3. Studiul clinico-biologic al produselor la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Studiul clinic al produselor elaborate P-1, P-2 și P-3 a cuprins o gamă largă de indicatori selectiv pentru fiecare preparat cercetat. Parametrii hematologici (hemoglobina, eritrocitele, leucocitele, trombocitele (nesegmentate și segmentate) euzinofilele, limfocitele au fost studiate la diferite etape ale cercetărilor (la începutul administrării preparatului P1, P2 și P3, la sfârșitul administrării, corelativ la grupul de cercetare și grupul martor) [10, 31, 41, 48, 56].

Parametrii biochimici (ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina totală, bilirubina neconjugată, albumina, ureea, creatinina, proteina totală, colesterolul, β -lipoproteidele, trigliceridele, α -fetoproteinele) au fost studiate la fiecare preparat și la cele două etape de cercetare – la începutul și la sfârșitul administrării preparatului, atât la grupul martor, cât și la cel de cercetare.

Au fost cercetați și indicatorii imunologici (Ig M, Ig G, I g A), T limfocite, T helperi, limfocitele citotoxice, CD3+CD8, indicele imunoregulator (CD3+CD4+CD3+CD8), Interleuchinele. Cercetarea a inclus și cercetările de peroxidare a lipidelor (ceruloplasmina, catalaza, glutatationperoxidaza, superoxidismutaza, Mg, K, Zn, Cu, dialdehida malonică, hidroperoxidii, HPL-M izopr, HPL-T izopr, HPL-I hexan, HPL-M hexan, HPL-T hexan, activitatea antioxidantă totală, ce a caracterizat totalmente metabolismul organismului pe fondal de administrare a P-1.

În Tabelul 5.4. sunt prezentate efectele biologice și dinamica unor parametri ai metabolismului în grupul de cercetare în dinamică – până la începerea administrării preparatului și la sfârșitul administrării lui.

Tabelul 5.4. Efectele biologice ale preparatului P-1 asupra metabolismului la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
<i>Parametrii hematologici</i>		
Hemoglobina, g/l	111 \pm 0,68	117,1 \pm 1,29*
Eritrocite, *10 ¹²	3,81 \pm 0,06	3,87 \pm 0,15

Leucocite, *10 ⁹	3,9±0,21	4,8±1,04
Trombocite, *10 ³ /mL	181±0,0002	182±0,0003*
Neutrofile nesegmentate, *10 ⁹ /l	0,04 (2%)	0,08 (3%)
Neutrofile segmentate, *10 ⁹ /l	2018 (46%)	5180 (57%)*
Eozinofile, %	0,6	2,3*
Limfocite, *10 ⁹ /mL	1250 (21%)	2880 (29%)*
<i>Parametrii biochimici</i>		
ALT, u/L	66±11,8	52,3±4,3*
AST, u/L	69±9,4	53,6±5,3*
FA, u/L	29,5±1,7	34,5±1,6*
GGTP, u/L	22,17±1,5	19,1±2,4*
Bilirubina totală, mM/L	21,81±3,3	17,6±2,3*
Bilirubina neconjugată, mM/L	12,9±0,7	12,4±0,3
Albumina, g/L	34,3±2,1	36,8 ±3,4
Uree, mM/L	8,7±0,4	7,6±0,3*
Creatinina, mM/L	126±2,9	116±2,4*
Proteina totala, g/L	72,33±1,6	75,4±8,9*
α /fetoproteine, u/ml	4,83±0,2	7,4±0,2*
<i>Parametrii imunologici</i>		
IgM, mg/dL	1,08±0,03	0,81±0,007*
IgG	6,24±0,68	7,9±0,6*
IgA	0,94±0,13	1,8±0,2*
T limfocite (CD3+)	68,54±0,69	72,65±1,34
T helperi (CD3+CD4+)	0,4±0,03(38%)	0,83±0,03(31%)*
Limfocite citotoxice (CD3+CD8)	0,3±0,03	0,6±0,03*
Indicele imunoreglator (CD3+CD4+/CD3+CD8)	1,5±0,04	2,4±0,13*
Interleuchine (IL)		
IL 1, pg/MI ⁵	5,1±0,2	5,3±0,2
IL 6, pg/MI ⁴	9,6±0,3	9,8±0,3
IL 8, pg/MI ¹	16±0,2	17,06±0,4
IL 10, pg/MI ¹	9,4±0,2	9,38±0,2

Notă: * - diferențe semnificative comparative (p<0,05)

S-a demonstrat o dinamică pozitivă a preparatului P-1 asupra organismului și a unor parametri studiați – hematologici, biochimici, imunologici și a sistemului de peroxidare a lipidelor.

Atât hemoglobina, eritrocitele, leucocitele, trombocitele, neutrofilele au avut o tendință de creștere, iar neutrofilele segmentare, euzinofilele și limfocitele au avut o dinamică cu semnificația p<0,05. Neutrofilele nesegmentate au crescut de la 2 la 3(%), neutrofilele segmentate de la 46% la 57%, iar eozinofilele de la 21% la 29%. ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina totală, albumina, ureea, creatinina, proteina totală, au avut o tendință cu semnificație veridică (p<0,05).

Parametrii imunologici au crescut semnificativ Ig M de la 1,08±0,03 la 0,81±0,007; Ig G de la 6,24±0,68 la 7,9±0,06; Ig A de la 0,94±0,13 la 1,8±0,02; T limfocitele (CD3+) de la 68,54±0,69 la 72,65±1,34; T helper (CD3+CD4+) de la 0,4±0,03 (38%) la 0,83±0,83 (31%),

Limfocitele citotoxice (CD3+CD8) de la $0,3\pm 0,03$ la $0,6\pm 0,03$; indicele de imunoreglare – $1,5\pm 0,04$ la $2,4\pm 0,13$. Această tendință se atestă și la interleukine ($p < 0,05$).

Studiul efectelor biologice ale preparatului P2 asupra metabolismului este prezentat în tabelul 5.5.

Tabelul 5.5. Efectele biologice ale preparatului P-2 asupra metabolismului la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
<i>Parametrii hematologici</i>		
Hemoglobina, g/l	109±0,82	118,1±1,29*
Eritrocite, *10 ¹²	3,81±0,09	3,9±0,18*
Leucocite, *10 ⁹	3,9±0,21	4,8±1,13*
Trombocite, *10 ³ /mL	182±0,0002	184±0,0008*
Neutrofile nesegmentate, *10 ⁹ /l	0,043 (2%)	0,09 (3%)*
Neutrofile segmentate, *10 ⁹ /l	2009 (48%)	5159 (57%)*
Eozinofile, *10 ³ /mL	0,9%	2,3%*
Limfocite, *10 ⁹ /mL	1219 (21%)	2878 (30%)*
<i>Parametrii biochimici</i>		
ALT, u/L	69±10,9	52,6±4,7*
AST, u/L	69±9,8	54,3±6,8*
FA, u/L	38,4±1,9	33,4±1,3*
GGTP, u/L	22,19±1,8	17,2±2,9*
Bilirubina totală, mM/L	22,84±3,9	18,9±2,8*
Bilirubina neconjugată	12,9±0,87	12,5±0,3
Albumina, g/L	35,8±1,9	37,9 ±2,8
Uree, mM/L	8,7±0,6	7,4±0,8*
Creatinina, mM/L	128±2,3	117±2,2*
Proteina totala, g/L	68,3±2,1	76,2±2,2*
α /fetoproteine, u/ml	4,87±0,2	7,4±0,2*
<i>Parametrii imunologici</i>		
IgM, mg/dL	1,01±0,03	0,84±0,003*
IgG	6,31±0,94	7,7±0,6*
IgA	0,91±0,16	1,7±0,2*
T limfocite (CD3+)	68,46±0,72	72,84±1,24*
T helperi (CD3+CD4+)	0,4±0,04(37%)	0,89±0,08(32%)*
Limfocite citotoxice (CB3+CD8)	0,4±0,01	0,6±0,01*
Indicele imunoreglator (CD3+CD4+/CD3+CD8)	1,6±0,03	2,4±0,14*
Interleuchine (IL)		
IL 1, pg/MI ⁵	5,1±0,3	5,3±0,2
IL 6, pg/MI ⁴	9,6±0,4	9,8±0,4
IL 8, pg/MI ¹	16±0,5	17,09±0,2
IL 10, pg/MI ¹	9,2±0,3	9,89±0,2

Notă: * - diferențe semnificative comparative ($p < 0,05$)

Au fost studiate parametrii hematologici, biochimici și imunologici. Cercetările au

demonstrat, că preparatul P-2 a avut o acțiune benefică asupra metabolismului, inclusiv a indicilor hemoglobinei, eritrocitelor, leucocitelor, trombocitelor, neutrofilelor, eozinofilelor cu semnificație ($p < 0,05$). Cea mai veridică acțiune a fost demonstrată asupra creșterii limfocitelor de la 21% la 30% ($p < 0,05$). Unii indici biochimici au avut o tendință de ameliorare a funcției hepatice. Indicii ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina au scăzut în mediu cu 1,8 ($p < 0,05$). Alți indicatori, albumina, proteina totală au crescut cu 0,8 ($p < 0,05$). Imunoglobulinele au avut o dinamică diferită: Ig M a scăzut de la $1,01 \pm 0,3$ la $0,84 \pm 0,003$ ($p > 0,05$), Ig G și Ig A au avut tendință de creștere neelocventă ($p > 0,05$), T limfocitele, T helperii, limfocitele, Indicele imunoreglator au crescut veridic ($p < 0,05$). Interleuchinele au avut o dinamică ne semnificativă ($p > 0,05$).

Rezultatele cercetărilor efectelor biologice ale preparatului P3 asupra metabolismului este prezentat în Tabelul 5.6. Conform metodologiei studiului au fost cercetați parametrii hematologici, biochimici și imunologici. Indicii hematologici – hemoglobina, eritrocitele, leucocitele, trombocitele, neutrofilele, eozinofilele, limfocitele au avut o creștere semnificativă ($p < 0,05$). La fel au crescut leucocitele de la $3,8 \pm 0,19$ până la $4,9 \pm 1,19$; neutrofilele de la 47% la 56%; eozinofilele de la 0,7% la 2,2% și limfocitele de la 20% la 29%. Indicatorii biochimici ai metabolismului au avut dinamică pozitivă. Indicii ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina totală, urea au avut o scădere semnificativă ($p < 0,05$), pe când albumina, proteina totală, α -fetoproteinele, au crescut semnificativ ($p < 0,05$).

Tabelul 5.6. Efectele biologice ale preparatului P-3 asupra metabolismului la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
<i>Parametrii hematologici</i>		
Hemoglobina, g/l	$111 \pm 0,82$	$119,0 \pm 1,39^*$
Eritrocite, $\cdot 10^{12}$	$3,91 \pm 0,08$	$4,2 \pm 0,16^*$
Leucocite, $\cdot 10^9$	$3,8 \pm 0,19$	$4,9 \pm 1,19^*$
Trombocite, $\cdot 10^3$ /mL	$181 \pm 0,0007$	$184 \pm 0,0008^*$
Neutrofile nesegmentate, $\cdot 10^9/l$	0,040 (2%)	0,09 (3%)*
Neutrofile segmentate, $\cdot 10^9/l$	2000 (47%)	5150 (56%)*
Eozinofile, $\cdot 10^3$ /mL	0,7%	2,2%*
Limfocite, $\cdot 10^9$ /mL	1200 (20%)	2800 (29%)*
<i>Parametrii biochimici</i>		
ALT, u/L	$68 \pm 11,4$	$51,2 \pm 3,9^*$
AST, u/L	$69 \pm 9,9$	$54,6 \pm 6,1^*$
FA, u/L	$31,8 \pm 1,9$	$30,9 \pm 1,1^{**}$
GGTP, u/L	$21,24 \pm 1,9$	$19,1 \pm 3,8^*$
Bilirubina totală, mM/L	$22,19 \pm 1,8$	$19,7 \pm 3,6$

Bilirubina neconjugată	13,1±0,7	11,0±0,4*
Albumina, g/L	32,3±2,1	36,2 ±3,1*
Uree, mM/L	9,3±0,4	7,2±0,1*
Creatinina, mM/L	129±2,9	112±3,4*
Proteina totala, g/L	69,3±1,1	73,8±2,9*
α /fetoproteine, u/ml	5,73±0,2	7,9±0,4*
<i>Parametrii imunologici</i>		
IgM, mg/dL	1,06±0,05	0,91±0,009*
IgG	6,18±0,78	7,9±0,6*
IgA	0,94±0,19	1,8±0,4*
T limfocite (CD3+)	68,54±0,71	72,89±1,61*
T helperi (CD3+CD4+)	0,5±0,01(37%)	0,91±0,09(33%)*
Limfocite citotoxice (CB3+CD8)	0,3±0,06	0,5±0,09*
Indicele imunoreglator (CD3+CD4+/CD3+CD8)	1,6±0,04	2,4±0,19*
Interleuchine (IL)		
IL 1, pg/Ml ⁵	5,1±0,2	5,3±0,9
IL 6, pg/Ml ⁴	9,6±0,4	9,9±0,8
IL 8, pg/Ml ¹	15±0,6	18,02±0,3*
IL 10, pg/Ml ¹	9,2±0,2	9,81±0,4*

Notă: * - diferențe semnificative comparative (p<0,05)

5.3.1. Efectele biologice ale produselor P-1, P-2, și P-3 asupra metabolismului proteic (aminoacizilor liberi) la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Au fost studiate efectele celor trei produse brevetate asupra aminoacizilor în sânge la subiecții de cercetare. Au fost incluși 100 subiecți cu riscuri metabolice crescute (HTA, DZ tip II și obezitate). Toate cele trei produse au avut o acțiune directă metabólico-protectoare (Figura 5.1 și 5.2.).

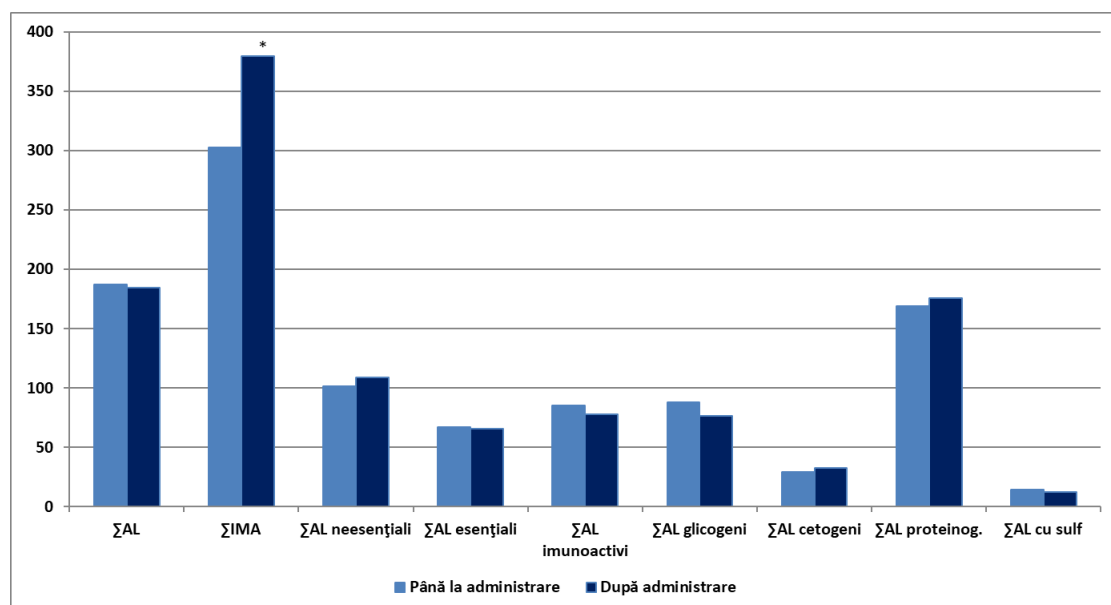


Figura 5.1. Conținutul aminoacizilor liberi și al produselor finale ale metabolismului azotat în plasmă (μmol/100 ml) după administrarea preparatului P-1 la subiecții cu riscuri metabolice crescute (* - diferențe semnificative comparative (p<0,05))

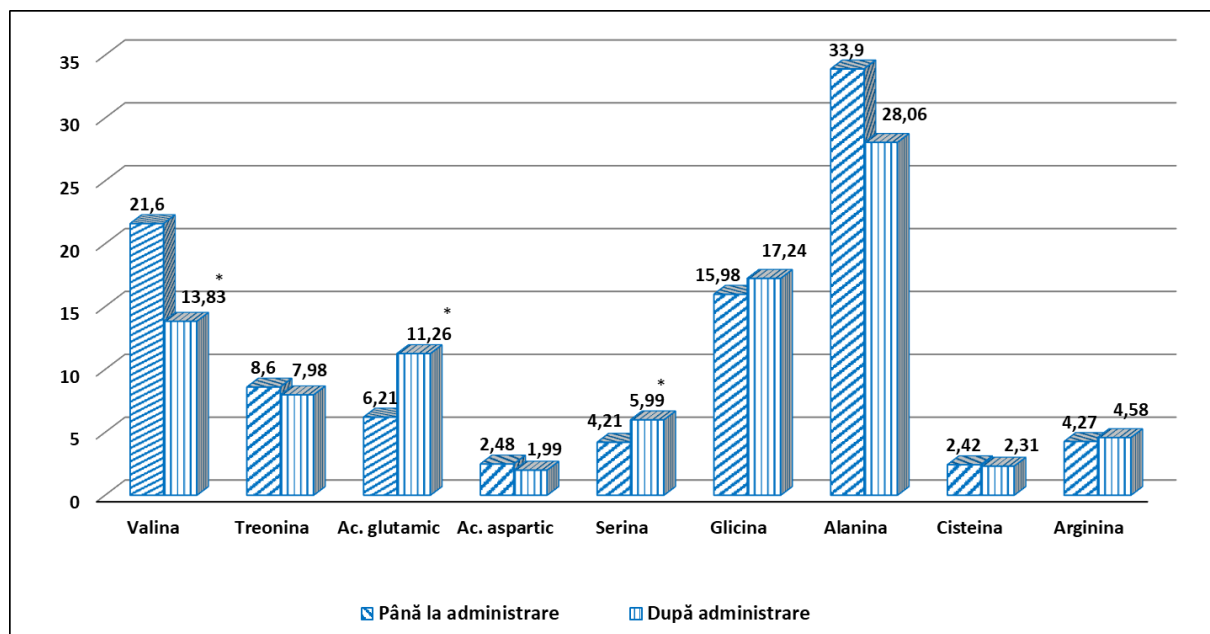


Figura 5.2. Conținutul aminoacizilor imunoactivi în plasmă ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) după administrarea preparatului P-1 la subiecții cu riscuri metabolice crescute (* - diferențe semnificative comparative ($p < 0,05$))

În Figura 5.3. și 5.4. este prezentată dinamica indicilor aminoacizilor a preparatului P-2 (Brevet nr. 1499) [47].

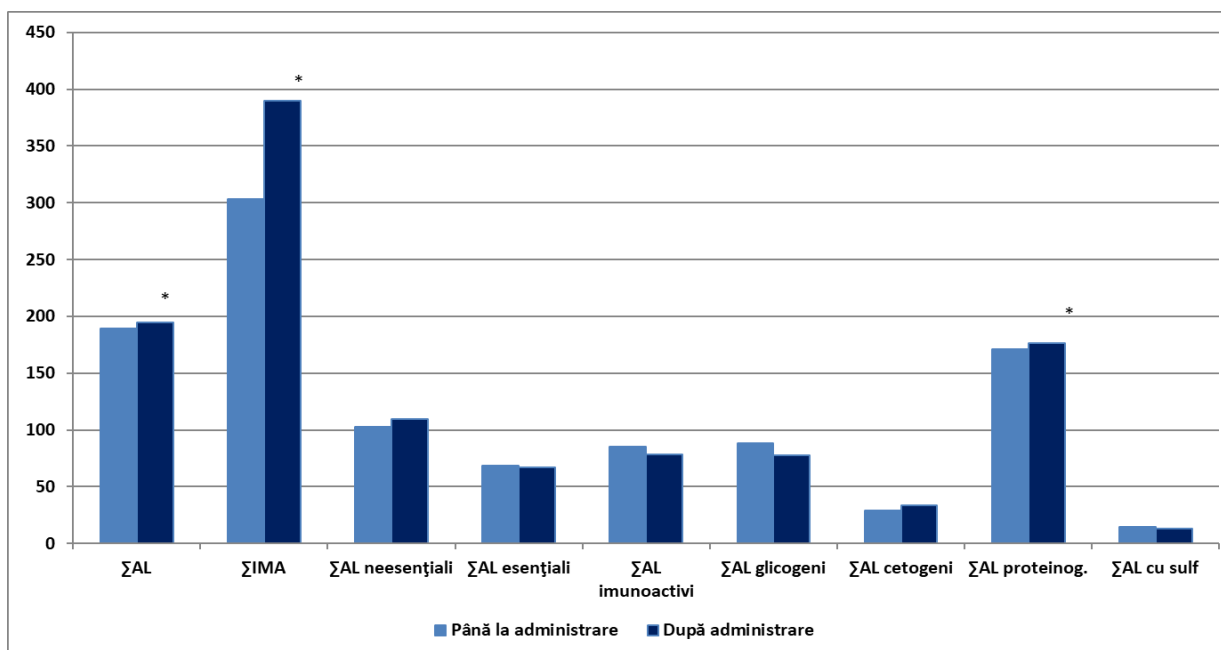


Figura 5.3. Conținutul aminoacizilor liberi și al produselor finale ale metabolismului azotat în plasmă ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) după administrarea preparatului P-2 la subiecții cu riscuri metabolice crescute (* - diferențe semnificative comparative ($p < 0,05$))

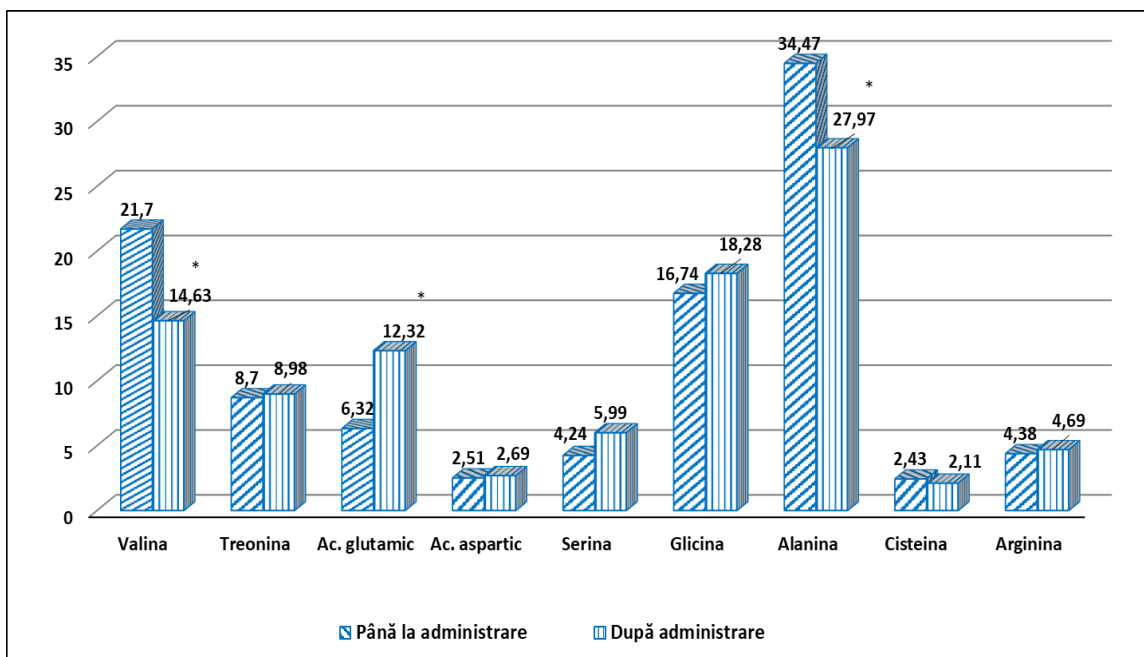


Figura 5.4. Conținutul aminoacizilor imunoactivi în plasmă ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) după administrarea preparatului P-2 la subiecții cu riscuri metabolice crescute (* - diferențe semnificative comparative ($p < 0,05$))

În Figura 5.5. și 5.6. este prezentată dinamica indicilor aminoacizilor a preparatului P-3 (Brevet nr. 1500)

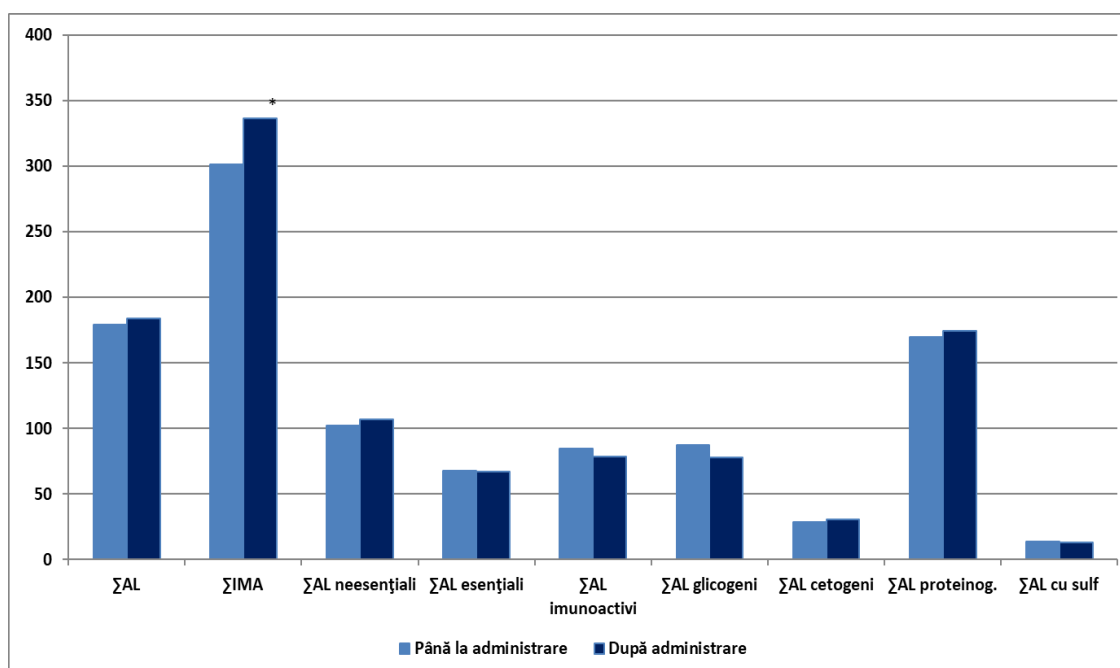


Figura 5.5. Conținutul aminoacizilor liberi și al produselor finale ale metabolismului azotat în plasmă ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) după administrarea preparatului P-3 la subiecții cu riscuri metabolice crescute (* - diferențe semnificative comparative ($p < 0,05$))

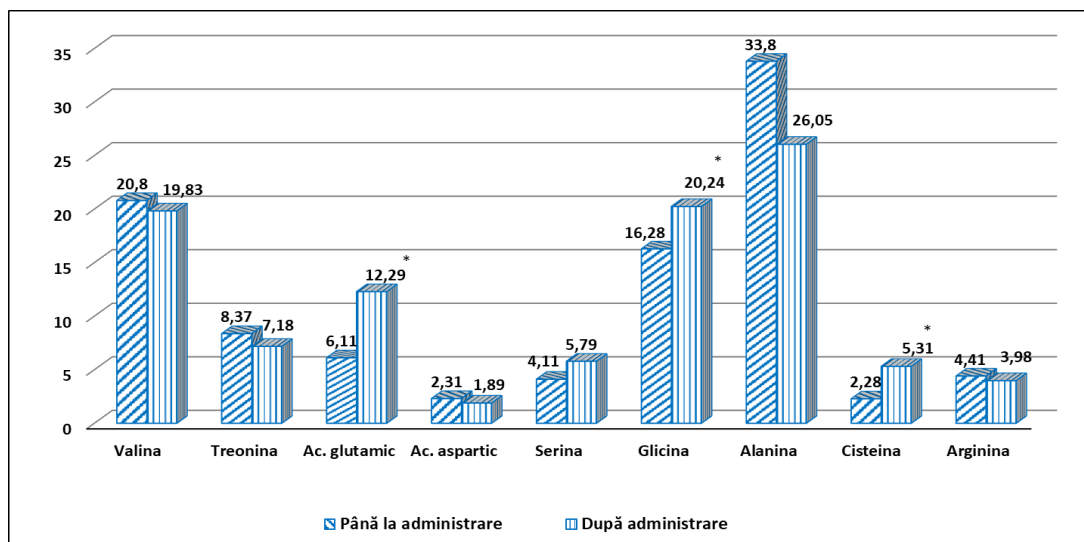


Figura 5.6. Conținutul aminoacizilor imunoactivi în plasmă ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) după administrarea preparatului P-3 la subiecții cu riscuri metabolice crescute (* - diferențe semnificative comparative ($p < 0,05$))

5.3.2. Efectele biologice ale produselor P-1, P-2 și P-3 asupra metabolismului lipidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Preparatul P-1 are efect pronunțat de normalizare a metabolismului lipidic prin micșorarea nivelului de trigliceride și scăderea lipidelor totale asociată cu intensitatea proceselor metabolice (Tabelul 5.7.). Unii parametri biochimici au avut o schimbare ne semnificativă ($p > 0,05$), colesterolul, α -fetoproteinele au avut o tendință și semnificație veridică ($p < 0,05$). Sistemul de peroxidare a lipidelor – ceruloplasmina, catalaza, glutatation peroxidaza, superoxidismutaza au avut schimbări semnificative ($p < 0,05$). S-a observat și ameliorarea ionilor de Mg, K, Zn, Cu și a altor indici ne semnificativ ($p > 0,05$). Activitatea antioxidantă totală a crescut de la $1,33 \pm 0,17$ la $1,56 \pm 1,08$ ($p < 0,05$) [6, 17, 58, 67, 70, 74, 80].

Tabelul 5.7. Efectele biologice ale produsului P-1 asupra metabolismului lipidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
Colesterol, mM/L	$4,49 \pm 0,11$	$3,9 \pm 0,12^*$
β /lipoproteine, mmol/l	$3,59 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,2$
Trigliceride, mM/L	$0,47 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,06^*$
<i>Sistemul de peroxidare a lipidelor</i>		
Ceruloplasmina, mg/dL	$243,00 \pm 17,00$	$335 \pm 12,8^*$
Catalaza, mM/L	$10,70 \pm 1,200$	$13,80 \pm 1,09^*$
Glutatationperoxidaza, mM/L	$6,60 \pm 0,60$	$7,90 \pm 0,40^*$
Superoxidismutaza, uc/l	$1096,00 \pm 22,8$	$1209,00 \pm 29,10^*$
Mg, mM/L	$0,79 \pm 0,002$	$0,81 \pm 0,007^*$
K, mM/L	$4,25 \pm 0,50$	$4,40 \pm 0,30^*$
Zn, mM/L	$29,70 \pm 0,89$	$30,20 \pm 0,37^*$
Cu, mM/L	$17,24 \pm 0,33$	$18,20 \pm 0,26^*$

Dialdehida malonică, mM/L	39,60±1,27	37,10±1,04
Hidroperoxizi lipidici-I izopr, uc/ml	378,40±1,16	381,20±0,97*
HPL-M izopr	443,80±1,14	446,80±1,14
HPL-T izopr	442,09±1,32	443,10±1,29
HPL-I hexan	71,10±1,15	72,30±1,42
HPL-M hexan	72,40±0,12	75,10±0,18*
HPL-T hexan	72,30±0,18	74,20±0,32*
Activitatea antioxidantă totală izopr, mM/L	1,33±0,17	1,56±1,08

Notă: * - diferențe semnificative comparative (p<0,05)

Cercetările au demonstrat că preparatul P-2 a avut o acțiune benefică asupra metabolismului lipidelor. Indicii colesterolului, β -lipoproteinelor și trigliceridelor au scăzut, dar nesemnificativ (p>0,05) (Tabelul 5.8.). Sistemul de peroxidare a lipidelor – ceruloplasmina a crescut de la 245±2,1 la 338±12,9, catalaza de la 10,9±1,4 la 13,6±1,09, glutationperoxidaza de la 6,6±0,4 la 7,9±0,6; superoxidismutaza de la 1098±21,9 la 1212±29,2 (p<0,05) [55]. Mg, K, Zn, Cu, dialdehida malonică s-au mărit semnificativ (p<0,05). Activitatea antioxidantă totală s-a majorat de la 1,38±0,16 la 1,57±0,21 (p<0,05).

Tabelul 5.8. Efectele biologice ale preparatului P-2 asupra metabolismului lipidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
Colesterol, mM/L	4,86±0,12	3,7±0,16*
β /lipoproteine, mmol/l	3,87±0,30	3,7±0,80
Trigliceride, mM/L	0,37±0,04	0,39±0,08
<i>Sistemul de peroxidare a lipidelor</i>		
Ceruloplasmina, mg/dL	249,00±2,10	338,00±12,90*
Catalaza, mM/L	10,9±1,40	13,60±1,09*
Glutitionperoxidaza, mM/L	6,6±0,40	7,90±0,60*
Superoxidismutaza, uc/l	1098±21,90	1212±29,20*
Mg, mM/L	0,74±0,002	0,81±0,003*
K, mM/L	4,14±0,40	4,20±0,20
Zn, mM/L	29,7±0,81	30,90±0,27*
Cu, mM/L	17,24±0,32	18,40±0,19*
Dialdehida malonică, mM/L	39,80±1,21	38,30±1,09
Hidroperoxizi lipidici-I izopr, uc/ml	378,80±1,11	382,30±0,98*
HPL-M izopr	443,80±1,14	446,40±1,16*
HPL-T izopr	444,01±1,30	446,09±1,11*
HPL-I hexan	71,30±1,12	72,40±1,49
HPL-M hexan	72,90±0,12	76,10±0,26*
HPL-T hexan	72,40±0,18	74,30±0,28*
Activitatea antioxidantă totală izopr, mM/L	1,38±0,16	1,57±1,21*

Notă: * - diferențe semnificative comparative (p<0,05)

Rezultatele cercetărilor efectelor biologice ale preparatului P-3 asupra metabolismului este prezentat în Tabelul 5.9. Indicatorii biochimici ai metabolismului au avut o dinamică pozitivă. Indicii colesterolului, β -lipoproteinele au avut o scădere semnificativă (p<0,05). Și sistemul de

peroxidare a lipidelor a avut o activitate benefică. A sporit semnificativ activitatea enzimelor – ceruloplasmina, catalaza, glutationperoxidaza, superoxidismutaza. K, Mg, Zn, Cu au avut schimbări ne semnificative ($p>0,05$). Activitatea antioxidantă totală a crescut de la $1,34\pm 0,19$ până la $1,58\pm 1,11$ ($p<0,05$).

Tabelul 5.9. Efectele biologice ale preparatului P-3 asupra metabolismului lipidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
Colesterol, mM/L	4,97±0,18	3,60±0,14*
β/lipoproteine, mmol/l	3,59±0,40	3,70±0,40*
Trigliceride, mM/L	0,39±0,07	0,40±0,11
<i>Sistemul de peroxidare a lipidelor</i>		
Ceruloplasmina, mg/dL	246,00±18,00	339,00±11,8*
Catalaza, mM/L	11,70±1,1	13,70±1,09
Glutitionperoxidaza, mM/L	6,70±0,40	7,90±0,60
Superoxidismutaza, uc/l	1098,00±22,70	1212,00±28,90*
Mg, mM/L	0,79±0,004	0,81±0,007
K, mM/L	4,20±0,5	4,30±0,30
Zn, mM/L	29,50±0,87	30,20±0,39
Cu, mM/L	17,23±0,21	18,20±0,27*
Dialdehida malonică, mM/L	39,40±1,26	36,20±1,13*
Hidroperoxizi lipidici-I izopr, uc/ml	379,60±1,16	380,40±0,96
HPL-M izopr	443,80±1,17	446,90±1,07*
HPL-T izopr	441,08±1,29	444,08±1,09*
HPL-I hexan	70,80±1,16	72,30±1,94
HPL-M hexan	72,70±0,19	74,90±0,18*
HPL-T hexan	72,80±0,19	73,90±0,39
Activitatea antioxidantă totală izopr, mM/L	1,34±0,19	1,58±1,11

Notă: * - diferențe semnificative comparative ($p<0,05$)

5.3.3. Efectele produselor P1, P2 și P3 asupra metabolismului glucidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Au fost studiate efectele produselor P-1, P-2 și P-3 asupra metabolismului glucidic (Tabelul 5.10.)

Tabelul 5.10. Dinamica indicilor glicemiei (mmol/l) în rezultatul administrării produselor P-1, P-2 și P-3 la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Preparatul	Până la administrare	După administrare
P-1	7,4±1,08	6,8±1,13
P-2	7,2±1,11	6,1±1,02
P-3	7,3±1,14	6,6±1,11

Cercetările au demonstrat că după administrarea produselor P1, P2 și P3 indicii glicemiei au diminuat. Efectul produsului cu acțiune hipoglicemiantă l-a demonstrat produsul P-2, glicemia a scăzut de la $7,2\pm 1,11$ la $6,1\pm 1,02$ mmol/l ($p<0,05$).

5.4. Biota intestinală și influența ei asupra sindromului metabolic la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Au fost studiați parametrii hematologici, biochimici, imunologici, ai sistemului de peroxidare a lipidelor, inclusiv și activitatea antioxidantă totală. Totodată au fost monitorizați indicii T/A, TAS, TAD și a glucemiei, până și după administrarea produselor elaborate de noi (Tabelul 5.11 și 5.12.). Dat fiind faptul că tulburările metabolice sunt patologii asociate din mai mulți componenți nozologici, am efectuat cercetarea efectului sinergetic al produselor asupra metabolismului subiecților ($n=100$).

Tabelul 5.11. Efectul sinergetic al produselor P-1, P-2 și P-3 asupra parametrilor hematologici, biochimici, imunologici și a sistemului de peroxidare a lipidelor la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
<i>Parametrii hematologici</i>		
Hemoglobina, g/l	112,00±1,08	120,70±1,72*
Eritrocite, *10 ¹²	3,87±0,09	4,30±0,24
Leucocite, *10 ⁹	3,70±0,29	4,90±1,29
Trombocite, *10 ³ /mL	181,00±0,0005	186,00±0,0009*
Neutrofile nesegmentate, *10 ⁹ /l	0,04 (2,1%)	0,09 (3%)*
Neutrofile segmentate, *10 ⁹ /l	2000 (47%)	5184 (57%)*
Eozinofile, *10 ³ /mL	0,7%	2,3%*
Limfocite, *10 ⁹ /mL	1280 (21%)	2897 (30%)*
<i>Parametrii biochimici</i>		
ALT, u/L	69,00±2,40	50,10±1,80*
AST, u/L	71,00±8,70	53,70±3,90*
FA, u/L	31,90	30,10*
GGTP, u/L	21,14±1,40	18,20±2,60
Bilirubina totală, mM/L	23,90±2,20	18,60±4,10
Bilirubina neconjugată	13,10±0,50	10,10±0,70*
Albumina, g/L	32,80±2,40	38,40±2,90*
Uree, mM/L	9,70±0,30	7,40±0,10*
Creatinina, mM/L	127,00±2,90	111,00±1,80*
Proteina totala, g/L	68,40±3,10	74,90±1,80
Colesterol, mM/L	4,51±0,12	3,90±0,11
β/lipoproteine, mmol/l	3,51±0,20	3,50±0,10
Trigliceride, mM/L	0,45±0,04	0,39±0,03
α /fetoproteine, u/ml	4,81±0,30	5,30±0,40

<i>Parametrii imunologici</i>		
IgM, mg/dL	1,09±0,02	1,09±0,008
IgG	6,28±0,71	7,90±0,80
IgA	0,91±0,14	1,90±0,40*
T limfocite (CD3+)	68,59±0,78	73,71±1,54*
T helperi (CD3+CD4+)	0,40±0,03 (38%)	0,91±0,04 (49%)*
Limfocite citotoxice (CB3+CD8)	0,30±0,02	0,60±0,04**
Indicele imunoreglator (CD3+CD4+/CD3+CD8)	1,50±0,06	2,50±0,15
Interleuchine (IL)		
IL 1, pg/MI ⁵	5,10±0,2	5,40±0,20
IL 6, pg/MI ⁴	9,60±0,30	9,80±0,40
IL 8, pg/MI ¹	17,00±0,200	17,10±0,30
IL 10, pg/MI ¹	9,30±0,10	9,39±0,30
<i>Sistemul de peroxidare a lipidelor</i>		
Ceruloplasmina, mg/dL	243,00±17,00	336,00±11,90*
Catalaza, mM/L	10,70±1,20	13,90±0,10*
Glutacionperoxidaza, mM/L	6,60±0,70	7,90±0,30
Superoxidismutaza, uc/l	1097,00±21,60	1209,00±29,7*
Mg, mM/L	0,79±0,001	0,84±0,008
K, mM/L	4,26±0,40	4,40±0,60
Zn, mM/L	29,80±0,87	29,80±0,71
Cu, mM/L	17,26±0,38	17,28±0,41
Dialdehida malonică, mM/L	39,90±1,20	39,80±1,34
Hidroperoxizi lipidici-I izopr, uc/ml	378,70±1,11	378,80±1,41
HPL-M izopr	444,70±1,11	445,80±1,09
HPL-T izopr	444,02±1,29	449,70±1,12*
HPL-I hexan	71,60±1,11	72,60±1,18
HPL-M hexan	72,90±0,12	72,80±0,31
HPL-T hexan	72,60±0,19	72,80±0,42
Activitatea antioxidantă totală izopr, mM/L	1,39±0,18	1,39±0,21

Notă: * - diferențe semnificative comparative (p<0,05)

Tabelul 5.12. Efectul sinergetic al produselor P-1, P-2 și P-3 asupra tensiunii arteriale și glucemiei la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Parametrul	Grupul de cercetare (n=15)			
	Până la începerea administrării produselor		Sfârșitul administrării produselor	
	TAS	TAD	TAS	TAD
Tensiunea arterială, mm Hg	158,20±1,10	94,3±0,70	147,50±1,09*	91,10±0,60*
Glucioza, mmol/l	7,90±1,30		6,70±0,80	

Notă: * - diferențe semnificative comparative (p<0,05)

Totodată au fost studiați indicii aminoacizilor liberi, inclusiv cei imunoactivi (Figura 5.7. și 5.8.)

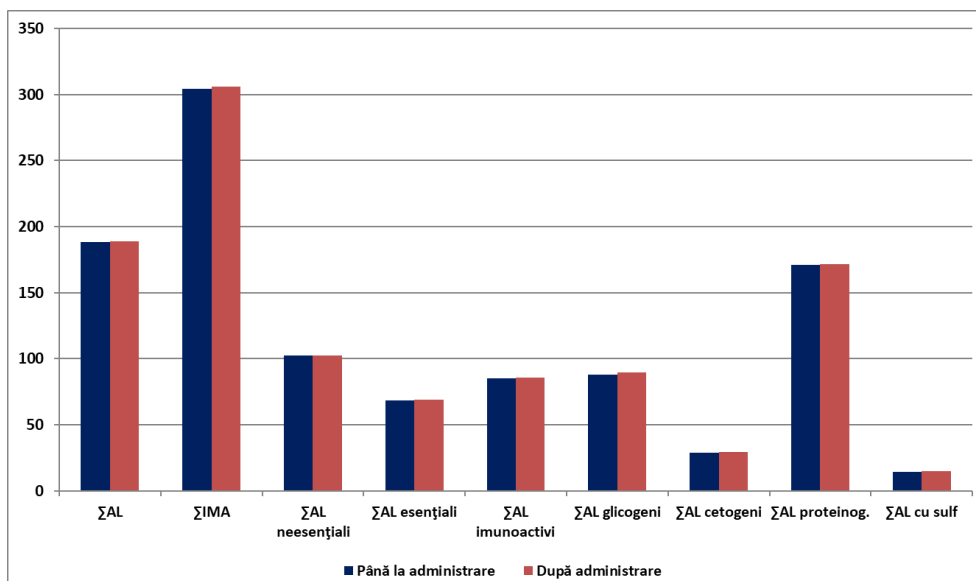


Figura 5.7. Efectul sinergetic al produselor P-1, P-2 și P-3 asupra conținutului aminoacizilor liberi și al produselor finale ale metabolismului azotat în plasmă ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) la subiecții cu riscuri metabolice crescute (* - diferențe semnificative comparative ($p < 0,05$))

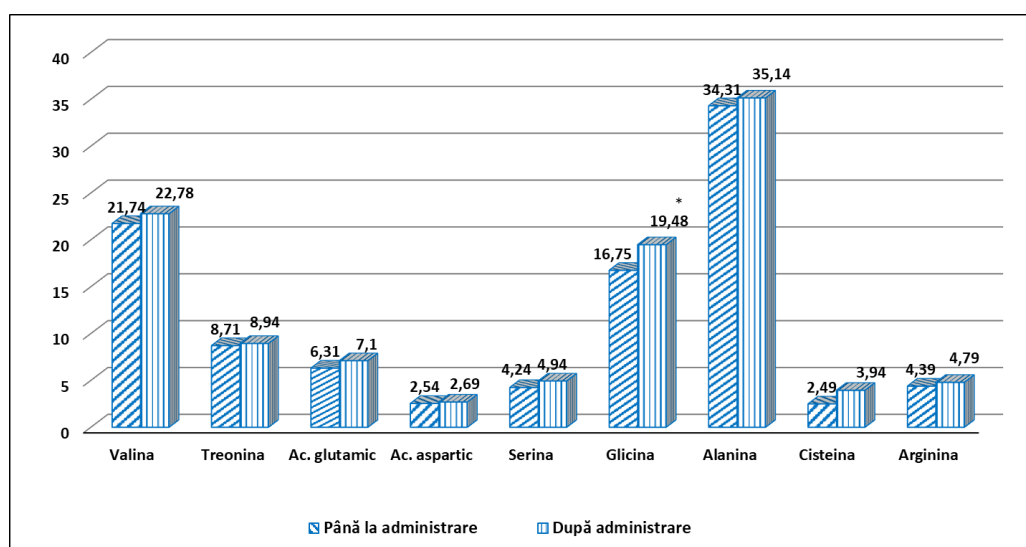


Figura 5.8. Efectul sinergetic al produselor P-1, P-2 și P-3 asupra dinamicii aminoacizilor imunoactivi la subiecții cu riscuri metabolice crescute (* - diferențe semnificative comparative ($p < 0,05$))

5.4.1. Metode de diagnostic preclinic al dereglărilor metabolice la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Sindromul metabolic este o noțiune integratoare, care înglobează mai multe patologii și riscuri majore cu o incidență și prevalență în continuă creștere și care determină substanțial starea de sănătate. El este însoțit în evoluția sa de schimbări ale microbiotei intestinale și ale funcționalității sistemelor neuro-humorale și imune. Fără a subaprecia rolul factorilor genetici și

epigenetici (de mediu ambiant) biota intestinală reprezintă un factor definitoriu în instalarea și progresarea bolilor metabolice pandemice netransmisibile (obezitate, diabet zaharat tip II și hipertensiune arterială etc.).

Fenomenul microbiotic este o problemă relativ nouă, interdisciplinară, care face obiectul unui studiu din ce în ce mai aprofundat, dată fiind importanța sa în apariția bolilor psihosomatice cu incidență crescută și care determină în mare parte morbiditatea și mortalitatea populațională în plan global. Interesul crescut al cercetătorilor din diferite domenii ale biomedicinii este demonstrat de apariția în ultimele 2-3 decenii ale publicațiilor cu impact Scopus și Pubmed. În 1997 erau publicate 51 articole cu genericul „microbiota”, în 2007- 389, iar în 2017 erau deja publicate 5851 [34, 37, 38, 39, 49].

Tot mai multe cercetări înclină să abordeze acest fenomen ca pe un factor simbiotic de parteneriat somatico-psihic în menținerea homeostaziei metabolice și a sănătății în general. Perspectivele studierii microbiotei presupun noi abordări și viziuni în strategia prevenției și terapiilor tulburărilor somatice și somato-psihe.

Este foarte important faptul, că multe dintre descoperirile în domeniu se fac în perioada preclinică (premorbidă) [62].

Au fost examinați 18 subiecți cu tulburări metabolice (HTA, DZ tip II, obezitate) și 22 subiecți în perioada post-COVID-19, la compartimentul indicilor microorganismelor *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Escherichia coli* și *Enterococi*. Indicii fiind comparați cu cei determinați științific, fiziologic de către savanții B.A. Senderov et al., 1996 (Tabelul 5.13.).

Tabelul 5.13. Indicii microorganismelor la subiecții de cercetare

Specia de microorganisme	*Subiecți sănătoși		¹ Subiecți cu SM	² Subiecți în perioada post-COVID-19	P
	25≥70	>70			
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	10 ⁹ -10 ¹⁰	10 ⁹ -10 ¹⁰	10 ⁷ -10 ⁸	10 ⁸ -10 ⁹	<0,05
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10 ⁷ -10 ⁹	10 ⁷ -10 ⁸	10 ⁶ -10 ⁸	10 ⁷ -10 ⁸	<0,05
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ -10 ⁸	10 ⁸ -10 ⁹	10 ⁹ -10 ¹⁰	10 ⁹ -10 ¹⁰	<0,05
<i>Enterococi</i>	10 ⁶ -10 ⁷	10 ⁷ -10 ⁹	10 ⁸ -10 ¹⁰	10 ⁸ -10 ¹⁰	<0,05

*- Indicii subiecților sănătoși (B.A. Senderov, 1996)

1 – Subiecții cu SM (N=18, - bolnavi cu hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, obezitate)

2 – Subiecții în perioada post-COVID-19 (N=22,)

Nivelul cantitativ al bacteriocenozei intestinale a avut o tendință de creștere a *Escherichia coli* atât la subiecții cu SM – de la 10⁹-10¹⁰ (N- 10⁷-10⁸), cât și la cei cu COVID-19 - 10⁹-10¹⁰ (N- 10⁷-10⁸). Indicii *Bifidobacterium bifidum* a avut o tendință de scădere la subiecții cu SM - 10⁷-10⁸ (N- 10⁹-10¹⁰), și 10⁸-10⁹ (N- 10⁹-10¹⁰) la subiecții în perioada post-COVID-19.

Tendința de scădere s-a observat și la *Lactobacillus acidophilus* – la 10⁶-10⁸ (N- 10⁷-10⁹)

pentru subiecții cu SM și 10^7 - 10^8 la subiecții cu sindromul post-COVID-19.

E oportun de continuat cercetările în vederea determinării elaborării prebioticelelor selective pentru tulburările metabolice și sindromul post-COVID-19. Metodele de diagnostic preclinic al SM trebuie implementate în practica medicilor de familie, ce poate duce la determinarea stării de sănătate, dar și a fortificării ei [43, 49, 58, 72, 77].

Tablul 5.14. Indicii microorganismelor la subiecții de cercetare cu diabet zaharat

Specia de microorganism	Subiecți sănătoși ($25 \geq 70$ ani)	Subiecți cu diabet zaharat tip II	P
Bifidobacterium bifidum	10^9 - 10^{10}	10^7 - 10^8	<0,05
Lactobacillus acidophilus	10^7 - 10^9	10^5 - 10^6	<0,05
Escherichia coli	10^7 - 10^8	10^8 - 10^9	<0,05
Enterococci	10^6 - 10^7	10^6 - 10^7	<0,05

Tablul 5.15. Indicii microorganismelor la subiecții de cercetare cu hipertensiune arterială

Specia de microorganism	Subiecți sănătoși ($25 \geq 70$ ani)	Subiecți cu hipertensiune arterială	P
Bifidobacterium bifidum	10^9 - 10^{10}	10^8 - 10^9	<0,05
Lactobacillus acidophilus	10^7 - 10^9	10^7 - 10^9	<0,05
Escherichia coli	10^7 - 10^8	10^7 - 10^8	<0,05
Enterococci	10^6 - 10^7	10^6 - 10^7	<0,05

Tablul 5.16. Indicii microorganismelor la subiecții de cercetare cu obezitate

Specia de microorganism	Subiecți sănătoși ($25 \geq 70$ ani)	Subiecți cu obezitate	P
Bifidobacterium bifidum	10^9 - 10^{10}	10^7 - 10^8	<0,05
Lactobacillus acidophilus	10^7 - 10^9	10^6 - 10^7	<0,05
Escherichia coli	10^7 - 10^8	10^8 - 10^9	<0,05
Enterococci	10^6 - 10^7	10^6 - 10^7	<0,05

Tablul 5.17. Indicii microorganismelor la subiecții de cercetare cu sindrom metabolic

Specia de microorganism	Subiecți sănătoși ($25 \geq 70$ ani)	Subiecți cu sindrom metabolic	P
Bifidobacterium bifidum	10^8 - 10^{10}	10^6 - 10^7	<0,05
Lactobacillus acidophilus	10^7 - 10^9	10^5 - 10^6	<0,05
Escherichia coli	10^7 - 10^8	10^8 - 10^9	<0,05
Enterococci	10^6 - 10^7	10^7 - 10^8	<0,05

5.4.2. Elaborarea preparatului P-4 cu acțiune simbiotică, regulatorie, antioxidantă și adaptogenă

Invenția se referă la industria alimentară și sanocreatologie, și anume la un supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă și adaptogenă. Formarea unui potențial antioxidant stabil și durabil al organismului constituie una dintre sarcinile prioritare ale fiziologiei moderne și biomedicinii, deoarece abordează problemele de sănătate și longevitate.

Este cunoscut faptul, că toate bolile cronice sunt însoțite de dereglări metabolice cauzate de acidifierea organismului și de concentrația mare de radicali oxidanți liberi. După cum arată practica medicală, soluționarea acestei probleme prin intermediul rațiilor alimentare necesită o perioadă îndelungată de timp și respectarea strictă a dietei, ceea ce nu duce întotdeauna la rezultate pozitive. Acesta constituie un dezavantaj semnificativ al acestei abordări.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în lărgirea gamei de suplimente alimentare cu activitate antioxidantă sporită, prin obținerea unui supliment biologic activ care ar acționa nu numai prin inhibarea radicalilor liberi cu ulterioara reducere a acestora, dar care ar acționa și la nivelul de producere al acestora, astfel sporind efectul antioxidant, totodată ar poseda și un efect adaptogen.

Esența invenției constă în faptul, că suplimentul alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă și adaptogen, conține, în % mas: extract uscat din semințe de amarant, extract uscat din frunze de pelin, extract uscat de dihidroquercetină, extract uscat din coajă de nuci, extract uscat din rădăcină de păpădie, extract uscat din semințe de griffonie, extract uscat din rădăcină de Răculeț, extract uscat din rădăcină de Rodiolă, extract uscat din iarbă de Busuioc, extract uscat din frunze de Salvie, extract uscat din Rosmarin.

Rezultatul tehnic constă în obținerea lărgirii unei game de suplimente alimentare cu activitate antioxidantă sporită, care are acțiune dublă – eficient inhibă radicalii liberi cu ulterioara lor reducere și totodată mai eficient inhibă producerea acestora, la fel posedă și o activitate adaptogenă. Rezultatul tehnic se datorează selectării reușite a raportului cantitativ și calitativ al componentelor, care manifestă un sinergism și produc un efect antioxidant mai pronunțat și totodată posedă un efect adaptogen [8].

Suplimentul alimentar are următoarele avantaje: are un efect antioxidant mai sporit față de soluția cea mai apropiată, ce se poate observa în tabelul de mai jos, care are acțiune dublă – eficient inhibă radicalii liberi cu ulterioara lor reducere și totodată mai eficient inhibă producerea acestora; în același timp posedă și calități adaptogene.

Influența suplimentului asupra formării potențialului antioxidant al organismului a fost studiată în investigațiile experimentale, efectuate asupra șobolanilor albi, linia Wistar, selecții

conform principiului analogiei, după greutate, vârstă și sex. Animalele experimentale au fost împărțite în trei loturi: lotul 1 (martor) a primit doar rație echilibrată de bază (RB) fără supliment alimentar; lotul 2 (martor) a primit o rație similară (RB) + suplimentul alimentar (SA) din cea mai apropiată soluție; lotul 3 (experimental) a primit o rație similară (RB) + suplimentul alimentar biologic activ (SA) conform invenției revendicate.

Animalele din loturile 2 și 3 au primit suplimentele alimentare corespunzătoare în baza calculului de 1g/10kg masă corporală. La animalele din loturile martor 1 și 2 și lotul experimental 3 a fost determinat în sânge conținutul glutatationului oxidat și a carnozinei, datele experimentale obținute fiind incluse în Tabelul 5.18.

Tabelul 5.18. Activitatea antioxidantă a suplimentului P-4 la șobolani

Loturile de animale	Particularitățile alimentației	Indicii activității antioxidante	
		Glutation oxidat, $\mu\text{mol}/100\text{mg}$	Carnozină, $\mu\text{mol}/100\text{mg}$
1 (control)	Rația de bază (RB)	37,08± 0,01	30,01±0,01
2 (control)	RB+SA conform soluției apropiate	32,05± 0,01	35,70±0,01
3 (experimental)	RB+SA conform invenției revendicate	24,02±0,01	45,06±0,01

În calitate de criteriu de evaluare a potențialului antioxidant a fost luat glutatationul oxidat.

Cu cât este mai scăzut nivelul glutatationului oxidat, cu atât este mai mare nivelul glutatationului redus și cu atât potențialul antioxidant al organismului este mai sporit, deoarece are un potențial mai mare de neutralizare a radicalilor liberi. Astfel, cu cât nivelul glutatationului oxidat este mai scăzut, cu atât potențialul antioxidant este mai mare.

Glutatationului îi revine un rol deosebit în protecția antioxidantă a organismului. Potențialul înalt de detoxificare al glutatationului este determinat de conținutul grupelor sulfhidrice (–SH), care absorb nu numai radicalii liberi, dar și toxinele metabolice și metalele grele. Enzimele sistemului antioxidant al organismului neutralizează circa 70% din oxidanți și substanțe toxice. Conținutul mai sporit al carnozinei la animalele lotului experimental, cărora li s-a administrat suplimentul revendicat, ne indică că se previne deteriorarea celulelor de către radicalii liberi, deci suplimentul propus posedă proprietăți antioxidante prin inhibarea producerii radicalilor liberi.

Modul de preparare a suplimentului alimentar biologic activ cu efect antioxidant este următorul: se procură componentele suplimentului, se cântăresc și se iau în următorul raport, în % mas: extract uscat din semințe de amarant 12, extract uscat din frunze de pelin 10, extract uscat de dihidroquercetină 8, extract uscat din coajă de nuci 9, extract uscat din rădăcină de

păpădie 7, extract uscat din semințe de griffonie 7, extract uscat din rădăcină de răculeț 11, extract uscat din rădăcină de rodiolă 15, extract uscat din iarbă de busuioc 10, extract uscat din frunze de salvie 6, extract uscat din rosmarin 5, și se amestecă bine timp de 3-5 min, până se obține o masă omogenă. Masa omogenă obținută este de culoare galbenă până la verzuie cu miros și gust amărui, specific pentru plantele utilizate, ulterior ea se condiționează și se încapsulează în forme gelatinoase tari de diferite mărimi, începând cu mărimile 00; 0; 1. Suplimentul se ambalează în flacoane din plastic a câte 90...100 capsule, însoțite de prospectul de utilizare. Se administrează câte 2 capsule de 3 ori pe zi, cu 15 min înainte de masă.

Datele experimentale obținute demonstrează, că suplimentul alimentar propus asigură creșterea potențialului antioxidant și adaptativ al organismului. Suplimentul poate fi recomandat ca un remediu profilactic sau poate fi inclus în componența produselor alimentare funcționale predestinate pentru sporirea potențialului adaptativ și antioxidant ale organismului. Compoziția suplimentului alimentar biologic activ este accesibilă și necostisitoare.

5.4.3. Efectul biologic al preparatului P-4 asupra biotei intestinale

Acest supliment alimentar biologic activ are o acțiune stimulatorie a microbiotei intestinale, de minimalizare a riscurilor metabolice cu efect imunostimulator.

Disbacterioza – este o stare în care se schimbă componența microorganismelor, ce populează intestinul (bacteriile folositoare devin tot mai puține, iar cele nocive, respectiv, mai multe), fapt ce duce la dereglarea activității tubului gastrointestinal.

Intestinul uman este populat de colonii imense de microbi – „nocivi”, „benefici” și „neutri”. Microbii benefici - bifidobacteriile și bacteroidele sunt saprofiți și benefici. Ele stimulează digestia, sunt antialergici, întrețin sistemul imunitar și chiar reduc posibilitatea dezvoltării bolilor oncologice. Dar și manifestă effect antibiotic care vizează: stafilococii, proteia, streptococii, ciupercile din familia Candida. Uneori sub influența factorilor externi acest echilibru este perturbat – numărul bacteriilor “utile” se reduce, iar microbii nocivi încep a domina intestinul – se dezvoltă o stare sub denumirea de „disbacterioză”. Disbacterioza – nu este o boală independentă, ci o manifestare a altor afecțiuni în organism. Această stare poate însoți gastrita, pancreatita și alte boli ale organelor digestive, la fel poate fi și o consecință a unei infecții intestinale suportate, sau se poate dezvolta în urma administrării îndelungate a antibioticelor [15, 17, 18, 19, 77].

În cazul disbacteriozei în intestin apar bacterii nocive și fungii (de exemplu, cele din familia Candida), iar numărul microorganismelor saprofite se reduce, ceea ce instalează dereglarea digestiei. Disbacterioza de lungă durată se caracterizează prin dereglarea absorbției

vitaminelor, grăsimilor, altor componenți alimentari, fapt ce duce la scăderea greutatei, anemiei. Componentele de bază ale tratamentului sunt: respectarea dietei. În alimentație se introduc neapărat produse acido-lactice, îmbogățite cu bifidobacterii vii. Antibioticele sau bifidobacteriile sunt prescrise în unele cazuri pentru inhibarea bacteriilor nocive din intestin; produsele speciale, care normalizează componența microflorei intestinale (bifi-form, bifidumbacterin, bificol, hilac, linex și altele). Tratamentul, de regulă, permite restabilirea unei digestii normale în decurs de două luni.

Rezultatul invenției revendicate constă în obținerea lărgirii gamei de suplimente alimentare fitoterapeutice, biologic active, care activează stimularea creșterii și dezvoltării microflorei intestinale în perioada de reabilitare post-COVID-19 și efect imunostimulator în același timp, datorită selectării reușite a componentelor cantitative și calitative și care manifestă un synergism.

Suplimentul alimentar fitoterapeutic, biologic activ are următoarele avantaje: suplimentul revendicat pe lângă efectul de stimulare a creșterii și dezvoltării microflorei intestinale (în perioada de reabilitare post-COVID-19) și efect imunostimulator în același timp; este simplu în tehnologia de preparare; nu necesită a fi prescris prin rețetă, deoarece nu reprezintă un medicament; se reduce perioada de tratament al disbacteriozei de la 2 luni în mediu la 21 de zile.

Caz clinic: Bolnavul „X”, 56 ani, aflat la evidența medicului de familie timp de 12 ani cu diagnosticul hipertensiune arterială (HTA), diabet zaharat tip II (DZ tip II), obezitate gr. I, sindromul post-COVID-19 în 2020, peste 10 luni, a fost spitalizat în instituția medicală IMSP, Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, în secția de gastroenterologie cu nozologiile enumerate, în stare de subcompensare cu test PCR negativ, vaccinat cu ambele doze Sinopharm. Concluzia medicului de familie și a Consiliului medical, e că bolnavul suferă de sindrom metabolic cca 15 ani. La internare: tensiunea arterială – 170/100 mmHg, glicemia – 8,2 mmol/l, masa corporală – 105 kg, trigliceridele – 0,49 mM/l, ASAT – 146 U/L, ALAT – 128 U/L, IgM – 1,09 mg/dl, IgG – 6,22 mg/dl, IgA – 0,81 mg/dl, T limfocitele (CD+) - 66,89, T helperii (CD3+CD4) - 0,68. Pacientului i s-a preluat proba microbiană a maselor fecale după metoda microbiologică uzuală. S-a stabilit că *Bifidobacterium lactis* și *Lactobacillus acidophilus* aveau valori scăzute față de norma fiziologică (metoda B/A/Senderov, 1996), - 10^7 - 10^8 (norma 10^9 - 10^{10}) și 10^6 - 10^8 (norma 10^7 - 10^8) CFU/ml corespunzător.

Escherichia coli și *Enterococci* aveau valori crescute – 10^9 - 10^{10} (norma 10^7 - 10^8) și 10^8 - 10^{10} (norma 10^6 - 10^7) CFU/ml corespunzător.

Suplimentul alimentar biologic activ (SABA) revendicat, cu componența nominalizată mai sus, a fost administrat pacientului timp de 21 zile complementar la terapia de bază a

nozologiilor diagnosticate de medicul de familie și confirmate de către Consiliul medical al instituției unde a fost internat . După administrarea SABA, starea bolnavului s-a ameliorat. Obiectiv: indicii hemodinamici – tensiunea arterială s-a micșorat, de la 170/100 mmHg la 140/80 mmHg, glucomia a scăzut de la 8,2 mmol/l la 5,9 mmol/l, masa corporală s-a micșorat cu 4,5 kg, trigliceridele s-au micșorat de la 0,49 la 0,36 mM/l, ASAT s-a micșorat de la 146 la 74 mM/l, ALAT de la 128 la 72,6 mM/l. S-a restabilit echilibrul microbial intestinal, pentru *Bifidobacterium lactis* și *Lactobacillus acidophilus* 10^9 și respectiv 10^8 , s-a consolidat sistemul imunitar prin faptul că imunoglobulinele M,G,A au avut o tendință de creștere de la 1,09 la 1,39, de la 6,22 la 6,71, de la 0,81 la 1,13 corespunzător, T limfocitele (CD+) de la 66,89 la 72,14, T helperii (CD3+CD4) de la 0,68 la 0,29.

Semnificativ s-a îmbunătățit peroxidarea lipidelor. Ceruloplasmina s-a micșorat de la 244 la 235 mg/dL, catalaza și glutatationul, peroxidaza au crescut de la 10,7 la 13,8 și de la 6,6 la 7,9 mM/l corespunzător. Superoxiddismutaza a rămas la același nivel 1096 uc/l. Dialdehida malonică a scăzut de la 39,6 la 37,1 mJm/l. Concomitent la pacient s-au îmbunătățit indicii hematologici: Hb a crescut de la 109 la 117 g/l, eritrocitele de la 2,9 până la 3,2 $\times 10^{12}$, leucocitele au avut indici constanți. Trombocitele, eozinofilele, limfocitele nu s-au schimbat semnificativ. Indicii biochimici au avut o tendință de ameliorare – bilirubina totală s-a micșorat de la 22,9 la 17,6 mM/l, urea de la 8,9 la 7,6 mM/l, creatinina de la 126 la 117 mM/l, iar proteina totală a crescut de la 72,1 la 76,2 g/l. Nesemnificativ s-a micșorat colesterolul total de la 4,51 la 4,48 mM/l. Valorile scăzute a *Bifidobacterium lactis* și *Lactobacillus acidophilus* au revenit la norma fiziologică 10^9 și 10^8 CFU/ml corespunzător.

În final putem concluziona că SABA revendicat are o acțiune de stimulare a florei microbiene intestinale (biotei), imunostimulatoare, de minimizare a riscului metabolic și a proceselor de imunoinflamație.

CONCLUZII GENERALE

1. În scopul identificării riscurilor metabolice și circulatorii înalte pentru sănătatea populației au fost evidențiate și argumentate apariția hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat tip II, obezitității și dislipidemiilor ca și inflamația sistemică cronică și stresul oxidativ. S-a constatat că riscurile cumulative metabolice și circulatorii determină substanțial sănătatea populației și accentuarea ulterioară a apariției stresului cardio-metabolic [33].

2. Prevalența prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova are o dinamică de creștere: bolile aparatului circulator de la 1639,1 în 2015 la 2005,6 în 2020 la 10 000 locuitori; boala hipertensivă de la 966,6 în 2015 la 1267,5 în 2020 și bolile cerebro-vasculare de la 198,4

în 2015 la 2019,3 în 2020. Prevalența prin bolile endocrino-metabolice a crescut în perioada 2015-2020 de la 605,6 în 2015 la 731,5 în 2020, selectiv prin diabet zaharat de la 254,3 în 2015 la 335,0 în 2020, iar diabetul zaharat insulinodependent a avut o stabilitate pe perioada de cercetare de 50,0 cu o prevalență a obezității de 163,5 în 2015 și 186,3 în 2020 la 10 000 locuitori [32].

3. Incidența prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova în perioada de 2015-2020 a avut o descreștere – bolile aparatului circulator – 181,3 în 2015 și 108,4 în 2020, inclusiv boala hipertensivă – 92,8 în 2015, 51,0 – în 2020. Infarctul miocardic a avut o diminuare a incidenței de la 4,8 la 4,2 în 2020 la 10 000 locuitori. Maladiile cerebro-vasculare au avut valori cuprinse între 29,4 în 2015 și 15,6 în 2020. Incidența prin bolile endocrine a avut o tendință de micșorare – 91,3 (2015) și 65,6 (2020). Diabetul zaharat în 2015 – 29,2, în 2020 – 20,9 și atestă o creștere a diabetului zaharat tip II, iar obezitatea – 24,8 (2015) și 17,2 (2020) la 10 000 locuitori [32].

4. Mortalitatea generală a populației Republicii Moldova în perioada 2015-2020 a avut o dinamică ascendentă – 1128,8 în 2015, cu o scădere în 2017 la 1036,0 și cu o majorare semnificativă în 2020 de 1141,2. Mortalitatea prin maladiile aparatului circulator de la 648,2 în 2015 și 645,2 în 2020 la 10 000 locuitori. Mortalitatea prin boli endocrino-metabolice a crescut – 11,7 (2015) până la 13,4 (2020). Mortalitatea prin diabet zaharat a crescut de la 11,5 (2015) la 13,2 (2020) la 10 000 locuitori.

5. Stilul de viață al subiecților cu sindrom metabolic trebuie să fie biotipizat și personalizat prin tipul de constituție, tipul metabolismului, alimentație sanogenă, motricitate, activarea biotei intestinale, consum de, să fie prin regim zilnic, program săptămânal, lunar, trimestrial și anual cu monitorizarea indicatorilor psihofiziologici, clinico-biochimici, a glicemiei, a tensiunii arteriale, a indicatorilor obezității conform anchetelor elaborate de noi.

6. Metabolismul glucidelor la persoanele cu masa corporală crescută și a diminuat de la $6,9 \pm 0,5$ la $5,6 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), hemoglobina glucozilată de la $7,4 \pm 0,3$ la $6,2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), iar profilul glicemic de la $7,5 \pm 0,4$ la $6,8 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). Indicii hemodinamici – TAS cu o scădere de la $91,1 \pm 1,4$ la $87,2 \pm 1,1$ ($p < 0,05$), ceea denotă expresia influenței insulinorezistenței pentru pronosticul ulterior al tulburărilor metabolice și circulatorii.

7. Produsele administrate dispun de unele proprietăți de detoxifiere însoțite de micșorarea bilirubinei totale pentru P1 de la $218 \pm 3,9$ la $17,6 \pm 2,3$ ($p < 0,05$), pentru P2, de la $22,8 \pm 3,9$ la $18,9 \pm 2,8$ ($p < 0,05$), pentru P3 de a $22,19 \pm 1,8$ la $19,7 \pm 3,6$ ($p < 0,05$), totodată creșterea albuminei pentru P1 de la $34,3 \pm 2,1$ la $36,8 \pm 3,4$, $p < 0,05$, pentru P2 de la $35,8 \pm 1,9$ la $37,9 \pm 2,8$, pentru P3 de la $32,3 \pm 2,1$ la $36,2 \pm 3,1$ ($p < 0,05$), creșterea proteinei totale pentru P1 de la $72,3 \pm 1,6$ la $75,4 \pm 2,9$,

pentru P2 de la $68,8 \pm 2,1$ la $76,2 \pm 2,2$ ($p < 0,05$). S-a micșorat indicii ureei în medie cu $1,2 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) a transaminazelor cu $12,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$).

8. Produsele elaborate și administrate au avut o acțiune inclusiv imunostimulatoare ce stă la baza fortificării sănătății veridic manifestându-se prin sporirea indicilor imunoglobulinelor – P1 – Ig G $6,24 \pm 0,68$ la $7,2 \pm 0,6$ mg/dL ($p < 0,05$) și micșorarea Ig M și Ig A cu $0,12 \pm 0,06$ mg/dL ($p < 0,05$) ce denotă scăderea imunoinflamației sistemice cronice la acești bolnavi și a imunității celulare CD3+ cu $3,8 \pm 1,21$ ($p < 0,05$), a CD3+ cu $3,9 \pm 1,46$ ($p < 0,05$), a T-helperilor (CD3+ CD4+) cu $0,42 \pm 0,02$ (3,8%).

9. Stresul oxidativ la persoanele cu riscuri metabolice și circulatorii s-a manifestat printr-o creștere semnificativă a activității antioxidante totale în faza izopropanolică care a crescut cu $0,23 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) ce corelează și cu activitatea sistemului de peroxidare a lipidelor, creșterea activității catalazei cu $0,3 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), a glutationperoxidazei cu $0,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), a hidroxiperoxizilor lipidici cu $0,3 \pm 0,28$.

10. Metabolismul lipidic la subiecții cu risc metabolic și circulator denotă o predispoziție a procesului aterosclerotic. Cercetările au demonstrat la toate produsele administrate că colesterolul a scăzut cu $0,6 \pm 0,12$ ($p < 0,05$), β /lipoproteidele cu $0,01$ ($p < 0,05$), trigliceridele cu $0,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) ce denotă ameliorarea metabolismului lipidic.

11. Fortificarea sănătății populației Republicii Moldova trebuie realizată prin minimalizarea riscurilor metabolice crescute – hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, a inflamației sistemice cronice, a stresului oxidativ, prin mod de viață biotipizat și personificat și administrarea produselor metabolico-protectoare, activarea biotei intestinale [16], elaborarea și implementarea Programului Național de combatere al sindromului metabolic în Republica Moldova.

12. Elaborarea și administrarea produselor 1, 2 și 3 a demonstrat la subiecții incluși în studiu acțiuni benefice metabolismului – s-a îmbunătățit starea generală, s-a normalizat apetitul, s-a micșorat masa corporală cu $1,9 \pm 0,3$ kg ($p < 0,05$) și s-a normalizat statutul psihoemoțional.

13. Implementarea stilului de viață biotipizat și personalizat conform anchetelor elaborate de noi fortifică sănătatea subiecților cu riscuri metabolice și circulatorii crescute: a indicatorilor, ameliorarea reacției adecvate cu 22%, a coordonării psihomotorii cu 17%, a concentrației atenției cu 9%, a proceselor nervoase (sinteza, analiza, gândirea logică) în mediu cu 7,6%, micșorarea indicatorilor psihocomportamentali cu 21,3%, ameliorarea memoriei scurte cu 5%, diminuarea dereglărilor de somn cu 58%, micșorarea stărilor depresive cu 14%, a anxietății cu 15%.

14. Indicii antropometrici ale persoanelor cu masa corporală și circumferința abdominală crescută au avut tendință de diminuare – masa corporală a scăzut de la $87,4 \pm 1,92$ kg la $76,3 \pm 1,11$

kg, iar supraponderabilitatea s-a mărit cu 8%, corelativ cu scăderea obezității cu 8%, IMC a scăzut de la 32,1±0,7 la 28,0±0,7, la bărbați de la 102,8±1,7 la 95,4±1,3 (p<0,05).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Elaborarea și implementarea Programului Național de combatere a riscurilor metabolice crescute și fortificarea sănătății populației Republicii Moldova.

2. Asigurarea măsurilor pentru minimalizarea riscurilor metabolice crescute prin activitățile medicale și personale a EPS a populației.

3. Implementarea diagnosticului precoce a riscurilor metabolice prin biotipizarea tipurilor individuale și a biotei intestinale.

4. Ameliorarea dereglărilor metabolice prin administrarea remediilor nutraceutice biologic active elaborate.

5. Conjugarea eforturilor medicale și individuale pentru asigurarea implementării stilului biotipizat și personalizat al subiecților cu riscuri metabolice crescute.

6. Implicarea resurselor mediatice în promovarea stilului de viață biotipizat și personalizat al subiecților cu sindrom metabolic în activitatea medicilor de familie, centre medicale, în comunități, în familii, a EMC a lucrătorilor medicali și lecțiilor publice în sănătate.

BIBLIOGRAFIE

1. BACIU, A., FEDAȘ, V., MEREUȚĂ, I., LISTOPADOVA L. Aplicarea metodelor avansate de cercetare într-un program de prevenire a disabilităților prin colaborarea dintre cercetători și diagnosticieni. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 312-316. ISBN 978-9975-56-935-4.
2. BACIU, A., MEREUȚĂ, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., POLEACOVA, L., FEDAȘ, V. Strategia de dezvoltare a populației a sănătății individuale în medicina viitorului apropiat. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 361-363. ISBN 978-9975-56-935-4.
3. BERNIC, V., GROPPA, S., FRIPTULEAC, Gr., EFREMOVA, D. Evaluarea particularităților de răspândire a accidentelor vasculare cerebrale în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, 1(53), 29-32. ISSN 1857-0011.

4. BODRUG, N. Unele aspecte ale mortalității populației din municipiul Bălți. În: Materialele Conferinței „Știința în Nordul Republicii Moldova: realizări, probleme, perspective”. 26-27 iunie 2019, Ediția 4, Bălți: Tipogr. „Indigou Color”, 2020, p. 265-268. ISBN 978-9975-3382-6-4.
5. BULIMAGA, C., BODRUG, N., PORTARESCU, A. Dinamica și cauzele mortalității generale a populației din regiunea de dezvoltare Nord. În: Conferința „Instruire prin cercetare pentru o societate prosperă”. 20-21 martie 2021, Ediția 8, Vol.1, Chișinău: Tipografia Universității de Stat din Tiraspol, 2021, p. 10-19. ISBN 978-9975-76-327-1.
6. CARAUȘ, V., MEREUȚĂ, I., FEDAȘ, V., BACIU, A. Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducere a lipoproteidelor de densitate joasă. Brevet de invenție de scurtă durată 1499 MD. Nr. depozit: s20200105, data depozit: 2020.08.26. BOPI, 2, 2021, p. 48. ISSN 2345-1815.
7. CIOBANU, E., CROITORU, C., SALARU, V. Practicarea activităților fizice în rândul mediciiștilor. În: Materialele Congresului „Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu””. 21-23 octombrie 2020, Chișinău: USMF, 2020, p. 142.
8. CIOBANU, N., GROPPA, S., PANTEA, V., GUDUMAC, V. Rolul metaboliților oxidului de azot în AVC ischemice la pacienții cu sindrom metabolic. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2018, 2(49), 48-54. ISSN 1857-0461.
9. COBEȚ, V. Tratatamentul cardiac metabolic: efectele trimetazidinei. *Curierul Medical*. 2014, 2(57), 42-50. ISSN 1875-0666.
10. CRIVOI, A, BACALOV, Iu., CHIRIȚA, E. și al. *Modularea statusului imunitar cu ajutorul principiilor bioactive naturale pentru prevenirea și profilaxia infecțiilor acute în contextul pandemiei COVID-19: Material științifico-didactic*. Chișinău: CEP USM, 2021, 148 p. ISBN 978-9975-158-25-1.
11. CUROCICHIN, Gh. Complexul dereglărilor metabolice la pacienții hipertensivi: caracteristica clinico-genetică. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2009, 46 p.
12. DONDIUC, Iu., UȘANLÎ, A., GUȚU, E. Evaluarea mortalității materne în Republica Moldova în anul 2015. *Buletin de Perinatologie*. 2016, 4(72), 16-22. ISSN 1810-5289.
13. EȚCO, C., CALMÎC, V., BAHNAREL, I. Educația pentru sănătate și promovarea modului sănătos de viață. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2012, 1(33), 117-121. ISSN 1857-0011.

14. **FEDAȘ, V.** Obezitatea – noi abordări, paradigme și oportunități. În: *Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”*. Chișinău: CEP USM, 2020, p. 110-113. ISBN 978-9975-152-48-8. ISBN 978-9975-152-50-1.
15. **FEDAȘ, V.** Sindromul metabolic și microbiota intestinală – interrelații și interdependențe. *Materialele Conferinței Științifice Internaționale: „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”* Ediția a III-a, Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Print Caro”, 2020, pp. 359-364. ISBN: 978-9975-56-805-0.
16. **FEDAȘ, V., BOLOCAN N., MARGA S., NĂSTASE C.** Fortificarea sănătății. *Ghid practic*. Chișinău: Tipografia „Poliviz-Design”, 2021, 122 p. ISBN 978-9975-3434-7-3.
17. **FEDAȘ, V., MEREUȚĂ, I., CARAUȘ, V., BACIU, A.** Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect antihipertensiv. Brevet de invenție de scurtă durată 1500 MD. Nr. depozit: s20200106, data depozit: 2020.08.26. BOPI, 2, 2021, p. 48-49. ISSN 2345-1815.
18. **FEDAȘ, V., TIMOȘCO, M., MEREUȚĂ, I. BOGDAN, V., NĂSTASE, C., BACIU, A.** Factorii declanșatori ai unor patologii metabolice. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 310-311. ISBN 978-9975-56-935-4.
19. **FEDAȘ, V., TIMOȘCO, M., MEREUȚĂ, I., BOGDAN, V., ORGAN, A.** Unele patologii metabolice umane și microbiota intestinală. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 383-384. ISBN 978-9975-56-935-4.
20. **FRIPTULEAC, Gr., BERNIC, V.** Aspecte igienico-epidemiologice ale accidentelor vasculare cerebrale (sinteză bibliografică). *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2015, 3(60), 19-21. ISSN 1729-8687.
21. **FRIPTULEAC, L., GUȘTIUC, V.** Aspecte de promovare a sănătății și educație pentru sănătate în instituțiile de învățământ preuniversitar. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013, 3(48), 92-93. ISSN 1729-8687.
22. **GAVRILIUC, M.** Toleranța ischemică cerebrală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011, 1(29), 249-251. ISSN 1857-0011.
23. **GRIB, L.** Este oare obezitatea și o boală a țesutului adipos? *Arta medica. Revistă medicală științifico-practică*. 2009, 1(34), 21-25.

24. GRIB, L. Modificările stilului de viață - un pilon important în managementul sindromului metabolic. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences.* 2009, 20(1), 206-212.
25. GRIB, L. Rolul leptinei, hiperleptinемiei și leptinorezistenței în sindromul metabolic. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences.* 2009, 1(20), 199-205.
26. GRIB, L. Sindromul metabolic: considerații patogenice, clinice și diagnostice. Chișinău: Tipografia Centrală, 2010. 168 p. ISBN 978-9975-78-878-6.
27. GROPPA, S., ZOTA, E., EFREMOVA, D., CHIFORIȘINA, V. Profilaxia secundară a accidentului vascular cerebral ischemic și factorii de risc modificabili în populația Republicii Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2015, 4(49), 130-133. ISSN 1857-0011.
28. LISTOPADOVA, L., BACIU, A., MEREUȚĂ, I., POLEACOVA, L., OJOVAN, V., NĂSTASE, C., FEDAȘ, V. Prevenirea tulburărilor comportamentului alimentar prin echilibrarea activității a sistemelor de activare și de recompensare. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 347-349. ISBN 978-9975-56-935-4.
29. MEREUȚĂ, I., STRUTINSCHI, T. Sănătatea și alimentația. O nouă paradigmă. *Buletinul Academiei de Științe. Științele vieții.* 2019, nr. 3(339), 47-56. ISSN 1857-064X.
30. MEREUȚĂ, I., BACIU, A., CREȚU, F., POLEACOVA, L., FEDAȘ, V. Stilul de viață, sănătatea psihică și longevitatea. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* (I-ul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova, cu participare internațională, 23-24 septembrie 2021), 2021, Supliment la nr. 3(90), 26-27. ISSN 1729-8687. E-ISSN 2587-3873.
31. MEREUȚĂ, I., BACIU, A., FEDAȘ, V. *Fortificarea sănătății: plasticitatea și diminuarea riscurilor metabolice.* Chișinău: Tipografia „Poliviz-Design”, 2022, 206 p. ISBN 978-9975-3434-8-0.
32. MEREUȚĂ, I., FEDAȘ, V., TOMȘA, A., CEBOTARI, A. Sindromul metabolic și alte comorbidități în structura mortalității prin COVID-19 în Republica Moldova (martie-decembrie 2020). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2021, nr. 2 (70), 40-45. ISSN 1857-0011.
33. MEREUȚĂ, I., POLEACOVA, L., FEDAȘ, V. Sindromul metabolic – o provocare sau o dilemă a secolului XXI? În: *Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și*

- pluridisciplinare*”, ediția a III-a. Chișinău: Print Caro, 2020, p. 308-313. ISBN 978-9975-56-805-0.
34. MEREUȚĂ, I., TIMOȘCO, M., BOGDAN, V., **FEDAȘ, V.** Tulburări oncologice ale sănătății umane și a microbiotei gastrointestinale. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 358-359. ISBN 978-9975-56-935-4.
 35. POPOVICI M. et al. Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. *Curierul medical*. 2005, nr. 4, 5-10.
 36. STRUTINSCHI, T., TIMOȘCO, M., ȘEPTIȚCHI, V., POLEACOVA, L., **FEDAȘ, V.** și al. *Sistemul de alimentație diferențiată în raport cu tipul constituției (recomandări)*. Chișinău: „Bons Offices”, 2019, 68 p. ISBN 978-9975-87-522-6.
 37. TIMOȘCO, M., BOGDAN, V., MEREUȚĂ, I., POLEACOVA, L., **FEDAȘ, V.** Probioticele și intensitatea multiplicării unor microorganisme care cauzează infecții gastrointestinale. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 390-391. ISBN 978-9975-56-935-4.
 38. TIMOȘCO, M., FLOREA, N., MEREUȚĂ, I., POLEACOVA, L., ORGAN, A., **FEDAȘ, V.** Microorganisme cu proprietăți sanobiotice – prognostic al tulburărilor sănătății. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 373-375. ISBN 978-9975-56-935-4.
 39. TIMOȘCO, M., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., MEREUȚĂ, I., **FEDAȘ, V.** Echilibrul microbial intestinal – dovezi permanente ale sănătății. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 359-361. ISBN 978-9975-56-935-4.
 40. ȚÎBÎRNĂ, Gh., MEREUȚĂ, I., ROTARU, T. BALAN, N. Nanotehnologii în medicină (nanomedicina). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, 1(61), 213-216. ISSN 1857-0011.
 41. АЛЕКСЕЕВА, Г.М., БЕЛОДУБРОВСКАЯ, Г.А., БЛИНОВА, К.Ф. и др. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения: учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2010. 863 с. ISBN: 978-5-299-00424-3.

42. БАРАНОВ, В.С. Полиморфизм генов, экогенетические болезни и предикативная персонализированная медицина. *Экологическая генетика*. 2011, 9(3), 3-14.
43. БОГДАН, В.К., ТИМОШКО М.А., **ФЕДАШ В.В.** Статус здоровья организма и статус стрептококков в микробиоте кишечника. *Международный научный журнал SIENCE TIME*, Казань, 2020, № 2(74), 73-78. ISSN online 2310-7006.
44. ДЕДОВ, И.И., ТКАЧУК, В.А., ГУСЕВ, Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. *Сахарный диабет*. 2018, Т. 21, № 5, 364-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9730>
45. ДРЕВАЛЬ, А.В. *Фитнес, ориентированный на здоровье*. Руководство для врачей. Издательская группа «ГЭОТАР-Медия», 2021, 496 с. ISBN: 978-5-9704-6244-7.
46. ЕПИФАНОВ, В.А. *Медицинская реабилитация: Руководство для врачей*. 2-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2008, 352 с. ISBN 5 98322 417 4
47. МЕРЕУЦЭ, И.Е., ОЖОВАН, В.В., **ФЕДАШ, В.В.**, ГАРАЕВА, С.Н., ПОСТОЛАТИ, Г.В., ПОЛЯКОВА, Л.Д. Уровень свободных аминокислот глутатионовой системы в сыворотке крови у детей с диабетом 1 типа. *Международный научный журнал SIENCE TIME*. Казань, 2021, № 12(96), 77-83. ISSN 2310-7006.
48. СТАЦЕНКО, М.Е., ЗЕМЛЯНСКАЯ, М.М. Возможности органопroteкции и улучшения качества жизни у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией при терапии препаратом амлотоп (амлодипин). *Фарматека*. 2006, № 13, 70-75.
49. СТОМА, И.О. *Микробиом в медицине. Руководство для врачей*. Издательская группа «ГЭОТАР-Медия», 2020, 320 с. ISBN: 978-5-9704-5844-0.
50. СТРУТИНСКИЙ, Ф.А. *Основы саногенного питания*. Кишинев 2007. 340 с.
51. СТРУТИНСКИЙ, Ф.А. *Физиологически адекватное питание и здоровье*. Chişinău, 2006. 408 с.
52. ФУРДУЙ, Ф.И. и др. Предпосылки и основные положения санокреатологической теории питания человека. II. Постулаты санокреатологической теории питания. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2011, 1 (313), 4-14.
53. ЧАЗОВА, И.Е. Артериальная гипертензия и ожирение: ответы на наиболее часто задаваемые вопросы. *Consilium Medicum*. 2010, Т. 10, № 12, 5-9.
54. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription (American College of Sports Medicine). 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2018, 472 p.
55. CABALÉN, M.E., CABRAL, M.F., SANMARCO, L.M., ANDRADA, M.C., ONOFRIO,

- L.I., PONCE, N.E., AOKI, M.P., GEA, S., CANO, R.C. Chronic *Trypanosoma cruzi* infection potentiates adipose tissue macrophage polarization toward an anti-inflammatory M2 phenotype and contributes to diabetes progression in a diet-induced obesity model. *Oncotarget*. 2016, 7(12), 13400-15. doi: 10.18632/oncotarget.7630.
56. CAMPBELL, K., MA, C., DUBOIS, S.G. New approaches to therapeutic drug development for childhood cancers. *Curr Opin Pediatr*. 2020, 32(1), 35-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000850.
57. CHEN, F., CHEN, D., ZHAO, X. et al. Interleukin-6 deficiency facilitates myocardial dysfunction during high fat diet-induced obesity by promoting lipotoxicity and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017, 1863(12), 3128-3141. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.08.022.
58. DUGAS, L.R., LIE, L., PLANGE-RHULE, J. et al. Gut microbiota, short chain fatty acids, and obesity across the epidemiologic transition: the METS-Microbiome study protocol. *BMC Public Health*. 2018, 18(1), 978. doi: 10.1186/s12889-018-5879-6.
59. ERICKSON, H.P. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*. 2013, 2(4), 289-293. doi: 10.4161/adip.26082.
60. ERIKSSON, JW. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation – a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Lett*. 2007, 581(19), 3734-3742. doi: 10.1016/j.febslet.2007.06.044.
61. GHANIM, H., BATRA, M., ABUAYSHEH, S. et al. Antiinflammatory and ROS Suppressive Effects of the Addition of Fiber to a High-Fat High-Calorie Meal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017, 102(3), 858-869. doi: 10.1210/jc.2016-2669.
62. GIRALT, M., VILLARROYA, F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*. 2013, 154(9), 2992-3000. doi.org/10.1210/en.2013-1403.
63. GOOSSENS, G.H. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes. Facts*. 2017, 10(3), 207-215. doi: 10.1159/000471488.
64. GUZMÁN, A., NAVARRO, E., OBANDO, L., PACHECO, J., QUIRÓS, K., VÁSQUEZ, L., CASTRO, M., RAMÍREZ, F. Effectiveness of interventions for the reversal of a metabolic syndrome diagnosis: An update of a meta-analysis of mixed treatment comparison studies. *Biomedica*. 2019, 39(4), 647-662. doi: 10.7705/biomedica.4684.
65. ISACOWITZ, R. Pilates. 2nd Edition. Champaign: Human Kinetics, 2014, 393 p.

66. JANSEN, S.A., HUISKENS, B., TROMPET, S. et al. Classical risk factors for primary coronary artery disease from an aging perspective through Mendelian Randomization. *Geroscience*. 2021, doi: 10.1007/s11357-021-00498-9.
67. KATTOOR. A.J., KANURI, S.H., MEHTA, J.L. Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis. *Curr Med Chem*. 2019, 26(9), 1693-1700. doi: 10.2174/0929867325666180508100950.
68. KOBALAVA, Z, TROITSKAYA, E, EZHOVA, N. Fixed-Drug Combination Amlodipine, Indapamide and Perindopril: New Horizons of Antihypertensive Therapy. *Kardiologija*. 2017, 57(4), 79-88.
69. KOLIAKI, C., LIATIS, S., KOKKINOS, A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019, 92, 98-107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011.
70. KUMAR, S., PANDEY, A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*. 2013, vol. 2013, 16 p.
71. LACUSTA, V., FALA, V., ROMANIUC, D., BORDENIUC, Gh., FALA, P. Coffee consumption influence upon the clinico-neurophysiological manifestations of primary sleep bruxism. *Moldovan Medical Journal*. 2017, 3(60), 17-22. ISSN 2537-6373.
72. LI, H, LI, H, WANG, J, et al. The altered gut virome community in rhesus monkeys is correlated with the gut bacterial microbiome and associated metabolites. *Virology*. 2019, 16(1), 105. doi: 10.1186/s12985-019-1211-z.
73. LIDELL, M.E., BETZ, M.J., ENERBÄCK, S. Brown adipose tissue and its therapeutic potential. *J Intern Med*. 2014, 276(4), 364-377. doi: 10.1111/joim.12255.
74. LU, H., BOGDANOVIC, E., YU, Z. et al. Combined Hyperglycemia- and Hyperinsulinemia-Induced Insulin Resistance in Adipocytes Is Associated With Dual Signaling Defects Mediated by PKC- ζ . *Endocrinology*. 2018, 159(4), 1658-1677. doi: 10.1210/en.2017-00312.
75. LU, Y., MA, J., ZHAO, J. et al. The Role of MKP-5 in Adipocyte-Macrophage Interactions during Obesity. *Obes Facts*. 2020, 13(1), 86-101. doi: 10.1159/000505343.
76. MATAFOME, P., SEIÇA, R. Function and Dysfunction of Adipose Tissue. *Adv Neurobiol*. 2017, 19, 3-31. doi: 10.1007/978-3-319-63260-5_1.
77. ROBERFROID, M., GIBSON, G.R., HOYLES, L., et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010,104 Suppl 2, S1-63. doi: 10.1017/S0007114510003363.
78. SAKLAYEN, M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018, 20(2), 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
79. SALTIEL, AR. J. Insulin signaling in health and disease. *Clin Invest*. 2021, 131(1),

e142241. doi: 10.1172/JCI142241.

80. SAMUEL, V.T., PETERSEN, K.F., SHULMAN, G.I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010, 375 (9733), 2267-2277. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60408-4.
81. THOMPSON, W.R. Worldwide survey of fitness trends for 2018. *ACSM's Health & Fitness Journal*. 2017, 6(21), 10-19. doi: 10.1249/FIT.0000000000000341.
82. TOMACINSCHI, A., LOZAN, O. Prevalence of overweight in adults in the Republic of Moldova. *Moldovan Medical Journal*. 2020, 1(63), 26-28. ISSN 2537-6373.
83. WU, J., BOSTROM, P., SPARKS, L.M. et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012, 150(2), 366-376. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Cărți de specialitate

1.2. cărți de specialitate colective

1. KHALANGOT, M., GURIANOV, V., VAISERMAN, A., STRELE, I. **FEDASH, V.**, KRAVCHENKO V. Diabetes in Eastern Europe. In: *Diabetes Mellitus in Developing Countries and Underserved Communities*. Cham, Switzerland: Springer, 2017, p. 191-223, 294 p. Doi: 10.1007/978-3-319-41559-8. ISBN 978-3-319-41557-4. ISBN 978-3-319-41559-8 (eBook).
2. NĂSTASE, C., OJOVAN, V., **FEDAȘ, V.** *Sindromul metabolic și sănătatea orală*. Chișinău: Tipografia „Poliviz-Design”, 2021, 136 p. ISBN 978-9975-3434-6-6.
3. MEREUȚĂ, I., BACIU, A., **FEDAȘ, V.** *Fortificarea sănătății: plasticitatea și diminuarea riscurilor metabolice*. Chișinău: Tipografia „Poliviz-Design”, 2022, 206 p. ISBN 978-9975-3434-8-0.
4. MEREUȚĂ, I., OJOVAN, V., **FEDAȘ, V.** *Diabetul zaharat: Sistemul integral de corecție a stării funcționale în hiperglicemie*. Chișinău: Tipografia „Poliviz-Design”, 2022, 48 p. ISBN 978-9975-3434-9-7.
5. **FEDAȘ, V.**, BOLOCAN N., MARGA S., NĂSTASE C. *Fortificarea sănătății. Ghid practic*. Chișinău: Tipografia „Poliviz-Design”, 2021, 122 p. ISBN 978-9975-3434-7-3.

2. Articole în reviste științifice

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

6. LISTOPADOVA, L., BACIU, A., MEREUTA, I., IONESCU-TIRGOVISTE, C., CARNICIU, S., **FEDAS, V.** Prevention of eating behavior disorders by indirect balancing of

activating and reward systems. *Proceedings of The Romanian Academy. Series B: Chemistry, Life Sciences and Geosciences*. 2020, 22(2), p. 105–109. ISSN: 1454-8267.

7. BACIU, A.Ja., **FEDAS, V.V.**, MEREUTA, I.E., CECAN, M., LISTOPADOVA, L.A. Biomedical engineering and occupational therapy approach in technologies for enhancement human labor and defense abilities. *Proceedings of ICNBME-2021* (November 3-5, 2021, Chisinau, Moldova). Cham, Switzerland: Springer, Vol. 87, 2021, p. 715-720, Doi: 10.1007/978-3-030-92328-0_90. ISBN: 978-3-030-92328-0.
8. BACIU, A., LISTOPADOVA, L., **FEDAȘ, V.** Combination of somatosensory stimulation and diet with a reduced glycemic index in preventing and correcting of obesity. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2021, nr. 1(343), 31-37. doi: org/10.52388/1857-064X.2021.1.04. ISSN 1857-064X.

2.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B

9. MEREUȚĂ, I., **FEDAȘ, V.**, TOMȘA, A., CEBOTARI, A. Sindromul metabolic și alte comorbidități în structura mortalității prin COVID-19 în Republica Moldova (martie-decembrie 2020). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2021, nr. 2 (70), 40-45. Doi: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.2-70.05>. ISSN 1857-0011.
10. MEREUȚĂ, I., ȚÎBÎRNĂ, GH., **FEDAȘ, V.**, TOMȘA, A. Incidența și mortalitatea prin maladia COVID-19 în Republica Moldova în anul 2020. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale* (Materialele Conferinței Științifice Naționale cu participare internațională „Chirurgia personalizată la adulți și copii - chirurgia viitorului”). 2022, 2(73), p. 138-147. ISSN 1857-0011.
11. СТРУТИНСКИЙ, Ф., МЕРЕУЦЭ, И., КАРАУШ, В., ДУБЧЕНКО, В., ПОЛЯКОВА, Л., **ФЕДАШ, В.**, ГУТЮМ, Ю., ГУТЮМ, В. Механизм метаболических нарушений при COVID-19 и возможные пути профилактики. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale* (Materialele Conferinței Științifice Naționale cu participare internațională „Chirurgia personalizată la adulți și copii - chirurgia viitorului”). 2022, 2(73), p. 158-168. ISSN 1857-0011.

3. Articole în lucrările conferințelor și altor manifestări științifice

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

12. MEREUȚĂ, I., POLEACOVA, L., **FEDAȘ, V.** Sindromul metabolic – o provocare sau o dilemă a secolului XXI? În: *Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și*

pluridisciplinare”, ediția a III-a. Chișinău: Print Caro, 2020, p. 308-313. ISBN 978-9975-56-805-0.

13. **FEDAȘ, V.** Sindromul metabolic și microbiota intestinală – interrelații și interdependențe. *Materialele Conferinței Științifice Internaționale: „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”* Ediția a III-a, Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Print Caro”, 2020, p. 359-364. ISBN: 978-9975-56-805-0.
14. **BACIU, A., FEDAȘ, V., MEREUȚĂ, I., LISTOPADOVA L.** Aplicarea metodelor avansate de cercetare într-un program de prevenire a disabilităților prin colaborarea dintre cercetători și diagnosticieni. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 312-316. ISBN 978-9975-56-935-4.
15. **FEDAȘ, V.** Semnificația calității grăsimilor consumate și a stimulării hipotermale în mecanisme antiinflamatoare și în prevenția obezității. În: *Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 7-8 octombrie 2022, ediția a V-a. Chișinău: Print Caro, 2022, p. 279-285. ISBN 978-9975-165-12-9.

4. Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

4.2. eliberate de Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

16. **MEREUȚĂ, I., FEDAȘ, V., CARAUȘ, V., BACIU, A.** Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducere a masei corporale. Brevet de invenție de scurtă durată 1498 MD. Nr. depozit: s20200104, data depozit: 2020.08.26. BOPI, 2, 2021, p. 47-48. ISSN 2345-1815.
17. **CARAUȘ, V., MEREUȚĂ, I., FEDAȘ, V., BACIU, A.** Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducere a lipoproteidelor de densitate joasă. Brevet de invenție de scurtă durată 1499 MD. Nr. depozit: s20200105, data depozit: 2020.08.26. BOPI, 2, 2021, p. 48. ISSN 2345-1815.
18. **FEDAȘ, V., MEREUȚĂ, I., CARAUȘ, V., BACIU, A.** Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect antihipertensiv. Brevet de invenție de scurtă durată 1500 MD. Nr. depozit: s20200106, data depozit: 2020.08.26. BOPI, 2, 2021, p. 48-49. ISSN 2345-1815.

5. Teze la manifestări științifice publicate în reviste științifice / culegeri de lucrări

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

19. **BACIU, A., FEDAȘ, V., MEREUȚĂ, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C. CARNICIU, S.** Prevention of disability by early and timely diagnosis of neurodegeneration using

biomedical engineering method. *Balneo and PRM Research Journal*. 2021, 3(12), L22. ISSN 2734-844X.

20. BACIU, A. **FEDAS, V.**, MEREUTA, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., CARNICIU, S. LISTOPADOVA, L. Environmental and lifestyle factors in neuromodulation of central monoaminergic neurotransmitter systems. *Balneo and PRM Research Journal* (Congress Abstracts, National Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology with International participation. Slănic Moldova, 3-7 September, Techirghiol, 7-10 September). 2022, Vol.13, No 3, L02. e ISSN 2734-8458. p ISSN 2734-844X.

5.2. în reviste din alte baze de date acceptate de către ANACEC

21. BACIU, A., **FEDAȘ, V.**, MEREUȚĂ, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., CARNICIU, S. The revival of the traditions of health creative tourism in the Dniester-Prut-Danube region. *Balneo Research Journal*. 2020, 11(3), P10. ISSN: 2069-7597, eISSN: 2069-7619.
22. MEREUȚĂ, I., BACIU, A., CREȚU, F., POLEACOVA, L., **FEDAȘ, V.** Stilul de viață, sănătatea psihică și longevitatea. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* (I-ul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova, cu participare internațională, 23-24 septembrie 2021), 2021, Supliment la nr. 3(90), 26-27. ISSN 1729-8687. E-ISSN 2587-3873.
23. BACIU, A., MEREUTA, I., **FEDAS, V.** Psychosomatic and psychovegetative vulnerability in dependence on gas exchange function in aged sport veterans and non-trained individuals. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* (I-ul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova, cu participare internațională, 23-24 septembrie 2021), 2021, Supliment la nr. 3(90), 39-40. ISSN 1729-8687. E-ISSN 2587-3873.
24. **FEDAS, V.**, MEREUTA, I., POLEACOVA, L., LISTOPADOVA, L., BACIU, A. The balance of metabolic supply of adipose, bone and muscle tissues plasticity in aged sport veterans. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* (I-ul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova, cu participare internațională, 23-24 septembrie 2021), 2021, Supliment la nr. 3(90), 40-41. ISSN 1729-8687. E-ISSN 2587-3873.

5.3. în lucrările manifestărilor științifice incluse în Registrul materialelor publicate în baza manifestărilor științifice organizate din Republica Moldova

25. BACIU, A.Ja., **FEDAS, V.V.**, MEREUTA, I.E., CECAN, M., LISTOPADOVA, L.A. Biomedical engineering and occupational therapy approach in technologies for enhancement human labor and defense abilities. *In: The 5th International Conference on*

- Nanotechnologies and Biomedical Engineering: Abstract Book*, November 3-5, 2021, Chisinau, p. 124. ISBN 978-9975-72-592-7.
26. MEREUȚĂ, I., TOMȘA, A., BACIU, A., CEBOTARI, A., **FEDAȘ, V.** Boala coronavirus și factorii cu risc metabolic crescut – probleme și soluții. In: *Biotehnologii moderne – soluții pentru provocările lumii contemporane: Lucrările Simpozionului științific național cu participare internațională*, 20-21 mai, 2021, Chișinău, p. 71. ISBN 978-9975-3498-7-1.
27. **ФЕДАШ В.В.** Метаболический синдром и пути его преодоления – здоровый образ жизни и правильное питание. В: *Склифосовские чтения: Актуальные вопросы хирургии: Тезисы 10 научно-практической конференции с международным участием*, 11-12 апреля, 2020, Тирасполь, p. 57-59. ISBN: 978-9975-150-47-7.
28. **FEDAȘ, V.**, TIMOȘCO, M., MEREUȚĂ, I. BOGDAN, V., NĂSTASE, C., BACIU, A. Factorii declanșatori ai unor patologii metabolice. În: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare: Materialele Conferinței Științifice Internaționale*, 29-30 octombrie, 2021, ediția a IV-a, Chișinău. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 310-311. ISBN 978-9975-56-935-4.
29. MEREUȚĂ, I., TIMOȘCO, M., BOGDAN, V., **FEDAȘ, V.** Tulburări oncologice ale sănătății umane și a microbiotei gastrointestinale. În: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare: Materialele Conferinței Științifice Internaționale*, 29-30 octombrie, 2021, ediția a IV-a, Chișinău. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 358-359. ISBN 978-9975-56-935-4.
30. LISTOPADOVA, L., BACIU, A., MEREUȚĂ, I., POLEACOVA, L., OJOVAN, V., NĂSTASE, C., **FEDAȘ, V.** Prevenirea tulburărilor comportamentului alimentar prin echilibrarea activității a sistemelor de activare și de recompensare. În: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare: Materialele Conferinței Științifice Internaționale*, 29-30 octombrie, 2021, ediția a IV-a, Chișinău. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 347-349. ISBN 978-9975-56-935-4.
31. TIMOȘCO, M., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., MEREUȚĂ, I., **FEDAȘ, V.** Echilibrul microbial intestinal – dovezi permanente ale sănătății. În: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare: Materialele Conferinței Științifice Internaționale*, 29-30 octombrie, 2021, ediția a IV-a, Chișinău. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 359-361. ISBN 978-9975-56-935-4.
32. BACIU, A., MEREUȚĂ, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., POLEACOVA, L., **FEDAȘ, V.** Strategia de dezvoltare a populației a sănătății individuale în medicina viitorului apropiat. În: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare:*

- Materialele Conferinței Științifice Internaționale, 29-30 octombrie, 2021, ediția a IV-a, Chișinău. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 361-363. ISBN 978-9975-56-935-4.
33. TIMOȘCO, M., FLOREA, N., MEREUȚĂ, I., POLEACOVA, L., ORGAN, A., **FEDAȘ, V.** Microorganisme cu proprietăți sanobiotice – prognostic al tulburărilor sănătății. În: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*: Materialele Conferinței Științifice Internaționale, 29-30 octombrie, 2021, ediția a IV-a, Chișinău. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 373-375. ISBN 978-9975-56-935-4.
34. **FEDAȘ, V.**, TIMOȘCO, M., MEREUȚĂ, I., BOGDAN, V., ORGAN, A. Unele patologii metabolice umane și microbiota intestinală. În: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*: Materialele Conferinței Științifice Internaționale, 29-30 octombrie, 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 383-384. ISBN 978-9975-56-935-4.
35. TIMOȘCO, M., BOGDAN, V., MEREUȚĂ, I., POLEACOVA, L., **FEDAȘ, V.** Probioticele și intensitatea multiplicării unor microorganisme care cauzează infecții gastrointestinale. În: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*: Materialele Conferinței Științifice Internaționale, 29-30 octombrie, 2021, ediția a IV-a Chișinău, Chișinău: Print Caro, 2021, p. 390-391. ISBN 978-9975-56-935-4.
36. **FEDAȘ, V.** Obezitatea – noi abordări, paradigme și oportunități. În: *Integrare prin cercetare și inovare*: Rezumatele comunicărilor Conferinței științifice naționale cu participare internațională, 10-11 noiembrie, 2020, Chișinău. Chișinău: CEP USM, p. 110-113. ISBN 978-9975-152-48-8. ISBN 978-9975-152-50-1.
37. NĂSTASE, C., MEREUȚĂ, I., **FEDAȘ, V.** Dietoterapia și tratamentul nemedicamentos al sindromului metabolic. În: *Integrare prin cercetare și inovare*: Materialele lucrărilor Conferinței științifice naționale cu participare internațională dedicată aniversării a 75-a a Universității de Stat din Moldova, 10-11 noiembrie, 2021, Chișinău. Chișinău: CEP USM, p. 12-14. ISBN 978-9975-152-48-8. ISBN 978-9975-158-60-2.
38. BACIU, A., LISTOPADOVA, L., FEDAS, V. The necessity for modernization of the adaptogenic concept on the basis of combining the application of adaptogens with the optimization of the lifestyle. În: *Integrare prin cercetare și inovare*: Materialele lucrărilor Conferinței științifice naționale cu participare internațională dedicată aniversării a 75-a a Universității de Stat din Moldova, 10-11 noiembrie, 2021, Chișinău. Chișinău: CEP USM, 2021, p. 18-20. ISBN 978-9975-152-48-8. ISBN 978-9975-158-60-2.

ADNOTARE

Fedaş Vasile, „Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute”. Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2022.

Structura tezei: introducere, șase capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 466 de titluri, 16 anexe, 190 pagini de text de bază, 24 figuri, 51 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 38 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: sănătate, riscuri metabolice, metabolism, tulburări metabolice, hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, dislipidemie, obezitate, inflamație cronică sistemică, mod de viață biotipizat și personalizat.

Scopul lucrării: Studiarea complexului de măsuri necesare pentru fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute prin elaborarea unor metode noi de prevenție și abordărilor originale de management terapeutic.

Obiectivele cercetării: 1) Analiza statistico-demografică a populației cu riscuri metabolice și circulatorii crescute în perioada anilor 2015-2020 (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip II, obezitatea și dislipidemiile. 2) Relevarea și evidențierea rolului și impactului factorilor de risc major în apariția tulburărilor metabolice și circulatorii esențiale asupra sănătății populației. 3) Evaluarea unor metode de diagnostic preclinic al tulburărilor metabolice și circulatorii la persoanele cu riscuri metabolice crescute. 4) Argumentarea științifică a abordărilor originale în aplicarea metodelor noi de readaptare și recuperare pentru fortificarea sănătății. 5) Elaborarea recomandărilor pentru educația în sănătate și a modului sănătos de viață cu alimentație funcțională biotipizată și personalizată a subiecților cu riscuri metabolice crescute. 6) Elaborarea noilor produse cu efect metabolico-protectiv și studierea proprietăților curativ-profilactice ale acestora.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră este argumentat impactul factorilor esențiali de risc metabolic în populație, inclusiv inflamația cronică sistemică, rolul microbiotei; fiind analizată statistic și demografic, populația cu hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, dislipidemie și obezitate, analitic și discriptiv; este argumentată științific readaptarea și reabilitarea metabolică; sunt elaborate noi produse cu efect metabolico-protectiv; fiind elaborate recomandări ale modului de viață biotipizat și personalizat la subiecții cu tulburări metabolice.

Rezultatul obținut, care contribuie la soluționarea unei probleme științifice importante constă în dezvoltarea conceptului despre impactul factorilor de risc metabolic în populație, inclusiv inflamația sistemică cronică, a criteriilor depistării precoce a denaturării metabolismului, a posibilităților readaptării și reabilitării metabolice, a eliminării stresului oxidativ, a argumentării noii viziuni a stilului de viață biotipizat și personalizat cu scopul educației și fortificării sănătății populației.

Semnificația teoretică constă în dezvoltarea concepției declanșării denaturărilor metabolice, cu implicarea inflamației cronice sistemice, a diminuării stresului oxidativ prin administrarea produselor bioprotectoare metabolice cu biotipizarea și individualizarea stilului sănătos de viață.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în elaborarea metodei de diagnostic preclinic al dereglărilor metabolice și a prebioticului de corecție a biotei intestinale; în aplicarea alimentației sanogene, a modului de viață biotipizat și individualizat, prin educația medicală a populației, menținerea și fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele cercetărilor au fost implementate în procesul de cercetare a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, institutelor similare din România, Ucraina, Rusia, în procesul didactic al Universității de Stat din Moldova, a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Universitatea din Tiraspol, în programele de EMC în readaptare și reabilitare, în activitatea medicilor de familie, a specialiștilor din instituțiile medicale publice și private, în centrele de reabilitare, de educație pentru sănătate.

ANNOTATION

Fedas Vasile “Strengthening the health of the population with high metabolic risks”, Thesis of Doctor habilitated in Medical Sciences, Chisinau, 2022.

Thesis structure: introduction, six chapters, general conclusions and practical recommendations, bibliography of 466 titles, 16 appendices, 190 pages of basic text, 24 figures, 51 tables. The results are published in 38 scientific papers.

Keywords: health, metabolic risks, metabolism, metabolic disorders, hypertension, type II diabetes, dyslipidaemia, obesity, chronic systemic inflammation, biotyped and personalised lifestyle.

Aim: To study the complex of measures needed to strengthen the health of the population at increased metabolic risk by developing new prevention methods and novel therapeutic management approaches.

Research objectives: 1) Statistical-demographic analysis of the population with increased metabolic and circulatory risks during 2015-2020 (hypertension, type II diabetes mellitus, obesity and dyslipidemias. 2) To identify and highlight the role and impact of major risk factors in the occurrence of key metabolic and circulatory disorders on population health. 3) To evaluate preclinical diagnostic methods for metabolic and circulatory disorders in people with increased metabolic risks. 4) Scientific argumentation of novel approaches in the application of new methods of rehabilitation and recovery for health fortification. 5) Development of recommendations for health education and healthy lifestyle with biotyped and personalized functional nutrition for subjects with increased metabolic risks. 6) Development of new products with metabolic-protective effect and study of their curative-prophylactic properties.

Scientific novelty and originality: For the first time, the impact of essential metabolic risk factors in the population, including chronic systemic inflammation and the role of microbiota, is argued; the population with hypertension, type II diabetes, dyslipidemia and obesity is analysed statistically and demographically, analytically and discriminately; metabolic readaptation and rehabilitation is scientifically argued; new products with a metabolic-protective effect are developed; biotyped and personalised lifestyle recommendations in subjects with metabolic tuburification are developed.

The result obtained, which contributes to the solution of an important scientific problem, is the development of the concept of the impact of metabolic risk factors in the population, including chronic systemic inflammation, the criteria of early detection of metabolic distortion, the possibilities of metabolic readaptation and rehabilitation, the elimination of oxidative stress, the argumentation of the new vision of biotyped and personalized lifestyle with the aim of education and strengthening the health of the population.

The theoretical significance lies in the development of the concept of triggering metabolic derangements involving chronic systemic inflammation, decreasing oxidative stress by administering metabolic bioprotective products with biotyping and individualization of healthy lifestyle.

The application value of the work lies in the development of the preclinical diagnostic method of metabolic disorders and prebiotic correction of intestinal biota; in the application of healthful nutrition, biotyped and individualized lifestyle, through medical education of the population, maintaining and strengthening the health of the population with increased metabolic risks.

Implementation of scientific results: the results of the research were implemented in the research process of the Institute of Physiology and SanoCreatology, similar institutes in Romania, Ukraine, Russia, in the teaching process of the State University of Moldova, the State University of Medicine and Pharmacy "N. Testemitanu", University of Tiraspol, in CME programs in rehabilitation and rehabilitation, in the work of family doctors, specialists in public and private medical institutions, in rehabilitation, health education centers.

FEDAȘ VASILE

**FORTIFICAREA SĂNĂTĂȚII POPULAȚIEI CU RISCURI
METABOLICE CRESCUTE**

**331.04 – MODUL SĂNĂTOS DE VIAȚĂ ȘI EDUCAȚIE PENTRU
SĂNĂTATE**

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 23.11.2022

Formatul hârtiei 60×84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj 50 ex.

Coli de tipar: _____

Comanda nr. ...

Tipar „Boistora” SRL
Str. Constantin Tănase, 9