

**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)(043.2)

FEDAȘ VASILE

**FORTIFICAREA SĂNĂTĂȚII POPULAȚIEI CU RISCURI
METABOLICE CRESCUTE**

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

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific:

MEREUȚĂ Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova, specialitatea 331.04 – Modul sănătos de viață și educație pentru sănătate

Autor:

CHIȘINĂU, 2022

© Fedaş Vasile, 2022

CUPRINS

| | |
|---|-----|
| ADNOTARE | 6 |
| АННОТАЦИЯ | 7 |
| ANNOTATION | 8 |
| LISTA TABELELOR | 9 |
| LISTA FIGURILOR | 12 |
| LISTA ABREVIERILOR | 14 |
| INTRODUCERE | 17 |
| 1. RISCURILE METABOLICE CRESCUTE ȘI SĂNĂTATEA POPULAȚIEI (REVIUL LITERATURII) | 25 |
| 1.1. Hipertensiunea arterială ca factor metabolic cu risc crescut asupra sănătății | 25 |
| 1.2. Diabetul zaharat tip II – factor cu risc crescut pentru sănătate..... | 28 |
| 1.3. Dislipidemiile ca componentă obligatorie a sindromului metabolic | 32 |
| 1.4. Obezitatea ca factor de risc al sindromului metabolic și impactul ei asupra sănătății | 45 |
| 1.5. Inflamația sistemică cronică ca factor cheie în declanșarea proceselor patometabolice | 61 |
| 1.6. Stresul oxidativ – factor de risc metabolic pentru sănătate | 65 |
| 1.7. Tulburările metabolice sinergice – risc cumulativ major pentru sănătatea populației | 70 |
| 1.8. Metabolismul proteic | 73 |
| 1.9. Concluzii la capitolul 1 | 78 |
| 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE | 79 |
| 2.1. Prezentarea generală a studiului | 79 |
| 2.2. Determinarea indicilor generali și biochimici ai sângelui | 86 |
| 2.3. Metodele de cercetare în elaborarea produselor cu acțiune metabolic-protecoare..... | 86 |
| 2.4. Metoda de determinare a conținutului aminoacizilor liberi..... | 91 |
| 2.5. Evaluarea necesarului caloric | 92 |
| 2.6. Analiza statistică a datelor | 93 |
| 2.7. Concluzii la capitolul 2..... | 93 |
| 3. IMPACTUL FACTORILOR DE RISC METABOLIC MAJOR ASUPRA SĂNĂȚĂȚII POPULAȚIEI REPUBLICII MOLDOVA (2015-2020) | 94 |
| 3.1. Prevalența hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, dislipidemiei și obezității în populația Republicii Moldova | 94 |
| 3.1.1. Prevalența prin bolile aparatului circulator la 10 mii populație în perioada 2015-2020 | 94 |
| 3.1.2. Prevalența prin bolile endocrine și obezitate în Republica Moldova la 10 mii populație în anii 2015-2020..... | 97 |
| 3.2. Incidența prin hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemii și obezitate ca factori de risc major pentru sănătatea populației | 100 |
| 3.2.1. Incidența prin bolile aparatului circulator în populația Republicii Moldova la 10 mii locuitori pentru 2015-2020 | 100 |
| 3.2.2. Incidența prin boli endocrino-metabolice ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020..... | 103 |
| 3.2.3. Incidența prin obezitate ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020 .. | 104 |
| 3.3. Mortalitatea generală și prin riscuri metabolice crescute a populației Republicii Moldova pentru 2015-2020..... | 104 |

| | |
|--|------------|
| 3.3.1. Mortalitatea generală a populației Republicii Moldova la 100 mii locuitori în perioada 2015-2020 | 104 |
| 3.3.2. Mortalitatea populației prin maladiile aparatului circulator | 105 |
| 3.3.3. Mortalitatea prin bolile endocrine și diabet zaharat | 108 |
| 3.4. Concluzii la capitolul 3..... | 114 |
| 4. STILUL DE VIAȚĂ BIOTIPIZAT ȘI PERSONALIZAT PENTRU SUBIECȚII CU RISCURI METABOLICE CRESCUTE | 116 |
| 4.1. Argumentarea științifică a stilului de viață biotipizat și personalizat al subiecților cu riscuri metabolice crescute..... | 116 |
| 4.2. Abordarea științifică a controlului modului de viață și celui glicemic la subiecții cu riscuri metabolice crescute..... | 121 |
| 4.3. Minimalizarea riscurilor metabolice la subiecții cu tulburări metabolice prin ameliorarea stilului de viață biotipizat și personalizat | 139 |
| 4.4. Concluzii la capitolul 4..... | 141 |
| 5. DIMINUAREA RISCURILOR METABOLICE ȘI AMELIORAREA HOMEOSTAZIEI PRIN ADMINISTRAREA REMEDIILOR BIOLOGIC ACTIVE..... | 143 |
| 5.1. Elaborarea produselor cu efecte metabolice protectoare | 143 |
| 5.2. Studiul remediilor elaborate cu efecte biologic active | 155 |
| 5.2.1. Toxicitatea produselor biologic active în experiment la șobolani..... | 155 |
| 5.3. Studiul clinico-biologic al produselor elaborate la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 159 |
| 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 | 163 |
| 5.3.2. Efectele biologice a produselor P-1, P-2 ȘI P-3 asupra metabolismului lipidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute..... | 167 |
| 5.3.3. Efectele produselor P1, P2 ȘI P3 asupra metabolismului glucidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute..... | 169 |
| 5.4. Biota intestinală și influența ei asupra sindromului metabolic la subiecții cu riscuri metabolice crescute..... | 170 |
| 5.4.1. Metode de diagnostic preclinic al dereglărilor metabolice la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 173 |
| 5.4.2. Elaborarea preparatului P-4 cu acțiune simbiotică, regulatorie, antioxidantă și adaptogenă | 176 |
| 5.4.3. Efectul biologic al preparatului P-4 asupra biotei intestinale la subiecții cu riscuri metabolice crescute..... | 180 |
| 5.5. Concluzii la capitolul 6..... | 183 |
| CONCLUZII GENERALE..... | 185 |
| RECOMANDĂRI PRACTICE | 190 |
| BIBLIOGRAFIE | 191 |
| ANEXE | 237 |
| ANEXA 1. Raportul final al proiectului de postdoctorat aprobat de ANCD | 238 |
| ANEXA 2. Prevalența prin bolile aparatului circulator la 10 mii populație în perioada 2015-2020 | 239 |
| ANEXA 3. Incidența prin bolile aparatului circulator la 10 mii locuitori în populația Republicii Moldova pentru 2015-2020 | 243 |

| | |
|---|------------|
| ANEXA 4. Incidența prin boli endocrine ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020 | 248 |
| ANEXA 5. Incidența prin obezitate ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020 | 250 |
| ANEXA 6. Brevet de invenție nr. 1498 | 251 |
| ANEXA 7. Brevet de invenție nr. 1499 | 252 |
| ANEXA 8. Brevet de invenție nr. 1500 | 253 |
| ANEXA 9. Cererea de brevet de invenție de scurtă durată depusă la AGEPI | 254 |
| ANEXA 10. Rețete pentru produsele P-1, P-2, P-3 ȘI P-4 | 255 |
| ANEXA 11. Breviar | 256 |
| ANEXA 12. Certificate de inovator | 257 |
| ANEXA 13. Aprecierea academicianului Constantin Ionescu-Târgoviște | 272 |
| ANEXA 14. Acte de implementare a rezultatelor științifice..... | 273 |
| ANEXA 15. Avizul Comisiei de Etică a Cercetării științifice a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie | 284 |
| ANEXA 16. Certificate și diplome de participare la manifestări științifice..... | 285 |
| DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII | 290 |
| CV-UL CANDIDATULUI..... | 290 |

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.

АННОТАЦИЯ

Федаш Василе «Укрепление здоровья населения с высоким метаболическим риском», диссертация хабилитированного доктора медицинских наук, Кишинев, 2022.

Структура диссертации: введение, шесть глав, общие выводы и практические рекомендации, библиография из 466 наименования, 16 приложений, 190 страница основного текста, 24 рисунков, 51 таблицы. Результаты опубликованы в 38 научных работах.

Ключевые слова: здоровье, метаболические риски, обмен веществ, метаболические нарушения, гипертония, сахарный диабет II типа, дислипидемия, ожирение, хроническое системное воспаление, биотипированный и персонализированный образ жизни.

Цель работы: Изучить комплекс мер, необходимых для укрепления здоровья населения с повышенными метаболическими рисками путем разработки новых методов профилактики и новых терапевтических подходов к управлению.

Цели исследования: 1) Статистико-демографический анализ населения с повышенным метаболическим и циркуляторным риском в 2015-2020 годах (гипертония, сахарный диабет II типа, ожирение и дислипидемии). 2) Выявить и осветить роль и влияние основных факторов риска в возникновении ключевых метаболических и циркуляторных нарушений на здоровье населения. 3) Оценить доклинические методы диагностики метаболических и циркуляторных нарушений у людей с повышенным метаболическим риском. 4) Научная аргументация новых подходов в применении новых методов реабилитации и восстановления для укрепления здоровья. 5) Разработка рекомендаций по санитарному просвещению и здоровому образу жизни с использованием биотипизированного и персонализированного функционального питания для субъектов с повышенным метаболическим риском. 6) Разработка новых продуктов с метаболически-протекторным действием и изучение их лечебно-профилактических свойств.

Научная новизна и оригинальность: Впервые аргументировано влияние основных метаболических факторов риска в популяции, включая хроническое системное воспаление и роль микробиоты; статистически и демографически, аналитически и дискриминационно проанализирована популяция с гипертонией, сахарным диабетом II типа, дислипидемией и ожирением; научно аргументированы метаболическая реабилитация и реабилитация; разработаны новые продукты с метаболически-протективным эффектом; разработаны биотипизированные и персонализированные рекомендации по образу жизни для субъектов с метаболической тубуризацией.

Полученный результат, способствующий решению важной научной проблемы, заключается в разработке концепции влияния метаболических факторов риска в популяции, включая хроническое системное воспаление, критериев раннего выявления метаболического искажения, возможностей метаболической реадaptации и реабилитации, устранения оксидативного стресса, аргументации нового видения биотипизированного и персонализированного образа жизни с целью воспитания и укрепления здоровья населения.

Теоретическая значимость заключается в разработке концепции запуска метаболических искажений с вовлечением хронического системного воспаления, снижения окислительного стресса путем введения метаболических биопротекторных препаратов с биотипированием и индивидуализацией здорового образа жизни.

Прикладное значение работы заключается в разработке метода доклинической диагностики метаболических нарушений и пребиотической коррекции кишечной биоты; в применении здорового питания, биотипизированного и индивидуализированного образа жизни, через медицинское просвещение населения, сохранение и укрепление здоровья населения с повышенными метаболическими рисками.

Внедрение научных результатов: результаты исследования внедрены в научно-исследовательский процесс Института физиологии и санокреатологии, аналогичных институтов Румынии, Украины, России, в учебный процесс Государственного университета Молдовы, Государственного университета медицины и фармации "N. Тестемицану", Тираспольский университет, в программах СМЕ по реабилитации и восстановлению, в работе семейных врачей, специалистов в государственных и частных медицинских учреждениях, в реабилитационных, медицинских образовательных центрах.

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.

LISTA TABELELOR

| | pag. |
|---|------|
| Tabelul 2.1. Structura subiecților incluși în cercetare în funcție de gen | 80 |
| Tabelul 2.2. Structura subiecților incluși în cercetare în funcție de gen și grupa de vârstă | 80 |
| Tabelul 2.3. Caracteristica loturilor de cercetare a subiecților cu risc metabolic – DZ tip II în funcție de gen | 81 |
| Tabelul 2.4. Caracteristica loturilor de cercetare a subiecților cu risc metabolic – DZ tip II în funcție de gen și grupa de vârstă | 81 |
| Tabelul 2.5. Caracteristica loturilor de cercetare a subiecților cu risc metabolic – obezitate în funcție de gen | 81 |
| Tabelul 2.6. Caracteristica loturilor de cercetare a subiecților cu risc metabolic – obezitate în funcție de gen și grupa de vârstă | 81 |
| Tabelul 2.7. Componența soluțiilor tampon în dependență de valoarea pH-ului | 92 |
| Tabelul 3.1. Mortalitatea generală a populației | 109 |
| Tabelul 3.2. Mortalitatea generală a populației prin bolile aparatului circulator | 110 |
| Tabelul 3.3. Mortalitatea generală a populației prin hipertensiunea arterială | 110 |
| Tabelul 3.4. Mortalitatea generală a populației prin cardiopatia ischemică | 111 |
| Tabelul 3.5. Mortalitatea generală a populației prin infarctul miocardic acut | 111 |
| Tabelul 3.6. Mortalitatea generală a populației prin bolile cerebrovasculare | 112 |
| Tabelul 3.7. Mortalitatea generală a populației prin accidentul vascular cerebral | 112 |
| Tabelul 3.8. Mortalitatea generală a populației prin ictus ischemic | 113 |
| Tabelul 3.9. Mortalitatea generală a populației prin coma cerebrală | 113 |
| Tabelul 3.10. Mortalitatea generală a populației prin bolile endocrino-metabolice | 114 |
| Tabelul 3.11. Mortalitatea generală a populației prin diabetul zaharat | 114 |
| Tabelul 4.1. Valorile IMC la pacienții cu riscuri metabolice crescute | 137 |
| Tabelul 4.2. Valorile normale ale colesterolului și trigliceridelor la pacienții cu riscuri metabolice crescute | 138 |
| Tabelul 4.3. Dinamica indicatorilor psihosomatici, antropometrici, hemodinamici, glicemici, lipidici, obezității: motrici, adaptogenici, de minimalizare a riscurilor după implementarea stilului de viață biotipizat și personalizat (SVBP) la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 139 |
| Tabelul 4.4. Popularizarea surselor despre informare de riscurile metabolice crescute | |

| | | |
|----------------------|---|-----|
| | și a stilului de viață pentru fortificarea sănătății umane | 141 |
| Tabelul 5.1. | Toxicitatea acută a preparatului P-1 la șobolani | 156 |
| Tabelul 5.2. | Toxicitatea acută a preparatului P-2 la șobolani | 156 |
| Tabelul 5.3. | Toxicitatea acută a preparatului P-3 la șobolani | 157 |
| Tabelul 5.4. | Dinamica indicilor glucemiei bazale sub influența P-1 la șobolani | 158 |
| Tabelul 5.5. | Efectul preparatului P-2 asupra masei corporale la șobolani | 158 |
| Tabelul 5.6. | Efectele produselor P-1, P-2 și P-3 asupra indicilor hematologici la șobolani | 159 |
| Tabelul 5.7. | Efectele biologice ale preparatului P-1 asupra metabolismului la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 160 |
| Tabelul 5.8. | Efectele biologice ale preparatului P-2 asupra metabolismului la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 161 |
| Tabelul 5.9. | Efectele biologice ale preparatului P-3 asupra metabolismului la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 162 |
| Tabelul 5.10. | Conținutul aminoacizilor liberi și al produselor finale ale metabolismului azotat în plasmă ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) după administrarea preparatului P-1 la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 163 |
| Tabelul 5.11. | Dinamica aminoacizilor imunoactivi până și după administrarea preparatului P-1 la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 164 |
| Tabelul 5.12. | 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 | 165 |
| Tabelul 5.13. | Dinamica aminoacizilor imunoactivi până și după administrarea preparatului P-2 la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 165 |
| Tabelul 5.14. | 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 | 166 |
| Tabelul 5.15. | Dinamica aminoacizilor imunoactivi până și după administrarea preparatului P-3 la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 166 |
| Tabelul 5.16. | Efectele biologice ale produsului P-1 asupra metabolismului lipidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 167 |
| Tabelul 5.17. | Efectele biologice ale preparatului P-2 asupra metabolismului lipidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 168 |

| | | |
|----------------------|---|-----|
| Tabelul 5.18. | Efectele biologice ale preparatului P-3 asupra metabolismului lipidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 169 |
| Tabelul 5.19. | Dinamica indicilor glicemiei (mmol/l) în rezultatul administrării produselor P-1, P-2 și P-3 la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 169 |
| Tabelul 5.20. | Efectul sinergetic al produselor P-1, P-2 și P-3 asupra parametrilor hematologici, biochimici, imunologici și ai sistemului de peroxidare a lipidelor la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 170 |
| Tabelul 5.21. | Efectul sinergetic al produselor P-1, P-2 și P-3 asupra tensiunii arteriale și glucemiei la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 171 |
| Tabelul 5.22. | 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 | 172 |
| Tabelul 5.23. | Efectul sinergetic al produselor P-1, P-2 și P-3 asupra dinamicii aminoacizilor imunoactivi ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) la subiecții cu riscuri metabolice crescute | 172 |
| Tabelul 5.24. | Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare | 174 |
| Tabelul 5.25. | Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare cu diabet zaharat | 175 |
| Tabelul 5.26. | Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare cu hipertensiune arterială | 175 |
| Tabelul 5.27. | Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare cu obezitate | 175 |
| Tabelul 5.28. | Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare cu sindrom metabolic | 175 |
| Tabelul 5.29. | Activitatea antioxidantă a suplimentului P-4 la șobolani | 177 |

LISTA FIGURILOR

| | pag. |
|--|------|
| Fig. 1.1. Reglarea și sincronizarea ceasului central al nucleului suprachiasmatic al hipotalamusului (SCN) și a ceasului periferic al țesuturilor | 37 |
| Fig. 2.1. Designul studiului | 82 |
| Fig. 3.1. Prevalența prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 81 |
| Fig. 3.2. Prevalența prin cardiopatii ischemice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 95 |
| Fig. 3.3. Prevalența prin infarct miocardic acut în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 95 |
| Fig. 3.4. Prevalența prin hipertensiune arterială în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 96 |
| Fig. 3.5. Prevalența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 96 |
| Fig. 3.6. Prevalența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 97 |
| Fig. 3.7. Prevalența prin bolile endocrino-metabolice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 97 |
| Fig. 3.8. Prevalența prin diabet zaharat și obezitate în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 98 |
| Fig. 3.9. Incidența prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 100 |
| Fig. 3.10. Incidența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 101 |
| Fig. 3.11. Incidența prin cardiopatii ischemice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 101 |
| Fig. 3.12. Incidența prin hipertensiune arterială în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 102 |
| Fig. 3.13. Incidența prin bolile endocrino-metabolice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020 | 103 |
| Fig. 3.14. Mortalitatea generală a populației în Republica Moldova | 105 |
| Fig. 3.15. Mortalitatea prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova | 105 |

| | | |
|-------------------|--|-----|
| Fig. 3.16. | Mortalitatea prin cardiopatia ischemică în Republica Moldova | 106 |
| Fig. 3.17. | Mortalitatea prin infarctul miocardic acut în Republica Moldova | 106 |
| Fig. 3.18. | Mortalitatea prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova | 107 |
| Fig. 3.19. | Mortalitatea prin accidentele cerebro-vasculare în Republica Moldova | 107 |
| Fig. 3.20. | Mortalitatea prin hipertensiunea arterială în Republica Moldova | 108 |
| Fig. 3.21. | Mortalitatea prin boli endocrino-metabolice în Republica Moldova | 108 |
| Fig. 3.22. | Mortalitatea prin diabetul zaharat în Republica Moldova | 109 |

LISTA ABREVIERILOR

| | |
|--------------------------|--|
| AAT hexan. | activitate antioxidantă totală în faza hexanică |
| AAT izopr. | activitate antioxidantă totală în faza izopropanolică |
| ACTH | hormonul adrenocorticotrop |
| ALT | alanil aminotransferaza |
| AO | antioxidant |
| ASC | aria suprafeței corporale |
| AST | aspartat aminotransferaza |
| ATP | adenozin trifosfat |
| AVC | accident vascular cerebral |
| BAC | boala arterelor coronare |
| BIC | boala ischemică a cordului |
| BCV | boli cardiovasculare |
| CA | circumferința abdominală |
| CF | circumferința fesieră |
| COX | cicloxieneză |
| CRF | factorul de eliberare a corticotropinei |
| CRP | proteina C-reactivă |
| CV | cardiovascular |
| DAM | dialdehida malonică |
| DLP | dislipoproteinemia |
| DZ tip II | diabetul zaharat tip II |
| ECM | matricea extracelulară |
| ECVM | evenimente cardiovasculare majore |
| FAD | flavin adenin dinucleotid |
| FFA | acizii grași liberi |
| FID | Federația Internațională de Diabet |
| GLUT4 | transportorul de glucoză tip 4 |
| GR | glutathionreductaza |
| HDL | lipoproteine cu densitate mare |
| HPL-inter.-hexan. | hidroperoxizii intermediari în faza hexanică (triene conjugate în faza hexanică) |

| | |
|---------------------------|--|
| HPL-inter.-izopr. | hidroperoxizii intermediari în faza izopropanolică (triene conjugate în faza izopropanolică) |
| HPL-tardivi-hexan. | hidroperoxizii tardivi în faza hexanică (baze SCHIFF în faza hexanică) |
| HPL-tardivi-izopr. | hidroperoxizii tardivi în faza izopropanolică (baze SCHIFF în faza izopropanolică) |
| HPL-timp-hexan. | hidroperoxizii timpurii în faza hexanică (diene conjugate în faza hexanică) |
| HPL-timp-izopr. | hidroperoxizii timpurii în faza izopropanolică (diene conjugate în faza izopropanolică) |
| HTA | hipertensiunea arterială |
| IA | indicele abdominal |
| IAF | indicele abdomino-fesier |
| IKK | inhibitorul kB kinazei |
| IMC | indicele masei corporale |
| IR | rezistență secundară la insulină |
| IRS | substratul receptorului de insulină sau insulinorezistența |
| LBP | proteina plasmatică |
| LDL | lipoproteinele cu densitate mică |
| LOX | lipoxigenoză |
| LPS | lipopolizaharidele |
| MF | microbiota fecală |
| MI | microbiota intestinală |
| MSH | hormonul de stimulare a melanocitelor |
| NADP | nicotinamid adenin dinucleotid fosfat |
| NF-kB | factorul nuclear k-amplificator al lanțului ușor al celulei B activate. |
| NO | oxidul nitric |
| OA | obezitatea abdominală |
| POL | peroxidarea lipidică |
| POMC | proopiomelanocortina |
| RAAS | sistemul renină angiotensină-aldosteron |
| RMC | riscurile metabolice crescute |
| ROS | speciile reactive de oxigen |
| SAO | sistemul antioxidant |

| | |
|--------------|--|
| SHHSR | sistemul hipotalamo-hipofizo-suprarenal |
| SCFA | acizi grași cu lanț scurt |
| SM | sindrom metabolic |
| SNC | Sistemul Nervos Central |
| SOC | supresorul citokinelor |
| SOD | superoxiddismutaza |
| TA | tensiunea arterială |
| TAD | tensiunea arterială diastolică |
| TAS | tensiunea arterială sistolică |
| TG | trigliceridele |
| VLDL | lipoproteinele cu densitate foarte mică |
| VSH | viteza de sedimentare a hematiilor |
| SVBP | stilul de viață biotipizat și personalizat |

INTRODUCERE

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, dislipidemie 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, boala ischemică a cordului (BIC) ocupă locul unu în structura morbidității generale a populației pe glob și locul unu în structura mortalității generale. Unele cercetări atestă, că factorii de risc ai SM sunt multipli, lucru ce necesită cercetări atât fundamentale cât și aplicative [4, 5, 12, 39].

Factorii cu risc metabolic major – hipertensiunea arterială, dislipidemia, 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, așa-numite comorbidități cu influențe 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 a comorbidităților în diferite combinații. Până în 2040 se așteaptă o creștere de 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 [24, 39, 54].

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 să crească extrem de rapid în structura morbidității și a mortalității generale a populației [277].

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 alte boli 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, dislipidemie, 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 [24, 38].

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, dislipidemiilor, 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 [2, 3, 36, 54, 64].

Elaborarea teoriei și practicii fortificării și menținerii sănătății [125] are la bază conceptul de sănătate metabolică ce abordează țesutul adipos ca organ de secreție internă [281], fapt ce a 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 [207, 254, 350]. 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 [89, 128, 129].

În ultimele două decenii s-au schimbat radical opiniile și conceptele 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 cifra de 600 [301, 308, 313, 318]. Adipokinelor li s-a atribuit funcția de secreție internă. Acest țesut adipos nu este omogen cum se considera până acum câțiva ani, el divizându-se în trei forme distincte: alb, brun și bej, influențând starea de sănătate în mod diferit [77, 179, 180, 183]. Prima are o acțiune de reglare metabolică a echilibrului energetic. Adipociții sunt responsabili de mai multe funcții – depozitarea energiei imunitare, mecanice, termice și endocrin-paracrine și sintetizează mai mulți produși bioactivi reprezentați de leptină, adiponectină, rezistină, angiotenzinogen, interleukină – 6 (IL-6), inhibitor-activatorului de plasminogen -1, factorul tisular, factorul necrozei tumorale (NTF α), adiposină etc. În paralel, acest țesut alb realizează prin intermediul diferitor receptori transmiterea informațională (semnalele) pentru mai mulți hormoni: insulina, glucagonul, tireotropina, somatotropina, IL-6, estrogenul, leptina, adiponectina, gastrina/holecistokinina, vitamina D, glucocorticoizii, progesteronul, androgenii etc. [387, 390]. Sunt de menționat și enzimele și factorii transportatori produși de adipocite:

lipoproteinlipaza, adipolipoproteina E, aromataza, 11-HSD-1, 17-HSD, receptorii de insulină 1 și 2; Glut -4, proteinkinaza B, kinaza 3a etc. Țesutul adipos brun este constituit din veziculi și organe-mitocondrii, activatori ai metabolismului, fapt ce îi conferă un statut energofag, care menține echilibrul energo-caloric în organism. Cercetări recente au relevat o multitudine de factori reglatori ai țesutului adipos – UPC-1, PPAR și PRDM-16. Acesta din urmă monitorizează procesul de conversie al țesutului brun în țesut muscular și viceversa [407, 413, 414]. Țesutul bej are o acțiune foarte importantă de conversie a țesutului alb în țesut brun (factorul PRDM 16), cu un efect de ameliorare a toleranței la glucoză, sub influența și în prezența exercițiului fizic. A mai fost identificat încă un factor de reglare al metabolismului – molecula Fndc5, numită irizină, cu un puternic efect antiobezogen. Descoperirea acestor noi substanțe deschid mari perspective prin controlul conversiei țesuturilor adipoase dintr-o formă în alta și dirijarea metabolismului lipidic, ceea ce poate asigura până la urmă o sănătate metabolică decentă.

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 cardiovascular, unde cresc riscurile bolii ischemice a cordului de aproape 4 ori, ale infarctului miocardic – de 6-10 ori, ale ictusului cerebral – de 7 ori. Vechile abordări ale diabetului zaharat 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 a fost denumită glucozo-lipototoxicitate cu efecte și manifestări clinice și urmări negative sinergice [323, 452]. 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 [432]. 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 insulinorezistență, 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 [221, 225]. 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 insulinorezistența și declanșează gluconeogeneza cu instalarea diabetului zaharat tip II [350, 432]. 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^{2+}), dependent și creșterea conținutului de Na^+ și Ca^{2+} intracelular însoțită de diminuarea ionilor de K^+ cu acțiune presorie, creșterea reabsorbției de Na^+ în canaliculele distale și proximale ale nefronului, cu retenție de H_2O 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 [233, 388].

Reieșind din cele expuse mai sus, putem afirma cu siguranță, că insulinorezistența, hiperinsulinemia și hiperlipidemiile sunt factori importanți care determină starea de sănătate a individului, lucru confirmat de cercetările și investigațiile de ultima oră, ei reprezentând riscuri majore în apariția obezității, diabetului zaharat tip II, dislipidemie și a hipertensiunii arteriale. Aceste riscuri metabolice de cele mai multe ori evoluează în timp, formând împreună și regăsindu-se în una dintre formele manifestate clinic ale așa-numitului sindrom metabolic [327].

Acest sindrom întrunește un grup de tulburări asociate 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 patogenice. În opinia noastră, un punct de referință ar putea fi rolul deosebit al obezității și locul său în acest sindrom. Părerile se împart, dar numeroase studii arată, că anume obezitatea abdominală (viscerală, centrală) joacă un rol primordial în apariția componentelor SM – insulinorezistența, hipergliceridemia, hipo HDL, HTA, etc. [16, 18, 109].

Încă nu există clarități în identificarea unui mecanism patofiziologic de bază, care ar putea conferi acestui fenomen o identitate, 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 [90]. Toate cele expuse au determinat necesitatea unui studiu complex al sănătății și al riscurilor metabolice crescute, iar elaborarea metodelor noi de prevenție și abordări originale terapeutice fac mai actuală tema.

Scopul lucrării: Studierea 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 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 ai subiecților cu riscuri metabolice crescute.
6. Elaborarea noilor produse cu efect metabolico-protectiv și studierea proprietăților curativ-profilactice ale acestora.

Ipoteza de cercetare: Conceptul riscurilor metabolice, a sindromului metabolic, a fost argumentat ca existența și acțiunea factorilor frecvenți și neinfecțioși 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 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, dislipidemiile și obezitatea determină riscuri crescute pentru sănătatea populației.

Atât dereglarea metabolismului glucidic, lipidic, proteic, cât și dereglarea biotei intestinale, determină riscuri metabolice crescute care în mare măsură determină sănătatea. Aceste riscuri corelează direct cu tipul de metabolism, cât și cu tipul constituției și cu modul de viață al fiecărui individ. E semnificativ faptul, că aceste riscuri sunt determinate hormonal, cât și ca inflamație sistemică, dismetabolism, corelate cu multiple procese cronice ale ficatului, rinichilor, sistemului nervos central, a proceselor proliferative, oncologice etc.

În pofida cercetărilor efectuate sunt oportune și necesare cercetări suplimentare în determinarea mecanismelor de diminuare a riscurilor crescute asupra sănătății umane și

evidențierea metodelor de fortificare a ei.

Ca urmare, minimalizarea acestor riscuri prin profilaxie, diagnosticarea lor precoce prin implementarea modului de viață biotipizat și personalizat, alimentarea și stimularea microbiotei intestinale, administrarea remediilor biologice active și a prebioticelelor, putem 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 al stilului de viață, parametrii antropogenici și antropometrici, cercetarea 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 grupe (de risc): hipertensiune arterială – 201, diabet zaharat tip II – 252 cazuri, dislipidemie și obezitate – 234 cazuri cu vârsta cuprinsă între 30-70 ani.

Fiecare subiect al lotului 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, indicii biochimici – testul standard DIA Sys, glucoza sângelui – testele „CHOD-PAP”, creatinina – testul CREAP, bilirubina – DCA, AST și AST – UV, trigliceride – GPO etc.). Au fost folosite și metode de cercetare în elaborarea și cercetarea produselor cu acțiune metabolico-protectoare specifice biotehnologice de toxicitate, conform recomandărilor internaționale ICH M3 (R2) și metodei Kerber. Metoda de determinare a aminoacizilor liberi – cu ajutorul analizatorului AAA-339 (Praga), etc. Analiza datelor s-a realizat utilizând posibilitățile MS Excel, semnificația Student și $p < 0,05$, deviația standard și indicatorul de corelație.

Sumarul capitolelor tezei:

Capitolul 1. „RISCURILE METABOLICE CRESCUTE ȘI SĂNĂTATEA POPULAȚIEI (REVIUL LITERATURII)” conține reviu bazat pe sursele bibliografice naționale și internaționale. Sunt prezentate datele din literatura științifică modernă cu privire la problema sănătății populației, aspectele sănătății și medicinei, tangențele și diferențele cu privire la sindromul metabolic, disputele despre nozologie, componentele sindromului metabolic – hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip II, dislipidemia, obezitatea, dar și alte date științifice contemporane. Se subliniază unele teorii noi ca imunoinflamația, diabezitatea, disbiozele etc.

În **Capitolul 2. „MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE”** sunt descrise

materialul și metodele moderne de cercetare ale sindromului metabolic, dar și metodologia cercetării. Selectiv sunt prezentate metodele științifice specifice de prelucrare a materialului, criteriile de veridicitate.

În **Capitolul 3. „IMPACTUL FACTORILOR DE RISC METABOLIC MAJOR ASUPRA SĂNĂTĂȚII POPULAȚIEI REPUBLICII MOLDOVA (2015-2020)”**, sunt prezentate componentele sindromului metabolic – hiperglicemia, hipertensiunea arterială, dislipidemiile, obezitatea abdominală și inflamația sistemică cronică. Capitolul include subcapitole ce prezintă 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, 3.1.2. Prevalența prin boli endocrine și obezitate în Republica Moldova la 10 mii populație în perioada 2015-2020). Subcapitolul 3.2. Incidența prin hipertensiune arterială, diabet zaharat și obezitate ca factori de risc majori pentru sănătatea populației, 3.2.1. Incidența prin bolile aparatului circulator în populația Republicii Moldova la 10 mii locuitori pentru 2015-2020, 3.2.2. Incidența prin boli endocrine ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020, 3.2.3. Incidența prin obezitate ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020. Subcapitolul 3.3. Mortalitatea generală și prin riscuri metabolice crescute a populației Republicii Moldova pentru 2015-2020. Subcapitolele 3.3.1. Mortalitatea generală a populației Republicii Moldova la 100 mii locuitori în perioada 2015-2020, 3.3.2. Mortalitatea populației prin maladii a aparatului circulator, 3.3.2. Mortalitatea populației prin maladii ale aparatului circulator, 3.3.3. Mortalitatea prin boli endocrine și diabet zaharat. Subcapitolul 3.4. Concluzii la capitolul 3.

În **Capitolul 4. „STILUL DE VIAȚĂ BIOTIPIZAT ȘI PERSONALIZAT PENTRU SUBIECȚII CU FACTORI DE RISC METABOLIC”**, este prezentat și argumentat științific stilul sănătos de viață în cazul sindromului metabolic și concepția biotipizată și personalizată. Subcapitolele 4.1. Argumentarea științifică a stilului de viață biotipizat și personalizat al subiecților cu riscuri metabolice crescute, 4.2. Abordarea științifică a controlului modului de viață și statutului glicemic la subiecții cu riscuri metabolice crescute, 4.3. Minimalizarea riscurilor metabolice la subiecții cu sindrom metabolic prin ameliorarea stilului de viață biotipizat și personalizat și 4.4. Concluzii la capitolul 4.

În **Capitolul 5. „DIMINUAREA RISCURILOR METABOLICE ȘI AMELIORAREA HOMEOSTAZIEI PRIN ADMINISTRAREA REMEDIILOR BIOLOGIC ACTIVE”**, sunt prezentate în subcapitolul 5.1. Elaborarea produselor cu efecte metabolico-protectoare,, compozițiile fitoterapeutice 1, 2, 3 și 4 brevetate; 5.2. Studiul efectelor remediilor biologice active elaborate, 5.2.1. Toxicitatea produselor biologice active, 5.3. Studiul

clinic al produselor la subiecții cu riscuri metabolice crescute, 5.3.1. Efectele biologice ale preparatului 1 asupra metabolismului, 5.3.2. Efectele biologice ale preparatului 2 asupra metabolismului, 5.3.3. Efectele biologice ale produsului 3 asupra metabolismului, 5.3.4. Efectele biologice ale produselor P1, P2, și P3 asupra metabolismului aminoacizilor. Subcapitolul 5.4. Metoda de diagnostic preclinic al sindromului metabolic și 5.5. Concluzii la capitolul 5.

Compartimentul **CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE** prezintă succint și conchis concluziile generale, ce reflectă esența rezultatelor obținute, exprimă valoarea practică a lucrării prin recomandările înaintate cu impact socio-medical benefic pentru fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute.

BIBLIOGRAFIA include cele 466 surse citate în teză.

Compartimentul **ANEXE** conține copiile brevetelor de invenție, certificatelor de inovator, ale actelor de implementare și certificatelor de participare la manifestări științifice.

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

Starea sănătății populației este un indice integral al dezvoltării social-economice al țării, o reflectare a bunăstării materiale și morale, un factor decisiv de influență asupra potențialului economic și cultural, cât și asupra forței de muncă a societății. E cunoscut bine faptul, că succesele economice ale statelor sunt determinate direct de cel mai eficient factor de producție cum este capitalul uman, exprimat în cunoștințele, competențele, capacitățile creative și calitățile morale ale membrilor societății. Din acest punct de vedere, la evaluarea potențialului și locului țării, fie în plan mondial sau numai regional, odată cu starea economică și politică se iau în considerație și indicatorii sănătății [48]. O atenție insuficientă acordată problemelor medicale, igienice și sociale a populației diminuează esențial sănătatea generală a populației, reușita în cadrul învățământului, obținerea profesiei și activitatea de muncă, factori care determină în final nivelul de trai, atât al individului, cât și al societății în întregime [2, 4, 92].

Asupra sănătății acționează diferiți factori externi și interni, hormonal, ereditari, ai mediului ambiant. Preponderant cu riscuri majore metabolice sunt factorii determinanți ai sindromului metabolic, care sumar și selectiv denaturează sănătatea populației în întregime.

1.1. Hipertensiunea arterială ca factor metabolic cu risc crescut asupra sănătății

În ce privește prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) la pacienții supraponderali, aceasta apare mult mai des decât în cazul greutateii corporale normale. Chiar și cu o astfel de afecțiune limită ca supraponderalitatea ($IMC >25$, dar $<30 \text{ kg/m}^2$), hipertensiunea apare de 2 ori mai des decât la persoanele cu un IMC normal [110]. În cazul obezității ($IMC >30 \text{ kg/m}^2$), frecvența HTA este de 6 ori mai mare decât în populația persoanelor normoponderale. La evaluarea riscului de evenimente cardiovasculare majore, la fiecare 10 kg de greutate corporală în exces crește riscul de accident vascular cerebral cu 24% [128].

Prevalența HTA crește odată cu vârsta, ajungând la 60% și mai mult la persoanele de peste 60 ani [92]. Deoarece creșterea speranței de viață este însoțită de o îmbătrânire a populației și, în consecință, o creștere a numărului de pacienți sedentari supraponderali, se prezice că prevalența HTA va fi în ascensiune la nivel mondial. Conform prognosticurilor, până în 2025, numărul pacienților hipertensivi se va mări cu 15-20% și va atinge aproape 1,5 miliarde [336]. HTA este un factor de risc principal pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare (BCV) (infarctul miocardic, boală coronariană, insuficiența cardiacă cronică); cerebrovasculare (accident vascular

cerebral, ischemic sau hemoragic, atac ischemic tranzitor) și renale (boală cronică de rinichi) [78, 104, 129, 215, 254, 316, 449].

HTA este principalul factor de risc în dezvoltarea morții premature și cauza aproape a 10 milioane de decese și a peste 200 milioane de cazuri de dizabilități în întreaga lume [129, 215, 254, 448, 449]. Nivel TAS \geq 140 mm Hg este asociat cu un risc crescut de mortalitate și invaliditate în 70% cazuri, iar cel mai mare număr de decese pe an asociat cu nivelul crescut de TAS apar din cauza bolii coronariene și accidentelor vasculare cerebrale ischemice și hemoragice [46, 448, 449].

Patogeneza ISAG în sindromul metabolic se bazează pe rezistența la insulină și hiperinsulinemia compensatorie cauzată de acesta. Se presupune că concentrația de insulină este asociată cu HTA, indiferent de prezența toleranței alterate la glucoză sau a obezității. În prezent, nu există nici o îndoială cu privire la faptul unei combinații extrem de frecvente dintre HTA și tulburări ale metabolismului carbohidraților [18, 108, 123, 350].

Insulina este un vasodilatator direct, iar formarea HTA cu participarea ei are loc în interacțiunea cu mecanismele neurohumorale. Sunt luate în considerare următoarele mecanisme de apariție și progresie a HTA în hiperinsulinemie [200, 296]:

- *Stimularea activității sistemului nervos simpatic.* Insulina este implicată în reglarea activității sistemului nervos simpatic ca răspuns la consumul de alimente. După masă, secreția de insulină crește. O creștere acută și cronică a concentrației de insulină în sânge stimulează activitatea sistemului simpatoadrenal și mărește conținutul de catecolamine din sânge. În plus, hipersimpaticotonia constantă contribuie la încălcarea microcirculației în mușchii scheletici, ceea ce duce la o scădere a numărului de capilare funcționale, rezultând o creștere a rezistenței la insulină și a hiperinsulinemiei [92]. Astfel, o creștere a activității sistemului simpatoadrenal duce la HTA.

- *Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS).* Una dintre componentele principale ale evoluției HTA în sindromul metabolic este activarea RAAS, indusă de hipersimpaticotonie. Există o relație strânsă între semnalele post-receptorii ale angiotensinei II și sistemele de insulină. După interacțiunea cu receptorii săi de pe suprafața celulei, insulina induce fosforilarea tirozinei proteinelor IRS-1 și IRS-2. Mai mult decât atât, moleculele IRS activează PI3-K, prin care se efectuează transmiterea semnalului și realizarea efectelor metabolice și vasodilatatoare ale insulinei (transportul glucozei în celule, sinteza oxidului nitric). Angiotensina II blochează PI3-K, o cale de semnalizare a insulinei în celulele vasculare și alte țesuturi insulino-dependente, în același timp se stimulează simultan un alt sistem de semnalizare a insulinei (ras, raf, MEK, MARK), ducând la activarea proceselor mitogene și proliferative.

Astfel, angiotensina II blochează principalul efect metabolic al insulinei – transportul glucozei în celule și stimulează efectul ei aterogen [90, 197].

- *Creșterea reabsorbției de sodiu în tubii proximali și distali ai nefronului* contribuie la retenția de lichide și la dezvoltarea hipervolemiei – o creștere a sodiului și a calciului în pereții vaselor, cu accentuarea HTA.

- *Blocarea mecanismelor transmembranare de schimb ionic* (sodiu, potasiu, ATPază dependentă de calciu) crește conținutul de sodiu și calciu și scade potasiul, ceea ce duce în cele din urmă la o creștere a sensibilității peretelui vascular la efectele presorului.

- *Stimularea proliferării celulelor musculare netede ale peretelui vascular* implică îngustarea arteriolelor și creșterea rezistenței periferice totale, cu amplificarea HTA.

- *Hiperleptinemia*. În prezent, se discută activ rolul hiperleptinemiei în patogeneza HTA în contextul SM. S-a dovedit că concentrația de leptină în plasma pacienților cu SM este direct proporțională cu gradul de obezitate, iar nivelul leptinei este strâns corelat cu indicii de masă corporală, tensiunea arterială, angiotensina și nivelurile de norepinefrină. Un studiu amplu din Japonia a constatat o relație de cauzalitate între hiperleptinemie, creșterea activității sistemului nervos simpatic și HTA la pacienții obezi [250].

- *Disfuncția endotelială*. S-a stabilit în prezent că rezistența la insulină și disfuncția endotelială, inclusiv producerea principalului vasodilatator – oxidul nitric, sunt condiții strâns asociate și formează un cerc vicios [172, 197]. La pacienții cu sindrom metabolic în condiții de rezistență la insulină și hiperinsulinemie, există o scădere a răspunsului endotelial la vasodilatație și o creștere a efectelor vasoconstrictoare, care se datorează scăderii activității oxidului nitric, scăderii formării prostaciclului și creșterea producției de substanțe vasoconstrictoare (endotelină-1, tromboxan F2, prostaglandină).

Rolul rezistenței la insulină în dezvoltarea HTA poate fi greu de supraestimat. Cu toate acestea, HTA poate fi veriga principală în patogeneza sindromului metabolic. HTA pe termen lung, netratată sau tratată inadecvat determină o deteriorare a circulației periferice, ceea ce duce la o scădere a sensibilității țesutului la insulină și, în consecință, la hiperinsulinemie relativă și rezistență la insulină, iar aceasta din urmă, la rândul său, declanșează dezvoltarea a toate componentelor sindromului metabolic [18, 172, 200].

Prognosticul HTA este în mare măsură determinat de remodelarea structurală, geometrică și funcțională a inimii și a vaselor de sânge. Actualmente, interesul pentru studiul rigidității sistemului vascular a crescut substanțial. Vasele sunt unul dintre principalele organe țintă afectate de diferite boli și tulburări: HTA, DZ, bolile autoimune, hipotiroidismul, ateroscleroza, îmbătrânirea etc. Acest lucru schimbă starea peretelui vasului arterial și, mai ales, proprietățile

lor viscoelastice. Potrivit lui Bonarjee, rigiditatea arterială este un factor integral care determină riscurile cardiovasculare prin menținerea rezistenței a HTA [85, 119, 159, 172, 328].

Astfel, prin determinarea indicatorilor proprietăților elastice ale peretelui vascular, găsim criteriile pentru dezvoltarea complicațiilor CV care determină mortalitatea prin BCV [119]. Conform studiilor clinice, markerii biochimici individuali pot juca rolul de predictor ai inițierii proceselor de remodelare în sistemele corpului chiar și la nivel preclinic, care poate fi utilizat pentru a dezvolta un sistem modern de monitorizare a stării organelor țintă, pentru a clarifica timpul de introducere rațională a farmacoterapiei de corecție, necesară pentru a preveni deteriorarea lor [314].

În cursul cercetării, autorii au reușit să identifice factorii direcți de interdependență a markerilor de inflamație, profilul lipidic și indicatorii proprietăților elastice ale peretelui vascular, care subliniază importanța patogenetică a legăturii biochimice în inițierea și dezvoltarea proceselor de remodelare a peretelui vascular la pacienții cu HTA.

Particularitatea proprietăților elastice perietale la pacienții cu HTA și obezitate abdominală constă într-o creștere semnificativă a vitezei de propagare a undei pulsatile și a rigidității peretelui vascular în comparație cu indicia respectivi la pacienții cu HTA fără obezitate și cei sănătoși. Creșterea vitezei undei pulsatile și a rigidității peretelui vascular la grupul pacienților cu HTA cu OA a fost semnificativ asociată cu gradul de obezitate și parametrii OA;

Studiul unui spectru extins de parametri biochimici în grupul de pacienți cu HTA cu OA a relevat o creștere semnificativă a nivelului parametrilor aterogeni ai profilului lipidic, și a disfuncției endoteliale, care, în prezența multiplelor acțiuni multidirecționale în corelarea acestor indicatori cu parametrii proprietăților elastice ale peretelui vascular, ne permit să constatăm relația lor patogenetică;

Utilizând metoda modelelor liniare generalizate, au fost identificați markeri biochimici care determină lezarea proprietăților elastice ale peretelui vascular; acestea sunt nivelurile de disfuncție endotelială (ET1), malondialdehidă (MDA) și trigliceride (TG).

1.2. Diabetul zaharat tip II – factor cu risc crescut pentru sănătate

Diabetul zaharat (DZ) este una dintre cele mai frecvente boli cronice și reprezintă o problemă gravă de sănătate publică, deoarece este asociat cu scăderea calității vieții, invaliditatea timpurie și mortalitatea ridicată. În toate țările lumii, se observă ascendența incidenței DZ. În ultimii 50 de ani, prevalența DZ s-a mărit de 10 ori, adică de la 0,5-0,6 la 5-7% și continuă să crească într-un ritm alarmant [136]. Numărul pacienților cu această boală gravă în prezent

constituie 425 milioane pe glob, cea mai mare parte a lor (90%) fiind cu DZ tip II, iar până în 2025 mai mult de 25-30% din populația lumii va avea DZ [195, 196, 271].

Creșterea prevalenței DZ și a complicațiilor sale este o povară grea pentru sănătatea populației și economiile lumii, ea reprezentând până la 11% din costul asistenței medicale pentru persoanele cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani. La nivel global, persoanele cu DZ cheltuiesc anual 727 miliarde de dolari doar pentru asistență medicală, ceea ce echivalează cu unul din fiecare cei 8 dolari cheltuiți pentru asistență medicală. DZ reprezintă 10,7% din totalul mortalității în rândul persoanelor din această grupă de vârstă. Potrivit proiectelor actuale ale OMS, DZ va fi a șaptea cauză de deces în 2030.

Prevenirea simptomelor DZ incipient constă în eliminarea efectului toxic asupra pancreasului, reducerea rezistenței la procesele infecțioase. Măsurile preventive împotriva DZ tip II sunt justificate prin controlul greutateii corporale, corecția nutrițională, în special la persoanele cu antecedente ereditare complicate. Pacienții cu simptome de apariție a DZ au nevoie de sfatul unui medic generalist, a unui endocrinolog și a unui cardiolog în cazul patologiilor combinate, sunt necesare consultațiile unor specialiști de profil: cardiolog, nefrolog, reumatolog. Prognosticul depinde de bolile organelor și sistemelor vitale care agravează cursul procesului patologic [67, 345].

Mortalitatea prin boli cardiovasculare la pacienții cu DZ de tip I și II este de 35 și, respectiv, 75%. Speranța de viață la pacienții cu DZ de tip II este mai scurtă, iar mortalitatea (ținând cont de vârstă) este de aproape două ori mai mare decât la pacienții fără această boală.

În condiții de rezistență la insulină, există o scădere a aportului de glucoză către țesuturile insulino-dependente (mușchi, țesut adipos), o creștere a producției de glucoză de către ficat, care contribuie la dezvoltarea hiperglicemiei. Cu o capacitate adecvată a celulelor β -pancreatice de a compensa creșterea nivelului de glucoză prin producția excesivă de insulină, starea normoglicemică se păstrează. Totuși, ulterior, odată cu creșterea severității rezistenței la insulină, capacitatea de secreție a celulelor β este epuizată și acestea încetează să facă față creșterii încărcăturii cu glucoză. Inițial, acest lucru se manifestă prin dezvoltarea hiperglicemiei în perioada postprandială (după mese). Un exemplu de hiperglicemie postprandială este alterarea toleranței la glucoză. Odată cu progresia ulterioară a tulburărilor secreției de insulină de către celulele β ale pancreasului și rezistența persistentă la insulină, toleranța afectată a glucozei se transformă în DZ de tip II. S-a constatat că toleranța alterată la glucoză anual se transformă în DZ de tip II la 4-9% dintre pacienți. Astfel, complicațiile macrovasculare, care sunt o manifestare a BCV, apar mult mai devreme decât dezvoltarea unei imagini complete a DZ în ansamblu [21, 53].

Rezistența la insulină (IR) este prima verigă în patogeneza DZ tip II și este asociată cu o scădere a capacității insulinei de a spori absorbția glucozei din fluxul sanguin de către celulele țintă. IR se manifestă ca rezistența celulelor la acțiunea insulinei și apare dintr-o lezare a mecanismelor de conducere a semnalului de insulină în ele [202].

Dezvoltarea IR implică factori precum predispoziția genetică, supranutriția și obezitatea, stresul și inflamația cronică în condiții de transmitere afectată a semnalului insulinei în interiorul celulelor. Mecanismele moleculare și markerii IR sunt insuficient caracterizați, ceea ce împiedică diagnosticul precoce și crearea terapiei medicamentoase preventive eficiente.

Dezvoltarea evenimentelor după IR în patogeneza DZ tip II include o creștere a secreției de insulină ca răspuns al organismului la lipsa acțiunii sale. Cu toate acestea, hiperinsulinemia prelungită duce la disfuncția celulelor β pancreatice și la o scădere a sintezei insulinei pe fondalul IR persistente. Drept urmare, transportul insulino-dependent al glucozei din sânge către celulele mușchilor și țesutului adipos este complet perturbat, sinteza glucozei și, în consecință, secreția acesteia, crește în ficat. Se dezvoltă o hiperglicemie stabilă, în care glucoza și produsele sale metabolice, purtătoare de grupuri aldo- și ceto-active chimic, afectează proteinele și celulele plasmei sanguine, precum și endoteliul vascular, modificându-le fizic și perturbându-le funcțiile [90].

Principalii factori de risc pentru IR sunt dislipidemia și obezitatea, inflamația, stresul reticulului endoplasmatic (ER) și stresul oxidativ [120]. Lipodistrofia, care este strâns asociată cu IR și DZ tip II, ar trebui subliniată oarecum separat, dar multe detalii și mecanisme ale acestei relații rămân necunoscute. Cu excepția lipodistrofiei, toate aceste afecțiuni provoacă inflamații latente ale țesutului adipos datorită hipertrofiei și hipoxiei sale, infiltrarea de către macrofagi cu trecerea lor ulterioară la un fenotip inflamator și secreția unui spectru de citokine inflamatorii [286]. Aceste citokine declanșează cascade de semnalizare despre inflamație în adipocite care implică NF- κ B, IKK, JNK și alte kinaze [288]. Aceștia din urmă utilizează IR ca unul dintre substraturi, fosforilându-l la mai multe reziduuri de serină, făcându-l inactiv și întrerupând transmisia semnalului de-a lungul cascadei de insulină [234, 303, 393, 396, 414]. Alături de citokine, acizii grași liberi au și un efect pro-inflamator.

Insulina circulantă susține funcția de barieră endotelială prin activarea sintezei de NO printr-un mecanism identic cu activarea intrării glucozei în celulele adipoase și musculare. În paralel, activând cascada kinazei Erk1/2 MAP, insulina controlează și sinteza ET-1, afectând astfel tonusul vascular. În condiții de IR, hiperinsulinemie și disfuncție endotelială, acțiunea insulinei este afectată, activitatea vasorelaxantă a NO scade, crește efectul constrictor al ET-1 și permeabilitatea barierei endoteliale. Pătrunderea insulinei prin endoteliu și accesibilitatea

acesteia la celulele musculare și grase se schimbă, ceea ce aduce o contribuție suplimentară la modificarea absorbției insulino-dependente de glucoză de către aceste celule din fluxul sanguin. Astfel, o perturbare a funcției de barieră a endoteliului poate fi unul dintre factorii care agravează hiperglicemia și potențează dezvoltarea complicațiilor vasculare ale DZ tip II. În același timp, se știe puțin despre etapele patogeniei DZ tip II cu aceste modificări caracteristice și ce se întâmplă cu endoteliul vascular în stadiile incipiente ale dislipidemiei și prediabetului.

Activitatea transcripțională și diferențierea adipogenă joacă un rol important în patogeneza DZ tip II. Aportul excesiv de alimente cu un stil de viață inactiv duce la dezvoltarea IR ca răspuns adaptat datorită supraîncărcării stocurilor de grăsimi existente. Multe medicamente hipoglicemice utilizate pentru tratamentul DZ (tiazolidindione, derivați sulfonilureici, glinide, insulină) activează regulatorul cheie al diferențierii adipogene PPAR γ , provocând o creștere a greutateii corporale datorită formării de noi depozite de grăsime [183]. Cu toate acestea, o analiză pilot a cascadelor de insulină a celulelor arată posibilitatea de a afecta selectiv creșterea și divizarea celulelor fără inducerea simultană a lipogenezei și adipogenezei [164, 353, 360].

Stimularea diferențierii preadipocitelor țesutului adipos în celule brune și bej este considerată o alternativă promițătoare la terapia farmacologică a DZ tip II. Se știe că grăsimea brună și bej are proprietăți hipolipidemice și hipoglicemice. Celulele lor au un mecanism de decuplare care promovează utilizarea grăsimilor și glucozei fără a obține energie și, prin urmare, nu este suprimată de un exces al acestor resurse alimentare. Factorul cheie este proteina UCP-1 sau termogenina, care descuplează lanțul respirator, reduce potențialul mitocondriilor și sinteza ATP în acestea. Ca urmare, adipocitele maro și bej pot arde grăsimile, transformându-și energia în căldură. Expresia termogeninei și diferențierea celulelor progenitoare de grăsime în adipocitele bej este controlată de hormonul local irisina [206]. Ea este derivată din proteina precursor Fndc5, a cărei expresie se află sub controlul factorului de transcripție PGC1 α [452]. Conform lui I.I. Dedov și colab. expresia PGC1 α , la rândul ei, este controlată de PrEP1. Astfel, PrEP1 poate regla formarea grăsimii brune și poate fi o țintă potențială pentru activarea termogenezei.

Țesutul adipos brun a fost studiat foarte activ în ultimile decenii [173, 224, 301, 348, 407, 452] iar adipocitele „bej” au fost descoperite abia în 2012 [190, 236]. Vizualizarea țesutului adipos maro a devenit posibilă mai întâi cu PET-CT cu 18-fluor-deoxiglucoză (18FDG) [342]. În ultimii ani, spectroscopia MR [264] a fost utilizată cu succes ca abordare alternativă. Dezvoltarea acestor tehnici va face posibilă urmărirea eficacității diferențierii direcționate a grăsimii în grăsimi brune și bej la pacienții cu DZ tip II în medicina personalizată.

Endoteliul vascular este prima țintă a insulinei din organism, secretată în fluxul sanguin de către celulele β ale pancreasului. În mod similar, endoteliul este prima țintă a formelor reactive de oxigen și a aductilor carbonilici ai metabolismului glucozei și ai acizilor grași, formați în urma stresului oxidativ și carbonil în timpul supraîncărcării alimentare, a obezității și DZ, indiferent dacă acestea provoacă dezvoltarea și/sau menținerea DZ [71].

În patogeneza DZ, factorii de risc primari, inclusiv obezitatea, inflamația și stresul de diferită natură, conduc la dezvoltarea IR în celulele țintă ale insulinei. În versiunea clasică, în adipocitele țesutului adipos, toți factorii de risc pentru IR acționează printr-un singur mecanism asociat cu inflamația latentă și activarea cronică a kinazelor dependente de stres, cum ar fi JNK și IKK. Acestea fosforilează substratul receptorului de insulină IRS, perturbând activarea cascadei de insulină și eliberarea transportorului de glucoză GLUT4 pe suprafața celulei. La nivel molecular, IR se manifestă printr-o scădere a fosforilării insulino-dependente a componentelor cascadei de insulină, kinazei Akt și proteinei AS160. Datele lui I.I. Dedov și colab. (2018) confirmă, că fosforilarea specifică site-ului Akt, AS160 și JNK poate servi drept marker molecular al IR în adipocite.

1.3. Dislipidemiile ca componentă obligatorie a sindromului metabolic

Posibilitatea reducerii riscului de a dezvolta tulburări ale metabolismului lipidic și glucidic și prevenirea dislipidemieii prin corectarea ritmului circadian de activitate și alimentație

Coordonarea fină și echilibrarea metabolismului lipidic este supusă unui sistem strict de sincronizare circadiană, care joacă un rol cheie în echilibrarea lipogenezei și lipolizei în concordanță cu regimul de activitate-odihnă al individului, cu dieta acestuia și cu influența factorilor de mediu. Astfel, în conformitate cu ciclul solar sau cu regimul lumină-întuneric, sistemul circadian asigură coordonarea temporală a ritmului zilnic de consum, transport și rezervare a lipidelor în țesutul adipos cu regimurile de activitate-odihnă și nutriție-înfometare.

Determinismul epigenetic al activității sistemelor circadiene centrale și periferice în managementul metabolismului lipidic a fost dovedit la nivel molecular prin prezența activării ritmice și suprimării exprimării genelor implicate în biosinteza lipidelor și oxidarea acizilor grași de către țesuturi. proteine specifice. De asemenea, determinismul genetic rezultă din faptul că pierderea funcției, așa-numitele gene ceas sau un stil de viață caracterizat printr-o nepotrivire între regimurile circadiene de lumină-întuneric, activitate-odihnă cu regimul de nutriție-înfometare, de exemplu, în timpul lucru non-stop, duce la o încălcare a homeostaziei lipidelor. Experimentele pe animale de laborator (șoareci) au evidențiat noi relații funcționale în mecanismele de reglementare care coordonează metabolismul acizilor grași din țesutul adipos,

țesutul hepatic și țesutul muscular scheletic. Folosind metodele de lipidomică în metabolomică, au fost descoperite o mare varietate de interacțiuni reglatoare în mecanismele de echilibrare a profilului lipidic în sângele circulant la om.

În abordările moderne ale studiului lipidomicului, variabilitatea genetică, natura schimbătoare non-stop a muncii individului, regimul său de alimente și medicamente sunt din ce în ce mai luate în considerare. Astfel de abordări fac posibilă fundamentarea fundamentală a metodelor de menținere a sănătății metabolice, prevenirea și tratarea sindromului metabolic în general și a dislipidemiei în special. Astfel, în experimente pe animale de laborator (șoareci), a fost posibil să se descopere și să descrie noi lanțuri de interacțiuni în mecanismele de reglare a metabolismului acizilor grași în țesutul adipos, țesutul hepatic și țesutul muscular scheletic. Sarcina principală pe care încearcă să o rezolve lipidomica este de a descoperi noi modalități de influențare a factorilor stilului de viață al unui individ (activitatea zilnică și alimentația lui), precum și factorii de mediu, asupra mecanismelor de reglare neuroendocrină a metabolismului lipidic și a plasticității țesutului adipos. Utilizarea tehnicilor de spectrometrie de masă de laborator deschide posibilități mari de determinare a concentrației a sute de lipide care alcătuiesc un lipidom într-un anumit material biologic. În diferite țesuturi active metabolic (hepatic, adipos, muscular, pancreatic glandular) prezența unui ritm circadian strict, caracteristic proceselor de lipogeneză, lipoliză, oxidare a acizilor grași, homeostazie a colesterolului și acizilor biliari, precum și absorbția și secreția de lipide, a fost stabilit. Tehnicile de lipidomică de laborator sau alte abordări de cercetare metabolomică sunt cele mai potrivite pentru a identifica noi căi de coordonare și corectare a metabolismului acizilor grași în țesutul adipos, țesutul hepatic și țesutul muscular scheletic. Semnificația unor astfel de studii constă în accentul cercetării asupra schimbării activității de muncă non-stop a unui individ, care încalcă ritmul circadian strict al proceselor de viață, asupra manifestărilor obezității, dislipidemiei și noilor posibilități de prevenire și tratare a tulburărilor metabolice, determină situația clinică. Acest lucru este confirmat și de descoperirea în toate țesuturile și sistemele funcționale a ceasurilor biologice interne periferice metabolic foarte active [141, 231].

Mai mult, desincronizarea în activitatea unui astfel de sistem circadian de bioritmuri, în special, modurile de activitate-odihnă și nutriție-foame duce la un risc crescut de sindrom metabolic și boli concomitente. Pierderea sincronismului (desincronismului) a regimurilor lumină-întuneric, activitate-odihnă și nutriție-foame duce la disfuncție metabolică, însoțită de o creștere a proporției de masă grasă și de o rezistență semnificativ crescută a hepatocitelor la acțiunea insulinei [163].

În experimentele pe animale de laborator (rozătoare), în care accesul zilnic limitat la

hrană este asigurat în timpul fazei de repaus (în timpul orelor de lumină), se menține sincronizarea ritmului metabolic în țesuturile periferice cu ciclul nutriție-foamete, chiar și indiferent de ritm. a ceasului biologic central, modulată de schimbarea zi și noapte [193]. Cu toate acestea, atunci când hrana este disponibilă ad libitum, ritmurile funcțiilor de reglare endocrină, activitatea comportamentală și nutriția sunt supuse ceasului biologic central, iar ritmul circadian al metabolismului tisular este sincronizat cu comportamentul zilnic de căutare de hrană al individului. În consecință, ciclul nutriție-înfometare poate subjugă complet ritmul metabolismului în țesuturile periferice, indiferent de ritmul central stabilit de influența neuroendocrină a nucleului suprachiasmatic al hipotalamusului. Un experiment cu o schimbare în timpul disponibilității alimentelor a sugerat că coordonarea ritmurilor neuroendocrine centrale și metabolice periferice poate fi realizată prin diferite mecanisme de reglare.

Reglarea epigenetică precisă a ritmului în căile metabolice este asigurată de activarea și suprimarea alternativă a exprimării genelor controlate de ceas, i.e. genele ceasului. În plus, sincronizarea ritmurilor se realizează parțial datorită reglării circadiane, care limitează rata etapelor căilor metabolice [175]. De exemplu, în hepatocitele animalelor de laborator (șoareci), ceasul circadian intern controlează expresia genelor pentru enzima gluconeogenă, fosfoenolpiruvat carboxilază, transportorii de glucoză și receptorii de glucagon. Limitarea vitezei etapelor de oxidare a acizilor grași se află, de asemenea, sub controlul ceasului circadian intern al ficatului, așa cum se evidențiază prin fluctuațiile ritmice ale nivelului de ARNm al transportorului de acizi grași carnitin palmitoiltransferazei 1 (CPT-1). Fluctuațiile circadiene ale gradului de exprimare a genelor există și pentru procesele metabolice, oferind homeostazie a colesterolului și a acizilor biliari, inclusiv enzime care limitează rata de pași în biosinteza 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A-reductazei (HMGCR) și colesterol-7 α -hidroxilază (CYP7A1). Ritmul circadian este, de asemenea, inerent receptorilor localizați pe membrana nucleului celular a țesuturilor importante din punct de vedere metabolic (țesut adipos alb și brun, țesut hepatic și țesut muscular scheletic), care percep hormonii solubili în grăsimi și lipidele dietetice [255]. Astfel, acești receptori nucleari (REV-ERB și receptorii activați de proliferarea peroxizomilor: PPAR α , PPAR γ și PPAR δ) asigură sincronizarea activității rețelelor transcripționale implicate în metabolismul carbohidraților și lipidelor cu ceasul molecular intracelular. Mii de site-uri de legare ADN sunt ocupate ritmic de gena BMAL1, precum și de gene a căror expresie joacă un rol cheie în metabolismul carbohidraților și lipidelor, reglarea transcripției și ciclul celular [280, 365].

După cum se știe, proteina codificată de gena BMAL1 este proteina principală a complexului helix-bucă-helix, care formează un heterodimer cu CLOCK. Acest heterodimer

leagă elementele de amplificare a casetei E în amonte de genele Perioadei (PER1, PER2, PER3) și Criptocrom (CRY1, CRY2) și activează transcripția acestor gene. După cum se știe, sinteza lipidelor este asigurată de căile metabolice ale sterolilor și trigliceridelor, care depind de expresia BMAL1 în hepatocite. REV-ERB α și HDAC3 sunt co-localizate în mai mult de o sută de gene care sunt cheie pentru metabolismul lipidelor, inclusiv gene pentru sintaza acizilor grași, acetil-CoA carboxilază și proteina hepatică indusă de hormoni tiroidieni [368]. Expresia ARNm Rev-Erba demonstrează prezența unui ritm circadian și este deosebit de pronunțată în creier și țesuturi active metabolic (țesut hepatic, țesut adipos și țesut muscular scheletic). Ceasul molecular intracelular coordonează căile de metabolism al lipidelor prin activarea sau reprimarea genelor care codifică proteine cheie pentru lipogeneză și lipoliză, precum și prin reglarea ciclului altor factori de transcripție.

Un rol funcțional important al ceasului circadian molecular intracelular în metabolism a fost dovedit experimental la animalele de laborator mutante (șoareci) [283]. Este foarte semnificativ faptul că șoarecii mutați Clock Δ 19 comportamental aritmici (pe fundalul C57BL/6J) sunt hiperfagi cu simptome de obezitate, hiperglicemie, hiperlipidemie și steatoză hepatică. La șoarecii BMAL1-null, fenotiparea metabolică este efectuată în primul rând în primele luni de dezvoltare, în timp ce la vârsta adultă dezvoltă o artropatie neinflamatoare care duce la pierderea progresivă în greutate, reducerea activității și reducerea aportului de hrană și apă. Ca și animalele mutante de laborator Clock Δ 19, animalele cu pierderea funcției genei BMAL1 sunt, de asemenea, aritmice comportamentale în prezența hiperlipidemiei [253]. La animalele de laborator cu deficit de genă BMAL1, există și o creștere a proporției de grăsime ectopică în ficat și mușchi [412] și o creștere a grăsimii corporale totale înainte de debutul artropatiei [416]. În timp ce animalele cu pierderea completă a funcției genei BMAL1 prezintă o toleranță redusă la glucoză și o scădere a insulinei circulante, animalele cu o deleție specifică hepatică a genei BMAL1 prezintă hipoglicemie a jeun și clearance-ul mai mare al glucozei în ciuda producției normale de insulină [416]. Pentru țesutul pancreatic, o pierdere specifică de BMAL1 duce la intoleranță severă la glucoză, în ciuda cursului normal al ritmurilor circadiene de activitate-repaus, nutriție-foame pe fondul obezității [412, 418].

Toleranță afectată la glucoză și hipoglicemie crescută după injectarea insulinei au fost găsite la animale de laborator (șoareci) cărora le lipsește funcția genelor Per1 și Per2, care joacă un rol determinant în coordonarea bioritmului circadian și a metabolismului tisular [352]. Metabolismul lipidic este afectat și la animalele cu deficiență a genei Per2, cu o scădere semnificativă a nivelului de trigliceride circulante și acizi grași neesterificați [377].

Este important ca în țesuturile cu funcții metabolice îmbunătățite, reglarea fină a

anabolismului, proceselor de catabolism este afectată de modurile de activitate (muncă sau studiu) și odihnă, nutriție-foame, consum și producție de energie, care sunt sincronizate sau desincronizate cu ciclul. procesele din mediu [365].

De exemplu, la animalele de laborator (șoareci), ceasul intern al ficatului reglează direct trecerea zilnică între faza de glicogeneză (în timpul întuneric al zilei, în timpul perioadei de activitate) și faza de glicogenoliză (în timpul zilei, în perioada de odihnă) [282]. Evident, cel mai mare aport alimentar și creșterea activității fizice a animalului au loc în faza activă a ciclului de 24 de ore.

La om, dimpotrivă, această fază de activitate este determinată genetic pentru orele de lumină [365]. Căutarea și ingestia de alimente în timpul fazei active este un semnal puternic de sincronizare pentru ceasul intern al multor țesuturi care joacă un rol metabolic important. Este de remarcat faptul că ceasul molecular de bază este practic același pentru toate țesuturile, deși intrările de coordonare a semnalului prezintă dependență de țesut [365]. Numeroase gene de ceas sunt regulatori cheie ai metabolismului [377, 141]. Mecanismul de reglare este implementat datorită relațiilor funcționale bidirecționale ale factorilor de mediu, ritmurilor circadiene de activitate-repaus, nutriție-înfometare cu metabolismul tisular prin factori de transcripție activați de lipide, de exemplu, toți membrii familiilor PPAR de receptori nucleari (α , β , γ și δ), PGC1 α și AMPK [377, 141].

Rețineți că expresia PPAR- α este relativ ridicată în hepatocite, enterocite, endoteliocite, monocite/macrofage, limfocite, celule musculare netede, celule cerebrale non-neuronale (microglia și astroglia). PPAR- δ / β sunt exprimate în adipocite, celule musculare scheletice, macrofage, celule ale țesutului pulmonar, creier și piele. PPAR- δ / β mediază reglarea metabolismului acizilor grași și suprimarea proceselor inflamatorii cauzate de macrofage. PPAR- δ reduce expresia mediatorilor inflamatori și a moleculelor de adeziune, indicând rolul lor potențial în atenuarea aterogenezei. Mecanismele moleculare de acțiune a PPAR asupra metabolismului energetic al adipocitelor sunt realizate prin diverși coactivatori și corepresori. Factorii PPAR pot media efectele restricției calorice dietetice asupra duratei de viață a unui individ. Mai mult, PPAR-urile pot fi ținte terapeutice pentru modularea inflamației induse de obezitate [377, 141].

PGC-1 α este principalul regulator al biogenezei mitocondriale [201]. PGC-1 α este, de asemenea, un regulator major al gluconeogenezei hepatice, inducând o expresie crescută a genelor de gluconeogeneză [275].

AMPK este exprimată în țesutul hepatic, creier și mușchi scheletici. Ca răspuns la legarea de AMP și ADP, efectul net al activării AMPK este de a promova oxidarea acizilor grași în ficat

și mușchii scheletici, absorbția musculară a glucozei, cetogeneza, inhibarea sintezei colesterolului, lipogeneza, lipoliza și sinteza trigliceridelor, precum și modularea secreției de insulină de către celulele β pancreatice [222].

Interacțiunea dintre ceasurile circadiene intracelulare și regulatorii metabolici, modulați de nutrienții din dieta consumată, este atât de apropiată încât diferențele dintre intrările și ieșirile lor de semnalizare ritmică sunt oarecum arbitrare [269].

Așadar, reglarea și sincronizarea ceasurilor interne centrale și periferice este realizată de factori de stil de viață: regimul comportamentului circadian, activitate-repaus (veghe-somn) și ritmuri de nutriție-foame [397] (Fig. 1).

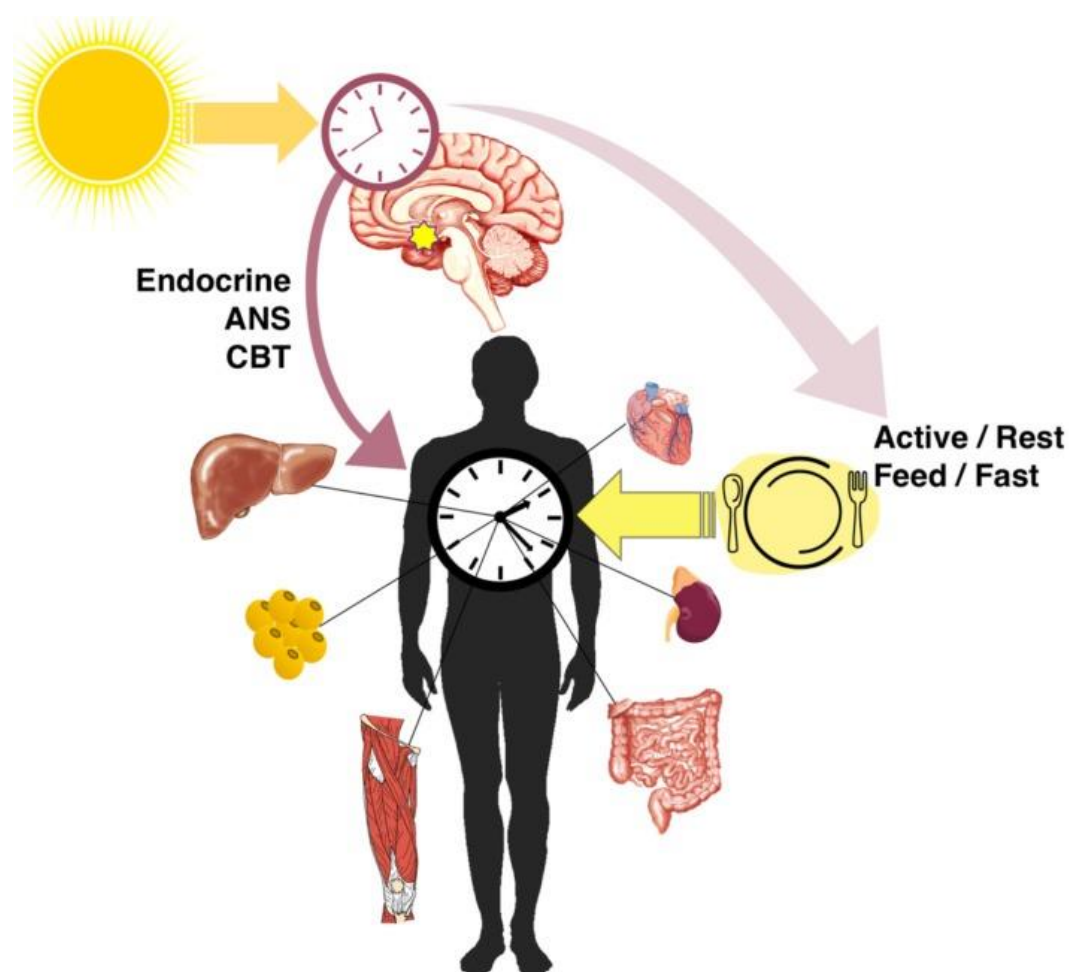


Figura 1.1. Reglarea și sincronizarea ceasului central al nucleului suprachiasmatic al hipotalamusului (SCN) și a ceasului periferic al țesuturilor (Endocrine – endocrin; ANS – sistem nervos autonom; CBT (core body temperature) – temperatura bazală a corpului; Active/Rest – activitate-odihnă; Feed/Fast – nutriție-foame)

Pentru oscilatorul central al nucleului suprachiasmatic al hipotalamusului, zeitgeberul primar este lumina, în timp ce pentru ceasul periferic al țesuturilor, un astfel de zeitgeber este

ritmurile de activitate-odihnă și nutriție-înfometare. Oscilatorul central, la rândul său, sincronizează ceasul intern periferic direct prin mecanismele de reglare ale sistemului nervos neuroendocrin și autonom, precum și indirect prin feedback comportamental din ritmurile activitate-odihnă și nutriție-înfometare.

Feedback-ul de la ritmurile de activitate-odihnă și nutriție-înfometare duce cu putere ceasul intern și alte țesuturi. Comunicarea se realizează în mod constant între țesuturile active metabolic. Astfel, atunci când producția de hormoni suprarenali (controlul direct al nucleului suprahiasmatic) și ritmurile de nutriție-înfometare (controlul indirect al comportamentului) sunt eliminate, ritmul circadian al expresiei genelor ceas în hepatocite și adipocitele țesutului adipos alb, ca precum și producția de adipokine, se pierd [417, 418].

Într-un studiu pe animale de laborator (șoareci), devenit un clasic, s-a demonstrat că restricția accesului la hrană în timpul fazei de odihnă (în timpul orelor de lumină) determină o schimbare de fază în ceasul periferic al țesuturilor active metabolic ale ficat, pancreas, mușchi scheletici și cardiaci și rinichi [403].

Așadar, ritmul de nutriție-înfometare servește ca un puternic zeitgeber, și anume, pentru ceasul periferic al țesuturilor active metabolic, chiar și în absența influențelor ritmului lumină-întuneric din mediu, la care oscilatorul central al nucleului suprachiasmatic al hipotalamusul este mai sensibil. Studiile ulterioare au confirmat doar că regimul alimentar este Zeitgeber dominant pentru ceasul periferic intern al țesuturilor active metabolic [403]. Cu toate acestea, în acest caz, schimbarea de fază a ceasului periferic este controlată indirect de oscilatorul central sensibil la lumină, deoarece atunci când ritmurile de nutriție-înfometare și lumină-întuneric sunt inversate, resetarea ceasului periferic încetinește din cauza opusului influențe de la oscilatorul central.

De exemplu, ceasul circadian intern al unui organ metabolic activ, care este ficatul, este modulată de mese regulate și perioade de post. Schimbarea de fază în ceasul circadian hepatic are loc cel mai rapid ca răspuns la restricția nutrițională, care este în concordanță cu funcția metabolică principală a ficatului [403]. Deși oscilatorul central al nucleului suprahiasmatic nu este sensibil la alimentația cu restricții de timp, el răspunde la postul prelungit și restricția calorică (dieta hipocalorică). Într-un organism sănătos, ritmul circadian fiziologic normal al oscilatorului central, modulată de ritmul lumină-întuneric, coincide cu ritmul ceasului periferic al țesuturilor active metabolic, reglat de ritmul de nutriție-înfometare.

În prezent, există o cantitate semnificativă de dovezi ale patogenezei bolilor metabolice din cauza perturbării (desincronizării) ritmurilor circadiene. Studiile epidemiologice efectuate pe angajaților în schimburi pe termen lung și confirmă o relație strânsă între tulburarea ritmului circadian și riscul de boli metabolice [352]. Pentru a descoperi mecanismele fundamentale ale

acestei relații, sunt utilizate modele experimentale de serviciu în schimburi la animale de laborator [352]. Atunci când se demonstrează experimental efectele deplasării fazelor ritmului circadian la om timp de 10 zile, se constată desincronizarea și prelungirea ciclului circadian de până la 28 de ore pe fondul unor modificări semnificative ale ritmurilor fluctuațiilor nivelului de leptine, glucoză, insulină și cortizol în sânge. La 37,5% dintre subiecți, o astfel de schimbare de fază experimentală de 10 zile a provocat o stare pre-diabetică.

Desincronizarea experimentală acută a ritmurilor circadiene modifică semnificativ metabolismul glucozei, lipidelor, provoacă o stare diabetogenă și anesteziată la om [255]. Într-un studiu randomizat care a simulat munca în ture de noapte, inversarea fazelor (activitatea și consumul de alimente în timpul fazei de repaus) timp de 3 zile a dus la o reducere semnificativă a sensibilității la insulină și o creștere postprandială mai mare a glucozei ca răspuns la aportul alimentar [416]. Perioada unei astfel de inversări de fază care a durat 6 zile a fost însoțită de modificări ale ritmicității biosintezei multor proteine implicate în reglarea homeostaziei glucozei, pe fondul unei creșteri și mai pronunțate a nivelurilor postprandiale de glucoză și insulină [194]. În plus, ritmul de secreție de glucagon este, de asemenea, supus inversării pentru a atinge respectarea dietei.

Cu toate acestea, producția de glucagon este crescută atunci când mănâncă în timpul fazei de odihnă (noaptea), care în sine este un factor de risc pentru diabetul de tip 2. Producția crescută de glucagon se datorează, de asemenea, potențial efectului stimulator al melatoninei asupra celulelor alfa pancreatice (în timpul întunericului) [217]. Tulburările cronice ale ritmurilor circadiene de activitate-odihnă și nutriție-înfometare și desincronia lor cu ritmul lumină-întuneric contribuie la deteriorarea homeostaziei glucozei și lipidelor, crește riscul de sindrom metabolic și diabet de tip 2 [217, 402].

Efectul dăunător al unei schimbări sau inversări a fazelor ritmului circadian de activitate-odihnă și nutriție-înfometare poate fi atât de semnificativ încât chiar și nivelul alimentației și a aportului de energie în timpul schimburilor de noapte este puțin probabil să fie cauza principală a tulburărilor metabolice. Un studiu experimental care utilizează diferite modele de alimentație ale lucrătorilor în timpul schimburilor de noapte demonstrează că nu există nicio diferență semnificativă în aportul de calorii sau aderarea la recomandările dietetice în comparație cu schimburile de zi sau în weekend. Există doar o ușoară creștere a glicemiei și o scădere a aportului de grăsimi saturate în timpul schimbului de noapte [403]. Această ușoară schimbare a metabolismului energetic către utilizarea carbohidraților în comparație cu aportul de grăsimi în timpul schimburilor de noapte la oameni este în concordanță cu datele obținute la animale de laborator (șoareci). La animalele de laborator, sincronizarea alimentației duce la utilizarea

ineficientă a energiei consumate și la o schimbare a proceselor de producere a energiei către o dependență mai mare de oxidarea carbohidraților [194]. Cu toate acestea, cel mai semnificativ impact asupra aportului de nutrienți în timpul schimburilor de noapte îl reprezintă perioadele temporare de nutriție-înfometare, iar acest lucru în sine crește riscul de sindrom metabolic. În timpul schimburilor de noapte, mesele și orele de post sunt repartizate pe întreaga perioadă de 24 de ore. În timp ce în timpul schimburilor de zi sau în weekend, fereastra de post aproximează de obicei timpul de somn [403].

Așadar, în modelarea de laborator a unei combinații de lucru în schimburi cu nutriție izocalorică controlată, este necesar să se țină cont cu strictețe de corespondența momentelor de alimentație în ritmul de înfometare cu ceasul biologic intern [365]. Măsurătorile aplicației pentru smartphone-uri au arătat că majoritatea adulților sănătoși mănâncă la intervale aleatorii în timpul unei ferestre de masă de 14-15 ore [280]. În societatea modernă există o tendință în comportamentul alimentar al oamenilor, care constă în reducerea perioadei de înfometare noaptea prin continuarea consumului de alimente care sunt disponibile în mod constant în faza de odihnă (somm). Astfel, chiar și o reducere moderată a ferestrei de alimentație la 10-11 ore duce la pierderea în greutate și la scăderea concentrației de insulină în sângele circulant [280].

Gradul extrem de încălcare a ritmurilor circadiene de activitate-odihnă și nutriție-înfometare se observă probabil, și anume, la lucrătorii și angajații care își îndeplinesc atribuțiile în timpul schimburilor de noapte. Cu toate acestea, o reducere a cantității totale de somn și o creștere a duratei activității viguroase cu disponibilitatea constantă a alimentelor au devenit caracteristici comune ale stilului de viață al unei persoane moderne [280]. Mulți oameni se confruntă cu o nealinieră cronică între ritmurile lor circadiene endogene și ritmurile comportamentale dictate social în timpul educației și muncii. O astfel de desincronizare între ritmurile interne și cele impuse social poate fi cuantificată, în special, prin diferența dintre durata medie de veghe și somn în zilele lucrătoare și libere. Acest fenomen se numește „social jet lag”, care poate fi detectat la 87% din populația activă [189]. Jet lag-ul social pare să fie asociat în mod independent cu obezitatea, riscul de a dezvolta diabet de tip 2 (T2DM) [280], acumularea de grăsime albă abdominală și, în general, un risc crescut de sindrom metabolic [283].

Deci, în munca în ture și în jet lag-ul social, cel puțin trei factori de bază sunt obișnuiți pentru a crește riscul de nepotrivire a ritmului circadian și a sindromului metabolic: 1 - expunerea la iluminat artificial pe timp de noapte; 2 - mâncatul în timpul fazei de odihnă (somm) și 3 - tulburări de somn. Într-adevăr, modificările duratei somnului și fragmentarea somnului sunt ele însele puternic asociate cu riscul de a dezvolta sindrom metabolic și reprezintă o mare parte a riscului cardio-metabolic la lucrătorii în schimburi de noapte [283].

De asemenea, sa demonstrat experimental că privarea cronică de somn determină o scădere a sensibilității la insulină [194], dezvoltarea obezității și diabet zaharat de tip 2 [178]. Nealinieria ritmurilor circadiene, de exemplu din cauza luminii artificiale pe timp de noapte, independent de alți factori de stil de viață (de exemplu, durata somnului, nivelul de activitate fizică și fumatul) este corelată cu un risc crescut de obezitate la om [352]. La animalele de laborator (șobolani), desincronia ritmului circadian este însoțită de inducerea intoleranței la glucoză [352]. Și anume, aportul prematur de alimente pe fundalul luminii artificiale în întuneric este adesea cauza unor tulburări metabolice severe. Studiile de metabolizare mărturisesc destul de convingător influența puternică a dietei asupra metabolismului energetic (carbohidrați și lipide) în corpul uman și a ritmului său circadian strict. De exemplu, ritmul fluctuațiilor nivelului de acizi grași liberi și trigliceride diferă prin faptul că vârful său are loc în timpul orelor de lumină. Evident, ritmurile de nutriție-înfometare și activitate-odihnă, modulând oscilatorii circadieni endogeni, coordonează metabolismul lipidic. Buclele de feedback (AMPK și Nampt/NAD+/Sirt1) din mecanismele acestei coordonări sunt împletite cu bucla de feedback de la oscilatorul circadian central și afectează astfel ritmul circadian al metabolismului lipidic [377].

Ritmul individual al comportamentului alimentar în stilul de viață este motorul predominant al ritmurilor metabolice, care se manifestă evident în timpul schimbărilor de fază cauzate de activitatea comportamentală activă în faza de repaus (somn). Continuarea aportului alimentar în faza de repaus este cauza dereglării metabolice și contribuie la formarea unui cerc vicios de disritmie a proceselor metabolice. Cu toate acestea, dintre diverșii factori potențial dăunători ai stilului de viață modern, ritmul de a mânca-înfometare este cel mai susceptibil de intervenție corectivă [365].

Studiile la animale de laborator (rozătoare) sugerează că ceasul circadian intern al țesutului adipos este modulată mai lent de noul program de alimentație decât ceasul hepatic care se adaptează rapid [06 104]. Această sincronizare mai rapidă a ceasului circadian al ficatului poate provoca un efect disproporționat al timpului ritmului individual de nutriție-înfometare asupra metabolismului carbohidraților în comparație cu metabolismul lipidelor [445]. Evident, metabolismul lipidic este afectat de ritmurile circadiene interne ale diverselor țesuturi, și nu doar de țesutul adipos, al cărui ceas intern se poate schimba treptat. Țesutul hepatic este cel mai rapid implicat în ritmul individual de nutriție-înfometare, iar ceasul său intern controlează în mod autonom ritmul metabolismului carbohidraților, modificând concentrația de glucoză în sângele circulant [282]. Ceasul intern al țesutului hepatic este cel mai sensibil la schimbările în intervalele de timp ale înfometării dietei, dar coordonează în mod autonom metabolismul carbohidraților într-o măsură mai mare decât a lipidelor [445].

Interesant este că numărul de mese (2, 3, 4 sau 6 mese) la intervale regulate în 24 de ore nu arată un efect semnificativ asupra ritmului de expresie a genei ceas în țesuturile periferice active metabolic. În timp ce frecvența constantă a trei mese pe zi la intervale de timp diferite duce la schimbări semnificative în fazele ritmului de expresie a genei ceasului. Așa-numita „cina târzie” (ZT4) induce o accelerare bruscă a fazei interne circadiane a ceasului periferic, care poate fi anulată prin împărțirea cinei în două mese mici: „gustare înainte de cină” (ZT0) și „cina târzie”. Cina târzie determină o scurtare a perioadei de înfometare înainte de micul dejun prin creșterea duratei înfometării după prânz. Cu toate acestea, perioada de înfometare după prânz poate fi scurtată adăugând o gustare înainte de cină. Astfel de date ilustrează importanța intervalelor de masă sau a perioadelor de înfometare, adică crononutriției, pentru a modula ceasul intern al țesuturilor active metabolic [280].

În practică, nutriție limitată în timp (*time restricted feeding, TRF*) este adesea folosită, pe baza restricțiilor privind aportul zilnic de alimente într-o fereastră de timp redusă, de exemplu, prin creșterea duratei înfometării nocturne. Nutriție cu restricții de timp primește acum o mare atenție din cercetare în dezvoltarea unei strategii de reducere a excesului de masă corporală și de îmbunătățire a sănătății metabolice [175] ca alternativă la restricția calorică (dieta cu conținut scăzut de calorii) pentru a crește speranța de viață [175]. Avantajul poate fi acela că dieta cu restricții de timp rămâne izocalorică în fața unei ferestre limitate de alimentație. Pe lângă efectele benefice ale alimentației cu restricții de timp asupra masei corporale, s-au găsit și îmbunătățiri ale sănătății cardio-metabolice a lucrătorilor și a lucrătorilor în schimburi de noapte. Respectarea unui program de masă selectat individual și alinierea acestuia cu ritmul de lumină-întuneric este nevoie urgentă pentru a menține sănătatea persoanelor care sunt forțate să fie activ treaz în timpul fazei de odihnă (somn) [417].

Cu toate acestea, nu numai programul meselor, ci și, desigur, compoziția dietei afectează și ritmul circadian al activității țesuturilor active metabolic, provocând schimbări bruște de fază. Mecanismul probabil al unei astfel de influențe poate fi realizat prin feedback-ul din ritmurile alterate ale comportamentului alimentar și nivelul de activitate în diferite faze ale ciclului circadian. Alte mecanisme operează la nivelul comunicării interstițiale, precum și modurile în care ceasul circadian central interacționează cu mecanismele de asimilare a nutrienților.

Pentru a studia consecințele utilizării unei diete cu o anumită compoziție în condiții experimentale, se modelează un mediu alimentar modern anesteziat, cel mai adesea pe animale de laborator care consumă o dietă bogată în grăsimi (*high fat diet, HFD*). Termenul „dietă bogată în grăsimi” în sine este folosit pentru a se referi la hrana animalelor de laborator, în timp ce dieta tipică folosită pentru a modela obezitatea umană conține 45% calorii, 15-20% proteine și 35-

40% carbohidrați [412]. Prin urmare, termenul „dietă bogată în grăsimi” este oarecum o denumire greșită și poate mai exact se referă la o dietă bogată în grăsimi, cu conținut moderat de carbohidrați. Aceasta ar trebui să fie diferențiată de dieta ketogenă și mai bogată în grăsimi și foarte scăzute în carbohidrați (*ketogenic diet, KD*).

De exemplu, animalele de laborator (șoarecii) expuse la o dietă bogată în grăsimi dezvoltă obezitate și dezvoltă un fenotip similar cu sindromul metabolic la om, caracterizat prin rezistență crescută la insulină, steatoză hepatică, hipercolesterolemie și dislipidemie. Ca și la om, astfel de tulburări metabolice la animale sunt precedate de tulburări ale ritmurilor circadiene. La trecerea la o dietă bogată în grăsimi la animalele de experiment, se observă o schimbare imediată a comportamentului în ritmurile de nutriție-înfometare și de activitate-odihnă. Animalele hrănite cu o dietă bogată în grăsimi devin hiperfagice și mănâncă continuu în timpul fazei de odihnă (somm), ștergând diferențele de ritm de nutriție-înfometare în funcție de fazele de activitate-odihnă și lumină-întuneric [141]. Această dezvoltare rapidă a unei aritmii comportamentale ca răspuns la o dietă bogată în grăsimi poate sugera că mecanismul de bază funcționează independent de expresia genei *ceas*, deoarece modificările epigenetice ar dura mai mult să apară. Este probabil ca o dietă hedonică gustoasă și o compoziție specifică de nutrienți să poată semnaliza direct și rapid centrul sistemului de activare orexinergic al hipotalamusului [06 126]. Compoziția nutritivă a unei diete bogate în grăsimi afectează în mod direct, în special, centrele de reglare a apetitului din nucleul arcuat hipotalamic, precum și sistemul care oferă recompensă ca răspuns la natura hedonistă a alimentelor, precum și motivația pentru comportament de alimentația exploratorie. [397, 156].

Prin urmare, anumite compoziții alimentare, cum ar fi o dietă bogată în grăsimi, își exercită efectul nu prin mecanisme de reglare a ritmului circadian, ci în primul rând prin alte căi metabolice homeostatice. S-a demonstrat că consumul unei diete bogate în grăsimi timp de 7 zile nu a dus la modificări semnificative ale expresiei genelor *ceas* în neuronii nucleilor suprachiasmatici și arcuați ai hipotalamusului sau în glanda pituitară [163]. Astfel, o dietă bogată în grăsimi pare să modifice drastic comportamentul alimentar prin mecanisme centrale independente de *ceas*.

De asemenea, s-a demonstrat experimental că la animalele de laborator (șoarecii) hrănite cu o dietă bogată în grăsimi și tratate cu un agonist PPAR α , există o scădere mai pronunțată a gradului de acumulare a lipidelor în ficat și o creștere a nivelului de trigliceride. în sânge la activitatea sa de vârf (ZT8) decât atunci când medicamentul este administrat la activitatea de vârf (ZT20) [231]. O astfel de administrare strategică a unui medicament agonist PPAR α în conformitate cu ritmurile circadiene este un exemplu de cronoterapie, care este o direcție

promițătoare în corectarea metabolismului în timpul serviciului în schimburi. Datele cercetării confirmă că profilul lipidic la om prezintă un ritm circadian stabil. Mai mult, într-o dietă bogată în grăsimi, ritmurile din transcriptele AMPK și ACC dispar, iar componentele cheie ale căii de semnalizare a adiponektinei (AdipoR1, Pepck și PPAR α) și expresia genei principale a ceasului Per1 arată o întârziere de fază de 3 ore și atenuare bruscă [403]. O astfel de perturbare a ritmului circadian este observată atât în țesutul adipos, cât și în mușchiul scheletic. Efectul unei diete bogate în grăsimi afectează atât căile de semnalizare a adiponektinei, cât și ritmurile circadiene normale ale secreției de insulină, grelină și leptină [222].

Tulburări semnificative ale mecanismelor neuroendocrine de reglare a metabolismului atunci când se consumă o dietă bogată în grăsimi sunt, de asemenea, însoțite de modificări specifice țesuturilor. O dietă îmbogățită cu grăsimi timp de 1 săptămână induce schimbări rapide de fază ale metabolismului în țesutul hepatic, în timp ce țesutul pulmonar, splina, aorta, țesutul adipos alb al gonadelor nu prezintă modificări de fază atât de rapide [445]. Este probabil ca aceste țesuturi să se adapteze mai lent la efectele dietelor bogate în grăsimi decât țesutul hepatic. Ca urmare a acestei nepotriviri interstițiale în ritm cauzată de alimentele grase, ceasul intern al țesutului hepatic își pierde sincronizarea cu ceasurile altor țesuturi active metabolic. În modelarea experimentală a utilizării unei diete ketogenice de către animalele de laborator (rozătoare), carbohidrații sunt excluși din alimente, îmbogățiti cu mai mult de 90% cu grăsimi, iar restul compoziției este reprezentat de proteine [428]. Dieta ketogenă la om se caracterizează prin limitarea aportului de carbohidrați la 50 g pe zi. În mod clar, o dietă bogată în grăsimi este utilizată într-un model experimental pentru a induce obezitatea și bolile metabolice, în timp ce dieta ketogenă continuă să fie explorată pentru potențialul său terapeutic de atenuare a severității acestor tulburări metabolice [412].

Folosirea unei diete ketogenice vă permite să redirecționați procesele metabolice către predominarea schimburilor precum cele induse de post sau de restricție calorică, fără a fi nevoie să reduceți aportul de energie. O consecință a utilizării unei diete cetogenice este o creștere a gluconeogenezei, a oxidării acizilor grași și a cetogenezei pe fondul suprimării glicolizei și a lipogenezei de novo [368]. Atunci când aportul de carbohidrați este limitat pe o dietă ketogenă sau într-o stare de înfometare, indivizii sănătoși experimentează cele mai pronunțate fluctuații ale nivelurilor circulante de ketone, urmând un ritm circadian [368].

Așadar, perturbarea ritmului de nutriție cu includerea meselor de noapte în regimul circadian, adică în faza de odihnă (somn), precum și consumul unei diete bogate în grăsimi, în mod dependent și independent unul de celălalt, duc la o desincronizare internă între activitatea metabolică a diferitelor țesuturi și organe [352]. Intervențiile care vizează limitarea perioadei de

consum chiar și a meselor bogate în grăsimi timp de 8 ore în timpul fazei active (orele de lumină) pot reduce riscul de dislipidemie, obezitate și disfuncții metabolice [319].

1.4. Obezitatea ca factor de risc al sindromului metabolic și impactul ei asupra sănătății

Obezitatea este una dintre cele mai grave probleme medico-sociale. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în 2014, peste 1,9 miliarde de persoane cu vârsta peste 18 ani erau supraponderali și peste 600 de milioane erau obezi. Astfel, din 1980, numărul persoanelor obeze din întreaga lume s-a dublat. În același timp, incidența obezității în rândul populației adulte de pe planetă este mai mare în rândul femeilor și se ridică la 15% [79, 263].

Actualmente, țesutul adipos nu mai este privit ca un depozit pentru stocarea suplimentară de energie sub formă de grăsime. El este o glandă endocrină aparte și un participant cu drepturi depline la numeroase procese metabolice. Dacă luăm în considerare țesutul adipos din punctul de vedere al filogenezei, atunci țesutul adipos format în spațiul retroperitoneal apare mai târziu, iar în filogeneza târzie apar adipocitele subcutanate [375, 389]. Cantitatea de țesut adipos visceral este determinată genetic, iar numărul de adipocite subcutanate este mai dependent de influența factorilor epigenetici [24, 25, 35, 64].

Creșterea masei grase se produce în principal nu datorită creșterii numărului de celule, ci datorită creșterii dimensiunii acestora. Celulele adipoase mature nu se divid, mărimea lor crește ca urmare a depozitării acizilor grași în vezicule lipidice de citosol sub formă de trigliceride nepolare. Odată cu progresia obezității, există o creștere a numărului de adipocite de la precursorii lor - preadipocite. Preadipocitele migrează în țesutul adipos din măduva osoasă sub influența factorilor de proliferare imperativă, care sunt acizi grași saturați și mononesaturați [99].

Acumularea treptată a trigliceridelor în celulele adipoase declanșează reacția de proliferare biologică. Acumularea suplimentară de trigliceride duce la o creștere excesivă a veziculelor de lipide și, în consecință, la întreruperea funcției organelor celulare. Acest lucru duce la formarea sindromului de stres endoplasmatic și la acumularea de proteine non-fiziologice care perturbă funcția celulelor [106]. Acumularea suplimentară de trigliceride duce la creșterea celulei grase comparativ cu dimensiunea sa fiziologică și în paralel demarează programul de apoptoză care este pornit în această direcție. Se formează corpuri de apoptoză - „deșeu” biologic cu o greutate moleculară mare. Acumularea lor în mediul intercelular activează o serie de funcții biologice, inclusiv răspunsul inflamator. În comunitățile paracrine, celulele țesutului conjunctiv slăbesc sinteza mediatorilor inflamatori umorali primari [242]. Acest lucru duce la dezvoltarea unui răspuns inflamator sistemic, sindrom de apărare proinflamator compensator și sinteza

mediatorilor inflamatori secundari - proteine de fază acută [300]. Astfel, se formează focare de inflamație aseptică cronică [97]. Răspunsul biologic al inflamației aseptice în țesutul adipos este una dintre manifestările obezității [293].

Celulele adipoase viscerale conțin un substrat pentru stocarea energiei și sinteza ATP pentru toate celulele care implementează cele cinci funcții biologice principale ale corpului: hemostaza, trofologia, endoecologia, adaptarea și continuarea speciei [374].

S-a dovedit că în patogeneza obezității, atât tulburările hormonale, cât și cele neurotransmițătoare în activitatea axei intestin-creier și a microbiotei intestinale, modificările cantitative și calitative ale compoziției pot duce la dezvoltarea endotoxemiei bacteriene [398], care joacă un rol important. Factorii de mai sus contribuie la modificări structurale ale țesutului adipos (hipertrofie și hiperplazie a adipocitelor, dezvoltarea inflamației cronice) și modificări ale funcției sale secretoare (de exemplu, în producția de adipokine) [203].

La rândul său, inflamația cronică a țesutului adipos stă la baza patogeniei rezistenței la insulină. Rolul termogenezei țesutului brun și contribuția acestuia la consumul energetic a fost investigat în principal din punctul de vedere al dezvoltării a 8 strategii pentru stimularea creșterii și activării adipocitelor brune ca măsură preventivă și terapeutică pentru controlul greutateii corporale la obezi [209, 307].

Obezitatea, ca proces inflamator cronic în țesutul adipos, este însoțită de modificări ale lipidelor, proteinelor, carbohidraților, metabolismului mineral și de perturbarea funcției hormonale a țesutului adipos ca organ endo-paracrin. În prezent, continuă căutarea markerilor biochimici ai tulburărilor metabolice în obezitate. Factorii asociați cu ea (hiperglicemie, niveluri ridicate de lipide, rezistență la insulină, inflamație cronică, hiperleptinemie, disfuncție endotelială, afectarea funcției respiratorii mitocondriale, deficit de minerale și oligoelemente) formează și intensifică stresul oxidativ, ceea ce îl face parte integrantă a patogeniei obezității și a unor posibile complicații.

În cursul studiilor recente, s-a constatat că țesutul adipos visceral este un factor declanșator al proceselor pro-inflamatorii și pro-oxidante în obezitate [199]. Evaluarea „funcției țesutului adipos visceral” se efectuează în dependență de indicele obezității viscerale, pentru calcularea cărora se utilizează indicele de masă corporală și indicatorii compoziției lipidice a sângelui. O creștere a indicelui obezității viscerale este asociată cu un risc crescut de complicații cardiovasculare, în special cardiopatia ischemică cu insuficiență cardiacă.

Tulburările metabolice în obezitate includ dezvoltarea rezistenței la insulină și hiperglicemia. O creștere intracelulară a nivelului de glucoză duce la activarea glicolizei și a ciclului acidului tricarboxilic, ceea ce provoacă supraproducerea formelor oxidate de coenzime

ale dehidrogenazelor – nicotinamidă adenină fosfat nucleotidic (NADP) și flavinamidă dinucleotidă (FAD), disfuncția lanțului respirator mitocondrial și, în consecință, hiperproducerea anxietății superoxidice. Radicalii liberi inhibă gliceraldehida-6-fosfat dehidrogenază urmată de metabolismul glucozei prin căi alternative [165].

Obezitatea induce inflamații sistemice subclinice, care dezvoltă următoarele afecțiuni comorbide: BCV, DZ de tip II, afectarea metabolismului acidului uric, dezechilibrul hormonilor sexuali, boli hepatice grase nealcoolice și boli oncologice.

Potrivit unor autori, obezitatea este însoțită de infiltrarea țesutului adipos de către macrofagi, cu cantitatea de acumulare a acestor celule direct proporțională cu cantitatea de țesut adipos. Când se atinge un grad ridicat de obezitate, numărul de macrofagi din țesutul adipos poate ajunge de la 40 la 50% din toate celulele [225, 304, 352, 394]. De asemenea, s-a observat că infiltrarea părții viscerale a țesutului adipos de către macrofagi prevalează asupra infiltrării în grăsimea subcutanată [188, 194, 352, 381]. În plus, odată cu acumularea progresivă a țesutului adipos, acumularea macrofagilor crește, de asemenea, progresiv [313, 352]. Adică, procesul de acumulare a țesutului adipos este însoțit de o creștere a severității procesului inflamator.

În același timp, s-a constatat că o scădere a volumului țesutului adipos este însoțită de o scădere a infiltrării lui de către macrofagi și influențează diminuarea severității inflamației [188, 194, 352, 381]. Macrofagii recrutați în țesutul adipos au o tendință specială ca adipocitele hipertrofiate și moarte să se așeze în jurul lor sub forma unei coroane [328, 352]. De regulă, acestea sunt macrofagi din clasa M1, adică având o orientare pro-inflamatorie [328, 352].

O serie de oameni de știință au sugerat că recrutarea macrofagelor este asociată cu inevitabila apoptoză a celulelor hipertrofiate [215]. Jumătate din acești macrofagi mor [328]. Pe lângă macrofagii M1, există macrofagi M2. În timp ce primii sunt pro-inflamatorii, cele din urmă, dimpotrivă, sunt antiinflamatorii. Ambele se găsesc în țesutul adipos, dar cu creșterea în greutate, de regulă, echilibrul este deplasat în favoarea M1, care subliniază progresia inflamației [179, 279, 280, 304, 400]. Una dintre cele mai importante proprietăți de protecție este atribuită macrofagilor – un obstacol în transformarea pre-adipocitelor în adipocite mature [270]. Adică, în acest fel, corpul blochează dezvoltarea hiperplaziei țesutului adipos, iar resursele de energie în exces continuă să se acumuleze în adipocite, contribuind la hipertrofia lor ulterioară.

Pre-adipocitele, care sunt blocate din calea conversiei în adipocite, capătă caracteristicile celulelor stromale ale țesutului adipos și produc elemente ale matricei extracelulare [313], ceea ce duce la dezvoltarea fibrozei. O altă proprietate, nu mai puțin importantă, care este caracteristică macrofagilor este creșterea expresiei factorului de angiogeneză PDGF (factor de

creștere derivat din trombocite), care este un conductor în procesul de formare a celulelor endoteliale [396].

După părăsirea patului vascular, în țesutul adipos, monocitele capătă statutul de macrofagi. Ieșirea acestor celule din vase are loc la nivelul capilarelor și se desfășoară în mai multe etape: legarea cu molecule de aderență; laminare; activare; atașarea monocitelor de peretele vascular; și procesul efectiv al celulei care părăsește vasul.

Care este factorul declanșator pentru a începe recrutarea monocitelor? Chemokinele sunt, de asemenea, responsabile pentru aderența și migrarea leucocitelor. Chemokinele sunt produse în număr mare de adipocite și există mai multe tipuri, diferite [163]. Totul a fost destul de logic și de înțeles până când s-a descoperit că chemokinele sunt sintetizate nu numai de adipocite hipertrofiate, ci și de macrofagi situați lângă adipocite, în principal M1 [255, 287, 352]. Formarea unui cerc vicios este evidentă: cu cât sunt mai mulți macrofagi, cu atât este mai mare sinteza chemokinelor, care vor atrage și mai multe monocite, care, după extravazare, sunt transformate în macrofagi, blochează într-o anumită măsură preadipocitele, crescând hipertrofia adipocitelor, care secretă, de asemenea, chemokine și receptori acestora, menținând inflamația. Întregul sistem de inflamație este compus din multe cercuri vicioase, motiv pentru care este atât de dificil să ieși din ele.

Devine evident că implicarea microcirculației este o parte integră a acestui proces. S-a constatat că fluxul sanguin în țesutul adipos cu excesul său, adică cu obezitate, scade și încetinește, dar reologia sângelui nu se schimbă [139, 313, 359]. Aceasta înseamnă că principala problemă asociată cu microcirculația obezității se datorează modificărilor endoteliului, care este confirmată de o creștere a permeabilității peretelui vascular cu o creștere a volumului țesutului adipos datorită creșterii fenestrațiilor capilare [313].

În sine, expresia „încălcarea microcirculației” este un concept general care implică un complex imens de simptome, constând dintr-o serie de fenomene patologice. Dacă înțelegem că încetinirea fluxului sanguin este un factor care contribuie la dezvoltarea ischemiei, care va avea ca rezultat dezvoltarea metabolismului afectat al țesutului adipos, hipoxie și un risc crescut de accidente cardiovasculare, atunci imaginea devine mai clară și încetinirea fluxului sanguin este percepută complet diferit [193]. Hipoxia promovează sinteza și eliberarea cascadei de citokine, blocând diferențierea pre-adipocitelor în adipocite și participarea activă a macrofagelor cu sinteza lor de citokine. Hipoxia se manifestă nu numai prin aceste fenomene, ci și prin markeri de hipoxie, cum ar fi factorul de transcripție sau factorul 1 alfa [352].

Un fapt interesant este că metabolismul adipocitelor se schimbă în condiții hipoxice, când producția de GLUT4 (transportor de glucoză tip 4) crește, respectiv, crește și transportul și

utilizarea glucozei de către adipocite. Concluzia este evidentă: hipoxia țesutului adipos susține și stimulează dezvoltarea inflamației și consecințele ei precum ateroscleroza sau dezvoltarea DZ de tip II [193]. O serie de studii au demonstrat o relație directă între numărul de macrofagi care se infiltrează în țesutul adipos și severitatea tulburărilor de dilatație vasculară, în funcție de starea endoteliului. Tot ceea ce se întâmplă în timpul inflamației țesutului adipos contribuie la patologia endoteliului. De exemplu, secreția crescută a inhibitorului activatorului plasminogen-1 (PAI-1), sinteza crescută a factorilor inflamatori și a formelor de oxigen liber care contribuie la stresul oxidativ, dislipidemie, nivelurile crescute de acizi grași liberi, rezultatul lipogenezei de novo, adică, tot ceea ce duce la disfuncția endoteliului, inclusiv remodelarea sa hipertensivă și modificările aterosclerotice, cu riscuri cardiovasculare crescute [245, 230, 313].

Odată cu dezvoltarea inflamației țesutului adipos, căile de semnalizare intracelulară ale insulinei sunt perturbate ca urmare a diferitelor procese, dar rezultatul este același – rezistența la insulină [361]. De exemplu, nivelurile crescute de TNF- α și IL-6 pot activa și receptorul de insulină, dar spre deosebire de calea fiziologică, atunci când insulina își activează receptorul și fosforilează tirozina, citokinele activează serin kinaza, respectiv fosforilarea unui alt aminoacid, serina, este declanșată, inclusiv în SIR-1 [234]. Acest proces inactivează SIR-1 sau duce la distrugerea acestuia prin blocarea fosforilării tirozinei atât în receptorul de insulină, cât și în SIR-1, ca urmare a căii de semnalizare intracelulară a insulinei și a acțiunilor caracteristice insulinei care sunt perturbate: așa se dezvoltă rezistența la insulină [149].

Datele disponibile ne permit să considerăm obezitatea ca un proces inflamator cronic, care este însoțit de activarea citokinelor pro-inflamatorii, cum ar fi IL-6, IL-1, TNF-alfa - mediatori cunoscuți în stadiul incipient al inflamației, ca și IL-8, gamma-interferon, IL-18, un antagonist al receptorului IL-1. În obezitate, există o creștere a nivelurilor plasmatiche și urinare ale prostaglandinei F2a, un biomarker al stresului oxidativ în boala Crohn și artrita reumatoidă [181, 289].

Una dintre cele mai frecvent menționate și studiate citokine este interleukina-6 (IL-6). Această citokină are o pronunțată orientare pro-inflamatorie, care asigură statutul unuia dintre „organizatorii” de rezistență la insulină, sintetizată activ de macrofage, în principal țesutul adipos abdominal, endoteliocitele inflamației, hipoxiei și traumelor [234]. Dar rezistența la insulină care apare sub influența sa are o selectivitate fundamentală: ea apare real în țesuturile grase și hepatice, iar în țesuturile nervoase sau musculare, IL-6, dimpotrivă, crește sensibilitatea acestora la insulină. Concentrația lor depinde de IMC și, conform unor date, de dimensiunea complexului intima-media și crește progresiv odată cu dezvoltarea rezistenței la insulină și a DZ tip II. Dar, în corpul uman nu există nimic lipsit de ambiguitate [361]. Deci, și IL-6, are proprietăți opuse. De

exemplu, este capabilă să reducă severitatea inflamației prin suprimarea sintezei unui număr de citokine, inclusiv TNF- α [234]. IL-6, la fel ca și TNF- α , are efecte autocrine și paracrine, iar concentrația lor în țesuturi este de 100 de ori mai mare decât în sânge, motiv pentru care diagnosticul de laborator al testelor de sânge pentru nivelul acestor citokine nu are o obiectivitate care ar reflecta fiabil starea organismului [234].

Întregul proces de inflamație este însoțit de formarea unor cercuri vicioase, când citokinele stimulează sinteza oxidanților și acestea susțin și stimulează sinteza citokinelor; atunci când citokinele stimulează nu numai sinteza altor citokine, ci și pe ele însele și receptorii lor; atunci când adipocitele suprad dezvoltate stimulează sinteza chemokinelor, ele atrag monocitele, acestea, devenind macrofage, stimulează și citokinele și chemokinele, contribuind la creșterea în continuare a obezității și la sinteza citokinelor; sau atunci când citokinele cresc activitatea aromatazei, care, prin scăderea testosteronului și creșterea nivelului de estradiol, reducerea țesutului muscular și a activității fizice, contribuie la creșterea obezității, la activarea ulterioară a aromatazei și la creșterea hiperestrogenismului, care la rândul său îmbunătățește sinteza citokinelor, crescând activitatea kinazelor pro-inflamatorii intracelulare [250].

Există multe astfel de cercuri vicioase în sistemul inflamator. Acesta este unul dintre fundamentele inflamației. Cu alte cuvinte, odată început, procesul de inflamație a țesutului adipos devine un proces de auto-susținere, intensificând atât inflamația, cât și stimulând creșterea în continuare a țesutului adipos. Această creștere a țesutului adipos și, ulterior, depunerea lui în mușchi, ficat și alte țesuturi, se datorează ulterior nu numai aportului de grăsime în exces din alimente, ci și includerii în procesul de lipoliză crescută pe fondul rezistenței la insulină și a scăderii nivelului de oxidare a grăsimilor datorită blocării PPAR γ și a nivelului AMPK (proteină kinază activată cu adenozină monofosfat) și a nivelurilor de adiponectină [109]. Dintre toate mijloacele eficiente, inclusiv terapia medicamentoasă, cea mai bună și mai efectivă cale, rămâne a fi modificarea stilului de viață. Și, desigur, având în vedere această creștere globală a obezității în lume, trebuie să vorbim neobosit despre prevenirea atât a obezității, cât și a inflamației acestui țesut, deoarece actul medical și arta medicală au ca scop primordial prevenirea maladiilor de orice natură ar fi ele.

Și cel mai important e că, aducând compoziția corpului la normal, acționăm asupra cauzei și nu asupra efectului. În plus, atingând parametrii fiziologici ai compoziției corpului, rezolvăm multe probleme simultan, și nu doar una, deoarece supraponderalitatea și/sau obezitatea sunt întotdeauna însoțite de un număr mare de patologii comorbide. Prin urmare, inflamația este o verigă cheie în patogeneza obezității [199, 286].

Astfel, factorii asociați cu obezitatea (hiperglicemia, nivelurile crescute de lipide, rezistența la insulină, inflamația cronică, hiperleptinemia, disfuncția endotelială, afectarea funcției respiratorii a mitocondriilor, deficitul de minerale și oligoelemente etc.) formează și stimulează stresul oxidativ, ceea ce îl face parte integrantă a patogeniei obezității și a posibilelor complicații.

Numeroase studii epidemiologice arată că riscul de a dezvolta DZ crește pe măsură ce crește cantitatea de țesut adipos în organism. De asemenea, este indiscutabil că prezența obezității viscerale (centrale, abdominale, androide) indică un risc ridicat de a dezvolta diverse complicații cardiometabolice. Prin urmare, atunci când se evaluează starea pacientului, este important nu numai să se calculeze IMC (indicele masei corporale), ci și să se determine circumferința taliei. Dimensiunea critică, în ce privește dezvoltarea complicațiilor, pentru reprezentanții rasei indo-europene este o circumferință a taliei mai mare de 84 cm la femei și mai mare de 90 cm la bărbați.

Baza pentru asocierea tulburărilor obezității și a metabolismului carbohidraților este dezvoltarea rezistenței secundare la insulină (IR) pe fondul hipertrofiei și disfuncției celulelor adipoase. În ultimele decenii, multe lucrări științifice au fost dedicate studiului mecanismelor influenței excesului de țesut adipos asupra dezvoltării rezistenței sistemice la insulină, dar răspunsurile la toate întrebările nu au fost încă găsite. Hiperinsulinemia, care se dezvoltă inevitabil pe fundalul IR, duce la o creștere a greutateii corporale, închizând un cerc vicios și provocând o gamă întreagă de alte complicații fiziopatologice, inclusiv hipertensiune arterială, hiperlipidemie, ateroscleroză etc. [348].

IR în obezitate se manifestă printr-o scădere a transportului și metabolismului glucozei, indus de insulină în adipocite, mușchi scheletali și ficat [332, 336]. Aceste defecte funcționale sunt parțial cauzate de transducția semnalului insulinei afectată în toate țesuturile țintă, datorită inhibării translocației și reglării acțiunii GLUT4, scăderii numărului de receptori de insulină din miocite și adipocite, autofosforilării afectată a receptorilor, scăderii activității tirozin kinazei și IRS fosforilării. De asemenea, unul dintre mecanismele pentru dezvoltarea defectelor de semnalizare a obezității poate fi expresia și activitatea crescută a mai multor proteine tirozin fosfataze, care cresc pe fondul inflamației cronice, care defosforilează substraturile receptorilor de insulină și, astfel, stopează semnalizarea, care, la rândul său, contribuie la dezvoltarea IR.

În prezent, a fost colectată o bază largă de dovezi în favoarea relației strânse dintre IR, hiperinsulinemie și HTA. Potrivit unor autori, până la 58% dintre pacienții cu HTA au IR cu severitate variabilă [258]. Există dovezi că IR este un factor de risc independent pentru

dezvoltarea HTA la persoanele cu greutate corporală normală și poate fi primul predictor al dezvoltării sale [220].

În obezitate, IR exacerbează dezvoltarea reacției inflamatorii, îmbunătățește hiperactivarea sistemului simpatoadrenal, sistemului renină-angiotensină-aldosteron, crește volumul de sânge circulant pe fundalul reabsorbției crescute a ionilor de sodiu din tubii renali, ceea ce conduce la o creștere a debitului cardiac și a rezistenței vasculare periferice totale [266, 317]. În condițiile dezvoltării unei disfuncții endoteliale pe fundalul obezității, hiperinsulinemia duce la suprimarea sintezei de oxid nitric (NO), prostaciclina și la creșterea sintezei vasoconstrictorilor [281].

O scădere a sensibilității miocitelor la insulină afectează toate tipurile de țesut muscular, inclusiv cardiomiocitele. Progresia IR în miocard agravează disfuncția și modificările morfologiei mitocondriale în obezitate, duce la o scădere a rezervei de energie în cardiomiocite, la un risc crescut de a dezvolta disfuncție ventriculară stângă pe fondul unei creșteri a volumului circulant de sânge și a stimulării cronice a sistemului nervos simpatic [130]. S-a observat că IR induce dezvoltarea dislipidemiei în obezitate. Odată cu IR, crește nivelul trigliceridelor (TG), lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL), scade nivelul lipoproteinelor cu densitate mare (HDL), iar nivelul lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) crește moderat. Substratul pentru formarea în exces de TG este FFA, a cărui sinteză este crescută în obezitate și IR.

Obezitatea și hipertensiunea arterială. Problema HTA în combinație cu obezitatea se află în centrul atenției medicinei moderne din cauza invalidității timpurii, a riscului crescut de complicații CV și a mortalității premature. Aproximativ 20-25% din populația adultă din țările dezvoltate economic și social suferă de HTA. În Rusia, prevalența acestei patologii este de 39,1% la bărbați și 41,1% la femei [96, 95, 147, 155, 238, 239, 244, 254, 262, 264, 275, 292, 297, 309, 342, 385].

HTA și obezitatea sunt patologii corelate, combinate între ele în 90-100% în proporție directă cu valoarea IMC. Persoanele obeze au cu 50% mai multe șanse de a dezvolta HTA decât cele normoponderale. După cum se arată în studiul Framingham, pentru fiecare 4,5 kg în plus, tensiunea arterială sistolică crește cu 4,4 mm Hg, la bărbați și cu 4,2 mm Hg printre femei. La pacienții cu HTA și obezitate, se disting o serie de alte procese patologice, a căror relație a fost studiată de mai bine de 20 de ani [320, 200]. Obezitatea contribuie la manifestarea și progresia HTA. La persoanele cu supraponderalitate, HTA este observată de 5-6 ori mai des decât la cele cu greutate corporală normală. Acest lucru se explică prin faptul că modificările observate în obezitate afectează multe mecanisme patogenetice ale formării HTA. O creștere a masei țesutului

adipos este însoțită de o creștere a revascularizării sale, precum și de o creștere a volumului de sânge circulant și a DC, care ia parte și la formarea HTA [212, 266, 342, 351, 385].

Principalii factori de risc pentru bolile cardiovasculare (BCV), cum ar fi HTA, obezitatea, DZ și DLP, reprezintă stadiul inițial din „continuumul cardiovascular” – o succesiune continuă de evenimente fiziopatologice care duc la deteriorarea progresivă a organelor țintă, deteriorarea (remodelarea) pereților arteriali, a inimii și, în cele din urmă, duc la manifestările clinice ale BCV [83, 309, 254, 238, 395]. Pe de altă parte, modificările observate în obezitate, în special dezvoltarea rezistenței la insulină (IR) și a hiperinsulinemiei compensatorii, precum și a hiperleptinemiei și rezistenței selective la leptină, stimulează activitatea sistemului nervos simpatic, care este însoțită de o creștere a tonusului vascular și o creștere a rezistenței vasculare periferice totale [115, 141, 176, 187, 216, 237, 266, 290, 312, 324].

Rezultatele cercetărilor științifice indică faptul că un rol important în patogeneza obezității și a sindromului metabolic îl joacă microbiota intestinală (MI), care este implicată în reglarea metabolismului gazdei prin interacțiuni simbiotice cu aceasta. În același timp, o schimbare a ecosistemului microbial al intestinului, conform cercetărilor, contribuie la tulburări metabolice și imune semnificative la animale și la oameni.

Intestinul uman conține peste 100 trilioane de celule microbiene, denumite în mod colectiv „microbiota intestinală”. Procesul de colonizare de către acești microbi începe în uter, prin transferul microbilor de la mamă la făt. Colonizarea intestinului uman continuă după naștere și este modulată de diverși factori, incluzând, dar fără a se limita la, vârsta gestațională, modul de naștere (travaliul natural sau incizie cezariană) și starea nutrițională (alăptarea naturală), igiena și expunerea la antibiotice [79].

Mediul și dieta în primii 3 ani de viață sunt esențiale pentru achiziționarea unui tip adult de microbiotă și formarea unei simbioze microbiota-gazdă, care afectează în mod semnificativ dezvoltarea sistemului imunitar și nervos. Deși microbiota este foarte diversă în intestine, de exemplu, există reprezentanți ai aproximativ 70 de tipuri de bacterii, cu toate acestea, cea mai mare parte a acestora este reprezentată de două tipuri: Bacteroidetes și Firmicutes [329]. Potrivit unor autori, microbiota intestinală are un efect profund asupra sănătății umane, deoarece desfășoară o activitate metabolică echivalentă cu un organ virtual [335].

Microbiota intestinală este implicată într-o serie de funcții importante la om, inclusiv digestia componentelor alimentare nedigerabile, dezvoltarea și stimularea sistemului imunitar al gazdei și a tractului gastrointestinal, producerea de molecule de semnalizare farmacologic active și acizi grași cu lanț scurt (SCFA), și sinteza vitaminelor (biotină, folat), efecte asupra motilității intestinale, ciclului de acizi grași intestin-hepatici și metabolismului colesterolului [333, 377].

Modificări tranzitorii parțiale în ecosistemul intestinal apar de-a lungul vieții și, în unele cazuri, pot duce la întreruperea simbiozei microbiene cu gazda [156]. Datorită rolului esențial al ecosistemului intestinal în menținerea fiziologiei normale a gazdei, schimbarea acestuia poate provoca o gamă largă de tulburări fiziologice, inclusiv inflamație sistemică subclinică, tulburări metabolice (reversibile), acumularea de lipide în exces și pierderea sensibilității la insulină, ceea ce crește riscul de boli metabolice, instalarea cărora deja duc la alterări ireversibile.

Tulburările caracteristice sindromului metabolic (hiperglicemia, hipertrigliceridemia, DLP, HTA) sunt, de asemenea, asociate și cu activarea sistemului imunitar [214, 345]. Aportul caloric excesiv, acumularea crescută de grăsimi și lipotoxicitatea activează producerea de molecule efectoare (citokine) și celule, care sunt implicate în primul rând în răspunsul imun înăscut [135, 146, 158, 208, 272]. Toate acestea împreună, contribuie mult la dezvoltarea unei stări inflamatorii cronice sistemice, determină recrutarea și activarea multor celule mature ale sistemului imunitar (inclusiv mastocite, macrofage și celule dendritice) în țesuturile metabolice și în special în țesutul adipos și, de asemenea, induce recrutarea și activarea altor celule., cum ar fi adipocitele, care modifică mediul tisular și cresc procesul inflamator [279, 400].

Principali metaboliți ai microflorei intestinale sunt acizii grași cu lanț scurt (SCFA), în principal acizii acetic, propionic și butiric, precum și hidrogenul, și metanul. Chiar și la sfârșitul secolului al XX-lea, un număr mare de oameni de știință [148, 325], au constatat că SCFA, care se găsesc în sânge, sunt de origine bacteriană și intră în sânge prin absorbția din intestin. SCFA se formează ca produse reziduale ale microflorei intestinale zaharolitice, care metabolizează polizaharidele insolubile (fibre dietetice). Există opinia [205, 364, 365] precum că SCFA (acetic, propionic, ulei și lapte) sunt markeri ai relativei bunăstări a intestinului, care este asigurată de stabilitatea microflorei intestinale prin menținerea valorilor optime ale pH-ului în lumenul colonului; normalizarea hemodinamicii; blocarea receptorilor celulelor epiteliale; reglarea motilității gastrointestinale.

Potrivit lui Christiansen C. și colab. [178], SCFA influențează normalizarea motilității intestinale prin stimularea celulelor L în colonul proximal, care produc peptida reglatoare PYY, care încetinește motilitatea colonului și a intestinului subțire. În colonul distal, efectul SCFA este diametral opus. Funcțiile SCFA sunt foarte diverse: previn reproducerea microbilor putrefactivi și patogeni, reglează apoptoza, au un efect anticancerigen, reduc proliferarea celulară și cresc diferențierea acestora. Se știe că efectele SCFA asupra corpului sunt dependente de concentrație [192], în timp ce supraproducerea de SCFA, precum și deficiența lor, pot afecta negativ corpul uman. Acidul acetic (CH_3COOH) – este principalul metabolit al aproape tuturor enterobacteriilor benefice – crește absorbția oxigenului, circulația sângelui în membrana

mucoasă, servește ca substrat energetic pentru celulele țesuturilor și organelor (țesut muscular, inimă, rinichi, creier). Participă la reglarea nivelurilor de pH, a activității motorii și secretorii a intestinului. Acidul propionic ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$) este unul dintre produsele intermediare ale substraturilor de oxidare a acizilor grași și servește ca substrat pentru formarea propionil-CoA și/sau metilmalonil-CoA în ficat, care au funcții de reglare în metabolismul glucidic și lipidic al gazdei organismului [205].

Cercetări recente privind rolul antibacterian al acidului propionic [384] au dovedit că el inhibă creșterea *Staphylococcus aureus*, rezistent la meticilină. Mai mult, efectul antibacterian se datorează nu scăderii pH-ului mediului, ci efectului direct al acidului propionic. Funcțiile acidului butiric ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) au fost studiate mult mai bine decât alți acizi. Acesta stimulează reînnoirea celulelor mucoasei intestinale, afectează fluxul sanguin și este principalul substrat energetic pentru celulele intestinale, este implicat în biosinteza acizilor grași și a colesterolului și reduce riscul de cancer de colon [228]. S-a constatat că odată cu creșterea concentrației de butiric, proliferarea se reduce brusc și se induce diferențierea și/sau moartea celulelor canceroase. Mecanismele de acțiune ale acidului butiric sunt destul de complexe și nu au fost încă pe deplin înțelese. Acizii grași cu lanț scurt neramificat sunt produși metabolici endogeni ai microflorei intestinale și se formează în timpul fermentației anaerobe a polizaharidelor. Izoformele – izobutirice și izovalerice sunt, de asemenea, produse endogene ale metabolismului bacterian, dar se formează ca urmare a utilizării proteinelor. Astfel, legăturile dintre microflora intestinală și gazdă, care sunt mediate de metaboliți cu greutate moleculară mică, nu au fost încă suficient investigate și aici se deschid vaste oportunități pentru diferite metode de cercetare fizico-chimică și fizică [166].

Li și colab. [272] au arătat că activarea moleculelor efectoare inflamatorii promovează desensibilizarea căilor de semnalizare a insulinei. Rolul microbiotei intestinale în dezvoltarea obezității KM crește eficiența extragerii de energie din alimente. Dovezile experimentale sugerează că microflora intestinală crește eficiența extracției energetice din alimente și respectiv rezervele de grăsime ale gazdei.

Unul dintre semnele obezității și a patologiei legate de obezitate este apariția CSV [214], cauzată de o creștere accentuată a circulației nivelului de lipopolizaharide (LPS), numite și endotoxine. În mod normal, concentrația de LPS în sângele circulant este foarte scăzută și variază de la 1 la 200 pg/ml [282]. La persoanele cu obezitate sau cu toleranță redusă la carbohidrați, nivelul endotoxinelor circulante crește cu 20%, iar la pacienții cu DZ – cu 125%, comparativ cu persoanele sănătoase normoponderale [152, 221]. O creștere a nivelului de LPS este asociată cu consumul unei diete bogate în grăsimi, deoarece s-a demonstrat că: 1- grăsimea

provoacă moartea microorganismelor gram-negative, contribuind la creșterea producției de LPS în intestin [150] ; 2 - ca răspuns la o masă cu un conținut ridicat de grăsimi, nivelul LPS din sânge crește de 2-3 ori [282]. La indivizii obezi, concentrația LPS atinge valori ridicate, ducând la dezvoltarea unei afecțiuni numite endotoxemie metabolică [158].

LPS sunt derivați ai membranei celulare externe a bacteriilor gram-negative, care se presupune că inițiază procese asociate cu inflamația, contribuind la apariția obezității și a rezistenței la insulină [158]. Când bacteriile gram-negative mor, LPS, care sunt componente ale membranei lor, sunt absorbite din intestin în circulația generală. Aici, sunt posibile două mecanisme de absorbție: 1) transport prin intermediul chilomicronilor; 2) filtrare prin scurgeri de joncțiuni intercelulare în tunica epitelială a intestinului.

După intrarea în circulația sistemică, LPS se infiltrează în țesuturi, cum ar fi ficatul sau țesutul adipos, provocând un răspuns imun înăscut [158]. În special, LPS se leagă de proteina plasmatică (LBP), care activează proteina receptorului CD14 aflată în membrana plasmatică a macrofagelor [150]. Complexul astfel generat, se leagă de receptorul Toll-like 4 (TLR4) de pe suprafața macrofagelor, ceea ce determină transducția semnalelor care activează expresia moleculelor efectoare inflamatorii precum factorul nuclear kB (NF-kB) și activatorul de proteine 1 (AP-1) [379].

LPS reglează, de asemenea, receptorii de tip NOD, prezenți în macrofage, și celulele dendritice, care cooperează cu TLR-uri pentru a induce activitatea factorului de transcripție NF-kB. În plus, LPS sunt implicate în recrutarea altor molecule efectoare, cum ar fi domeniul de legare a nucleotidelor, proteina bogată în repetări care conțin leucină, proteina adaptor citosolică ASC și caspaza-1. Aceste molecule sunt componente ale inflammasomului, un oligomer proteic care activează sistemul imunitar înăscut [369].

Au fost propuse mai multe mecanisme care leagă obezitatea de endotoxemia metabolică. În primul rând, consumul unei diete bogate în grăsimi modifică flora intestinală (grăsimea determină moartea microorganismelor gram-negative), ceea ce duce la o creștere a permeabilității intestinale și la nivelul sistemic al produselor bacteriene, în special LPS [158]. Al doilea mecanism constă în faptul că aportul excesiv de grăsime determină o creștere a numărului de chilomicroni din intestin în perioada postprandială (după masă), ceea ce contribuie la o creștere a infiltrării LPS în fluxul sanguin [319]. S-a demonstrat că metabolizarea lipoproteinelor afectate la pacienții cu DZ de tip II reduce catabolismul LPS și poate crește endotoxemia asociată cu inflamația [378].

Importanța endotoxemiei metabolice în fiziopatologia dezvoltării rezistenței la insulină și a obezității este, de asemenea, susținută de datele lui Shi și colab. [164], care a descoperit că

șoarecii lipsiți de TLR4 sunt protejați de rezistența la insulină indusă de o dietă bogată în grăsimi. Rezultatele unui alt studiu au arătat că administrarea de LPS la șoarecii masculi identici genetic, timp de 4 săptămâni, induce creșterea în greutate la aceștia, comparabilă cu creșterea în greutate observată la șoarecii care consumă o dietă bogată în grăsimi [158]. În plus, șoarecii cu obezitate/imunoglobulină CD14, care nu au capacitatea de a induce activarea mediată prin LPS a căilor inflamatorii, au fost rezistenți la creșterea în greutate și nu au pierdut hipersensibilitatea la insulină, în ciuda alimentării cu aceeași dietă la șoarecii cu deficiență de leptină [135, 302].

Nivelurile ridicate de endotoxină circulantă s-au corelat și cu concentrațiile crescute de TNF-alfa și IL-6 în adipocite și cu o dietă bogată în grăsimi sau bogată în carbohidrați, activată TLR4, expresia NF-kB și supresorul citokinelor SOCS3, care sunt, de asemenea, factori implicați în reglarea căilor metabolice ale secreției de insulină [209]. Luate împreună, aceste rezultate indică rolul important al căilor inflamatorii de LPS în dezvoltarea obezității și a patologiilor legate de obezitate.

Influența metaboliților microflorei normobiotice. Alți metaboliți de origine microbială (*microflora normobiotică*), obținuți, de exemplu, din aminoacizi aromatici (tirozină, triptofan și fenilalanină), dimpotrivă, au un efect pozitiv asupra imunității gazdei. Astfel, indolul a fost identificat ca unul dintre principalii metaboliți microbieni [339], obținut din triptofan sub acțiunea triptofanazei bacteriene [271]. Când este absorbit, indolul poate fi sulfat în ficat pentru a forma 3-indoxil sulfat sau poate suferi un metabolism suplimentar de către bacterii, rezultând producerea unui număr de compuși înrudiți, inclusiv indol-3-piruvat, indol-3-lactat și indol-3-acetat [338]. Acești metaboliți interacționează cu procesele legate de inflamație în corpul uman [376]. În special, 3-indoxil sulfatul activează receptorul arii-hidrocarbură (AHR), reglând transcrierea IL-6 și a mai multor enzime din complexul superfamiliar P450 (de exemplu, CYP1A1, CYP1A2 și CYP2S1) [314] și indol-3-propionatul activează receptorul pregnan X), rezultând o funcție îmbunătățită a barierei intestinale [376]. Prin scăderea permeabilității barierei intestinale, indol-3-propionatul limitează translocația antigenilor și a agenților patogeni, precum și infiltrarea LPS în fluxul sanguin și, prin urmare, ajută la reducerea endotoxinemiei metabolice și a inflamației la gazdă [167].

Astfel, microflora disbiotică și normobiotică diametral opusă afectează metabolismul gazdei, direcționând vectorul acesteia spre dezvoltarea unei game largi de tulburări fiziologice (infiltrarea LPS, creșterea extracției calorilor din dietă, acumularea de grăsimi, modificări ale acțiunii insulinei), sau spre partea care protejează împotriva dezvoltării lor (întărirea barierei intestinale, limitarea translocației antigenilor și agenților patogeni în circulație, reducerea endotoxinemiei metabolice și a inflamației) [79].

Îmbunătățirea microflorei intestinale disbiotice reprezintă o abordare terapeutică promițătoare pentru controlul aportului de energie și prin aceasta reducerea prevalenței obezității și a manifestărilor sindromului metabolic. În acest scop, pot fi utilizate diferite mijloace, inclusiv cele mai studiate, cum ar fi transplantul de microbiota fecală (MF), probiotice și prebiotice.

În societate, factorii stilului de viață care contribuie la creșterea supraponderalității sunt răspândiți, iar frecvența ridicată a obezității este direct legată de nivelul, calitatea și stilul de viață al unei persoane moderne. Tensiunea nervoasă constantă, emoțiile negative, frica în condițiile de abundență a alimentelor, contribuie direct la obezitate, care este asociată cu un număr mare de alte boli grave.

Schimbările sociale care au loc în societatea modernă contribuie la mediul socio-cultural de zi cu zi, caracterizat prin stres sporit. Stresul cronic în combinație cu inactivitatea fizică, stilul de viață necorespunzător în rândul populației devine un factor eficient care contribuie la răspândirea nu numai a supraponderalității, ci și a obezității.

Stresul este manifestarea tuturor modificărilor nespecifice care apar în organism sub influența oricărei intervenții și care include, în special, un complex stereotip de reacții nespecifice de protecție și adaptare [112]. Adică, înțelegând stresul ca un sindrom de adaptare universal care se manifestă în toate segmentele vieții umane, ne putem baza pe următoarele prevederi privind proprietățile sale, formulate de G. Selye: stresul nu este doar tensiune nervoasă; stresul nu este întotdeauna rezultatul daunelor sau al acțiunii unor factori distructivi; este imposibil să se evite stresul, de aceea nu trebuie să ne străduim să-l evităm [113].

Cu toate acestea, hiperactivarea cronică a sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal (SHHSR) și hipersecreția cronică a cortizolului în cazul persistenței, nu mai sunt condiții pur fiziologice [112, 113]. În acest caz, mecanismele adaptării nespecifice devin un mecanism patogenic. Astfel de boli G. Selye în anii 50 ai secolului XX le-a numit „boli de adaptare”.

Funcțiile endocrine sunt esențiale în organizarea complexelor complexe ale proceselor de adaptare atât specifice, cât și nespecifice. Unul dintre cei mai importanți organizatori ai implementării sindromului general de adaptare în diferite forme de stres este SHHSR. Deci, cu orice efecte asupra organismului, există întotdeauna o creștere rapidă a secreției de glucocorticoizi de către cortexul suprarenal. Creșterea secreției de glucocorticoizi este precedată de o creștere a secreției factorului de eliberare a corticotropinei (CRF) de către hipotalamus și hormonul adrenocorticotrop (ACTH) de către glanda pituitară. Activarea HPA are loc în stadiul de anxietate.

Efectul fiziologic al glucocorticoizilor este bine înțeles: cortizolul îmbunătățește gluconeogeneza în ficat, inhibă transportul și utilizarea glucozei în țesutul muscular și adipos,

stimulează lipoliza, crește excitabilitatea cortexului cerebral și a unui număr de structuri subcorticale și participă la imunosupresie și anti-reacții inflamatorii [Marieb]. În timpul activării stresului SHHSR, alături de secreția crescută de ACTH și glucocorticoizi, există o formare crescută de opioizi endogeni, proopiomelanocortină (POMC) și de hormon de stimulare a melanocitelor (MSH). Această reacție este protectoare și, în condiții fiziologice, ajută la menținerea homeostaziei și la prevenirea dezvoltării diferitelor boli.

Un dezechilibru persistent al hormonilor în timpul stresului prelungit poate fi sursa unui număr de procese patologice. Hiperkortizolemia cronică favorizează dezvoltarea treptată a rezistenței la insulină, hiperinsulinemia, hiperglucagonismul, rezistența la leptină, favorizează diferențierea preadipocitelor, inhibă termogeneza [237, 373].

Orice activitate umană, în principiu, este capabilă să activeze mecanismul de stres, printre altele, având funcția de adaptare la dificultățile generate, atât de mediul extern, cât și de proprietățile interne ale persoanei însăși. Cu alte cuvinte, stresul poate fi numit ca o componentă a aproape oricărei activități umane. În același timp, el reprezintă „un sistem de tensiuni care apare ca urmare a interacțiunii motivelor activității, pe de o parte, și a condițiilor și mijloacelor de activitate, pe de altă parte” [226]. Ideea este că orice dorință a unei persoane de a-și satisface oricare dintre nevoile sale – și anume, nevoile dau naștere la motivele corespunzătoare care determină o persoană să întreprindă acțiuni menite să le satisfacă – se ciocnește atât cu opoziția internă, cât și cu opoziția mediului inconjurător. Drept urmare, o persoană se află sub influența unei situații dificile, care ar trebui desemnată ca tensiune neuropsihică sau stres [112, 113, 232].

Factorii de stres sunt eterogeni și diferă calitativ între ei. Acest lucru se datorează faptului, că principalele surse de reacții legate de stres sunt: lipsa capacităților de adaptare ale unei persoane, personalitatea și organismul său - nou, neobișnuit, brusc sau neașteptat, motivație intensă sau irealizabilă, complexitatea sarcinii fiind interpretată ulterior [226].

Гурова О. [88] a comparat parametrii antropometrici și metabolici, starea mentală, caracteristicile aportului alimentar, calitatea vieții și statutul socio-economic la pacienții cu obezitate morbidă și obezitate de gradele I și II. În conformitate cu criteriile de includere, în grupul pacienților cu obezitate morbidă, indicatorii greutateii corporale, IMC și circumferința taliei au fost statistic semnificativ mai mari decât la pacienții cu gradele I și II de obezitate. După cum se arată în lucrările anterioare ale autorului, există o incidență ridicată a tulburărilor metabolice la pacienții obezi. În plus, riscul de a dezvolta tulburări ale metabolismului carbohidraților și lipidelor crește odată cu creșterea IMC.

Hiperactivarea cronică a sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal și hipersecreția cronică a cortizolului în cazul persistenței nu mai sunt condiții pur fiziologice. Mecanismele

endocrine care mediază dezvoltarea tulburărilor metabolice pe fondul stresului cronic includ activarea sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, modificări ale comportamentului alimentar, hiperproducție de glucagon și acumularea de trigliceride în depozitele de grăsime viscerală.

Cele mai dificile au fost modificările stării psihice la pacienții cu sindromul negării problemelor psihologice. Scăderea greutateii corporale a fost însoțită de apariția instabilității emoționale, iritabilitate crescută și anxietate. În plus, în același timp, a crescut sentimentul propriei inadecvări, detașare de ceilalți și originalitate în modul de gândire și de comportament.

Odată cu sindromul exploziv, a existat o scădere a irascibilității, iritabilității și a protestului. Cu toate acestea, acest lucru a fost combinat cu paranoia crescută, demonstrativitatea și ipohondria.

La pacienții obezi, prevalența tulburărilor mentale limită a fost de 91%. Diferite forme de tulburări alimentare au apărut la 89%. Odată cu aceasta, 51% dintre pacienți s-au dovedit a avea tulburări de anxietate, 39% - tulburări mentale de stres. La 83% dintre pacienți au fost observate anomalii de caracter semnificative clinic, predominant de tip emoțional instabil și dependent.

Caracteristicile psihopatologice ale pacienților obezi sunt determinate de o serie de sindroame comportamentale, dintre care principalele sunt: sindroamele de fobie socială și negarea problemelor psihologice, explozive, de conversie și hipomaniacale.

Indiferent de IMC, pacienții obezi au indicatori de calitate a vieții mai slabi decât persoanele cu greutate corporală normală. În obezitatea morbidă, în comparație cu gradele de obezitate I-II, indicatorii calității vieții în ceea ce privește funcționarea fizică, rolul funcționării fizice și sănătatea generală sunt semnificativ mai mici. Severitatea obezității nu depinde de parametrii statutului socio-economic.

Starea psihologică a pacienților are un impact semnificativ asupra dinamicii greutateii corporale și a conformității pacienților în tratamentul obezității, indiferent de opțiunea terapiei alese. Deci, cu sindromul fobiei sociale, starea mentală este normalizată, fiind combinată cu o scădere pronunțată a greutateii corporale (până la 16%). În timpul tratamentului, persoanele cu hipomaniacism, conversie și negare a problemelor psihologice prezintă semne de decompensare mentală, în care, cu toate acestea, există o scădere semnificativă a greutateii corporale (cu 7-20%). În cazul sindromului exploziv, starea mentală a pacienților se deteriorează, de asemenea, ceea ce, posibil, determină o complianță scăzută a pacientului și o dinamică nesemnificativă a greutateii corporale (până la 4%) [165].

Din păcate, incidența ridicată a obezității este direct legată de nivelul, calitatea și stilul de viață al unei persoane moderne. Se poate afirma că factorii stilului de viață contribuie la creșterea excesului de greutate corporală. Stresul și mediul socio-cultural stresant în condiții de

abundență a alimentelor, emoții negative, frică fac ca cineva să se afle într-o tensiune nervoasă constantă și să contribuie direct la obezitate. În combinație cu inactivitatea fizică, stresul devine un factor în răspândirea diferitelor forme de obezitate în rândul populației.

1.5. Inflamația sistemică cronică ca factor cheie în declanșarea proceselor patometabolice

Studiul imunometabolismului include două principale aspecte: 1) efectele sistemului imunitar asupra organelor și tesuturilor prin controlul metabolismului sistemic; 2) influența stării metabolice a organismului bioenergetic prin celulele imune [296, 265, 41, 114].

Obezitatea ca o boală cronică multifactorială eterogenă este caracterizată printr-o amplă prevalență, creștere progresivă a morbidității, risc cardiometabolic ridicat [62]. Obezitatea centrală și periferică cu rezistență la insulină (IR) este strâns asociată cu DZ tip II. În geneza sensibilității afectate la insulină, sunt implicate mai multe mecanisme: lipotoxicitatea, glucotoxicitatea, stresul reticulului endoplasmatic (degradarea proteinelor deteriorate în celulă), disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ și inflamația cronică în țesuturile active metabolic (țesut adipos, intestine, mușchi, pancreas, ficat) [267].

Toate aceste mecanisme sunt inerente obezității [265]. Relația dintre inflamația cronică a țesutului adipos și sensibilitatea la insulină, afectată pentru prima dată, a fost relatată de A. Matsumori și colab. în 2022, în obezitate, adipocitele produc o cantitate în exces de TNF α -adipocitokină asociată cu cașexie în cancer, iar neutralizarea α -TNF reduce IR [296]. Acum este stabilit că obezitatea caracterizată prin afectarea imunității înnăscute și dobândite, centrală și periferică produce metainflamația [301].

Spre deosebire de simptomele clasice de inflamație acută, cunoscute încă din lucrările lui Celsus și Galen (roșeață (rubor), edem (tumor), febră (color), durere (dolor), disfuncție (functio laesa), meta-inflamația legată de obezitate, are o serie de caracteristici specifice: 1) ea este de natură metabolică, deoarece se induce în principal de nutrienți și afectează metabolismul țesuturilor; 2) este asociată cu supraexpresia moderată a mediatorilor proinflamatori, de ex.: poate fi latentă, subacută, de nivel scăzut; 3) însoțește modificarea structurii țesuturilor metabolice, favorizând infiltrarea celulelor imune; 4) este cronică, nu are rezoluție spontană - reacțiile inflamatorii în metabolismul țesuturilor și celulelor imune se stimulează reciproc [214]. Declanșatorii cheie ai metainflamației în obezitate sunt hipoxia celulară, mecanică, stresul adipocitelor, excesul de conținut de acizi liberi grași și lipopolizaharide [345].

În plus față de rolul principal, prin stocul energetic sub formă de trigliceride (TG) și mobilizarea acizilor grași liberi, țesutul adipos asigură reglarea homeostaziei imune. Adipocite

albe constituie 90% din volumul țesutului adipos și până la 20-40% din numărul tuturor celulelor sale. Adipocitele produc aproximativ 600 de adipokine – substanțe biologice active care acționează pe baza efectelor paracrine, autocrine sau endocrine și care comunică cu sistemul nervos central, inimă, țesut muscular, vase sanguine, pancreasul endocrin și exocrin, alte organe și țesuturi. Adipokinele includ citokine clasice, chemokine, proteine ale sistemului alternativ al complementului; proteine care reglează homeostazia vasculară, angiogeneza, tensiunea arterială, metabolismul lipidic și al carbohidraților. Stromal, complexul vascular este reprezentat de pre-adipocite, fibroblaști, celule endoteliale și mușchi netezi, precum și celule ale sistemului imunitar - macrofagi, limfocite, celule dendritice, eozinofile, mastocite. Celulele stromale sunt implicate în menținerea homeostaziei țesutului adipos prin reglarea formării capilarelor, formarea unui complex extracelular, producerea de citokine și hormoni [313, 336].

Macrofagii sunt cea mai mare populație de celule imunitare din țesutul adipos. În stare stabilă ei reprezintă 5-10% din totalul leucocitelor (macrofagi rezidenți), iar în obezitate numărul lor crește atingând până la 50% datorită recrutării din patul vascular (recrutarea macrofagilor).

În funcție de expresia markerilor de suprafață și de profilul citokinei, macrofagii sunt împărțiți în 2 tipuri. Macrofagii M2, activați alternativ, sunt caracterizați prin expresia receptorilor de manoză implicați în fagocitoză (CD206) și galactoză-C-lectină de tip 1 (MGL1), precum și citokine antiinflamatorii, cum ar fi interleukina-10 (IL-10) și factorul de creștere transformator- β (TGF- β). Macrofagii M1, activați clasic, exprimă CD11c și produc citokine proinflamatorii IL-6, α -TNF, etc. Cu un echilibru energetic pozitiv, expansiunea firească a țesutului adipos se dezvoltă în principal prin recrutare și diferențiere cu formarea de noi celule progenitoare adipocitare, care promovează formarea fenotipului de obezitate hiperplazică, sensibilă la insulină [159, 394]. Patul vascular este o sursă de tulpină mezenchimală, celule, care sunt recrutate de țesutul adipos, el transformându-le în pre-adipocite. Pe măsură ce organismul are nevoie, pre-adipocitele sunt incluse în programul adipogenezei.

Având în vedere rolul dominant în procesul de depozitare și furnizare pentru organism, materialul lipidic are nevoie de o livrare garantată de oxigen și nutrienți. Respectiv, punerea în aplicare a funcțiilor țesutului adipos depinde direct de starea vaselor ei. Matricea extracelulară (ECM) este prezentă în toate țesuturile corpului, oferind siguranța arhitectonică, morfogeneza și de diferențiere a acestora. ECM, reprezentată în principal de colagen, fibronectină și proteoglicani (biglican, decorin), se adaptează constant la modificările dinamice ale volumului adipocitelor. VKM servește ca un rezervor pentru factorii de creștere secretați de țesutul adipos, citokine și proteaze, a căror disponibilitate este esențială pentru integrarea structurală a adipocitelor și procesele de adipogeneză [240, 276]. Sub influența adipokinelor antiinflamatoare

(adiponectină, factorul de creștere a fibroblaștilor-21, IL-33), celulele limfoide congenitale (ILC2) care produc IL-5, sunt activate și IL-13. Aceste molecule, la rândul lor, stimulează producerea de IL-4 de către eozinofile și recrutarea de macrofagi rezidenți, precum și creșterea numărului de adipocite termogenice bej. Macrofagele rezidente (fenotip M2) au o contribuție importantă în procesul de angiogeneză și modificarea componentelor ECM, limitându-le elasticitatea. În primele etape de creștere a greutateii corporale, procesele inflamatorii asigură adaptarea celulelor la un exces de nutrienți, prevenirea hipoxiei, fluxului excesiv de lipide în țesuturile slabe și dezvoltarea IR [66, 210].

În obezitate, țesutul adipos suferă o remodelare patologică. Încălcarea adipogenezei duce la formarea obezității hipertrofice. Produce adipocitele hipertrofiate cu un număr mare de citokine, inclusiv TNF α , IL-6, IL-8, proteina chemoattractantă monocitară-1 (proteina chimioattractantă monocitară-1, MCP-1), proteina C-reactivă (CRP), etc. Hipertrofia adipocitelor combinată cu scăderea vascularizării țesutului adipos (ca consecință a angiogenezei imperfecte) contribuie la dezvoltarea hipoxiei severe. Cercetările arată o relație strânsă între o scădere a presiunii parțiale a oxigenului și nivelul inhibitorului activator al plasminogenului-1, IL-6 și a leptinei. Hipoxia este un declanșator al morții adipocitelor prin necroză ischemică și apoptoză. La rândul său, aceasta stimulează infiltrarea țesutului adipos de către macrofagii recruți și activați (fenotip M1) [182, 276]. Macrofagii formează structuri asemănătoare coroanei în jurul adipocitelor moarte. Fiecare kilogram de grăsime în exces duce la o acumulare de până la 30 de milioane de macrofagi; la fel producerea de citokine proinflamatorii crește brusc [215]. Polarizarea laterală a macrofagilor prin predominarea fenotipului proinflamator M1 perturbă în cele din urmă semnalizarea insulinei [175].

Celulele imune nespecifice contribuie, de asemenea, la dezvoltarea inflamației. Proporția de celule limfoide constituie până la 10% din fracțiunea stromală – celule T, celule B, celule naturale ucigașe (NK), celule limfoide congenitale de 2 tipuri. S-a descoperit, că limfocitele T și B fac parte din structurile asemănătoare coroanei care înconjoară adipocitele moarte. Acumularea de celule T CD8+ și celule B în țesutul adipos crește conținutul de factori proinflamatorii și imunoglobuline G [66, 206, 280].

În funcție de condiții, celulele progenitoare adipocitelor pot schimba programul de diferențiere de la adipogeneză la fibrogeneză. Receptorii Toll-like (TLR, din engleză Toll-like receptors, din germană toll - minunat), care fac parte din membrana celulară a macrofagelor, leucocitelor, celulelor epiteliale, joacă un rol important în cooperarea răspunsului imun și homeostaziei metabolice. La om, au fost identificate 10 specii de TLR, printre care proprietățile

TLR-4 au fost studiate în detaliu. În special, s-a stabilit că activarea lor de către lipopolizaharide și alți factori proinflamatori stimulează fibrogeneza.

Proliferarea fibroblastelor duce la o acumulare excesivă de colagen, ceea ce reduce plasticitatea țesutului adipos. Expansiunea adipocitelor într-un micromediu fix este asociată cu dezvoltarea stresului mecanic, care promovează supraproducția de citokine proinflamatorii. Fibroza ECM limitează capacitatea adipocitelor de a acumula lipide (dimensiunea unui adipocit este invers proporțională cu gradul de fibroză), iar ectopia de grăsime începe în țesuturile „fine” [215, 206].

Obezitatea este însoțită de IR din cauza transmiterii afectate a semnalului de la receptorul de insulină la țintele sale printr-un mecanism de feedback negativ în cascadele de semnalizare intracelulare dependente de insulină [120]. Cascada de insulină include receptorul de insulină, substratul receptorului de insulină (proteina IRS), cascada kinazei PI3 și sistemul de activare a transportorului de glucoză GLUT4. Protein kinaza Akt servește o țintă cheie a cascadei kinazei PI3. Ea fosforilează proteina AS160 (substrat Akt de 160 kDa), care reglează eliberarea transportorului de glucoză GLUT4 pe membrana celulară și asigură transportul glucozei în celulă.

Fosforilarea tirozinei receptorului de insulină și a substratului său IRS determină activitatea cascadei de insulină, iar fosforilarea specifică locului, dependentă de insulină, a Akt și AS160 este un indicator al activității sale. Majoritatea citokinelor induse de obezitate reduc sensibilitatea țesuturilor la insulină prin activarea unui număr de kinaze: NF- κ B (factorul nuclear κ -amplificator al lanțului ușor al celulelor B activate), IKK (inhibitorul κ B kinazei), JNK (c-jun N-kinaza terminală). Aceste kinaze folosesc IRS ca unul dintre substraturi, fosforilându-l la mai multe reziduuri de serină, făcându-l inactiv și întrerupând transmiterea semnalului de-a lungul cascadei de insulină. Alături de citokine, acizii grași liberi (FFA) au și un efect proinflamator, al cărui nivel este puternic crescut în obezitate. FFA declanșează aceeași cascadă inflamatorie care implică NF- κ B, IKK și JNK.

Ca rezultat, fosforilarea serinei a IRS este îmbunătățită în adipocite și cascada de insulină este oprită [90, 120]. Obezitatea este însoțită de inflamație nu numai în țesutul adipos alb, ci și în cel maro. Sub influența TNF α , produs de macrofagele M2, activitatea termogenă a țesutului adipos brun scade, ca și captarea glucozei de către adipocitele bej și maro, iar sensibilitatea acestora la norepinefrină este afectată [281, 163, 380].

1.6. Stresul oxidativ – factor de risc metabolic pentru sănătate

Termenul „radical” a fost propus de Lavoisier, care a observat formarea radicalilor din substanțe organice, dar nu a fost posibilă izolarea lor în formă liberă mult timp datorită reactivității și instabilității ridicate. Abia în 1900, chimistul american Moses Gomberg, în timp ce făcea experimente cu substanțe organice, a obținut accidental radicali liberi și a devenit faimosul fondator al chimiei radicalilor liberi.

Deteriorarea macromoleculelor și a celulelor sub influența radicalilor liberi se numește stres oxidativ. Speciile reactive de oxigen (ROS) sunt primii radicali care apar în timpul oxidării radicalilor liberi. Cele mai frecvente forme de activitate a oxigenului sunt anionul radical superoxid, radicalul hidroxil, oxigenul unic și peroxidul de hidrogen, în timp ce cel mai frecvent proces de formare a radicalilor liberi din materialele biologice este peroxidarea lipidelor și a proteinelor. Reacțiile cu radicali liberi stau la baza funcționării normale a unei celule, fiind necesare pentru formarea enzimelor, activarea factorilor de transcripție, oxidarea xenobioticelor și protecția bactericidă. În plus, ei participă la exprimarea genelor, transduce semnale hormonale și celulare și, de asemenea, reglează procesele de reproducere celulară.

Astfel, speciile reactive de oxigen și speciile reactive de azot sunt produse în mod natural în corpul uman fiind produse secundare cheie în procesul metabolic. Radicalii liberi sunt menținuți în limite fiziologice de către antioxidanți. Pentru funcționarea normală a celulelor, este necesar un echilibru între protecția antioxidantă și oxidarea radicalilor liberi. Când cantitatea de radicali liberi depășește activitatea de apărare antioxidantă, se formează o afecțiune numită stres oxidativ [162]. Efectul patologic al radicalilor liberi este deteriorarea ADN-ului, peroxidarea lipidelor și a proteinelor [68, 75, 76, 256].

Depunerea periferică de grăsime în cavitatea abdominală și în zona organelor interne duce la dezvoltarea lipotoxicității, care este unul dintre principalii protagoniști ai stresului oxidativ [134]. Stresul oxidativ și procesele pro-inflamatorii sunt strâns legate între ele. O creștere a nivelului de citokine proinflamatorii duce la activarea complexului NADPH oxidază. Acest complex este localizat pe membranele plasmatică ale celulelor și în unele organe, fiind sursa primară a speciilor reactive de oxigen [134].

La activarea stresului oxidativ, celulele imune încep să formeze radicali liberi. Sinteza speciilor reactive de oxigen contribuie la dezvoltarea stării inflamatorii [367]. Stresul oxidativ crescut și scăderea apărării antioxidante duc la deteriorarea ADN-ului mitocondrial și la epuizarea adenozin trifosfatului (ATP) [211]. Expunerea pe termen lung și constantă la radicalii liberi este însoțită de deteriorarea masivă a moleculelor. Acest lucru induce activarea morții celulare programate; în plasmă crește numărul fragmentelor mitocondriale, care sunt inductori ai

răspunsului inflamator sistemic [386]. Deteriorarea celulelor are ca rezultat o producție ridicată de citokine care generează specii reactive de oxigen suplimentare și cresc rata de peroxidare a lipidelor [353].

Un număr de autori au studiat modificările parametrilor proceselor oxidative și ale protecției antioxidante și efectul lor asupra microcirculației în conținutul de produse de peroxidare lipidică din sânge a fost determinat: malondialdehidă, precum și activitatea elastazei, niveluri de α 1-antitripsină, α 2-macroglobulină. Ca rezultat, a fost dezvăluită o creștere a proceselor de oxidare a radicalilor liberi la pacienții obezi. S-a observat un conținut crescut de conjugate diene, o activitate crescută de elastază cu un nivel redus al inhibitorului său (α 1-antitripsină) și un nivel crescut de α 2-macroglobulină care intră în sânge din interstitiu cu o creștere a permeabilității vasculare. Toate acestea denotă intensitatea ridicată a proceselor de peroxidare a lipidelor în sânge la pacienții obezi [107].

Nivelul stresului oxidativ în obezitate a fost evaluat prin conținutul din țesuturile produsului de peroxidare lipidică precum malondialdehidă, cât și produsele de peroxidare a proteinelor precum grupările carbonil. Nivelurile de glutation total, oxidat și redus, ceruloplasmină și superoxid-dismutază au fost aleși ca indicatori ai stării sistemului antioxidant. S-a constatat o scădere a nivelurilor unor antioxidanți, cu o creștere a nivelurilor altora, datorită cărui fapt se păstrează activitatea generală a proceselor de oxidare a radicalilor liberi, care este vitală pentru homeostazia structurală. Astfel, datele obținute indică perturbări ale sistemului de peroxidare a lipidelor și dezvoltarea stresului oxidativ la femeile obeze [330].

Patogeneza stresului oxidativ adipocitar în SM rămâne în mare parte un mister. În 2003 I. Talior și colab. [368, 349] au arătat că stresul oxidativ al adipocitelor izolate de la șoareci cu SM este observat numai în prezența glucozei – hiperglicemia poate provoca stresul oxidativ. Se presupune că în calitate de cauză a lui în SM ar putea fi o creștere a conținutului de acizi grași liberi din sânge și țesuturi [110, 295]. S-a stabilit că TNF α , al cărui nivel este crescut în sângele pacienților cu SM, poate provoca un stres oxidativ în adipocite [241, 393].

Eriksson J.W. [195] a emis ipoteza că stresul cronic este cauza principală a rezistenței la insulină și a dislipidemieii în SM. Această ipoteză este susținută și de unele observații clinice [246].

Se știe că protecția biochimică se realizează prin sistemele enzimatică. Cele mai importante enzime antioxidante sunt superoxid-dismutaza, catalaza și peroxidaza, care influențează stadiul inițial al procesului radicalilor liberi prin reglarea conținutului formelor reactive de oxigen.

Activitatea antioxidantă a enzimei superoxidismutazei a fost descoperită în 1969 de biochimistii americani J. McCord și I. Fridovich. Este singura enzimă cunoscută al cărei substrat sunt radicalii. Ea transformă radicalii anionici superoxizi în oxigen molecular și peroxid de hidrogen, distrus de enzime – catalază și peroxidază, care rup lanțul oxidării radicalilor liberi.

S-a dovedit că o activitate mai mare de superoxidismutază în țesutul cerebral al șoarecelui este asociată cu o durată de viață mai lungă. Durata de viață a diferitelor celule ale corpului uman depinde, de asemenea, de conținutul acestei enzime din ele: cu cât este mai mare cantitatea sa, cu atât celulele trăiesc mai mult. Activitatea sistemelor antioxidante în celulele creierului persoanelor în vârstă este de 2 ori mai mică decât cea a tinerilor [122]. Conform datelor disponibile, activitatea glutatation peroxidazei deja în stadiile incipiente ale patologiei vasculare a creierului este redusă cu aproape jumătate în comparație cu cea sănătoasă și tinde să scadă pe măsură ce boala progresează [397, 399].

În procesul de respirație tisulară, metabolismul oxidativ mitocondrial din celule produce specii reactive de oxigen și peroxizi organici [383]. În plus, în condiții de hipoxie, se poate forma oxidul nitric în timpul reacției respiratorii în lanț [300]. Aceste ultime forme reactive de azot (APA) pot duce în continuare la formarea de forme reactive, cum ar fi aldehide reactive, malondioaldehida și 4-hidroxinonenala [189].

Principalele ținte ale stresului oxidativ sunt proteinele, lipidele și ADN/ARN, iar modificările aduse acestor molecule pot crește șansele de mutagenază. Producția excesivă de ROS/AFA, în special pe o perioadă lungă de timp, poate provoca deteriorarea structurii și funcției celulare și poate provoca mutații somatice și transformări preneoplazice și neoplazice. Prin urmare, producția excesivă de ROS în celule și țesuturi poate fi dăunătoare dacă nu este oprită la timp [172]; în viitor, ea poate provoca daune ireversibile celulelor, ducând la moartea celulară ca urmare a proceselor necrotice și apoptotice [248].

Polifenolii sunt compuși naturali care se găsesc în plante cu numeroase capacități și activități biologice. Compușii fenolici și flavonoizii pot interacționa cu ROS/AFA și astfel pot încheia reacția în lanț înainte ca viabilitatea celulară să fie grav afectată [1, 259].

Inflamația este un mecanism natural de apărare împotriva agenților patogeni și este asociată cu multe boli patologice, cum ar fi infecțiile microbiene și virale, expunerea la alergeni, radiații și substanțe chimice toxice, boli autoimune și cronice, obezitate, consum de alcool, fumat și un risc ridicat de diete calorice. Multe boli cronice asociate cu producția crescută de ROS duc la stres oxidativ și la diverse oxidări ale proteinelor [173]. În plus, oxidarea proteinelor este transformată în eliberarea moleculelor de semnal inflamator, iar peroxiredoxina 2 (PRDX2) a fost recunoscută ca un semnal inflamator important [347].

Legătura dintre stresul oxidativ și inflamație a fost documentată de mulți autori. Dovezile sugerează că stresul oxidativ joacă un rol patogen în bolile asociate cu inflamația cronică. Deteriorarea cauzată de stresul oxidativ, cum ar fi proteinele oxidate, produsele de glicare și peroxidarea lipidelor, duc la degenerescența neuronală în bolile cerebrale [326]. ROS generat în țesuturile cerebrale poate modula conexiunile sinaptice și nonsinaptice între neuroni, ceea ce duce la neuroinflamare și moarte celulară, apoi la procese neurodegenerative și pierderea memoriei [326, 357].

Stimulii inflamatori declanșează eliberarea de PRDX2, o enzimă intracelulară redox omniprezentă. Odată eliberată, ea acționează ca un mediator redox al inflamației și activează macrofagele pentru a produce și elibera TNF- α . Legarea oxidativă a GSH (tripeptid glutation) la proteina PRDX2 are loc înainte sau în timpul eliberării PRDX2, care este implicată în reglarea imunității. Salzano și colab. [227, 222, 347] au identificat PRDX2 printre proteinele glutationilate sintetizate in vitro de macrofage stimulate de LPS. În plus, PRDX2 face parte, de asemenea, din cascada inflamatorie și poate induce eliberarea TNF- α de către macrofage. În răspunsul inflamator clasic, citokinele sunt sintetizate, dar PRDX2 nu afectează sinteza proteinelor mediată de mARN sau lipozaharide (LPS), deși există în mod constant în macrofage, dar la un nivel mai scăzut decât atunci când este stimulat de LPS, și mai apoi este eliberat în formă oxidată. Acest studiu a concluzionat că macrofagul PRDX2 și tioredoxina (TRX) pot modifica starea redox a receptorilor de suprafață celulară și pot promova inducția inflamatorie, oferind o țintă terapeutică potențial nouă pentru bolile inflamatorii cronice [52, 57, 347, 357].

Stresul oxidativ excesiv cauzează leziuni severe celulelor creierului în DZ [391]. Studiile au relevat că peroxidarea lipidică mai mare, nivelurile de nitriți, malondialdehida și starea oxidativă totală au fost mai scăzute în enzimele marker antioxidante din creierul șobolanilor diabetici [131]. Mai mult, studiile au arătat că stresul oxidativ indus de DZ crește nivelurile de citokine inflamatorii precum TNF- α și interleukina-6 (IL-6) [327] și activează, de asemenea, molecule inflamatorii VCAM-1 și NF- κ B [327], ceea ce duce la degenerescența neuronală și la encefalopatia diabetică.

Inflamația cronică este implicată în patogeneza mai multor stări patologice, cum ar fi rezistența la insulină, DZ de tip II și BCV.

Interacțiunea polifenolilor cu oxidul de azot sintază (NOS) poate modula producția de NO. Xantinaoxidaza (CO) este considerată o sursă cheie de radicali liberi și s-a demonstrat că anumite flavonoide, precum quercetina, silibina și luteolina, inhibă această activitate. Flavonoidele pot reduce, de asemenea, activitatea peroxidazei și pot inhiba eliberarea radicalilor liberi de către neutrofile și activarea acestor celule de către α 1-antitripsina [168].

S-a demonstrat că diferiți polifenoli modulează activitatea enzimelor care metabolizează acidul arahidonic, cum ar fi cicloxygenaza (COX), lipoxigenaza (LOX) și NOS [251]. Inhibarea acestor enzime reduce producția de AA, prostaglandine, leucotriene și NO, care sunt unii dintre mediatorii inflamatorii cheie.

Deteriorarea țesutului oxidativ poate fi agravată de metaboliți, în special de cei produși de calea CO. Activitatea xantindehidrogenazei (XDH) poate fi convertită în activitate CO în timpul ischemiei, ducând la formarea ROS. Daunele oxidative cauzate de polifenoli încetează atunci când activitatea CO scade [44, 45, 306].

Endotoxinele bacteriene și citokinele inflamatorii stimulează macrofagele, fapt ce favorizează creșterea expresiei iNOS, producția de NO și deteriorarea oxidativă ulterioară. Polifenolii pot inhiba expresia genei iNOS indusă de LPS și activitatea conexă în macrofage [392], ceea ce duce la o scădere a leziunilor oxidative.

COX și LOX sunt activități enzimatiche responsabile de producerea de metaboliți care pot crește deteriorarea țesutului oxidativ. Unii polifenoli își pot inhiba activitatea [372].

În inflamația acută și cronică la modelele animale, s-a constatat activitatea antiinflamatoare a polifenolilor (quercetină, rutină, morină, hesperetină). Rutina este eficientă numai în procesele inflamatorii cronice, în special în artrită, iar flavanonele – în inflamația neurogenă cauzată de xilen [152]. Quercetina reduce inflamația cauzată de caragenan.

Polifenolii pot afecta sistemele de semnalizare enzimatică și inflamatorie, cum ar fi tirozina și serin-teonin kinaza. Se știe că aceste enzime sunt implicate în procesele de activare a celulelor, cum ar fi proliferarea celulelor T, activarea limfocitelor B [227] sau producerea de citokine de către monocitele stimulate. Se cunoaște că genisteina este un inhibitor specific al tirozin kinazei [140]. Acest compus este implicat în unele efecte antiinflamatorii, deoarece proliferarea celulelor T este însoțită de fosforilarea tirozinei a anumitor proteine. Polifenolii afectează și procesele secretoare ale celulelor inflamatorii. Acești polifenoli inhibă, de asemenea, eliberarea acidului arahidonic din membranele celulare [151].

Polifenolii pot avea efecte antiinflamatorii prin activitatea de eliminare radicală, reglând activitatea celulară în celulele inflamatorii și modulând activitatea enzimelor implicate în metabolismul acidului arahidonic și al argininei, precum și modulând sinteza altor molecule pro-inflamatorii.

Mecanismele moleculare ale activității antiinflamatorii a polifenolilor includ inhibarea enzimelor pro-inflamatorii (COX-2, LOX și iNOS), inhibarea NK-κB și activarea proteinei-1 (AP-1), activarea enzimelor antioxidante detoxifiante și activarea proteinkinazei activate cu mitogen, a protein kinazei-C și a factorului nuclear legat de eritroid 2 [138].

Dovezi concludente provin din experimente cu fitochimicale naturale care au arătat capacitatea de a modula alți mediatori inflamatori, cum ar fi metaboliții acidului arahidonic, diferite peptide, aminoacizi excitatori și citokine. Activitatea mediatorilor secundari (cGMP, AMPc, protein kinaze și calciu) și a unor proteine și a componentelor acestora (iNOS, COX-2), precum citokinelr, neuropeptidele și proteazele, poate fi, de asemenea, centrală în procesul inflamator [252].

Proprietățile antioxidante ale polifenolilor pot fi utile în inflamație și carcinogeneză [207, 340, 360]. S-au observat efecte benefice ale unei diete bogate în polifenoli, precum fructele, legumele, cacao, ceaiul și vinul, care pot avea efecte pozitive la om [201, 288]. Mai mult, s-a demonstrat că consumul a mai mult de trei căni de ceai pe zi reduce riscul de BCV cu 11% [213], în timp ce consumul adecvat de vin roșu este asociat cu o reducere cu 32% a riscului de boli cardiovasculare [184].

Deși rolul activ al flavonoidelor în legătură cu BCV necesită discuții, o revizuire sistematică a flavonoidelor din soia și cacao a arătat efectele lor benefice asupra sănătății, prevenind riscurile de BCV [227, 321].

Stresul oxidativ activează mulți dintre mediatorii inflamatori implicați în mai multe boli cronice. Dovezile clinice sugerează că stresul oxidativ și inflamația asociate cu producția excesivă de ROS sunt probabil o componentă importantă în dezvoltarea bolilor, inclusiv a bolilor cronice asociate cu inflamația.

Numeroase studii pe modele de animale și celule indică faptul că aportul alimentar de polifenoli poate fi util ca tratament adjuvant pentru prevenirea și tratamentul unor astfel de boli. Cu toate acestea, doar câteva studii clinice, au fost efectuate pentru a stabili relevanța acestor studii experimentale pentru extrapolarea la oameni.

1.7. Tulburările metabolice sinergice – risc cumulativ major pentru sănătatea populației

Sindromul metabolic (SM) este un complex de tulburări metabolice, hormonale și clinice care se consideră factori de risc puternici pentru dezvoltarea BCV, care se bazează pe rezistența la insulină (IR) și hiperinsulinemia compensatorie. Cu alte cuvinte, SM poate fi interpretat ca sindromul „abundenței”. Experții OMS au evaluat situația cu prevalența SM în felul următor: „Ne confruntăm cu o nouă pandemie a secolului 21, care acoperă țările industrializate. Prevalența SM este de 2 ori mai mare decât prevalența DZ, iar în următorii 25 de ani se așteaptă o creștere de 50%” [42, 57, 59, 63, 83, 103, 165, 216, 235, 334, 382, 401].

Pentru o lungă perioadă de timp, s-a crezut că SM se dezvoltă la vârsta adultă și la

bătrânețe și, cel mai adesea, la pacienții de sex masculin, iar tinerii practic nu sunt afectați de SM. De asemenea, s-a presupus că, în condiții normale, corpul unui tânăr sănătos nu tinde să acumuleze grăsime și este capabil să-și regleze propriul metabolism la nivel neurohumoral, iar SM este mai degrabă o excepție pentru tineri și copii [284].

Cu toate acestea, mai târziu s-a demonstrat că modul de viață al societății moderne este de așa natură încât SM foarte rapid „întinerește” [15, 22, 46, 194,] și, de asemenea, „captează” sexul mai slab [312]. Deci, SM se dezvoltă mai des la bărbați, iar la femei, prevalența sa crește în timpul menopauzei. Variabilitatea ridicată a prevalenței SM în conformitate cu diverse studii este asociată, în primul rând, cu o definiție insuficient de clară și consecventă a criteriilor de diagnostic. Conform unei analize masive a bazei de date efectuată în Statele Unite în 2001 în conformitate cu recomandările Programului de educație pentru colesterol din SUA, prevalența sindromului metabolic în rândul populației adulte a fost de 23,7% (24% în rândul bărbaților și 23,4% în rândul femeilor) [253, 297]. Conform unor date, în Rusia, anul 2004, incidența SM la bărbații de 40-55 ani era de 44,4%, pe când la femeile din aceeași grupă de vârstă - 20,8% [83, 86, 334].

Markerii sindromului metabolic. Conform unui studiu epidemiologic multicentric [197, 239, 297] efectuat în 22 de țări europene, în rândul pacienților cu boală coronariană, prevalența stărilor patologice ale SM a fost: obezitatea - 33%, obezitatea centrală - 53%, HTA - 56% , un nivel ridicat de colesterol general - 51%, DZ - 25%. Astfel, SM este un complex de trei și mai mulți factori de risc pentru BCV (OA, DLP, HTA, DZ/IR). Semnificația acestor markeri ai SM pentru mai mult de 40 de ani rămâne de neclintit, dar în același timp spectrul de condiții asociate cu acesta se extinde.

Unul dintre criteriile principale este supraponderalitatea, care, din cauza obezității răspândite în rândul populației, conform OMS, este considerată în prezent ca o epidemie neinfecțioasă care duce la un risc ridicat de a dezvolta BCV. Potrivit OMS, ~ 30% din locuitorii lumii sunt supraponderali, dintre care 16,8% sunt femei și 14,9% sunt bărbați [197, 366]. Numărul persoanelor obeze crește progresiv la fiecare 10 ani cu 10% [297, 334, 354, 366]. La persoanele obeze, probabilitatea de a dezvolta HTA este cu 50% mai mare decât la persoanele cu greutate corporală normală [354, 343]. Conform studiului Framingham, pentru fiecare 4,5 kg de greutate suplimentară, tensiunea arterială sistolică crește cu 4,4 mmHg. la bărbați și cu 4,2 mmHg. la femei [100, 354]. O serie de studii au relevat o relație proporțională directă între creșterea în greutate și mortalitatea generală. Gradul 1 de obezitate crește riscul de a dezvolta DZ de tip II de 3 ori, gradul 2 – de 2-5 ori și gradul 3 – de 10 ori [83, 343]. Un pericol deosebit îl reprezintă tipul central de obezitate cu o depunere predominantă de grăsime în regiunea

abdominală.

Până în prezent, nu există un consens cu privire la cauza principală a tulburărilor metabolice în patogeneza SM. Obezitatea abdominală poate fi cauza principală a apariției componentelor SM și unirii acestora într-un singur complex [229, 247, 268, 382]. S-a dovedit că grăsimea abdominală este ușor lipolizată, de exemplu, sub acțiunea stresului. În același timp, o cantitate semnificativă de acizi grași neesterificați (liberi) (NEFA) este eliberată în sânge, iar prin vena portae, excesul de NEFA pătrunde în ficat, unde sunt utilizați acești acizi [35, 39].

O modalitate de folosire a NEFA, care intră masiv în ficat în timpul lipolizei grăsimii abdominale, este conversia lor în glucoză prin procese de gluconeogeneză. Drept urmare, ficatul secretă excesul de glucoză în sânge. Acest lucru provoacă hiperglicemie, care este redusă din fluxul sanguin ca răspuns la eliminarea ficatului a insulinei, ceea ce contribuie la hiperinsulinemie. În paralel cu aceasta, excesul de glucoză din sânge contribuie la dezvoltarea rezistenței la insulină a țesuturilor.

A doua modalitate de utilizare a NEFA care intră în ficat este sinteza trigliceridelor (TG). Există o creștere a sintezei proteinei principale a lipoproteinelor cu densitate mică – apolipoproteina (apo) B. În același timp, asamblarea și secreția lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL) în sânge crește [12, 223, 382]. Ca urmare, hiperlipidemia se dezvoltă cu o concentrație crescută de TG în plasma sanguină din cauza VLDL, care este adesea însoțită de un nivel moderat crescut de colesterol (CS), în principal datorită creșterii concentrației de lipoproteine cu densitate mică (LDL). Acest lucru se datorează faptului că VLDL secretat în fluxul sanguin este expus la acțiunea a două enzime lipolitice cheie: lipoproteina lipază și lipaza hepatică. După expunerea la prima, particulele mari de VLDL devin mai mici și se transformă în particule de lipoproteină cu densitate intermediară (IDL), care, la contactul cu lipaza hepatică, se transformă în particule LDL, reprezentate în principal de subfracția particulelor dense mici. Ele sunt trăsătura caracteristică a spectrului lipidic în SM și au un potențial foarte aterogen. Datorită afinității scăzute pentru receptorii LDL și a circulației prelungite în circulația sistemică, LDL mic și dens este oxidat, formând LDL modificat chimic, care este capturat cu ușurință și necontrolat de macrophage [202]. În formarea plăcilor aterosclerotice, acestea din urmă joacă un rol important, contribuind la formarea unei plăci maligne cu un nucleu lipidic moale extins și un capac subțire de țesut conjunctiv, care se rupe ușor și provoacă tromboză. Aterotromboza este cea care determină dezvoltarea episoadelor clinice acute de boală coronariană (CHD) și a bolilor asociate cu localizarea cerebrală sau periferică a procesului atherosclerotic [16, 311].

Disfuncția endotelială contribuie la dezvoltarea leziunilor vasculare aterosclerotice [311]. Unul dintre factorii care dăunează endoteliului este DLP cu o creștere a conținutului de

lipoproteine cu densitate scăzută din plasma sanguină, care transportă colesterolul către celule cu o scădere a conținutului de lipoproteine cu densitate mare (HDL), care asigură fluxul de colesterol către ficat, unde este catabolizat în acizi biliari. Această DLP este caracteristică SM. Activitatea lipolizei lipoproteinelor și absorbția receptorilor de LDL determină tipul de hiperlipidemie. De regulă, aceasta este hiperlipidemie combinată, adică cu o creștere a nivelului de trigliceride și colesterol, și însoțită de un nivel redus de colesterol HDL. Pot exista mai multe motive pentru nivelul scăzut al colesterolului HDL, inclusiv: a) sinteza scăzută a proteinelor lor principale apo AI și AII; b) tranziția insuficientă la HDL a fragmentelor de suprafață ale VLDL care conțin colesterol neesterificat și fosfolipide, cu deficit de lipoliză lipoproteică a VLDL și hipertrigliceridemie; c) transferul activ de esteri CS de la HDL în VLDL în schimbul TG-lor lor; d) efectul activ al lipazei hepatice asupra particulelor HDL bogate în trigliceride, ca urmare a cărora TG și fosfolipidele sunt clivate în ele, iar resturile mici de particule HDL (subfracție HDL-3) revin în fluxul sanguin. Indiferent de cauză, disfuncția HDL pentru a asigura tranzitul colesterolului în ficat contribuie la dezvoltarea procesului aterosclerotic [40, 177, 286].

Astfel, combinația componentelor SM se datorează relațiilor metabolice și fiziologice dintre acestea, care potențează patogenitatea acestora nu numai în raport cu diabetul zaharat tip II, ci și în raport cu BAC și alte boli cauzate de ateroscleroză [153, 355].

Rezumând, se poate observa că SM este o tulburare metabolică complexă progresivă caracterizată prin modificări ale tensiunii arteriale, metabolismului glucidic, proteic și lipidic și cu un risc ridicat de evenimente CV. Fiind un complex de tulburări metabolice și vasculare corelate patogenetic, SM a devenit una dintre problemele prioritare ale medicinei moderne. Acest lucru se datorează acțiunii reciproc potențiale a componentelor sale, care duce la progresia rapidă și dezvoltarea complicațiilor bolilor vasculare, inclusiv a bolilor cerebrale [3, 12, 52, 58, 95, 98, 111].

1.8. Metabolismul proteic

În dezvoltarea organismului și adaptarea sa la condițiile de viață în continua schimbare la un stil de viață diferit, țesuturile, organele și sistemele funcționale suferă constant modificări profunde, cu o posibilă remodelare și regenerare. Pentru ca ele să aibă succes, metabolismul plastic trebuie să satisfacă nevoia tot mai mare de livrare la timp a materialelor plastice, spre exemplu setul de proteine necesare. Țesutul adipos, inclusiv țesutul adipos alb, bej și maro, este un bun model de astfel de remodelare și biosinteză crescută a proteinelor, deoarece este o structură destul de dinamică [369]. În cursul unei astfel de evoluții, țesutul adipos menține un echilibru homeostatic al metabolismului energetic și plastic. Cu toate acestea, în sindromul

metabolic, țesut adipos este într-o stare patologică caracterizată fie prin obezitate, fie prin lipodistrofie. Cu acumularea excesivă de masă grasă sau pierderea acesteia, se realizează reacțiile diferitelor celule: celule neurosecretoare ale hipotalamusului, adipocitele în sine, celule imunocompetente, endoteliocitele și fibroblaștii [256]. Coordonarea fină a răspunsului acestor celule este asigurată de interacțiunile neuronale și umorale care urmăresc să asigure un echilibru între creșterea activă, dezvoltarea și moartea celulară (apoptoză), lipogeneză și lipoliză, precum și procesele proinflamatorii și antiinflamatorii. Deci dinamica transformărilor moleculare și celulare determină un grad destul de ridicat de plasticitate a țesutului adipos.

Realizarea cu succes a metabolismului energetic și plastic se bazează pe exprimarea genelor necesare, biosinteza multor proteine specifice, care îndeplinesc rolul de construcție și reglare funcțională, consumul de proteine cu alimente și metabolismul lor în organism [369]. Rolul reglator al proteinelor specifice în asigurarea plasticității tisulare a fost inițial identificat prin studierea așa-numitelor proteine morfogenetice osoase (BMP). Proteinele morfogenetice osoase sunt implicate în mecanismele de coordonare moleculară fină a diferențierii adipocitelor și, conform noilor date, își îndeplinesc funcții pleiotrope.

La general vorbind, declanșatorul sau inductorul transformărilor plastice ale țesuturilor, inclusiv al celui adipos, este un stil de viață individual și acțiunea factorilor de mediu. Și anume, pentru a se adapta în mod adecvat la mediul schimbat, caracterizat prin disponibilitatea hranei, temperatură, biodiversitatea microbiotei, a celulelor și țesuturilor, cererea de remodelare structurală și funcțională semnificativă crește dramatic. Alimentarea cu energie a acestei cereri determină activarea țesutului adipos alb și mobilizarea rapidă a lui pentru a asigura satisfacerea pierderilor energetice periferice. După cum se știe, țesutul adipos brun, dimpotrivă, provoacă disiparea energiei în mecanismul termogenezei fără frison [405]. Pentru a-și realiza capacitatea termogenică, țesutul adipos maro se transformă plastic, crescând numărul de mitocondrii și biosinteza proteinei 1 (UCP1), care decuplează fosforilarea oxidativă însoțită de eliberarea de căldură în locul sintezei moleculelor de ATP [256].

Foarte interesant este, că cercetările de bază au identificat un al treilea tip de țesut adipos, numit țesut adipos bej [451, 256, 405]. Activarea funcției și remodelarea plastică a adipocitelor bej declanșează, de asemenea, stimulenți fizici din mediu și stilul de viață: scăderea temperaturii ambiante și creșterea activității fizice a corpului uman [451, 256, 405, 363]. Țesutul adipos bej, ale cărui celule formează, de asemenea, un număr mare de mitocondrii și asigură disiparea energiei în timpul termogenezei este acum țintă terapeutică pentru tratamentul obezității [369].

Au fost necesare decenii de cercetări meticuloase pentru a identifica și studia numeroșii factori proteici care sunt implicați în reglarea plasticității țesutului adipos și ale altor țesuturi din

corp, în funcție de stilul de viață ale unei persoane. Dintre acești factori, proteinele morfogenetice osoase ocupă un loc important. Mecanismul rolului de reglare și echilibrare al acestor proteine, care depinde de metabolismul proteic, este foarte important. Cele mai multe studii ale proteinelor morfogenetice osoase confirm, că efectele lor se concentrează asupra unor astfel de procese de dezvoltare individuală a organismului, cum ar fi determinarea axei corpului, specificarea stratului germinativ, dezvoltarea organelor (organogeneza), morfogeneza țesuturilor, specializarea structurală și funcțională a acestor celule [341]. Astfel, a fost demonstrat rolul pleiotrop al proteinelor morfogenetice osoase, precum și importanța acestora pentru mecanismele de transducție a semnalului în lanțurile metabolice reglatoare ale celulelor țesutului adipos. Descoperirea acestor funcții ale proteinelor morfogenetice osoase a dus la identificarea acțiunilor acestora asociate, și anume, cu țesuturile adipoase ca ținte terapeutice în sindromul metabolic, datorită influenței lor asupra efectului diferențierii celulare, a apoptozei lor, metabolismului proteinelor și al lipidelor [369]. Plasticitatea țesuturilor, inclusiv al țesutului adipos, este asigurată și de funcționarea celulelor imunocompetente, în special a macrofagelor, printre care se regăsesc două grupuri de celule țintă pentru semnalele care provin de la proteinele morfogenetice osoase.

Se acordă o atenție deosebită mecanismelor de declanșare pentru exprimarea proteinelor din familia celor morfogenetice osoase în cele adipoase și semnificația lor metabolică. Remodelarea plastică, de exemplu, a țesutului adipos este caracterizată prin acumularea (proliferarea și diferențierea) de noi adipocite și, pe de altă parte, moartea programată (apoptoza) adipocitelor, care este importantă pentru îndepărtarea celor vechi sau anormale. O astfel de acțiune a proteinelor morfogenetice osoase este extrem de importantă pentru procesele de renovare a adipocitelor, care apare nu numai în timpul dezvoltării fetale și copilăriei, ci persistă și pe tot parcursul vieții adulte. Faptul că, aproximativ 10% din celulele adipoase sunt reînnoite anual a fost confirmat de prezența unui număr constant de adipocite într-un organism matur, atât la persoanele hipoobeze, cât și la cele supraponderale folosind analiza integrării ^{14}C în ADN-ul genomic și calculul ratei de reînnoire [456]. Proliferarea și diferențierea de noi adipocite este reglementată de o rețea complex, care include o serie de evenimente transcripționale, în care proteinele de legare (CCAT/amplificatori) și proteinele PPAR γ acționează intens, de asemenea, ca regulatori cheie [369].

Ca răspuns la diverșii factori de stres de mediu și de stil de viață, celulele multor țesuturi intră într-o stare de suprimare persistentă a proliferării, cunoscută sub numele de senescență celulară. Celulele în mod fundamental senescente se caracterizează și prin alte transformări morfologice și metabolice și, mai important, prin reorganizarea cromatinei. Spre deosebire de

celulele apoptotice, celulele senescente sunt viabile și active metabolic și pot participa la răspunsuri proinflamatorii. Aceste răspunsuri sunt însoțite de secreția de factori solubili de semnalizare, cunoscută sub numele de fenotip secretor asociat îmbătrânirii. Este important de înțeles că astfel de celule senescente se acumulează treptat în țesuturile adipoase odată cu vârsta [304].

Acumularea de celule senescente se găsește atât în țesutul adipos al animalelor de laborator, cât și la persoane cu diabet și obezitate. Relația dintre acumularea de celule senescente și formarea excesivă a țesutului adipos alb în obezitate a fost demonstrată prin inducerea instabilității genomului prin îndepărtarea polimerazei η , care este însoțită de creșterea numărului de celule senescente de țesut adipos și agravarea disfuncției adipocitelor. În prezența unei diete bogate în grăsimi. Prevenirea acumulării de aceste celule a fost realizată prin inhibarea principalului reglator al îmbătrânirii p53, care a contribuit la atenuarea tulburărilor metabolismului lipidic și proteic [181]. Este posibil, ca perturbarea integrității genomului adipocitar să joace un rol cauzal de bază în provocarea îmbătrânirii adipocitelor, conducând la dezvoltarea obezității și la creșterea rezistenței la insulină. S-a dovedit că stresul oxidativ pe fundalul unei concentrații crescute de glucoză în micromediu, un nivel crescut de factor de creștere asemănător insulinei 1 și ceramide, contribuie la senescența celulară și obezitate [355].

Un alt motiv rezidă în prezența deficienței de remodelare din cauza absenței macrofagelor. Acest lucru a fost observat nu numai în țesutul adipos, ci și în alte țesuturi, inclusiv în glande mamare, rinichi și pancreas [226]. S-a dovedit, că rolul macrofagelor în mecanismele de dezvoltare, regenerare și remodelare a țesuturilor este asigurat de abilitățile lor funcționale versatile. Efectuându-se acțiunea fagocitară, macrofagele funcționează ca celule captatoare, eliminând resturile de celule apoptotice, microorganisme invazive și neutrofile prezente în timpul dezvoltării țesuturilor sau după lezarea lor [226]. Biosinteza factorilor de creștere și a altor mediatori care oferă suport trofic țesuturilor este unul dintre cei mai importanți prin care macrofagele reglează micromediul din țesuturi. Anume numeroși factori de creștere a proteinelor produși de macrofage, incluzând, de exemplu, factorul de creștere a trombocitelor și de creștere similar insulinei 1 și factorul de creștere a endoteliului vascular α , asigură remodelarea plastică în funcție de metabolismul proteinelor și de eficacitatea interacțiunilor intercelulare. Aceste citokine promovează proliferarea celulară și dezvoltarea endoteliocitelor vasculare, care împreună facilitează adaptarea țesuturilor la hipoxia locală ce se dezvoltă după leziuni. Nu există nicio îndoială, că macrofagele sunt foarte sensibile la schimbările din diferitele micromedii tisulare [304]. Având în vedere, că țesuturile adipoase se schimbă constant în mod dinamic pentru cea mai bună adaptare metabolică, macrofagele țesutului adipos trebuie să fie, de

asemenea, extrem de plastice. Proporția relativă a lor din țesut adipos, de exemplu, la animalele slabe de laborator (șoareci) este de aproximativ 10 până la 15% din toate celulele adipoase viscerale, în timp ce la animalele obeze proporția lor ajunge la 50% [424].

Pentru remodelarea plastică adaptat a țesutului adipos alb și transformarea acestuia în țesut adipos brun, eozinofilele au un rol deosebit. Acest lucru a fost demonstrat prin identificarea unei noi proteine de semnalizare, hormonul similar meteorinei (METRNL) [374]. Proteina METRNL este eliberată de celulele musculare scheletice sau ale țesutului adipos și activează eozinofilele și anume sub acțiunea unui stimulent hipotermic. Eozinofilele, la rândul lor, secretă citokine neinflamatorii IL-4 și IL-13 în țesutul adipos alb depus. Ele facilitează mecanismele de recrutare a macrofagelor M2 [370]. S-a mai descoperit, că celulele limfoide generate tip 2 activează și recrutează eozinofile prin secretarea IL-5 și IL-13, ceea ce duce la activarea alternativă a macrofagelor M2 [Tamai 2017].

Studiul originii și dezvoltării adipocitelor a permis stabilirea faptului, că acestea au o origine mezodermică sau neuroectodermală. Studiile de studiere a liniei celulare au demonstrat că adipocitele și miocitele brune sunt derivate din precursorii Myf5+ și PAX7+ originari din mezodermul paraxial [456]. Anterior se credea că adipocitele albe, precum și adipocitele bej, au provenit predominant din descendența Myf5, deoarece expresia genei miogenice a fost absentă în adipocitele albe și în progenitorii lor [456]. Cu toate acestea, viziunea a fost pusă sub semnul întrebării de creșterea paradoxală a depunerilor specifice de țesut adipos alb după epuizarea condiționată a PTEN (omolog de fosfatază și tensină) indusă de Myf5-Cre. Se cunoaște că PTEN asigură regenerarea țesuturilor pe un termen lung. O subpopulație de adipocite a fost obținută din descendența Myf5+ în unele depozite de țesut adipos alb. Cu toate acestea, adipocitele Myf5+ rezultate sunt caracterizate printr-un nivel mai scăzut de expresie a genelor termogenice decât adipocitele Myf5 din același depozit [456].

Hipoxia tisulară, lipotoxicitatea, inflamația și tulburările metabolice sunt adesea cauzate de hipertrofia adipocitelor indusă și menținută de metabolismul lipidic pozitiv și supraîncărcarea lipidelor celulare. Apoptoza adipocitelor se explică adesea anume prin acțiunea citokinelor proinflamatorii. Cea mai importantă dintre aceste citokine este factorul de necroză tumorală α (TNF α). TNF α este secretat atât de celulele imunocompetente, cât și de adipocitele hipertrofice [181]. Expresia crescută a TNF α în țesutul adipos a fost demonstrată în diferitele modele experimentale de obezitate, la persoane obeze ca și la pacienții cu atrofiie musculo-scheletică în cașexia cancerului [424]. Rolul TNF α în mecanismele de inducere a apoptozei poate fi dovedit prin faptul că nivelul de exprimare și sinteza a TNF α este asociat cu obezitatea/lipodistrofia. S-au obținut dovezi experimentale *ex vivo* că TNF α induce sau îmbunătățește apoptoza în

adipocitele brune și albe cultivate. În experiment, îndepărtarea receptorului TNF α a fost însoțită de o scădere a gradului de apoptoză a adipocitelor brune la animalele de laborator (șoareci) cu obezitate genetică (ob/ob) [424].

1.9. Concluzii la capitolul 1

1. Hipertensiunea arterială reprezintă un risc metabolic sever și determinant în apariția complicațiilor cardiovasculare – accidente vasculare cerebrale și cardiace și este responsabilă de mortalitate în structura ei generală.

2. Diabetul zaharat tip II este una dintre crele mai frecvente boli cronice cu o tendință continuă de creștere în sociere cu obezitatea și hipertensiunea arterială, care duc la invalidizarea populației și creșterea masivă a morbidității și mortalității.

3. Dislipidemiile – hipertrigliceridemia + hipo- HDL-colesterol, dar o mare parte din acești pacienți au și hiper-ldl-colesterol, fapt ce crește și mai mult aterogenitatea.

4. Obezitatea este un factor de risc central, care determină prin mecanisme imunoinflamatorii apariția hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat tip II. Ea duce la inflamații sistemice, declanșatoare de tulburări metabolice cu apariția rezistenței la insulină și hiperglicemie, afectarea endotelială, lipotoxicitate etc.

5. Microbiota intestinală joacă un rol cheie în patogeneza obezității și a sindromului metabolic, ea fiind implicată în reglare metabolismului gazdei prin acțiuni simbiotice.

6. Stresul și starea psihoemoțională joacă un rol esențial în mecanismele apariției tulburărilor metabolice și a factorilor de risc major prin reglarea centrală a tuturor proceselor metabolice.

7. Inflamația sistemică cronică este un factor cheie în declanșarea proceselor patometabolice.

8. Stresul oxidativ influențează direct apariția tulburărilor metabolice prin activarea proceselor proinflamatorii.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Studiul a fost aprobat de către Comisia de Etică a Cercetării științifice a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie cu emiterea Avizului nr. 14 din 22.02.2021 (Anexa 15).

2.1. Prezentarea generală a studiului

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, ultrasonografia (USG) organelor abdominale. Au fost folosite date de la Biroul de Statistică și Centrul de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății. A fost elaborat designul studiului, care a fost desfășurat în trei etape.

Studiul fundamental s-a axat pe elaborarea produselor cu efect de protecție metabolică, antihipertensiv, hipoglicemic și lipofilizant. 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.

Inițial s-a stabilit numărul necesar (volumul eșantionului) de participanți pentru includerea în studiu conform următoarei formule:

$$n = \frac{1}{(1 - f)} \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 P(1 - P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

Unde: $P = (P_0 + P_1) / 2 = 0,45$

$Z\alpha$ – valoarea tabelară (pragul de semnificație /probabilitatea erorii de tip I) = 1,96

$Z\beta$ – valoarea tabelară (probabilitatea erorii de tip II) = 1,28 (pentru puterea de 90%)

P_0 – proporția pacienților care sunt supuși unui factor de risc cunoscut (valoare din surse bibliografice) = 35% (0,35)

P_1 – proporția pacienților la care se așteaptă depistarea unui factor de risc cunoscut (se stabilește de către cercetător) = 70,0% (0,70)

f – proporția subiecților din studiu care pot abandona studiul din motive diferite (factorul de ajustare a volumului eșantionului pentru non-răspuns) = 10% (0.1)

Dacă introducem datele existente în formula respectivă, obținem că mărimea lotului este: total subiecți – 1384, L1 – 356, L2 – 526, L3 – 502.

Studiul MSV – 687, L1 – 201, L2 – 252, L3 – 234.

Dacă reieșind din regula, că raportul dintre loturi trebuie să fie 1:1, atunci mărimea lotului martor total este de 250 de respondenți. Grupele martor au fost identice cu cele de cercetare.

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, dislipidemiile și 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 ml/min/1,73 m²; 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 de la ÎMSP Spitalul raional Orhei, Centrul Medical „Prosanfam”, Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății și elaborate anchetele a 356 persoane, subiecții 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%) (Tabelul 2.1.. 2.2., 2.3., 2.4., 2.5. și 2.6.).

Tabelul 2.1. Structura subiecților incluși în cercetare în funcție de gen

| Sex | Grupul de cercetare | |
|---------|---------------------|------|
| | c.a. | % |
| Bărbați | 156 | 43,8 |
| Femei | 200 | 56,2 |
| Total | 356 | 100 |

Tabelul 2.2. Structura subiecților incluși în cercetare în funcție de gen și grupa de vârstă

| Sex | Vârsta | | | | | | | |
|---------|--------|-----|-------|------|-------|------|-------|------|
| | 30-40 | | 41-50 | | 51-60 | | 61-70 | |
| | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % |
| Bărbați | 14 | 8,9 | 30 | 19,3 | 54 | 34,6 | 58 | 37,2 |
| Femei | 28 | 14 | 32 | 16 | 64 | 32 | 76 | 38 |
| Total | 42 | 100 | 62 | 12 | 118 | 100 | 134 | 100 |

Tabelul 2.3. Caracteristica loturilor de cercetare a subiecților cu risc metabolic – DZ tip II în funcție de gen

| Sex | Grupul de cercetare | |
|---------|---------------------|------|
| | c.a. | % |
| Bărbați | 252 | 47,9 |
| Femei | 274 | 52,1 |
| Total | 526 | 100 |

Tabelul 2.4. Caracteristica loturilor de cercetare a subiecților cu risc metabolic – DZ tip II în funcție de gen și grupa de vârstă

| Sex | Vârsta (vârsta de diabet >5 ani) | | | | | | | | Total | |
|---------|----------------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|-----|
| | 30-40 | | 41-50 | | 51-60 | | 61-70 | | c.a. | % |
| | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % | | |
| Bărbați | 28 | 11,5 | 49 | 20,0 | 80 | 32,8 | 87 | 35,7 | 244 | 100 |
| Femei | 35 | 12,4 | 59 | 20,9 | 87 | 30,8 | 101 | 35,8 | 282 | 100 |
| Total | 63 | 11,9 | 108 | 20,5 | 167 | 31,8 | 188 | 35,8 | 526 | 100 |

Tabelul 2.5. Caracteristica loturilor de cercetare a subiecților cu risc metabolic – obezitate în funcție de gen

| Sex | Grupele de cercetare | |
|---------|----------------------|-----|
| | c.a. | % |
| Bărbați | 241 | 48 |
| Femei | 261 | 52 |
| Total | 502 | 100 |

Tabelul 2.6. Caracteristica loturilor de cercetare a subiecților cu risc metabolic – obezitate în funcție de gen și grupa de vârstă

| Sex | Vârsta (vârsta de diabet >5 ani) | | | | | | | | Total | |
|---------|----------------------------------|---|-------|---|-------|---|-------|---|-------|-----|
| | 30-40 | | 41-50 | | 51-60 | | 61-70 | | c.a. | % |
| | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % | | |
| Bărbați | 90 | | 21 | | 81 | | 112 | | 241 | 48 |
| Femei | 22 | | 30 | | 86 | | 130 | | 261 | 52 |
| Total | 42 | | 51 | | 167 | | 242 | | 502 | 100 |

Am efectuat 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 criteriilor IDF, AHA/NHLBI (2009).

Criteriile de diagnostic ale SM: 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.

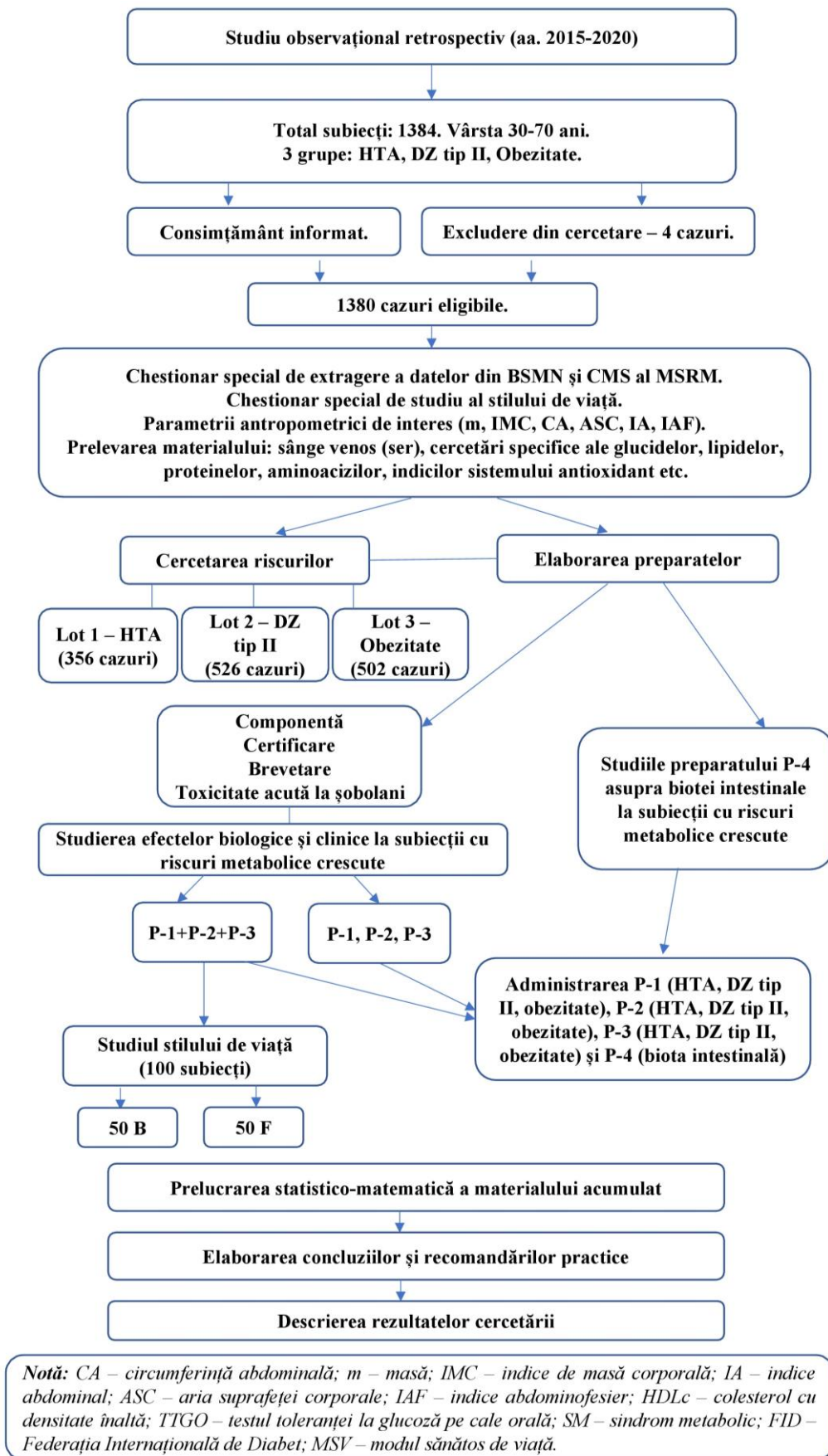


Fig. 2.1. Designul studiului

Metodologia de cercetare.

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

La *etapa 2*, aplicând criteriile de includere/excludere, au fost selectați 1380, care au constituit lotul general de cercetare, respectând următoarele criterii: vârsta de 30-65 de ani; cu obezitate abdominală; cetățeni ai Republicii Moldova; abilitatea de a comunica bine cu cercetătorul; să înțeleagă și să respecte cerințele de studiu; înțelegerea și semnarea acordului informat și a asentimentului în scris, cu evidență clară la MF și date suficiente despre investigații anterioare în cartela medicală pentru a completa toate pozițiile prevăzute în chestionarele de introducere a datelor planificate pentru cercetarea subiecților lotului de studiu.

Au fost excluși din cercetare subiecții cu următoarele caracteristici: obezitatea secundară: de cauză endocrină, genetică, neurologică, având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene 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, HDLcolesterol), ai spectrului glucidic (glicemia bazală, TTGO (testul toleranței la glucoză pe cale orală) – selectiv) și analiza nivelului de acid uric, metabolism proteic etc..

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, în ceea ce privește 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. 14 din 22.02.2021, vezi Anexa 15). 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, comparativă, 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.

Fișă de includere în studiu. Pentru fiecare subiect s-a întocmit o fișă de includere în studiu, cu date pașaportale, despre vârsta la momentul includerii în cercetare, sexul, mediul de proveniență, anamneza (obezitate, SM, HTA, DZ tip II, despre prezența factorilor de risc cardiovascular. Următorul subiect reflectat în fișa individuală a fost constituit din ancheta alimentară (tipuri de alimente, obiceiuri alimentare: orele, numărul și frecvența meselor, mâncatul în timpul emisiunilor la televizor etc.) și ancheta activității fizice (activitatea fizică acasă, în unitatea de serviciu, dar și în timpul liber, timpul petrecut în fața televizorului, computerului, jocurilor video, pe tabletă etc.). S-a efectuat de asemenea, examenul medical standard cu aprecierea parametrilor antropometrici de interes (m, t, IMC, CA, IA, IAF, ASC), prelevarea materialului de investigație – sânge venos (ser), cu evaluarea indicilor spectrului lipidic de interes (colesterol total, trigliceride, HDLc), glucidic de interes (glicemia bazală, TTGO – selectiv), evaluarea acidului uric. S-au aplicat metode instrumentale – electrocardiografia de suprafață, evaluarea ecocardiografică transtoracică, evaluarea ecocardiografică a grosimii țesutului adipos epicardic, evaluarea ecografică a complexului intima – media.

Metodele clinice.

Statut antropometric. Au fost evaluate greutatea, înălțimea, circumferința abdominală, circumferința fesieră, indicele abdominal, indicele abdomeno – fesier, aria suprafeței corporale.

Greutatea și înălțimea. Au fost măsurate cu o precizie de 0,1 kg și respectiv 0,5 cm.

IMC – ul. S-a calculat prin raportarea greutății (kg) la pătratul înălțimii (m²) (clasificat în conformitate cu recomandările International Obesity Task Force, 2000, World Health Organization, 2007), respectiv dacă < 18,5 = subpondere; 18,5 – 24,9 = normopondere; 25 – 29,9

= suprapondere; 30 – 34,9 = obezitate gradul I; 35 – 39,9 = obezitate gradul II; > 40 = obezitate gradul III; clasificat și în funcție de percentila specifică vârstei și sexului (< 5 = subpondere; 5 – 85 = normopondere; 85 – 95 = suprapondere; > 95 = obezitate), fiind convertit și la unitățile standard de scor Z pentru IMC raportat la vârstă (subponderal ($-3 \leq \text{scor} - z < -2$), normal ($-2 \geq \text{scor} - z < +1$), excesul de greutate ($+1 \geq \text{scor} - z < +2$), obezi ($\text{scor} z - \geq +3$)).

Circumferința abdominală (CA). Măsurarea s-a efectuat cu ajutorul unei panglici metrice plasată la jumătatea distanței dintre creasta iliacă superioară și rebordul costal, la nivel ombilical, pe linia axilară medie, în cm în timpul expirării (în conformitate cu procedurile National Health and Nutrition Examination Survey, (CDC, 2007)), iar valoare anormală s-a considerat ca $CA > 90$ pentru vârstă, sex. Fiecare măsurătoare a fost repetată de 2 ori. Dacă diferența era până la 1 cm, era calculată media, dacă această diferență depășea 1 cm, măsurătorile erau repetate.

Circumferința fesieră (CF). A fost măsurată în plan orizontal sub plica fesieră cu banda centimetrică. Fiecare măsurătoare a fost repetată de 2 ori. Dacă diferența era până la 1 cm, era calculată media, dacă această diferență depășea 1 cm, măsurătorile erau repetate.

Indicele abdominal (IA). A fost apreciat conform formulei: circumferința abdominală/înălțime, valoarea $\geq 0,5$ indicând prezența obezității de tip central.

Indicele abdomino-fesier (IAF). S-a apreciat conform formulei: circumferința abdominală/circumferința fesieră, valoarea $\geq 0,9$ pentru sexul masculin și $\geq 0,85$ pentru sexul feminin indicând prezența obezității abdominale.

Circumferința hipertrigliceridemică (CHT) – important indice în SM.

Aria suprafeței corporale (ASC). S-a calculat conform formulei: $0.20247 \times \text{înălțime(m)}^{0.725} \times \text{greutate(kg)}^{0.425}$.

Tensiunea arterială. A fost măsurată utilizând metoda auscultatorie prin intermediul unui oscilometru mecanic, fiind evaluată ca mediu după 3 măsurători consecutive arteriale la nivelul membrelor superioare, bilateral, cu o manșetă cu circumferință corespunzătoare grosimii brațului, obținute la intervale de cel puțin 2 minute, după 5 minute de repaus în poziție șezândă (conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensiune arterială, reactualizate în anul 2018). În cazul în care diferența valorilor TA dintre brațe depășea 10 mmHg, s-a luat în considerare valoarea mai mare, determinările ulterioare efectuându-se la acest braț. Valorile obținute s-au comparat cu cele propuse de FID, fiind considerate drept criteriu pozitiv de diagnostic în cazul valorilor TA sistolice ≥ 130 mmHg și/sau TA diastolice ≥ 85 mmHg.

Metodele paraclinice. Metodele biochimice de laborator

Examinările biochimice s-au efectuat în cadrul Laboratorului clinic al IMSP IM și C. Drept material de lucru a servit sângele venos. De la fiecare subiect a fost recoltat un volum probă = 3-5 mililitri din vena cubitală, în eprubete cu gel separator, prin puncție venoasă, dimineața, după un minim de 12-16 de ore de post, într-o poziție de decubit dorsal, care a fost centrifugat timp de 3000-4000 tur/pe minut. Serul nu s-a decantat, deoarece a fost colectat în eprubete cu gel separator și s-a păstrat la frigider la temperatura de +2°C-+8°C până la ora 12:00, a doua zi. Investigațiile au fost efectuate cu ajutorul analizatorului biochimic tip închis Cobas C 311 (automat, Japonia). Rezultatele au fost incluse în chestionarul de bază.

Aprecierea spectrului lipidic. S-a efectuat utilizând metoda fermentativă – spectrofotometrică (colesterol – oxidaza/peroxidaza) cu ajutorul analizatorului biochimic tip închis Cobas C 311 (Japonia). Modificările spectrului lipidic au fost apreciate în conformitate cu recomandările Programului Național American și cu recomandările ESC (2007) și consensul FID. Valori de referință majorate ale colesterolului total s-au considerat $\geq 5,2$ mmol/l, ale TG și HDL, lipoproteinelor de densitate joasă (LDL – colesterol), calculate după formula Friedewald (LDL – colesterol(mmol/l) = colesterol.

2.2. Determinarea indicilor generali și biochimici ai sângelui

Hemoleucograma și numărul de trombocite au fost verificate prin metoda automat – analizator hematologic Abacus Junior (hemoglobina, eritrocitele, leucocitele, trombocitele, eozinofile, limfocite). Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost apreciată prin metoda Westergren și prezintă o rată de sedimentare a hematiilor dintr-o probă de sânge cu anticoagulant, măsurată în timp de o oră. În probele de serum pregătite, la spectrofotometrul microprocesor Star Dust MC-15, cu ajutorul setului test standard Dia Sys (Germania) au fost determinate concentrația următorilor parametri biochimici: ureea, glucoza, proteinele totale, indicele protrombinic, timpul coagulării, ALT, AST, gamaglutamiltranspeptidaza, bilirubina totală, bilirubina indirectă, albumina, creatinina, lipidograma (CT, TG, HDL, LDL).

2.3. Metodele de cercetare în elaborarea produselor cu acțiune metabolicoprotectoare

Determinarea activității antioxidante a produselor elaborate

Determinarea capacității antiradicalice cu utilizarea radicalului DPPH[·]. Pentru realizarea testului respectiv radicalul DPPH[·] (1,1 difenil-2-picril hidrazil), care are culoare violetă, este utilizat în calitate de substrat. Substratul este redus prin adăugare de protoni cu formarea

compusului 1,1 difenil-2-picril hidrazină, care are culoarea galbenă [160, 171].

Concentrația radicalului DPPH în soluția de lucru, precum și durata reacției sunt stabilite în mod individual pentru orice tip de materie vegetală, pentru care se determină activitatea antioxidantă. Timpul de reacție este determinat de natura substanțelor cu acțiune antioxidantă prezente în materialul testat și a solventului utilizat pentru extragerea lor. Deoarece DPPH este solubil în soluții hidro-etanolice, metoda ne oferă posibilitatea obținerii rezultatelor exacte și veridice, prin excluderea influenței solventului utilizat la extragere.

Pentru determinarea activității antioxidante a soluțiilor hidro-etanolice obținute din biomasa plantelor, care au fost incluse în rețetele produselor curativo-profilactice noi s-a preparat soluția etanolică de 0,06 mM de radical DPPH[·]. Amestecul de reacție a constat din 0,3 ml extract antioxidant și 2,7 ml soluție DPPH[·]. Probele s-au agitat, apoi s-au supus incubării la întuneric la temperatura camerei, timp de 60 minute. S-a măsurat absorbanta amestecului de reacție la lungimea de undă de 517 nm. În calitate de probă standard s-a utilizat etanolul în concentrația corespunzătoare în care era solubilizat 0,3 ml extract antioxidant pentru a exclude componenta de culoare a probelor analizate.

Valoarea activității antioxidante a extractelor se exprimă în unități echivalente de TROLOX în baza unei curbe de calibrare.

$$\% \text{ Inhibiție} = (\text{Abs}_{t=0} - \text{Abs}_{t=60 \text{ min}}) / \text{Abs}_{t=0} * 100, \quad (2.1.)$$

unde $\text{Abs}_{t=0 \text{ min}}$ este valoarea absorbantei soluției 0,06 mM DPPH și $\text{Abs}_{t=60 \text{ min}}$ este valoarea absorbantei soluției DPPH după 60 min incubare cu extractele antioxidante.

Determinarea capacității antioxidante totale cu utilizarea radicalului cation ABTS⁺.

Determinarea activității antioxidante totale a extractelor și maceratelor obținute, precum și a produselor curativo-profilactice elaborate a fost efectuată cu utilizarea radicalului cation ABTS⁺ [331]. Metoda ce implică utilizarea ABTS (2,2 azinobis 3-etilbenzotiazolină-6- acidului sulfonic) este cunoscută și utilizată pentru aprecierea activității antioxidante a substanțelor, indiferent de natura lor. În baza metodei date se determină activitatea antioxidantă atât a substanțelor pure, cât și a complexelor antioxidante. Radicalul cation ABTS⁺ este generat prin oxidarea ABTS (2,2 azinobis 3-etilbenzotiazolină-6- acidului sulfonic), iar reducerea lui are loc prin mecanismul de adăugare de electroni.

În calitate de echivalent pentru calculul cantitativ în această metodă s-a utilizat troloxul, compus cu activitatea antioxidantă similară tocoferolului, dar care, fiind lipsit de lanțul fitil, este hidrosolubil. Rezultatele testului pot fi exprimate în % Inhibiție (pentru compararea rezultatelor în interiorul testului) și TEAC (*trolox equivalent antioxidant activity*) pentru compararea cu antioxidanții de altă natură.

Oxidarea ABTS în scopul formării radicalului cation $ABTS^+$ s-a făcut cu persulfat de potasiu. Pentru aceasta s-a preparat soluția stoc a reactivului $ABTS^+$ de 7 mM în apă deionizată, la care s-a adăugat persulfatul de potasiu în concentrația de 2,45 mM în raport de 1:1. Reacția de formare a radicalului cation $ABTS^+$ a decurs la întuneric, la temperatura camerei timp de cel puțin 12 ore. Soluția de lucru s-a preparat din soluția stoc de $ABTS^+$, care se dizolvă în etanol sau apă distilată până la stabilizarea valorii absorbantei la $0,700 \pm 0,020$ unități la lungimea de undă de 734 nm. Amestecul de reacție a constat din 0,3 ml extract antioxidant și 2,7 ml soluție $ABTS^+$. Reacția de reducere decurge la temperatura camerei timp de 6 min, iar procentul de inhibiție s-a calculat conform ecuației:

$$\% \text{ Inhibiție} = (Abs_{t=0} - Abs_{t=6 \text{ min}}) / Abs_{t=0} * 100, \quad (2.2.)$$

unde $Abs_{t=0min}$ este valoarea absorbantei de $0,700 \pm 0,020$ la 734 nm a soluției $ABTS^+$, iar $Abs_{t=6 \text{ min}}$ este valoarea absorbantei după incubare.

Valoarea indicelui TEAC a fost exprimată în mM (sau mg) Trolox la g (sau mg) biomasă sau la unitate de volum (de exemplu la ml de extract), utilizând curba de calibrare pentru Trolox. Intervalul de liniaritate pentru curba de calibrare este de 20 - 1000 μ M Trolox ($r^2 = 0,9976$).

Evaluarea capacității de reducere a reagentului Folin-Ciocalteu

Metoda are la bază transferul de electroni produs în mediul alcalin cu reducerea complexului acid fosfomolibdenic/fosfovolframic în rezultatul căruia are loc formarea culorii, intensitatea căreia se determină spectrofotometric [283, 358].

La extractele antioxidante (0,3 ml) s-a adăugat 1,5 ml reagent Folin-Ciocalteu (0,4N) și 1,2 ml carbonat de sodiu de 7,5%. Amestecurile s-au agitat și s-au supus incubării timp de 5 min la 50°C. În proba martor în loc de extract s-a adăugat solvenul corespunzător (soluția hidro-etică de concentrație respectivă). După răcirea probelor s-a măsurat absorbanta lor la 760 nm. Capacitatea de reducere a radicalului Folin - Ciocalteu s-a exprimat în echivalent acid galic la mg/g substanță activă sau biomasă. Curba de calibrare pentru acidul galic este lineară în intervalul 0,01-0,1 mg/ml ($n=7$, $r^2=0,9965$).

Evaluarea capacității antioxidante prin metoda reducerii reactivului fosfomolibdenic (CRFM). Evaluarea activității antioxidante a extractelor din plante medicinale a fost realizată cu aplicarea metodei reducerii reagentului fosfomolibdenic. În baza testului CRFM activitatea antioxidantă a probei se determină indirect, în baza reacției de oxido-reducere, în timpul căreia are loc reducerea $Mo(VI)$ în $Mo(V)$ cu formarea complexului verde fosfat/ $Mo(V)$. Reacția are la bază transferul de electroni în mediul acid.

Reactivul fosfomolibdenic are următoarea compoziție: 0,6 M acid sulfuric, 28 mM sodiu fosfat și 4 mM amoniu molibdat. Pentru realizarea testului la 0,3 ml s-a adăugat 2,7 ml soluție

reactiv fosfomolibdenic. Amestecurile s-au incubat la 95°C timp de 90 min. Probele s-au răcit până la temperatura camerei, s-a măsurat absorbanta lor la 695 nm. În calitate de control standard s-a utilizat solventul. Capacitatea antioxidantă s-a exprimat în mg trolox la g substanță activă sau biomasă. Calculul s-a efectuat în baza curbei de calibrare pentru trolox, cu liniaritate în intervalul 0,1-100 mg acid ascorbic ($r^2=0,9968$).

Determinarea capacității de reducere a radicalului oxidului nitric NO.

Principiul metodei constă în determinarea de producere a radicalului oxidului nitric generat de nitroprusid de sodiu. Oxidul nitric interacționează cu oxigenul și formează nitriți care sunt determinați spectrofotometric cu utilizarea reagentul Greiss. Formarea cromoforului are loc în rezultatul diazotizării nitritului cu sulfanilamidă și cuplarea lui cu naftiletilediamină.

Soluția de nitroprusid de sodiu s-a preparat imediat înaintea efectuării testului, prin dizolvarea a 10 mM nitroprusid de sodiu în 20 mM soluție tampon fosfat, pH 7,4. Pentru aceasta s-a preparat $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 mM în 100 ml sol tampon fosfat. Amestecul reagent, care conține 0,5 ml probă și 0,5 ml soluție nitroprusid de sodiu, a fost supus incubării la 25°C timp de 150 min. După perioada de incubare, la amestec s-a adăugat 2 ml reagentul Greiss (1% sulfanilamidă, 2% acid fosforic și 0,1% naftiletilediamină dihidroclorid) și s-a măsurat extincția la 542 nm. Valoarea rezultatelor a fost exprimată în % inhibiție a producerii oxidului nitric. În calitate de control pozitiv s-a utilizat acidul ascorbic soluție 0,01 mg/ml [291].

Studiul de toxicitate a produselor

Studiul toxicității componentelor produselor curative-profilactice și variantelor de balsamuri s-a realizat conform recomandărilor internaționale ICH M3(R2), și a inclus analiza parametrilor fiziologici, hematologici, biochimici și morfologici.

Toxicitatea acută a produselor a fost estimată în baza DL_{50} [55, 60]. DL_{50} a fost determinată în experiențe cu șobolani maturi prin administrare de doze crescânde de produse de la 30 ml/kg la 60 ml/kg, intervalul între ele fiind de 10 ml/kg. În funcție de volumul gastric al animalelor, care pentru șobolani constituia 3 ml, dozele menționate se administrau fracționat – câte 1 ml pentru 100 g de masă corporală a animalului. Lotul de studiu pentru estimarea fiecărei doze de balsam includea 10 animale.

Balsamul se administra animalelor printr-o sondă gastrică. Toxicitatea s-a estimat în baza mortalității. Pentru comparare s-a realizat o estimare similară folosind 42% de soluție hidroalcoolică. Instantaneu vizual s-a estimat comportamentul animalelor.

DL_{50} s-a calculat conform metodei Kerber:

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum (zd)}{m}, \text{ unde:} \quad (2.3.)$$

DL₁₀₀ – doza letală de substanță studiată pentru toate animalele din lot;

d – intervalul între fiecare din două doze adiacente;

z – media aritmetică din numărul de animale, pentru care fiecare din două doze adiacente s-au dovedit a fi letale;

m – numărul de animale în fiecare lot.

Eroarea standard s-a calculat conform formulei Gaddam:

$$S_{DL_{50}} = \sqrt{\frac{k * S * d}{n}}, \text{ unde:} \quad (2.4.)$$

d – intervalul între dozele studiate;

n – numărul de animale în fiecare lot;

k – coeficient constant, egal cu 0,564.

Toxicitatea cronică a fost studiată pe loturi a câte 60 animale, pe șoareci și șobolani, la administrarea produsului fitoterapeutic în doze de 1%, 2% și 5% din DL₅₀. Indicatorii monitorizați au fost următorii: supraviețuirea, dinamica modificărilor masei corporale și temperaturii corpului, starea generală a animalelor. Durata studiului de toxicitate cronică la șobolani a constituit 6 luni [55, 60].

Studiul efectului toxic al produselor biologice active. Efectul toxic al produselor elaborate asupra funcției renale la șobolani a fost testat doar la masculi. Loturile experimentale au constat din câte 8 animale, care pe durata a 12 ore au fost private de hrană și apă, după care li s-a administrat o cantitate de 10 ml produs la kg de masă corporală. Parametrii monitorizați au fost: diureza, conținutul de proteine în urină și conținutul de glucoză în urină.

Studiul influenței produselor asupra declanșării reacțiilor de stres în hipoxie. Acest test ca și precedentul a fost efectuat doar pe șobolani masculi. Animalele din două loturi a câte 8 animale: lotul experimental, și lotul martor au fost plasate într-o barocameră specială, în care s-au modelat condiții specifice pentru nivelul de 10000 de m deasupra nivelului mării. Viteza de mărire și scădere a "altitudinii" a fost de 100 m/sec. Doza de balsamuri și soluție hidro-etanolică administrată a fost de 1/10 din DL₅₀. Parametrul monitorizat – timpul din momentul inducerii hipoxiei și apariția apneei și/sau convulsiilor.

2.4. Metoda de determinare a conținutului aminoacizilor liberi

Analiza conținutului aminoacizilor liberi în sânge s-a efectuat prin metoda cromatografiei lichide cu schimb de ioni [81, 87, 308].

Pregătirea probei: sângele (3 ml), imediat după colectare s-a centrifugat la 3000 rotații timp de 15 minute pentru separarea serului de elementele figurate.

Extracția aminoacizilor din probe s-a efectuat prin adăugarea soluției de acid sulfosalicilic. Într-o eprubetă de centrifugă s-a măsurat 1 ml ser la care s-a adăugat 1 ml soluție 6% acid sulfosalicilic pentru deproteinizare, eprubeta lăsându-se pentru 1 oră în frigider. Ulterior extrasul s-a centrifugat la 8000 rotații timp de 20 minute. Supernatantul obținut s-a colectat atent pentru a preveni contaminarea cu sedimentul și în cantitate de 0,4 ml s-a introdus în caseta dozatorului automat al analizatorului. Eritrocitele separate de ser au fost pregătite analogic cu deosebirea că la 1 ml eritrocite se adaugă 2 ml de acid sulfosalicilic 6% [91].

Analiza aminoacizilor liberi s-a efectuat prin metoda cromatografiei în lichide cu schimb de ioni la analizatorul de aminoacizi AAA-339 (Prahă, Cehia). Metoda respectivă constă în separarea unui amestec în substanțe sau particule aparte ce are la bază diferența existentă între vitezele de deplasare ale componentelor amestecului prin sistemul fazelor fixă și mobilă a sistemului cromatografic. Procesul cromatografiei în lichide cu schimb de ioni se produce în rezultatul separării amestecului în componenți aparte la traversarea coloanei cromatografice încărcată cu un anumit tip de schimbători de ioni și are la bază afinitatea diferită a elementelor amestecului față de ionit. S-a utilizat coloana cromatografică cu dimensiunile 0,37×23 cm., ionitul – Ostion LG KC 0804. Eluarea aminoacizilor din coloana cromatografică s-a petrecut cu ajutorul soluției - tampon – citrat de Li. Pentru eluarea eficientă s-a utilizat eluentul cu diferite valori ale pH, componența cărora sunt prezentate în Tabelul 2.7.

După fracționarea probei în componenți separați a urmat detecția lor în eluat, care constă în transformarea modificărilor fizice sau fizico-chimice ale parametrilor fazei mobile în semnal electric – transmis la înregistratorul cromatogramei. În calitate de detector s-a utilizat soluția de ninhidrină care în combinație cu aminoacizii capătă o colorație caracteristică. Eluatul colorat traversează cuva fotometrului cu filtru de interferență, unde s-au efectuat măsurări la lungime de undă 520 nm. Rezultatele s-au înregistrat la integrator și au fost prezentate sub formă de picuri de absorbție a luminii. Limitele măsurărilor s-au efectuat în diapazonul 1-100 nMol (prolina 5-200 nMol), în 0,1 ml soluție fiziologică. Timpul de evacuare a analizei – 30 min, valorile indicelui de exactitate a măsurărilor nu a depășit 5%.

Tabelul 2.7. Componența soluțiilor tampon în dependență de valoarea pH-ului

| Reagent (g) | Soluții-tampon (pentru 1l) | | | | | |
|---------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------------|
| | I pH – 2,9 | II pH – 2,95 | III pH – 3,2 | IV pH – 3,8 | VI pH – 5,0 | Standard pH – 2,2 |
| Acid citric | 9,602 | 13,251 | 15,939 | 8,834 | 5,951 | - |
| Citrat de Li | 2,145 | 3,819 | 6,811 | 16,346 | 52,211 | 28,20 |
| Li | 10,701 | 18,684 | 19,780 | 19,700 | 38,918 | - |
| clorid•2H ₂ O• | 8,244 | 14,394 | 15,238 | 15,177 | 20,982 | - |
| H ₂ O hidratat | 5,787 | 10,104 | 10,697 | 10,653 | 21,046 | - |
| 2N LiOH | 1,35 | - | 8,00 | - | - | - |
| HCl concentrat | - | - | - | 3,50 | - | 26,00 |
| Tiodiglicol | 2,50 | 2,50 | 2,50 | 2,50 | 2,50 | 20,0 |

Aprecierea rezultatelor analizei. În condițiile constante elutive și a perioadei de retenție a fiecărui aminoacid, a timpului de la introducerea mostrei în coloana cromatografică și apariția maximală, este un indice caracteristic de identificare a fiecărui aminoacid. Identificarea aminoacizilor s-a efectuat prin compararea cu amestecul etalon cu o componență și concentrație cunoscută a aminoacizilor, s-a utilizat: Amino Acid Standard Solution, Physiological: Acidices. Neutralis and Basics (SIGMA-ALDRICH CHEMIE, Gmbh). În calitate de standard intern s-a utilizat 0,10 ml soluție norleucină (BIO LA CHIMA TEST, Praha). Eluarea cantitativă a cromatogramelor se efectuează utilizând formula:

$$X = S_{prb}/S_{st} \times 25 \text{ nMol}/0,1 \text{ ml} \quad (2.5.)$$

unde: X – cantitatea (nMol) de aminoacid în ansă (100 μkl);

S_{prb} – suprafața pic-ului aminoacidului din probă;

S_{st} – suprafața pic-ului aminoacidului standard;

25 nMol – constanta aminoacidului analizat, adică suprafața ce corespunde 1 nMol de aminoacid în 0,1 ml.

2.5. Evaluarea necesarului caloric

Aportul caloric zilnic trebuie să descopere necesarul fiziologic de menținere a masei corporale la nivel optim. Necesarul caloric depinde de vârstă, sex, înălțime, greutate, cât și de activitățile fizice, pentru a atinge nivelul greutății ideale personalizate

$$G = 50 + 0,75 (T - 150) + V - 20/4 \quad (2.6.)$$

Unde:

G – greutatea, kg;

T- talia, cm;

V- vârsta, ani. Acoperirea cheltuielilor energetice în funcție de consumul energetic (activitatea fizică) se determină astfel:

- repaus la pat – 25-30 calorii (kg corp/zi)
- exercițiu ușor – 30-35 calorii (kg corp/zi)
- exercițiu moderat calorii (kg corp/zi)
- exercițiu extenuant calorii (kg corp/zi).

2.6. Analiza statistică a datelor

Toate rezultatele experimentale obținute au fost supuse analizei statistice uzuale cu aplicarea instrumentelor statisticii descriptive (calculul mediilor aritmetice, abaterii standarde, coeficientului de variație și limitelor fiduciale), statisticii inferențiale (testele de valabilitate și testele de semnificație) și analizei dispersionale (monofactorial). Calculul indicatorilor statistici a fost efectuat utilizând posibilitățile MS Excel. În calitate de test de semnificație a fost aplicat testul Student, iar $P < 0,05$ este considerat drept semnificativ. Rezultatele testelor biochimice în tabele și diagrame sunt prezentate ca media a trei repetări \pm deviația standard.

2.7. Concluzii la capitolul 2

1. În cercetare au fost incluse analizele datelor de la Biroul de statistică și CM Sănătate a Ministerului Sănătății, cu aprecierea prevalenței, incidenței, mortalității prin riscuri metabolice crescute – hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, dislipidemie și obezitate în perioada 2015-2020.

2. Au fost studiați factorii de risc metabolic crescut la 3 grupe – hipertensiune arterială (356), diabet zaharat tip II (526), dislipidemie și obezitate (502), total 1380(100%).

3. Modul de viață biotipizat și personalizat a fost studiat pe un eșantion de 100 subiecți cu sindrom metabolic (HTA, DZ tip II și obezitate).

4. Au fost studiate efectele clinico-biologice ale produselor fitoterapeutice elaborate – P-1, P-2, P-3, selectiv și sinergetic, și a prebioticului P-4.

5. Au fost utilizate diverse metode și metodologii de determinare a indicilor metabolici și prelucrarea lor statistică cu concludență și veridicitate, inclusiv semnificația testului Student.

3. IMPACTUL FACTORILOR DE RISC METABOLIC MAJOR ASUPRA SĂNĂȚĂȚII 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, DZ și obezitate ca factori determinanți ai tulburărilor sindromului metabolic-circulatorii 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 cerebrovasculare au avut indici relativ uniformi 198,4 în 2015, 207,8 în 2016, 221,3 în 2017, 220,0 în 2018, 224,8 în 2019 și 219,3 în 2020 (Figura 3.1.).

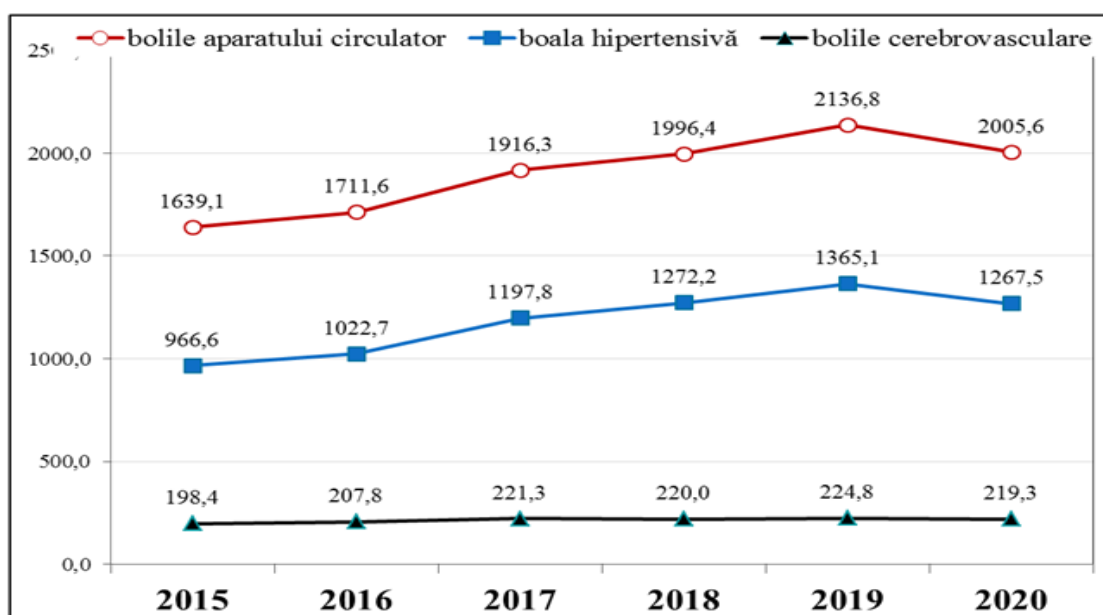


Figura 3.1. Prevalența prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

Prevalența prin cardiopatii ischemice în Republica Moldova la 10 mii populație pe anii 2015-2020. Bolile ischemice cu hipertensiune au avut o creștere de la 241,0 în 2015 până la 279,5 în 2020. Maladiile ischemice fără hipertensiune i-au păstrat cu 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 (Figura 3.2.).

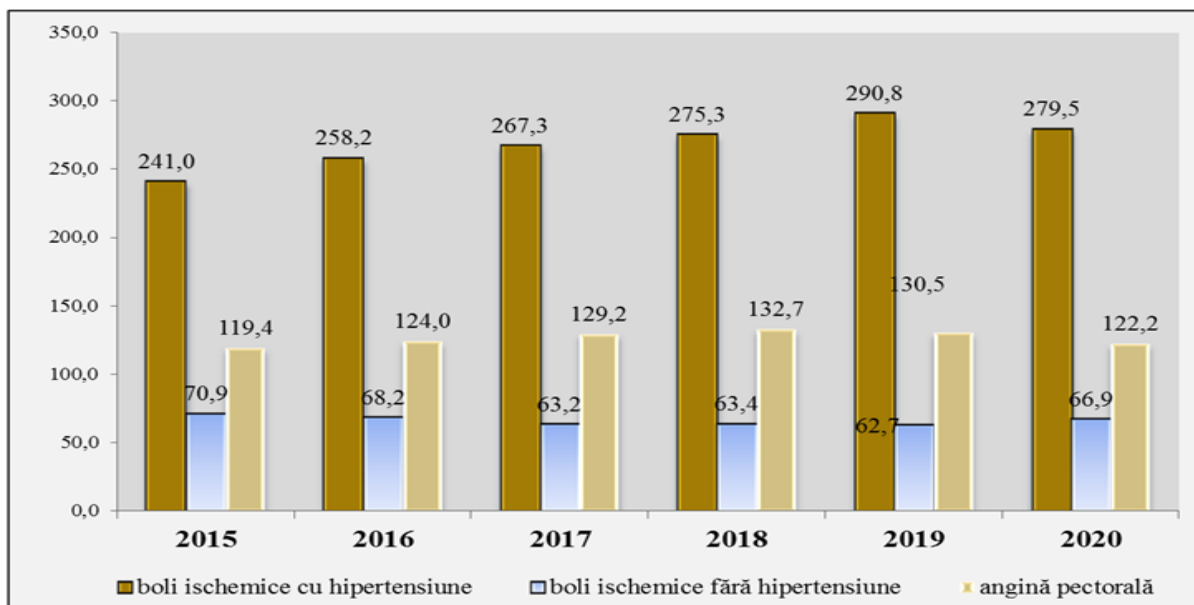


Figura 3.2. Prevalența prin cardiopatii ischemice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

Infarctul miocardic a avut o tendință de scădere, prevalența atingând cifrele de 4,8 la 10 mii populație în 2015 până la 4,2 la 10 mii populație în 2020 (Figura 3.3.).

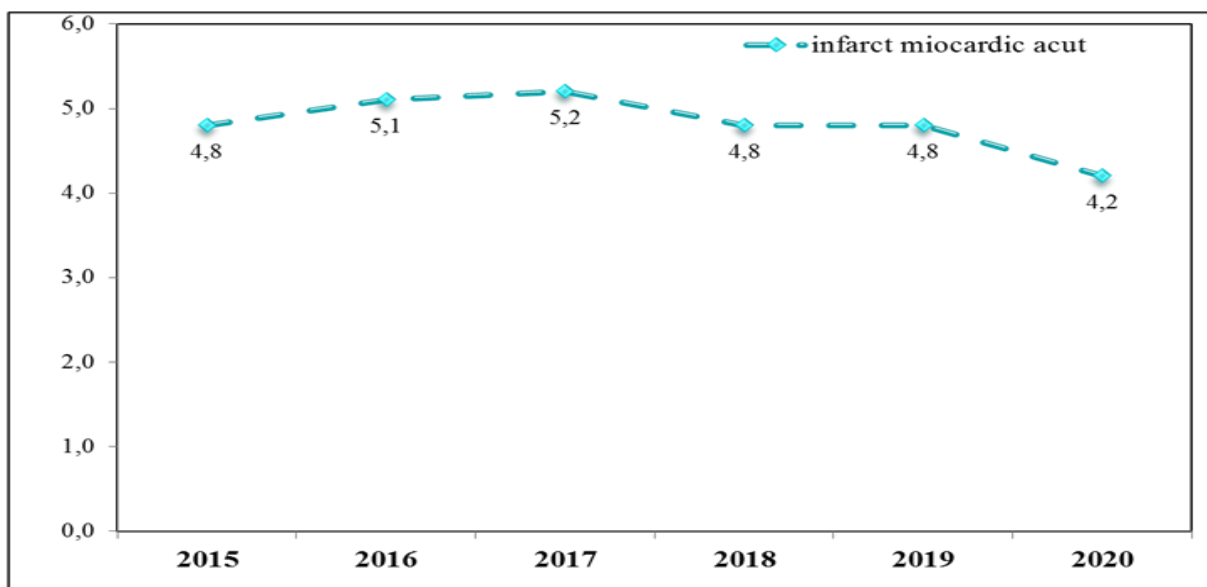


Figura 3.3. Prevalența prin infarct miocardic acut în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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 (Figura 3.4.).

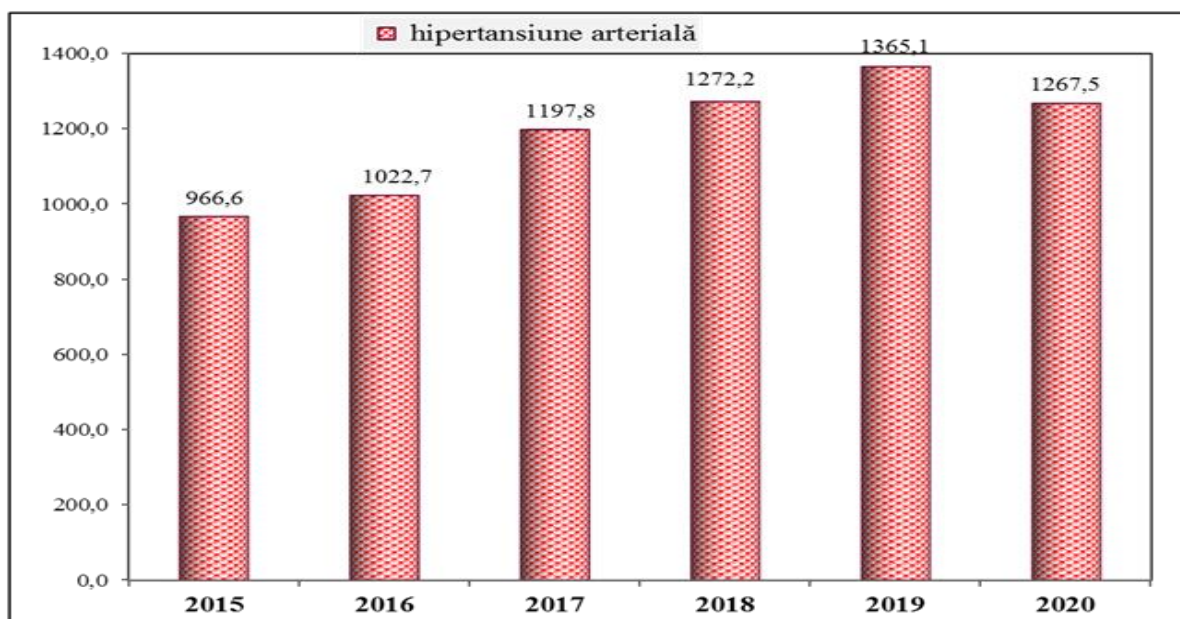


Figura 3.4. Prevalența prin hipertensiune arterială în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

Prevalența bolilor cerebro-vasculare a avut o tendință de creștere în perioada de cercetare 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 (Figura 3.5.).

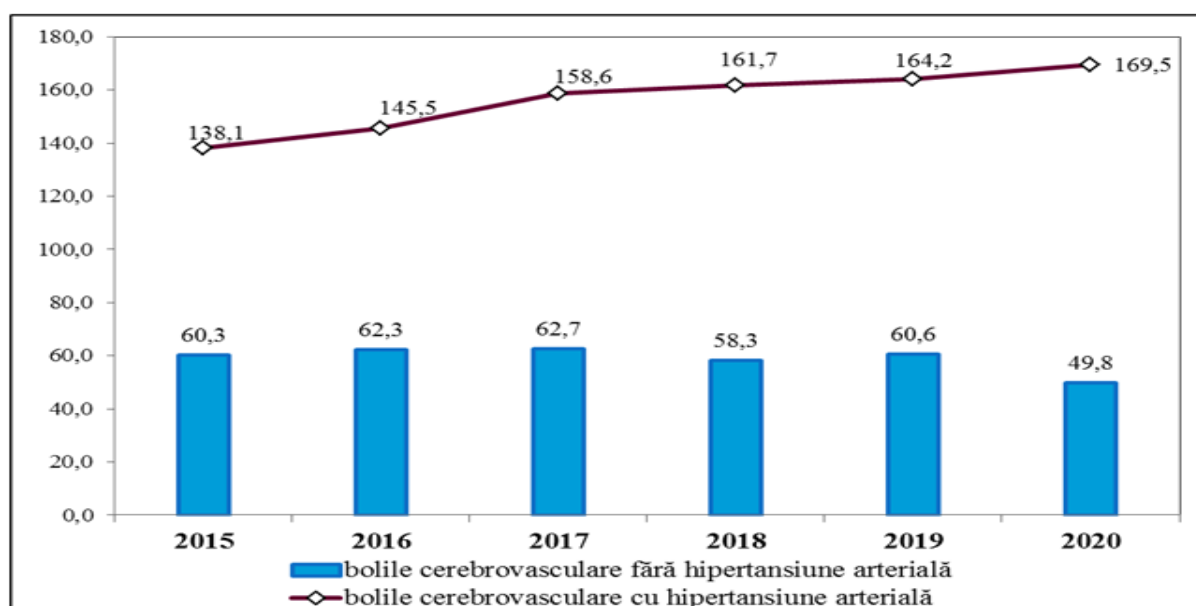


Figura 3.5. Prevalența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

Hemoragiile intracerebrale au avut o tendință de descreștere de la 1,5 în 2015 până la 0,9 în 2020. Infarctul cerebral – 6,9 în 2015 pînă la 4,0 în 2020, iar hemoragia subarahnoidă s-a păstrat la indicii 0,6-0,5 pe parcursul perioadei 2015-2020 (Figura 3.6.).

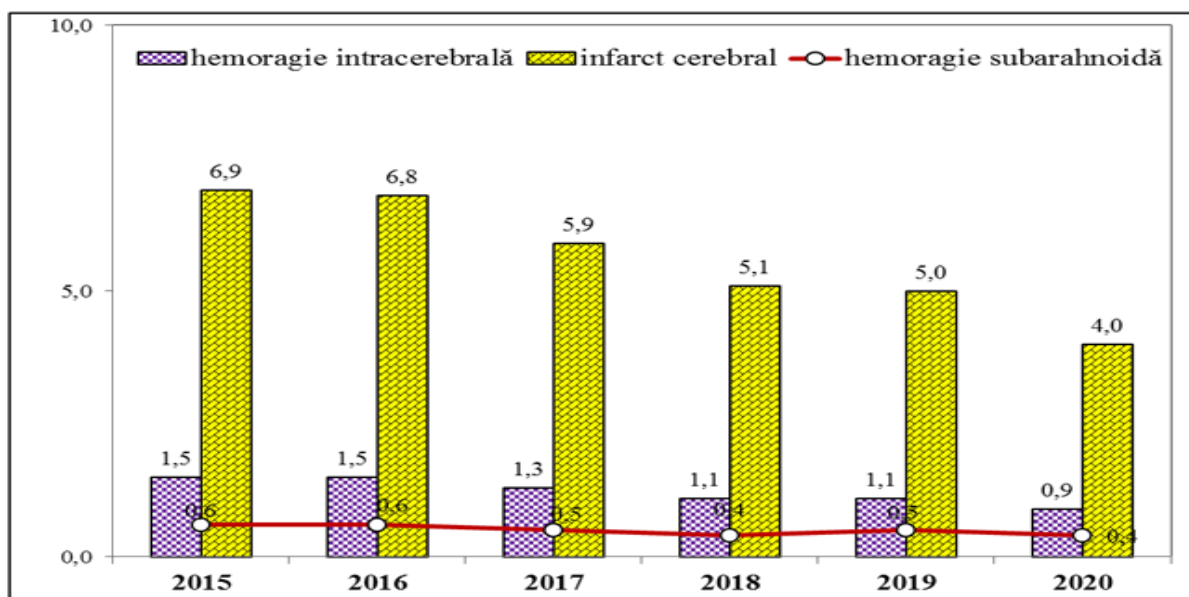


Figura 3.6. Prevalența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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

În perioada de cercetare maladiile endocrino-metabolice au avut o ascensiune de la 605,6 în 2015 la 731,5 în 2020. Piscul prevalenței în perioada respectivă s-a atestat în anul 2019 – 782,3 (Figura 3.7.).

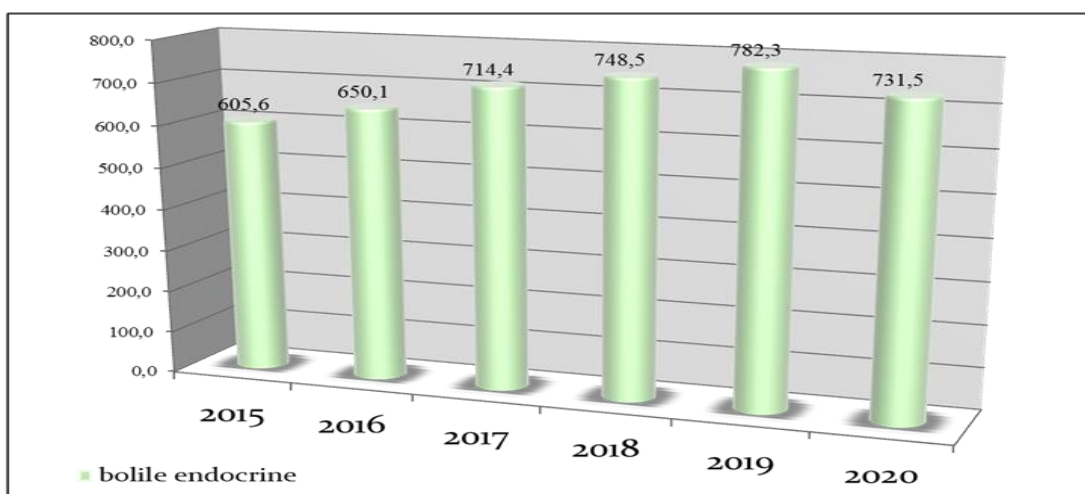


Figura 3.7. Prevalența prin bolile endocrino-metabolice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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 (Figura 3.8.) [371].

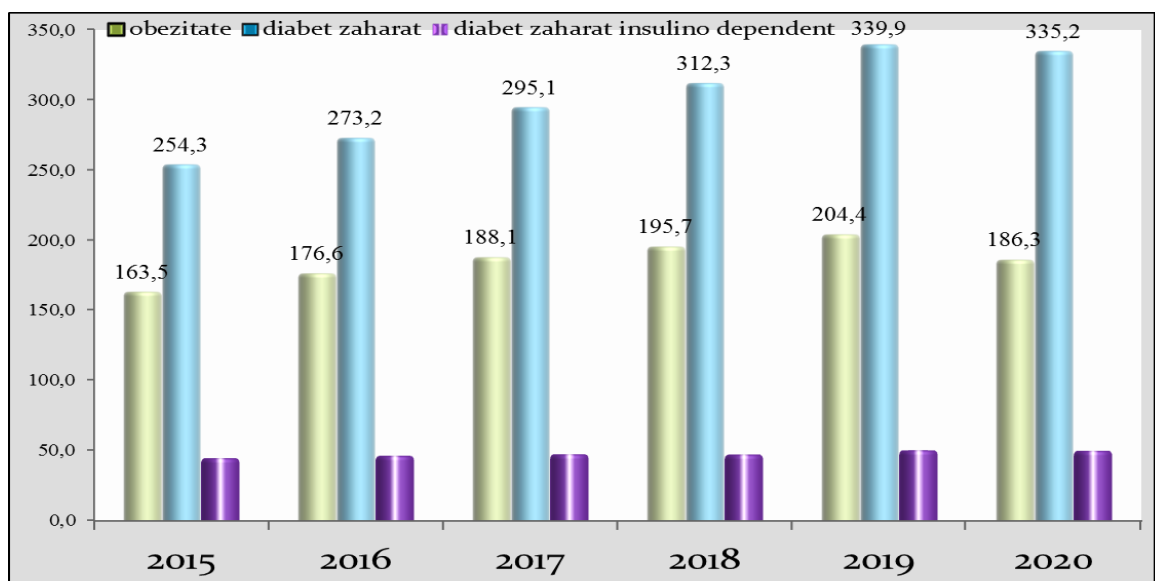


Figura 3.8. Prevalența prin diabet zaharat și obezitate în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

Cercetările noastre s-au axat și pe studiul prevalenței prin bolile aparatului circulator la 10 mii populație descriptiv pe perioada 2015-2020, 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 [30, 33].

În RDD Nord s-a atestat o creștere semnificativă – 178838 (1807,6) în 2015 și 202328 (2072,7) în 2020. Dar în municipiul Bălți prevalența prin maladia aparatului circulator a scăzut pe parcursul perioadei de cercetare – 26222 (1742,4) în 2015 și 21055 (1388,2) în 2020. Această tendință de micșorare s-a atestat și în raioanele RDD Nord-Dondușeni – 8175 (1898,0) în 2015 și 7957 (1898,6) în 2020, Sângerei – 21904 (2374,2) în 2015 până la 18729 (2044,2) în 2020, iar în celelalte raioane: Briceni, Drochia, Edineț, Florești, Glodeni, Ocnița, Râșcani, Soroca s-a atestat o creștere în mediu cu $4,6 \pm 0,2\%$ a perioadei de studiu (Anexa 1., Tabelul 1.1).

În mediu RDD Centru, a atestat o creștere a maladiilor aparatului circulator de la 15444

(1459,9) până la 200138 (1906,6) în 2020.

În raioanele Anenii Noi – 14559 (1745,5) în 2015 și 18461 (2221,0) în 2020. Călărași – 14230,0 (1826,5) în 2015 și 17310 (22254,0) în 2020. Criuleni – 11174 (1517,4) în 2015 și 14104 (1920,6) în 2020. Dubăsari, Hâncești, Ialoveni, Nisporeni, Orhei, Rezina, Șoldănești, Telenești, Ungheni cu o creștere de $5,3 \pm 0,3\%$. În RDD Sud în mediu s-a atestat o creștere de la 81362 (1525,9) în 2015 până la 99694 (1891,2) în 2020. Și în raioanele Basarabeasca, Cahul, Cantemir, Căușeni, Cimișlia, Leova, Ștefan-Vodă s-a atestat o creștere cu $3,8 \pm 0,2\%$. Numai în raionul Taraclia datele statistice au atestat o anumită stagnare 7980 (1829,5) în 2015 și 7784 (1799,9) în 2020.

Prevalența prin boala hipertensivă total a demonstrat că în RDD mun Chișinău prevalența în 2015 a constituit 71593 (881,8), iar în 2020 – 93494 (1127,3), ce denotă o creștere semnificativă și concludentă $p < 0,05$. În RDD Nord 106289 (1074,3) în 2015 și 129427 (1324,6) în 2020. În toate raioanele RDD Nord s-a atestat o creștere a prevalenței prin boli hipertensive cu $3,9 \pm 0,2\%$. Aceeași situație se atestă și în RDD Centru. Prevalența în 2015 – 89544 (846,4), iar în 2020 – 127161 (1211,4). Creșterea medie a prevalenței e de $3,8 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$) (Anexa 1., Tabelul 1.2.).

În zona de Sud RDD Sud se observă concludentă de creștere a maladiei hipertensive totale – 55611 (1043,0) în 2015 și 71834 (1362,7) în 2020. Această tendință de creștere a prevalenței se atestă și în RDD UTA Găgăuzia – 18234 (1126,8) în 2015 și 26077 (1632,1) în 2020.

Total pe Republică – 343546 (966,6) în 2015 și 449356 (1267,5) în 2020 ce argumentează impactul direct al hipertensiunii arteriale asupra sănătății populației Republicii Moldova. Am cercetat prevalența prin boala ischemică a inimii însoțită de boala hipertensivă pe perioada 2015-2020 (Anexa 1., Tabelul 1.3.). O să analizăm indicii integrali în Republica Moldova în 2015 – 85645 (241,0) și 99081 (279,5) în 2020, ce argumentează o creștere semnificativă a patologiilor inimii neînsoțită de boala hipertensivă, total. Conform datelor Tabelului 1.4. (Anexa 1.) am demonstrat că prevalența în aceste perioade – 25195 (70,9) în 2015 și 23725 (66,9) în 2020 a avut o descreștere.

A fost studiată și prevalența prin bolile cerebrovasculare fără boala hipertonică, a demonstrat o prevalență de 21439 (60,3) în 2015 și 17660 (49,8) (Anexa 1., Tabelul 1.5.).

Creșterea selectivă din numărul total de boli cerebrovasculare suferă: prevalență prin hemoragia subarahnoidală total, a demonstrat că prevalența în 2015 – 214 (0,6) și 156 (0,4) o scădere semnificativă cu 0,2 la 10 mii locuitori (Anexa 1., Tabelul 1.6.).

Semnificativ a fost și cercetarea prevalenței prin hemoragia intracerebrală total din

numărul total de boli cerebro-vasculare, care a ademonstrat o prevalență de 534 (1,5) în 2015 și 314 (0,9) în 2020, cu 0,6 mai puțin la 10 000 locuitori (Anexa 1., Tabelul 1.7.).

Studiul selectiv al prevalenței prin infarct cerebral, total, din numărul total de boli cerebrovasculare, a demonstrat că prevalența în 2015 a fost 2451 (6,9), iar în 2020 – 1412 (0,4) , cu o scădere de 2,9 (Anexa 1., Tabelul 1.8.) la 10 000 locuitori.

Important e că s-a demonstrat și prevalența prin sechelele bolilor cerebrovasculare, care influențează direct sănătatea, din numărul total de boli cerebrovasculare – prevalența 10996 (30,9) în 2015 și 10491 (29,6) în 2020, ce demonstrează micșorarea cu 1,3 (Anexa1., Tabelul 1.9.) la 10 000 locuitori [6].

3.2. Incidența prin hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemii 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 (Figura 3.9.) [61].

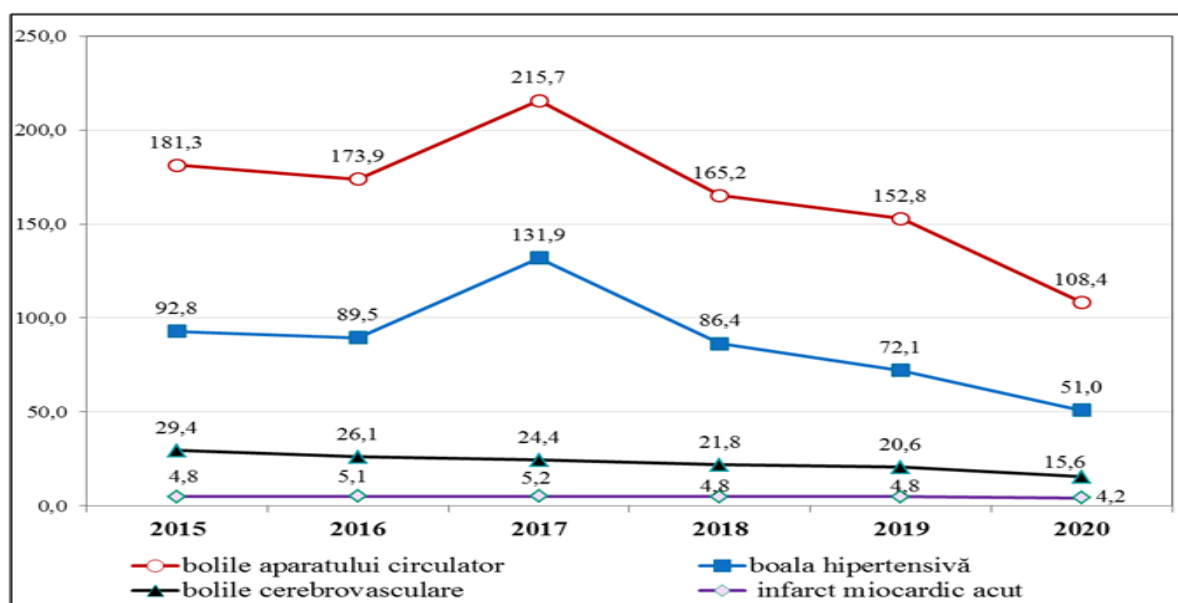


Figura 3.9. Incidența prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

Incidența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova la 10 mii locuitori în perioada 2015-2020 au avut o tendință de descreștere [14].

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 (Figura 3.10.).

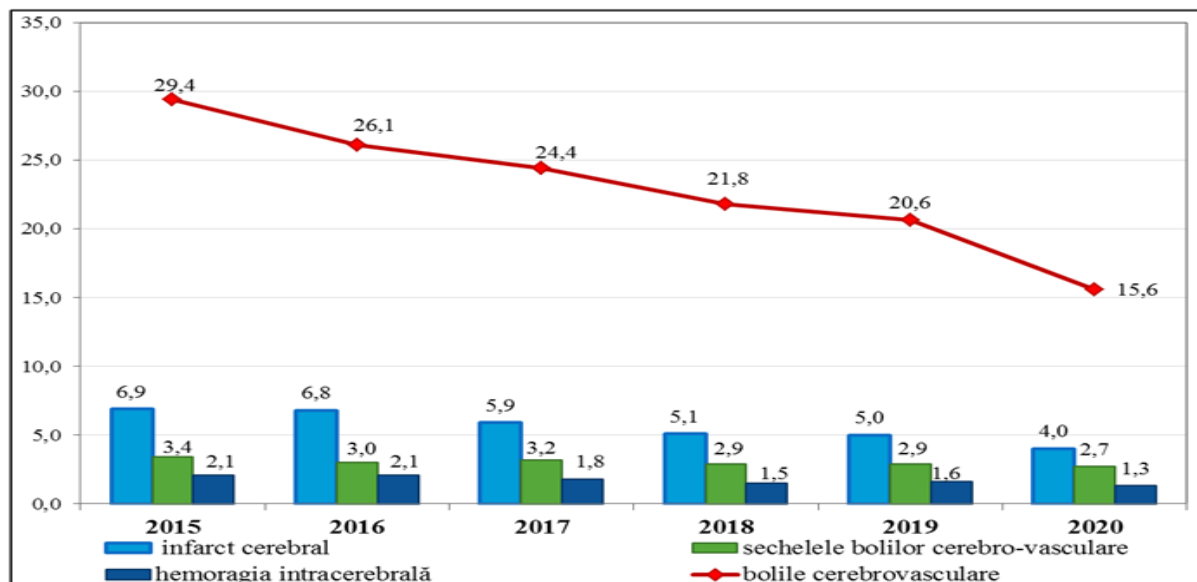


Figura 3.10. Incidența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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. Și angina pectorală s-a diminuat de la 7,4 în 2015 la 5,0 în 2020 (Figura 3.11.) [12].

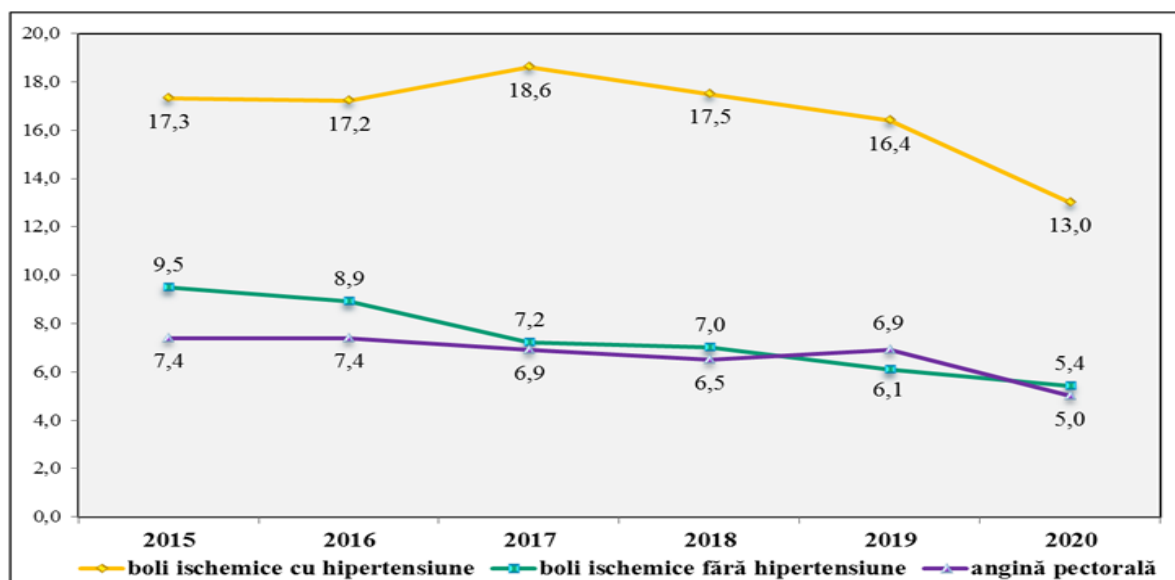


Figura 3.11. Incidența prin cardiopatii ischemice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

Incidența prin hipertensiune arterială în Republica Moldova la 10 mii locuitori în

perioada 2015-2020 a avut două perioade de ascensiune și de diminuare. În anul 2015 – 92,8, iar în 2017 – 131,9 și semnificativ la 51,0 în 2020 (Figura 3.12.).

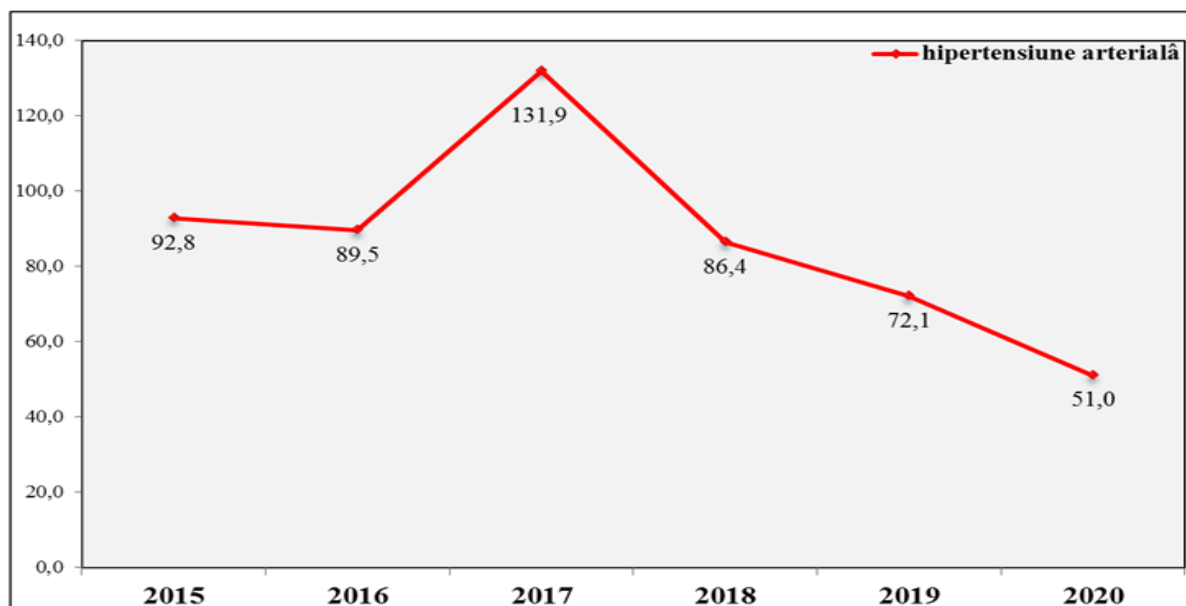


Figura 3.12. Incidența prin hipertensiune arterială în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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) ce denotă o scădere semnificativă (Anexa 2., Tabelul 2.1.).

Incidența prin boala hipertensivă în 2015 – 32988 (92,8), iar în 2020 – 18086 (51,0) (Anexa 2., Tabelul 2.2.).

Incidența prin boala ischemică a inimii însoțită de boala hipertensivă în 2015 – 6159 (17,3), în 2020 – 4604 (13,0) (Anexa 2., Tabelul 2.3.).

Incidența prin boala ischemică a inimii neînsoțită de boala hipertensivă, în 2015 – 3367 (9,1), în 2020 – 1900 (5,4) (Anexa 2., Tabelul 2.4.).

Incidența prin bolile cerebro-vasculare cu boala hipertensivă – 2015 – 6422 (18,1), în 2020 – 3785 (10,7) (Anexa 2., Tabelul 2.5.).

Incidența prin bolile cerebro-vasculare fără boala hipertensivă, în 2015 – 4021 (11,3), în 2020 – 1738 (4,9) (Anexa 2., Tabelul 2.6.).

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 (Anexa 2., Tabelul 2.7.).

Incidența prin hemoragie intracraniană din numărul total de boli cerebro-vasculare în 2015 – 534 (1,5) și 2020 – 314 (0,9), o micșorare cu 0,6 (Anexa 2., Tabelul 2.8.).

Incidența prin infarct cerebral, din numărul total de boli cerebro-vasculare în 2015 – 2451 (6,9) în 2020 – 1412 (4,0) o micșorare de 2,9 (Anexa 2., Tabelul 2.9.).

Incidența prin sechelele bolilor cerebro-vasculare – 2015 – 1205 (3,5) în 2020 – 940 (2,7) , micșorare cu 0,5 (Anexa 2., Tabelul 2.10.).

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 3,1, în 2020. Obezitatea 24,8 în 2015 și 17,2 în 2020 (Figura 3.13.).

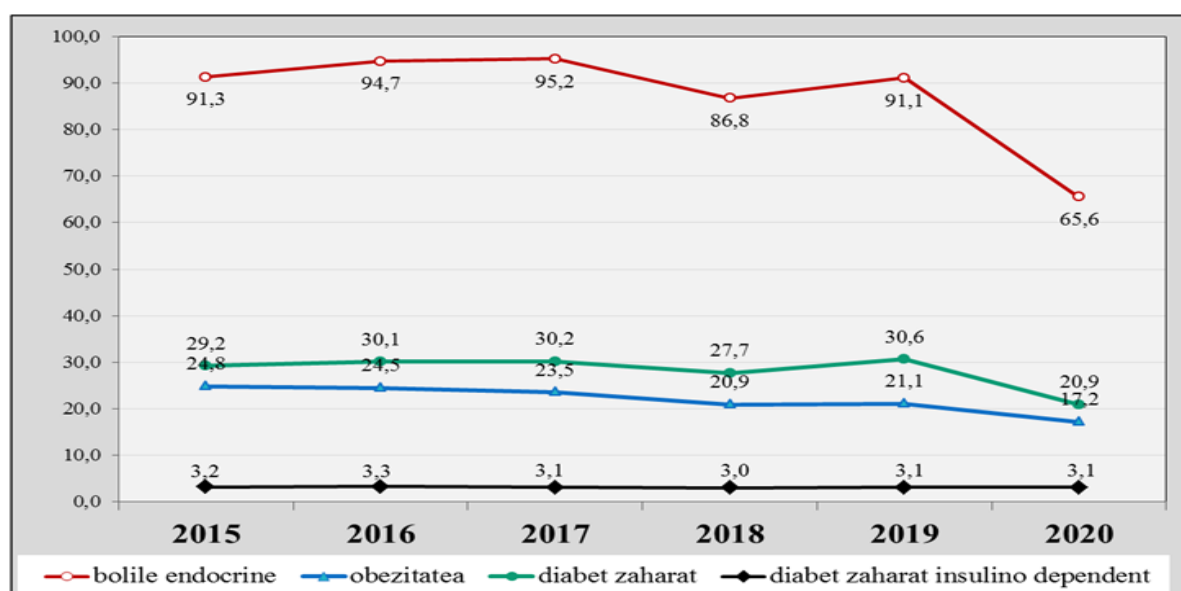


Figura 3.13. Incidența prin bolile endocrino-metabolice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

Am efectuat cercetarea incidenței prin maladii endocrine, nutriție și metabolism sub aspect general și selectiv. Incidența total pe Republică în 2015 – 32457 (913), iar în 2020 – 23261 (65,6) 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 $17,6 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$ (Anexa 3., Tabelul 3.1.).

Incidența prin diabet zaharat în perioada 2015-2020 a avut o descendență – 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 (Anexa 3., Tabelul 3.2.).

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 (Anexa 3., Tabelul 3.3.).

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 metabolic-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 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 (Anexa 4., Tabelul 4.1.)

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 (Figura 3.14.) [8, 20].

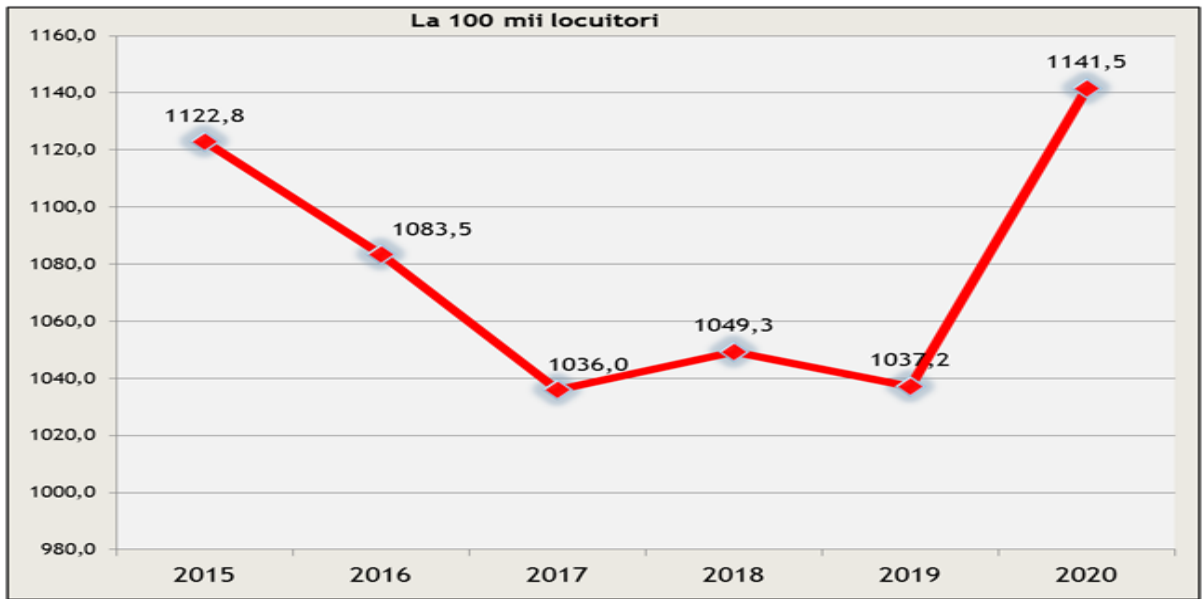


Figura 3.14. Mortalitatea generală a populației în Republica Moldova

3.3.2. Mortalitatea populației prin bolile aparatului circulator

Mortalitatea populației prin bolile aparatului circulator a avut o expresie similară 648,2 în 2015 și 605,4 – 2017 și o creștere în 2020 la 645,2 la 100 mii locuitori. (Figura 3.15.).

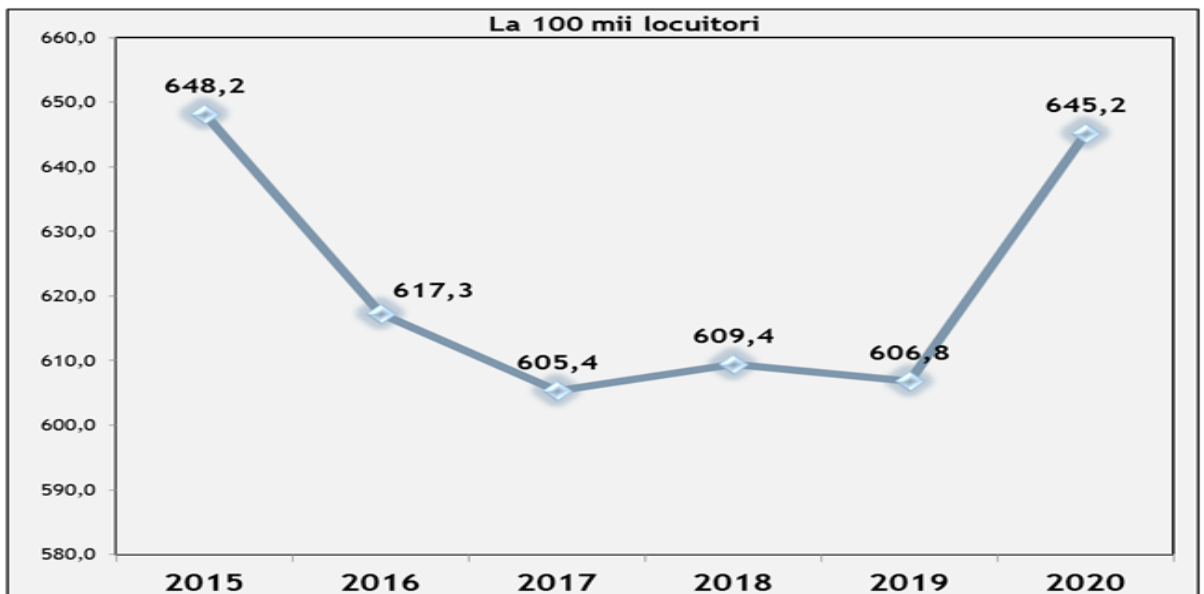


Figura 3.15. Mortalitatea prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova

Mortalitatea prin cardiopatii ischemice la fel a avut o descreștere de la 348,6 cu o scădere – 312,9 în 2019 și o majorare în 2020 la 354,5 (Figura 3.16.).

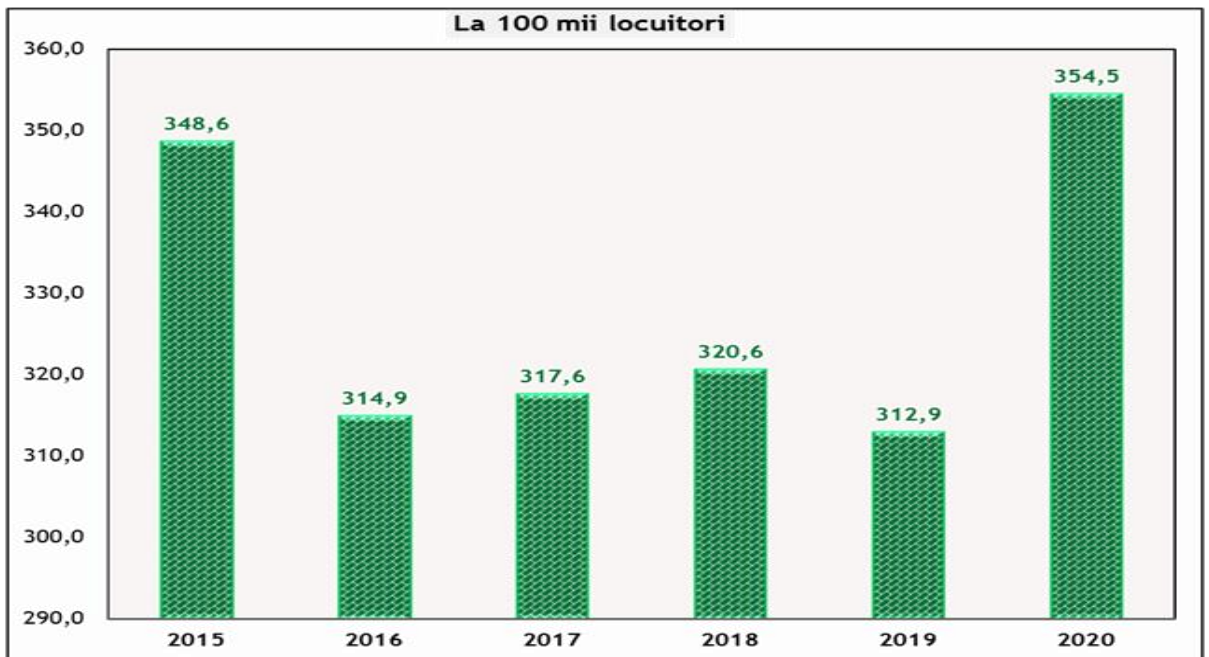


Figura 3.16. Mortalitatea prin cardiopatia ischemică în Republica Moldova

Mortalitatea prin infarct miocardic în perioada de cercetare a avut indici diferențiați. Perioada de vîrf a mortalității a fost în anul 2016 – 56,3, iar în 2020 a scăzut la 49,3 (Figura 3.17.).

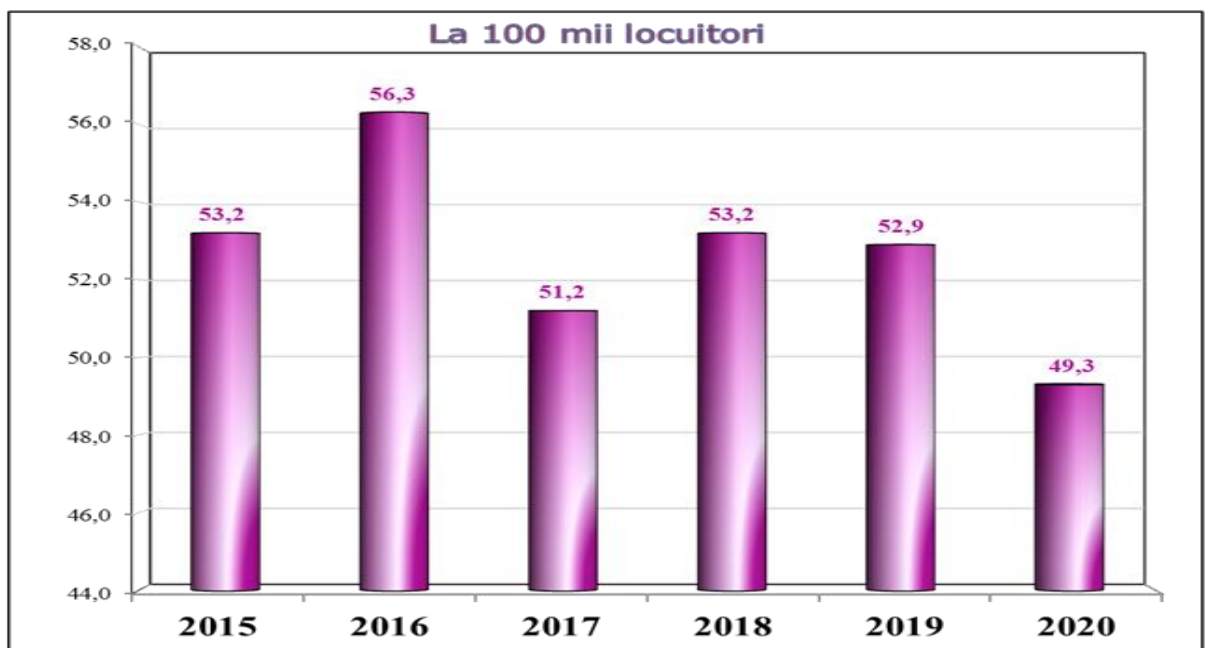


Figura 3.17. Mortalitatea prin infarctul miocardic acut în Republica Moldova

Studiul mortalității populației Republicii Moldova în perioada de cercetare 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 (Figura 3.18.).

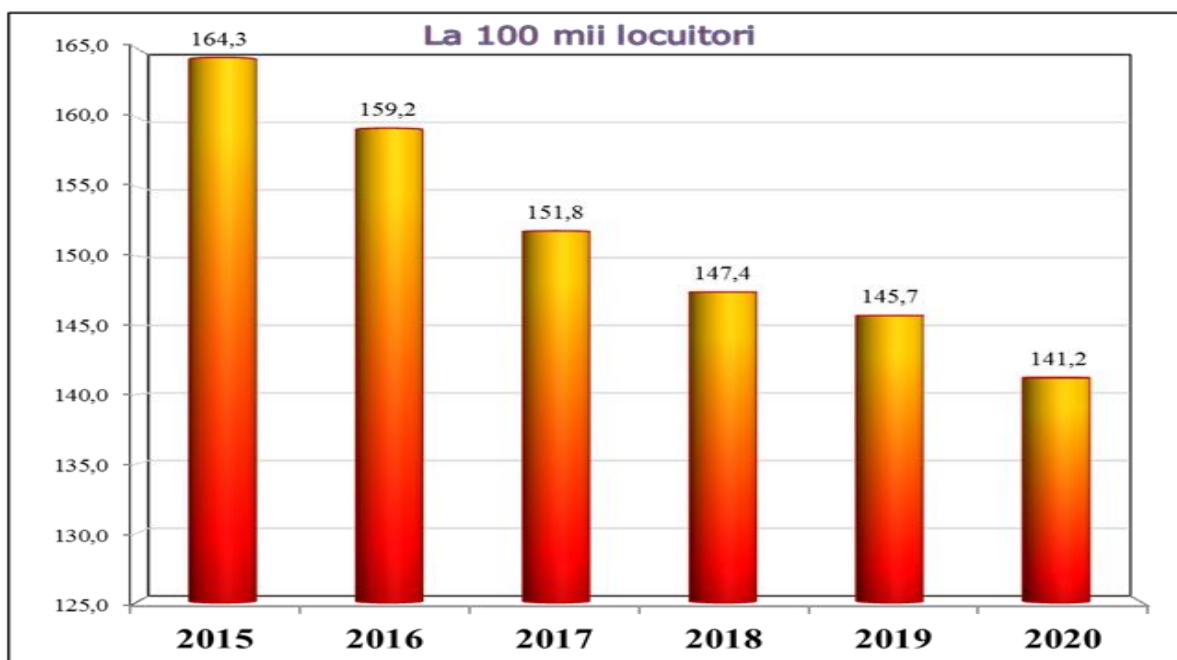


Figura 3.18. Mortalitatea prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova

Studiul mortalității prin accidente cerebro-vasculare în Republica Moldova în perioada de studiu au avut tendințe diferite. Coma cerebrală a avut o tendință de 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 (Figura 3.19.).

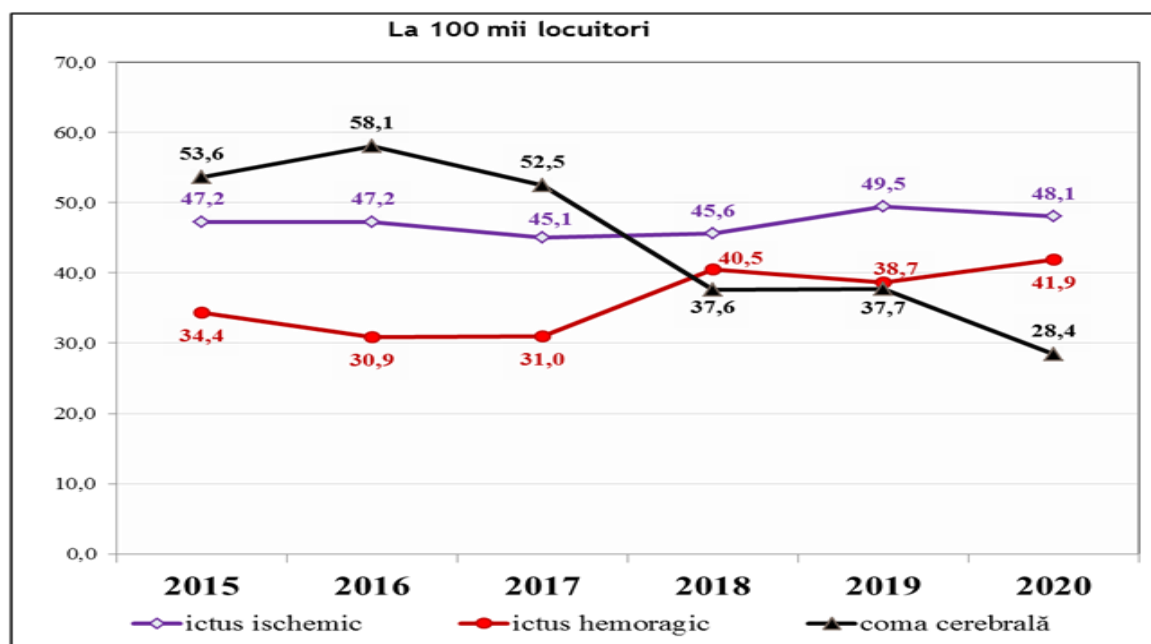


Figura 3.19. Mortalitatea prin accidentele cerebro-vasculare în Republica Moldova

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 (Figura 3.20.).

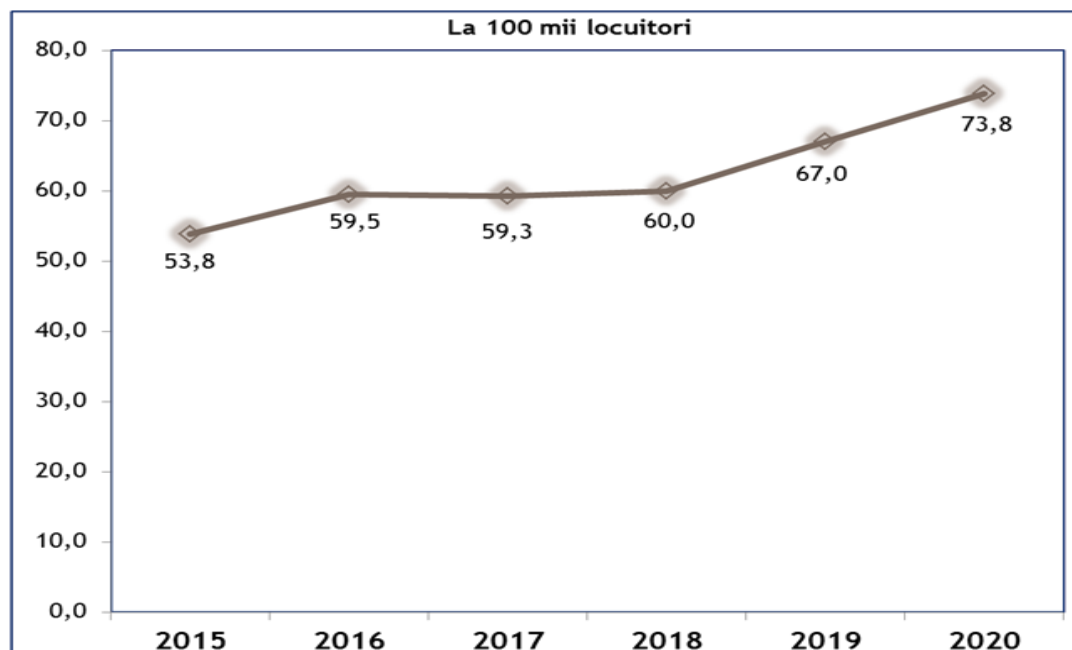


Figura 3.20. Mortalitatea prin hipertensiunea arterială în Republica Moldova

3.3.3. Mortalitatea prin bolile 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; 13,4 – 2020 (Figura 3.21.).

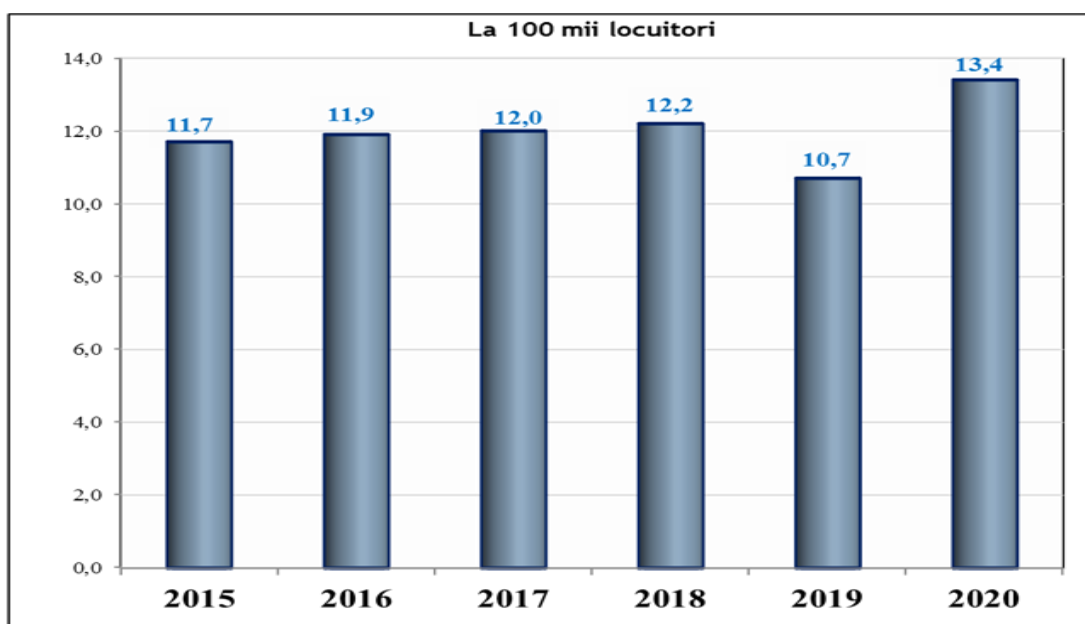


Figura 3.21. Mortalitatea prin boli endocrino-metabolice în Republica Moldova

Am studiat și mortalitatea prin diabet zaharat în această perioadă. Indicii mortalității

nozologiei a avut o creștere de la 11,5 în 2015 la 13,2 în 2020 (Figura 3.22.).

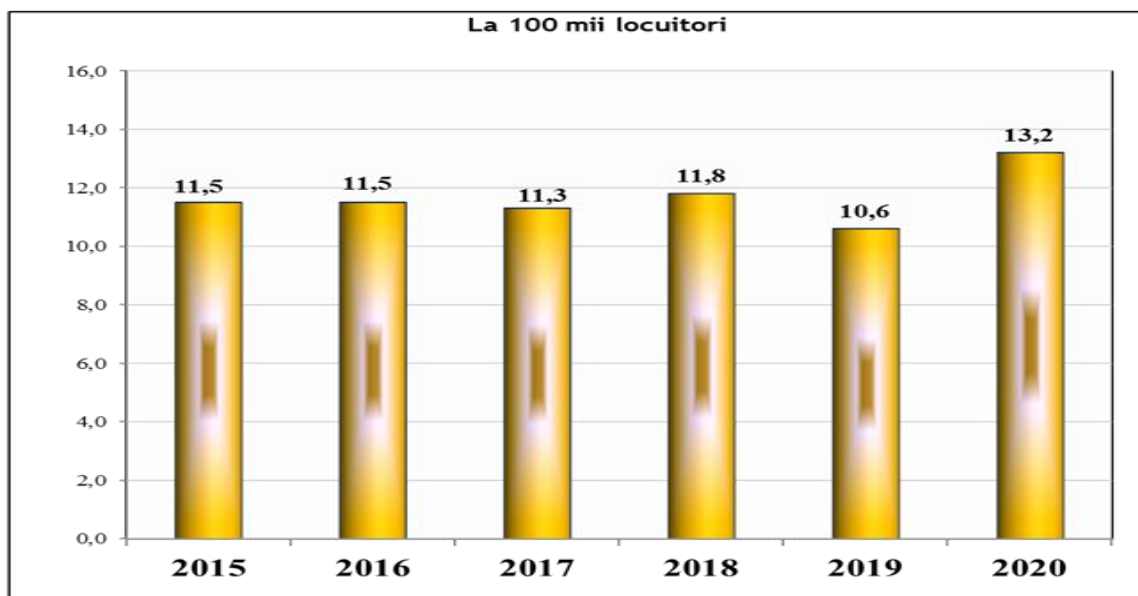


Figura 3.22. Mortalitatea prin diabetul zaharat în Republica Moldova

Am studiat mortalitatea populației și sub aspect descriptive 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 (Tabelul 3.1.).

Tabelul 3.1. Mortalitatea generală a populației

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 792,8 | 772,2 | 740,9 | 764,5 | 733,1 | 935,3 |
| RDD "Nord" | 1312,9 | 1262,6 | 1228,7 | 1222,1 | 1205,4 | 1309,3 |
| RDD "Centru" | 1197,1 | 1152,1 | 1072,1 | 1104,4 | 1101,1 | 1149,1 |
| RDD "Sud" | 1146,5 | 1117,6 | 1078,1 | 1083,0 | 1098,8 | 1143,7 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 1034,5 | 985,0 | 970,2 | 971,8 | 939,0 | 1086,2 |
| Total pe municipii | 809,9 | 784,5 | 761,3 | 773,8 | 750,8 | 941,5 |
| Total pe raioane | 1237,8 | 1194,3 | 1138,4 | 1153,0 | 1145,1 | 1215,3 |
| Total pe Republică | 1122,8 | 1083,5 | 1036,0 | 1049,3 | 1037,2 | 1141,5 |

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 (Tabelul 3.2.).

Tabelul 3.2. Mortalitatea generală a populației prin bolile aparatului circulator

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 432,3 | 422,7 | 407,0 | 428,0 | 406,8 | 483,0 |
| RDD "Nord" | 817,6 | 768,7 | 762,2 | 750,6 | 759,9 | 801,2 |
| RDD "Centru" | 667,0 | 633,8 | 609,1 | 632,2 | 624,7 | 645,2 |
| RDD "Sud" | 643,9 | 626,6 | 631,3 | 612,6 | 627,2 | 630,2 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 580,3 | 531,7 | 544,7 | 515,0 | 515,0 | 568,1 |
| Total pe municipii | 438,4 | 427,7 | 417,5 | 435,0 | 411,9 | 485,4 |
| Total pe raioane | 725,7 | 687,9 | 675,9 | 675,3 | 680,7 | 705,4 |
| Total pe Republică | 648,2 | 617,3 | 605,4 | 609,4 | 606,8 | 645,2 |

Mortalitatea prin hipertensiune arterială a avut o tendință de creștere. RDD mun. Chișinău – 4,4 – 2015 și 8,8 – 2020, RDD „Nord” – 77,7 – 2015 și 103,0 – 2020, RDD „Centru” – 67,6 – 2015 și 85,7 – 2020; RDD „Sud” – 64,5 – 2015 și 100,5 – 2020; RDD „UTA Găgăuzia” – 28,4 – 2015 și 65,5 – 2020. Aceeași situație au avut și cercetările pe întreg teritoriul Republicii Moldova – 53,8 în 2015 și 73,8 în 2020 (Tabelul 3.3.).

Tabelul 3.3. Mortalitatea generală a populației prin hipertensiunea arterială

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|------|------|------|------|-------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 4,4 | 4,3 | 3,3 | 5,2 | 7,5 | 8,8 |
| RDD "Nord" | 77,7 | 82,4 | 87,2 | 81,1 | 92,6 | 103,0 |
| RDD "Centru" | 67,6 | 76,1 | 68,4 | 76,7 | 83,3 | 85,7 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 28,4 | 37,1 | 35,2 | 51,3 | 62,4 | 65,5 |
| Total pe municipii | 6,1 | 6,1 | 4,9 | 5,8 | 8,1 | 11,2 |
| Total pe raioane | 71,4 | 79,5 | 79,9 | 80,7 | 89,5 | 97,7 |
| Total pe Republică | 53,8 | 59,5 | 59,3 | 60,0 | 67,0 | 73,8 |

Studiul cercetării mortalității populației prin cardiopatii ischemice a demonstrat o creștere în RDD mun. Chișinău de la 220,4 în 2015 și 264,0 în 2020 și total pe Republică de la 348,6 în 2015 până la 354,5 în 2020. În RDD „Nord”, RDD „Centru” s-a atestat o stabilizare iar în RDD „Sud”, RDD UTA Găgăuzia o mica scădere nesemnificativă (Tabelul 3.4.).

Tabelul 3.4. Mortalitatea generală a populației prin cardiopatia ischemică

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 220,4 | 205,6 | 202,1 | 198,9 | 198,0 | 264,8 |
| RDD "Nord" | 456,7 | 403,3 | 410,9 | 419,6 | 421,0 | 457,7 |
| RDD "Centru" | 368,0 | 340,4 | 337,6 | 343,3 | 325,9 | 368,3 |
| RDD "Sud" | 324,5 | 292,2 | 309,1 | 309,2 | 303,7 | 302,4 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 283,0 | 233,4 | 233,5 | 226,9 | 190,4 | 260,9 |
| Total pe municipii | 229,1 | 214,0 | 213,3 | 207,6 | 204,1 | 266,5 |
| Total pe raioane | 392,9 | 352,5 | 356,8 | 363,3 | 354,3 | 387,5 |
| Total pe Republică | 348,6 | 314,9 | 317,6 | 320,6 | 312,9 | 354,5 |

Mortalitatea prin infarct miocardic a avut o creștere în RDD mun. Chișinău de la 69,2 în 2015 la 73,1 în 2020 și în RDD UTA Găgăuzia – 50,1 în 2015 și 56,3 în 2020, RDD „Centru”, RDD „Sud” și total pe Republică s-a atestat o scădere. RDD „Centru” – de la 51,1 la 38,8 în 2020; RDD „Sud” de la 54,2 în 2015 la 45,0 în 2020 pe Republică – 53,2 în 2015 la 49,3 în 2020 (Tabelul 3.5.).

Tabelul 3.5. Mortalitatea generală a populației prin infarctul miocardic acut

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|------|------|------|------|------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 69,2 | 75,1 | 66,0 | 78,6 | 67,4 | 73,1 |
| RDD "Nord" | 42,0 | 53,5 | 48,9 | 46,3 | 50,1 | 41,7 |
| RDD "Centru" | 51,1 | 46,2 | 42,4 | 44,9 | 42,7 | 38,8 |
| RDD "Sud" | 54,2 | 53,6 | 47,8 | 45,3 | 54,1 | 45,0 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 50,1 | 50,0 | 56,8 | 43,3 | 58,2 | 56,3 |
| Total pe municipii | 70,0 | 76,9 | 70,0 | 81,4 | 70,3 | 75,1 |
| Total pe raioane | 46,8 | 48,4 | 44,0 | 42,3 | 46,2 | 39,4 |
| Total pe Republică | 53,2 | 56,3 | 51,2 | 53,2 | 52,9 | 49,3 |

Mortalitatea generală a populației prin bolile cerebrovasculare a ademonstrat că în RDD mun. Chișinău a avut loc o stabilizare – 123,4 în 2015 și 122,6 în 2020. În RDD „Nord” – o scădere – 203,5 în 2015 și 167,0 în 2020, RDD „Centru” – o scădere semnificativă – 147,5 în 2015 și 118,6 în 2020. În RDD „Sud” – 174,4 – 2015 și 157,5 – 2020. Scăderea mortalității s-a atestat în RDD UTA Găgăuzia de la 203,9 în 2015 la 171,9 în 2020. Și total pe Republică a avut loc o scădere de la 164,3 – 2015 la 141,2 în 2020 (Tabelul 3.6.).

Tabelul 3.6. Mortalitatea generală a populației prin bolile cerebrovasculare

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 123,4 | 123,7 | 122,8 | 129,1 | 120,9 | 122,6 |
| RDD "Nord" | 203,5 | 192,3 | 177,7 | 167,2 | 167,4 | 167,0 |
| RDD "Centru" | 147,5 | 142,0 | 133,3 | 132,0 | 131,2 | 118,6 |
| RDD "Sud" | 174,4 | 175,4 | 169,5 | 158,4 | 158,2 | 157,5 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 203,9 | 193,9 | 203,2 | 182,4 | 191,0 | 171,9 |
| Total pe municipii | 116,1 | 115,5 | 115,4 | 122,3 | 115,0 | 117,8 |
| Total pe raioane | 182,0 | 175,5 | 165,5 | 156,8 | 157,2 | 150,0 |
| Total pe Republică | 164,3 | 159,2 | 151,8 | 147,4 | 145,7 | 141,2 |

Mortalitatea populației cu ictus hemoragic a demonstrat că în RDD mun. Chișinău pe parcursul perioadei 2015-2020 mortalitatea a fost la aceiași indici – 2015 – 21,8, 2020 – 21,9, iar în RDD „Nord” a crescut de la 36,8 în 2015 la 56,2 în 2020. Această argumentare s-a dovedit și în RDD „Centru” – o creștere de la 35,7 în 2015 până la 42,2 în 2020. În RDD „Sud” indicele de la 46,5 a fost caracteristic atât pentru 2015 cât și pentru 2020. O creștere semnificativă a mortalității prin ictus hemoragic s-a atesta și în RDD „UTA Găgăuzia” de la 33,4 în 2015 până la 40,8 în 2020, și pe Republică s-a atestat o creștere de la 34,4 în 2015 la 41,9 în 2020 (Tabelul 3.7.).

Tabelul 3.7. Mortalitatea generală a populației prin accidentul vascular cerebral

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|------|------|------|------|------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 21,8 | 17,7 | 20,0 | 21,7 | 22,8 | 21,9 |
| RDD "Nord" | 36,8 | 31,7 | 32,5 | 47,6 | 48,2 | 56,2 |
| RDD "Centru" | 35,7 | 34,1 | 34,4 | 43,1 | 39,1 | 42,2 |
| RDD "Sud" | 46,5 | 42,9 | 38,0 | 51,0 | 46,7 | 46,5 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 33,4 | 31,5 | 32,7 | 40,8 | 35,9 | 40,8 |
| Total pe municipii | 21,5 | 17,5 | 21,5 | 22,1 | 22,9 | 21,9 |
| Total pe raioane | 39,1 | 35,9 | 34,6 | 47,4 | 44,8 | 49,5 |
| Total pe Republică | 34,4 | 30,9 | 31,0 | 40,5 | 38,7 | 41,9 |

Am studiat mortalitatea prin ictus ischemic. În RDD mun. Chișinău s-a atestat o creștere în perioada de cercetare de la 30,1 în 2015 la 41,5 în 2020, iar în RDD „Nord” de la 59,2 în 2015 până la 61,0 în 2020. În RDD „Centru” s-a atestat o micșorare a mortalității prin ictus ischemic de la 45,9 în 2015 până la 43,6 în 2020.

În RDD „Sud” s-a păstrat la nivelul acelorași indici corelativ – 46,0 în 2015 și 45,5 în 2020, iar în RDD UTA Găgăuzia a avut loc o creștere de la 26,0 în 2015 și 38,3 în 2020.

Indicele mortalității prin ictus ischemic pe Republică în această perioadă s-a păstrat la indicii 47,2 în 2015, 47,2 – 2016; 45,1 – 2017; 45,6 în 2018; 49,5 – 2019 și 48,1 în 2020 (Tabelul 3.8.).

Tabelul 3.8. Mortalitatea generală a populației prin ictus ischemic

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|------|------|------|------|------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 39,1 | 45,2 | 39,0 | 38,7 | 39,6 | 41,5 |
| RDD "Nord" | 59,2 | 59,1 | 52,1 | 56,4 | 64,8 | 61,0 |
| RDD "Centru" | 45,9 | 41,4 | 44,7 | 44,9 | 48,6 | 43,6 |
| RDD "Sud" | 46,0 | 46,7 | 47,2 | 45,0 | 47,4 | 45,5 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 26,0 | 25,3 | 27,2 | 22,3 | 19,2 | 38,3 |
| Total pe municipii | 39,1 | 44,9 | 38,4 | 40,5 | 41,5 | 43,7 |
| Total pe raioane | 50,2 | 48,1 | 47,5 | 47,5 | 52,5 | 49,6 |
| Total pe Republică | 47,2 | 47,2 | 45,1 | 45,6 | 49,5 | 48,1 |

Coma cerebrală a fost cauza mortalității în 2015 – 53,6; în 2016 – 58,1; 2017 – 52,5; 2018 – 37,6; 2019 – 37,7 și 2020 – 28,4 ce denotă o scădere semnificativă de 25,2 (Tabelul 3.9.).

Tabelul 3.9. Mortalitatea generală a populației prin coma cerebrală

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|-------|-------|------|-------|------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 27,5 | 26,6 | 30,1 | 29,3 | 29,3 | 22,9 |
| RDD "Nord" | 79,5 | 85,9 | 80,4 | 50,0 | 45,5 | 37,6 |
| RDD "Centru" | 42,9 | 45,9 | 33,8 | 22,9 | 23,6 | 12,2 |
| RDD "Sud" | 50,5 | 61,5 | 54,4 | 38,3 | 43,8 | 43,3 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 105,7 | 114,9 | 112,4 | 97,1 | 105,1 | 57,5 |
| Total pe municipii | 24,6 | 23,2 | 26,6 | 25,5 | 24,9 | 19,9 |
| Total pe raioane | 64,3 | 71,1 | 62,3 | 42,2 | 42,6 | 31,6 |
| Total pe Republică | 53,6 | 58,1 | 52,5 | 37,6 | 37,7 | 28,4 |

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 și 2020. Total pe Republică se atestă în această perioadă o creștere de la 11,7 în 2015 la 13,4 în 2020 (Tabelul 3.10.).

Tabelul 3.10. Mortalitatea generală a populației prin bolile endocrino-metabolice

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|------|------|------|------|------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 7,4 | 7,1 | 6,3 | 7,0 | 5,5 | 6,4 |
| RDD "Nord" | 16,0 | 14,0 | 16,4 | 16,0 | 14,7 | 19,2 |
| RDD "Centru" | 9,0 | 10,1 | 9,5 | 10,1 | 9,5 | 9,6 |
| RDD "Sud" | 13,9 | 14,9 | 14,2 | 13,9 | 12,2 | 18,0 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 17,3 | 24,1 | 23,5 | 24,1 | 17,3 | 22,9 |
| Total pe municipii | 8,5 | 6,7 | 7,2 | 7,3 | 6,6 | 7,9 |
| Total pe raioane | 12,9 | 13,8 | 13,8 | 14,0 | 12,3 | 15,5 |
| Total pe Republică | 11,7 | 11,9 | 12,0 | 12,2 | 10,7 | 13,4 |

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 (Tabelul 3.11.).

Tabelul 3.11. Mortalitatea generală a populației prin diabetul zaharat

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|----------------------|------|------|------|------|------|
| | la 100 mii locuitori | | | | | |
| RDD mun. Chișinău | 7,3 | 7,1 | 6,0 | 6,6 | 5,4 | 6,0 |
| RDD "Nord" | 15,7 | 13,7 | 15,7 | 15,4 | 14,6 | 19,0 |
| RDD "Centru" | 8,9 | 10,1 | 8,3 | 9,7 | 9,2 | 9,5 |
| RDD "Sud" | 13,5 | 13,6 | 13,6 | 13,9 | 12,1 | 18,0 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 17,3 | 22,9 | 23,5 | 23,5 | 17,3 | 22,3 |
| Total pe municipii | 8,3 | 6,7 | 6,8 | 7,0 | 6,4 | 7,4 |
| Total pe raioane | 12,7 | 13,3 | 13,0 | 13,6 | 12,3 | 15,4 |
| Total pe Republică | 11,5 | 11,5 | 11,3 | 11,8 | 10,6 | 13,2 |

3.4. Concluzii la capitolul 3

Cercetările au demonstrat că în perioada 2015-2020 indicii ce caracterizează starea sănătății populației:

1. 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. Diabet zaharat insulinodependent a avut o stabilitate pe perioada de cercetare de 50,0. Obezitatea a avut o prevalență de 163,5 în 2015 și 186,3 în 2020.

2. Incidența prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova în perioada de 2015-2020 a avut o discensiune –181,3 în 2015 și 108,4 în 2020. Boala hipertensivă – 92,8 în 2015, 51,0 – în 2020. Maladiile cerebro-vasculare au avut o dimensiune de la 29,4 la 15,6 în 2020. Infarctul miocardic a avut o diminuare a incidenței de la 4,8 la 4,2 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. Diabetul zaharat tip I a avut o stabilitate de 3,2 în 2015 și 3,1 în 2020. Se atestă o creștere a diabetului zaharat tip II, component al sindromului metabolic, obezitatea – 24,8 (2015) și 17,2 (2020). Incidența prin maladia COVID-19 la 10 mii locuitori – 371,5 (2020), adulți – 438,9, copii ≤ 18 ani – 83,5 la 10 000 locuitori.

3. 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. Mortalitatea prin boli endocrine 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.

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 lucruri științifice și de educație pentru sănătate, generalizându-se diverse metode și acțiuni benefice pentru atingerea acestui scop. Au fost descrise, preponderent pentru publicul larg, unele recomandări cu privire la menținerea modului sănătos de viață la unii pacienți cu anumite maladii [23, 26, 32, 37, 47, 49]. Până în prezent nu este 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 etc. 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. [3, 82, 94, 126, 144].

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.

Biotipizarea și personalizarea reies din faptul, că fiecare dintre noi suntem sisteme biologice irepetabile care purtăm anumite tipuri de metabolism și de caractere atât somatice, cât și psihice. Menținerea și fortificarea stării de echilibru fiziologic psihosomatic depinde de gradul de cunoștințe (intelect), tipajul psihic și psihologic, convingeri și emoții care împreună contribuie la formarea a ceea ce numim cultură sanitară. Atitudinea noastră față de propria sănătate se formează de-a lungul întregii vieți, și ea depinde nu numai de calitățile proprii, dar și de statutul social și interrelațiile foarte complexe interpersonale din mediul social și de colectivitate. De aici și factorul educațional care participă în mare parte la formarea convingerilor, comportamentelor și atitudinii pentru propria sănătate și stima autoperonală.

Omul este dirijat de conceptele sale de viață. Din păcate, de cele mai multe ori suntem

dirijați de o conduită însoțită de obiceiuri și deprinderi dubioase. Doar o mică parte din segmentul populațional este conștientă de importanța participării personale în menținerea și dirijarea propriei stări de sănătate. Conceptele și sistemele existente cu toate intențiile și mesajele benefice pe care le transmit de multe ori sunt unilaterale.

Integritatea psihosomatică și principiul biotipizării și personalizării în riscurile metabolice majore în opinia noastră reprezintă un nou sistem de abordare și o viziune originală în menținerea stabilității stării de sănătate și a calității vieții.

Comportamentele formate sub acțiunea obiceiurilor tradiționale, regionale sau familiare și de mediul colectiv de anturaj este un element determinant.

Deprinderile alimentare nefaste cu o alimentație hiperglicemică, hiperlipidică și hipersodată ca și nerespectarea orelor mesei, dublate de stresul cotidian, mediul social din ce în ce mai agresiv, sedentarismul sau hipodinamia, suprasolicitările psiho-sociale induse de o viață urbanizată alertă, climatul familial și ocupațional, drogurile, relațiile interumane, șomajul au determinat în contextul schimbărilor radicale social-politice din ultimele decenii modificări substanțiale ale stilului de viață cu efecte nefaste pentru sănătate.

În acest sens educația în general și educația pentru sănătate devine un factor primordial, menită să depășească acele obiceiuri, deprinderi și comportamente nefaste pentru sănătate, bunăstare și calitatea vieții [101, 102].

Riscurile metabolice sunt determinate de tradițiile de viață și nutriție. De exemplu, excesul de sare în alimentație (peste 8 grame/zi), obezitatea, cafeaua, alcoolul, fumatul, zgomotul, stresul psihic, nutriția artificială dezechilibrată, schimbările ocupaționale, consumul de medicamente, de droguri etc. Evident, un rol important îl are și comportamentul omului, și mai ales cu riscuri metabolice crescute, ce în mare măsură sunt determinate și de strea psihică și spirituală a individului. Ar fi util să vorbim despre comportamentul benefic sănătății, care ar promova și ar menține sănătatea, ar diminua acțiunea factorilor de risc. Dar acestea sunt niște reguli generale, iar medicina modernă are ca obiectiv central combaterea și anularea riscurilor, inclusiv cele metabolice, prin prevenția primară, care împiedică apariția bolii, sau prin măsuri secundare, atunci când procesele patologice deja s-au instalat și se întreprind măsuri pentru împiedicarea evoluției bolii, cu multiplele ei complicații.

Toate eforturile intervențiilor terapeutice sunt îndreptate în a depista riscurile metabolice mai ales cele majore într-o fază incipientă, aici avându-se în vedere perioada timpurie ontogenetică. Se are în vedere ca educația sanitară și medicală să înceapă din fragedă copilărie prin formarea de stereotipuri, obiceiuri și deprinderi de comportament și atingerea unui stil de viață sănătos, pentru evitarea acestor factori de risc.

În acest sens, pe lângă familie și școală unde are loc formarea personalității copilului este necesară și intervenția la nivel de structuri statale, care în mare măsură sunt responsabile în egală măsură pentru fortificarea și menținerea sănătății psiho-somatice populaționale: interzicerea fumatului; asigurarea protecției alimentare cu un control riguros în procesarea și conservarea produselor alimentare; ospătării dietice și lărgirea acestor rețele inclusiv cafenele și restaurante; transparența calității și conținutului caloric și nutritiv al produselor puse pe piața comercială; crearea de obiecte de agrement și sport în orașe și sate; stimularea exercițiului fizic și a sportului; educația medico-sanitară prin mass-media scrisă și audio-vizuală, spoturi publicitare sociale etc.

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 [65]:

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.

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* sau prin proba de toleranță la glucoză. Nivelurile fiziologice sunt de 3,3-5,5 mmoli/l ale glicemiei. Se consideră că un prediabet începe de la nivelul glucozai $\geq 6,1$ mmoli/l.

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).

E necesar de determinat starea pielii (uscată, normală, grasă), masa corporală (adaugă lent în greutate, adaugă rapid), factorii climatici (indispoziții, toleranță sau intoleranță la schimbările vremii), digestia (lentă cu constipații), caracterul (neliniștit, echilibrat, irascibil), somnul (superficial, mediu, adânc), munca și îndeplinirea ei (rapidă, medie, lentă).

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.

Metabolismul tipului astenic – procesele sunt active, greu se adaugă în greutate, pierdere de kilograme cu ușurință. Acesta e tipul de metabolism hiperreactiv al indivizilor.

Tipul normostenic – este un metabolism stabil și invariabil și se caracterizează prin menținerea normelor fiziologice – normometabolismul.

Indivizii cu *tipul hiperstenic* se caracterizează printr-un metabolism redus, adaugă ușor în greutate și mul mai greu pierd în greutate și sunt predispuși la dereglări metabolice 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, fiind în mare parte determinat de starea psihoemoțională este un element de bază, care perturbă reglarea sistemului vasomotor și a mecanismelor hormonale de control [195, 198].

Obezitatea și supraponderalitatea, diabetul zaharat tip II, sedentarismul ca și stilul de viață în general de rând cu factorul genetic sunt cauzele principale ale HTA. Printre măsurile de combatere alături de medicația antihipertensivă pe prim plan se situează modul sănătos de viață, alimentația rațională și exercițiul fizic, care permit atingerea limitelor fiziologice de $\leq 130/80$ mm/Hg [137].

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 glucozooxidantă. Determinarea se face *a jeun* sau 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 organismului. În mare parte 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. Cele mai importante în menținerea homeostaziei metabolice sunt bacteriile Eirmicutes – 60-65%, Bacteroidetes – 20-25% și Actinobacterii (Bifidobacterium) – 3%. Metaboliții lor pot fi utilizați ca markeri predictorii în apariția unor patologii cu incidență largă ca și a factorilor de risc metabolic (HTA, obezitate, DZ tip II). Metodele sunt clasice ca și ultramoderne OMIX tehnologii de analiză metagenomică prin secvențierea ADN-ului genomic total. Metodele de combatere folosesc o serie de produse prebiotice și probiotice.

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 de 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 polifenolii – flavina și flavonoizii, 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 de prevalență crescută. Cauzele apariției inflamației cronice sistemice sunt diferite, dar în principal sunt datorate adipocitokinelor reprezentate de o întregă

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 în țesut muscular.

10. Combaterea sedentarismului și activarea motricității

Motricitatea sau efortul fizic reprezintă unul din 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. Aceasta determină activarea sintezei de glucoză hepatică precum și hidroliza trigliceridelor în acizi grași și glicerol ca substrate energetice. În paralel sunt secretați hormonii de contrareglare (glucagon, hormonul somatotrop, cortizolul) care provoacă gluconeogeneza și glicogenoliza pentru menținerea normoglicemiei. Prelucrarea de către miocit a glucozei de către GLUT-4 se realizează prin fixarea insulinei pe receptorul ei, inducând autofosforilarea acestuia și activarea proteinei de substrat și fosfatidilinozitol 3 fosfat, iar în DZ tip II se activează serinkinaza cu eliberare de calciu și oxid nitric sau prin MAP (mitogen activated proteinkinaze) – un sistem enzimatic secretat în timpul efortului fizic sau prin AMP-kinază.

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

Sindromul hiperglicemic include un grup întreg de afecțiuni principalul simptom al cărora constituie nivelul ridicat al glicemiei sangvine. În calitate de model pentru corectarea complexă a hiperglicemiei a fost selectat DZ de tip II, 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 a organismului ori chiar la deces [47, 49].

Baza patologiei diabetului zaharat constă în insuficiența de insulină, a cărei severitate

depinde de gradul de deteriorare a aparatului insular al pancreasului, care la un adult constituie 2-3% din volumul total al pancreasului.

Conform teoriilor moderne, în dezvoltarea DZ o importanță esențială 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 [99].

Principiul de bază în tratamentul diabetului zaharat rezidă în obținerea unei compensări maxime a metabolismului dereglat, în primul rând a celui glucidic. Pentru a face acest lucru, se recurge la dietoterapie, produse hipoglicemice orale, insulină [322, 323, 363].

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 celor oncologice.

Dacă apelăm la sursele informaționale, devine evident faptul că OMS prognozează o creștere în continuare a patologiilor cronice specifice sindromului metabolic, inclusiv diabetul. O analiză a acestei statistici triste ne obligă să concluzionăm că diabetul este o boală cronică, incurabilă, altfel este imposibil de explicat creșterea an de an a acestei patologii. Sute de miliarde de dolari sunt alocați anual în tratamentul diabetului însă eficiența estimată constituie doar 2%. Același indiciu se referă și la rata scăderii mortalității populației din cauza complicațiilor sindromului metabolic [216, 123, 127].

Apare o situație paradoxală: de ce, prin asigurarea medicinei cu noi tehnologii, numărul bolilor sindromului metabolic nu numai că nu scade, dar crește continuu? De ce revin în mod continuu bolile cronice pe care le tratăm? Ce facem greșit? Răspunsul este simplu. Cauza constă în faptul că se tratează simptomele, fără a identifica sau a elimina cauza bolii.

Una din cauzele că se ating succese 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 cauzelor 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 sa, putem spune că toate

bolile cronice, inclusiv diabetul, sunt provocate de noi înșine. Tot ceea ce mâncăm, bem, ce mod de viață ducem și ceea ce gândim, toate acestea se reflectă asupra întregului organism și a stării de sănătate în dependență de calitatea lor [117, 118, 121].

În pofida faptului că sunt destul de cunoscuți acești factorii 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 (așa cum s-a subliniat mai sus) reprezintă o abordare fragmentară sau prea unilaterală, care ia în considerare în principal indicele glicemic al dietei, utilizarea produselor hipoglicemice și insulina [346]. 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 [3].

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 patogene, 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).

Conceptul unei abordări complexe în ceea ce privește corectarea prevenirii diabetului zaharat, presupune o schimbare radicală a situației referitor la această problemă. Implementarea unui sistem complex pentru corectarea sindromului hiperglicemic implică o abordare sistemică în realizarea și consecutivitatea următoarelor acțiuni:

1. Analiza factorilor cauză-efect și identificarea cauzelor ce acționează asupra manifestării disfuncției.

2. Evidența particularităților procesului sau mecanismelor dezvoltării maladiei. Pentru a începe acțiunile practice și a determina strategia corectării și dirijării cu starea sănătății, e necesar de a avea o informație clară despre faptul cum e format și funcționează ceea ce se dorește să dirijăm și să schimbăm.

3. Căutarea metodelor optime de menținere și restabilire a sănătății.

Un examen succint al factorilor cauzali și al mecanismelor de manifestare a acestora în procesele patologice ale hiperglicemiei:

Factorii alimentari ocupă pe bună dreptate prima poziție în lista cauzelor dereglărilor cronice ale dereglărilor metabolice. Aceasta se datorează faptului că componentele nutritive ale

alimentelor sunt elemente indispensabile și de neînlocuit ale metabolismului. Acestea joacă un rol principal, atât în edificarea structurii corpului nostru, cât și în toate procesele fiziologice care au loc în organism, atât în mod direct, cât și ca parte a anumitor compuși.

Printre cauzele naturii alimentare, în primul rând, trebuie de remarcat: necorespunderea alimentării particularităților metabolice ale individului din cauza lipsei unei abordări individuale și de echilibrare; supraalimentarea sau mâncarea în exces cauzată de factori sociali, psihici, biologici și de obiceiurile proaste dobândite.; consumul excesiv de produse rafinate; consumul apei potabile de proastă calitate.

Fiecare tip de metabolism, pentru a-și menține starea sa optimă, posedă un set de mecanisme și sisteme de reglare care corespund doar particularităților sale și, în primul rând, cel de acțiune al enzimelor. Atunci când în cadrul dietei se asimilează o cantitate de nutrienți, care în structura sa nu corespunde profilului enzimatic al metabolismului organismului sau depășesc necesitățile organismului (de exemplu, atunci când se mănâncă în exces), aceștia nu pot fi metabolizați în timp util și calitativ până la produsele finite și să fie excretate din corp.

Astfel de condiții creează o situație favorabilă pentru formarea și acumularea în organism din exces a radicalilor liberi și produselor metabolice neutilizate și suboxidate (adică deșeuri metabolice toxice). Repetarea cronică a acestei situații, însoțită de suprasolicitarea unor organe și sisteme, duce inevitabil (mai devreme sau mai târziu) la disfuncții metabolice cronice.

În aceste procese, partea de vinovăție se atribuie nu doar lipsei unei abordări sistematice în organizarea alimentației în conformitate cu caracteristicile individuale, ci și la calitatea apei consumate [198].

Corpul uman în proporție de 70% constă din apă, iar calitatea și cantitatea acesteia în organism are un impact important asupra sănătății și stării de bine a organismului. Consumul de apă, ca și cel de alimente, constituie temelia vieții. Cauza multor boli constă în consumul apei de proastă calitate și insuficiența ei cronică (mai mult de 50% din toate bolile sunt asociate cu apa).

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 [370].

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 procesele 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 efectua procese 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 de gândire.

Anume acestea reprezintă acel program informațional, care ne dirijează activitatea vitală. Importanța supremă a factorului psihoemoțional constă în faptul că are o influență corectivă asupra tuturor tipurilor de energie care intră în organism pentru întreținerea vieții, inclusiv a sănătății. Acest lucru se face datorită caracteristicilor energetice, și anume forței, amplitudinii oscilațiilor și vibrațiilor. În plus, energia psihoemoțională, spre deosebire de alte tipuri, este însoțită de un pool informațional. Prin urmare, metabolismul nu este doar un proces de factori exclusiv alimentari, aceste constituie un punct de intersecție a tuturor tipurilor de energie cu cadrul (pool-ul) energetic-informațional al psihicului. Deoarece schimbul de energie constituie baza metabolismului, natura pool-ului energetic-informațional al psihicului este decisivă în localizarea și somatizarea a bolilor ulterioare ale sindromului metabolic. Dacă cadrul energetic-informațional al psihicului are o sarcină pozitivă cu o frecvență ridicată a vibrațiilor, ce corespund vibrațiilor organelor interne și a organismului în ansamblu, acesta va asigura o sănătate bună și funcționarea tuturor sistemelor fiziologice în limitele sanogene. Concomitent se restabilește funcționarea organelor cu disfuncții. Dacă cadrul energetic-informațional al psihicului are o sarcină negativă și cu o frecvență redusă a vibrațiilor care nu corespunde vibrațiilor organelor interne și ale organismului în ansamblu, atunci el va suprima funcționarea tuturor sistemelor fiziologice și va contribui la somatizarea bolilor. Incapacitatea de a influența informația prin mijloace fizice constituie principala cauză a eficacității scăzute în abordările moderne de luptă împotriva diabetului. Metodele aplicate de acțiuni nutriționale sau terapeutice pot oferi, în cel mai bun caz, o ameliorare temporară [112, 113, 144].

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, există procese de somatizare: tulburări biochimice, apoi modificări structurale, urmate de tulburări ale organelor și manifestările clinice (simptomele). Formula mecanismului de apariție al bolilor cronice, inclusiv a diabetului, se reduce la următoarele. Corpul răspunde la gândurile noastre, iar creierul impune corpului să elimine un set de hormoni care corespunde cu gândurile ce ne aparțin. În momentul în care un gând apare în creier, acolo are loc o reacție biochimică. Organismul le procesează și lansează un 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 și al homeostazei, fapt ce se formează în timpul dezamăgirii, frustrării, fricii, depresiei și 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 capul nostru sub formă de variante virtuale și dialoguri interne. Corpul reacționează deopotrivă fie că emoțiile sunt provocate de evenimente reale, fie că sunt virtuale.

Însă orice problemă psihologică, după cum demonstrează experiența de viață, este rezolvată conform aceleiași scheme, indiferent de trăsăturile individuale ale personalității. Problema somatizării emoțiilor negative nu constă în faptul că a apărut situația X, și nu atât în reacția la respectivă situație, cât în faptul că data viitoare, într-o situație similară, individul reacționează nu cu o altă reacție, ci cu cea cu care a manifestat-o anterior. Totul depinde nu atât de gândurile negative, cât de modul în care se reacționează la ele. Repetarea reacționărilor similare la procesele negative (indiferent dacă sunt reale sau virtuale) consolidează conexiunile neuronice, le transformă într-o stare de experiență și reacții automate care declanșează procese rapide de somatizare. Cu timpul acestea se manifestă în patologia organelor vitale și cele ale sistemelor, în reducerea vieții și chiar la moarte [32, 34, 37, 49].

Organismul într-atât se obișnuiește cu anumite reacții de dependență, încât, chiar în absența acestora, caută „o respectare strictă a instrucțiunilor învățate anterior”. Chiar și în situația în care ne dăm seama că ceva nu e bine cu sănătatea noastră, iar reacțiile noastre sunt inadecvate

situației, creierul nostru primește un „semnal de alarmă” de la organism că ceva nu decurge ca anterior, și se cere ceea ce a fost deja, dar să fie repetat în mod urgent și imediat. În această situație, începem să ne spunem: „Bine, voi începe de luni” sau „Nu azi, dar mâine la sigur” sau „aceasta nu este vina mea, ci a cuiva”. Această situație seamănă cu situațiile multora dintre noi. Dar aceasta nu este o reacție a creierului nostru, ci este o reacție a corpului nostru, care este obișnuit să acționeze conform anumitor algoritmi. Dezobișnuirea de „dependențe” este un proces dificil și lung. Principalul aici este să nu eșuăm, deoarece corpul nostru se va retrage cu toată puterea, în obiceiuri confortabile, deși ele nu sunt sanogene. Aceste programe sunt profund stabilite în adâncurile subconștientului nostru, iar pentru a le extrage de acolo și a le înlocui cu programe de creație, bunătate și dragoste este destul de dificil, dar pentru aceasta există o mulțime de metode și recomandări [274, 277].

Fiecare boală a tulburărilor metabolice, incluzând hiperglicemia și, în special, diabetul de tip 2, pe lângă abordările generale, se evidențiază prin specificul său 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.

Centrul energetic principal controlează la om așa fenomene psihologice ca: voința, tendința de a deveni lider și a domina, atingerea scopului suprem, responsabilitatea, fermitatea, capacitatea de a conduce oamenii. Problemele legate cu punerea în aplicare a calităților indicate sau realizarea lor inadecvată sunt cauza apariției diabetului zaharat. Acest fapt se întâmplă atunci când o persoană nu este mulțumită de ceva la moment, la nivelul conducerii: funcția, veniturile, relațiile cu angajații, încălcarea demnității, lupta de idei, lupta pentru putere, ambiții nerealizate. Aceste calități sunt exacerbate de multe ori atunci când o persoană se compară cu altcineva. În astfel de cazuri, el începe să joace rolul unei victime, dând vina pe toți cei din jur pentru problemele și neplăcerile sale, agravând astfel și mai mult situația [32, 49].

Omul trebuie să înțeleagă că viața sa este doar o școală de viață individuală destinată pentru el, în care nu se poate compara cu nimeni. În ea fiecare își obține propria experiență de viață individuală și dezvoltă calitățile de caracter de care are nevoie și care îi vor fi utile în viitor.

Viața umană nu este o competiție care dă dreptul de a se compara cu altcineva. Natura ne-a creat nu prin copii, ci prin original cu propriile capacități și caracteristici individuale. Sigur, ne

asemănăm unii cu alții, mergem cu toții pe aceeași cale a evoluției, dar pe această cale fiecare dintre noi are propria bandă de mișcare. Dacă nu respectăm această regulă, vom avea probleme de sănătate sau cu alte situații de viață [32].

Prea neadecvat de dual ne poziționăm față de evenimentele din jur, cu o atitudine preponderent negativă – percepând totul ca pe o problemă. Evenimentele se întâmplă pentru că trebuie să se întâmple, pentru aceasta s-au format condițiile necesare de cauză-efect. Acestea sunt totdeauna neutre. Caracterul lor evaluativ îl conferim noi înșine. Din aceasta rezultă că nu evenimentele sunt determinante, ci starea conștientizării noastre în acest moment. Se poate privi la ceea ce se întâmplă nu ca la o problemă, ci ca la o sarcină în calea vieții noastre pe care trebuie să o parcurgem pentru propriului nostru viitor [34, 37, 39].

Un pas radical în calea atingerii stării de sănătate constă în ruperea relației cauză-efect a bolii din trecut și prezent prin conștientizarea și neutralizarea formelor de gândire distructive, adică a rescrie programe pe câmpurile informaționale proprii. Acesta presupune restabilirea schimbului de energie și controlul complet asupra stării psiho-emoționale proprii, fapt care va asigura menținerea vibrațiilor naturale ale organismului și ale organelor sale vitale, iar aceasta este garanția unei sănătăți durabile și stabile. Secretul sănătății constă în vibrațiile voastre. Atâta timp cât le mențineți la frecvența optimă, corpul vindecă și repară automat potențialele probleme fizice înainte ca acestea să apară – ajutându-ne să ne menținem o sănătate perfectă.

Omul modern, spre regret, trăiește din reflexe și automatisme – de aceea cade cu ușurință în tot felul de dependențe, inclusiv în cele de alimentație, stilul de viață și starea psihică, nu știe cum să facă față stresului și se tratează medicamentos. Poziția sa se reduce la poziția victimei: circumstanțe, stil de viață, munca, condiții de trai pot aduce, de asemenea, la sute de motive doar pentru a se absolvi de responsabilitate. Toată lumea caută un motiv și nu caută modalități de a rezolva problema. Practic, căutarea are loc în farmacii și clinici, dar, de fapt, răspunsul stă în psihicul nostru. Majoritatea oamenilor nu își asumă sarcina de a-și controla emoțiile și propria sănătate. O abordare complexă în privința corecției hiperglicemiei, cu utilizarea sistematică a algoritmilor propuși (și nu doar a face ceva din când în când), va permite lejer și în mod firesc restabilirea întregului organism, metabolismul glucidic (carbohidraților) și funcționarea pancreasului [11, 43, 99, 126, 143, 218].

Sănătatea noastră fizică depinde în mod direct de starea și reacțiile psihicului. Mai cu seamă aceasta se referă la sistemul endocrin și la metabolism care corelează strâns cu sistemul nervos și, deci, și cu emoțiile noastre. Organismul omului posedă capacități unice de auto-îmbunătățire, autoreglare și auto-recuperare, dar pentru aceasta trebuie doar să creăm condițiile necesare și să eliminăm cauzele apariției patologiei [3, 142, 274, 401].

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 și, în mare măsură, mediul ambiant – natură, sănătate, comunicare interrelaționate între ele [32].

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 – preluarea informațiilor utile și exemplelor bune de la medici, specialiști 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%. Această fapt anume și argumentează implementarea lui personalizată. Scopul acceptării și instalării unui SSV personalizat și biotipizat este menținerea sănătății fizice și psihice prin evitarea factorilor de risc care pot fi excluși din viața lor. 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.) [261].

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 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.

În mod evident, dieta folosită de un individ determină în mare măsură compoziția și funcția microbiocenozei tubului său gastrointestinal și, în general, sănătatea individuală și socială a unei persoane. Cu toate acestea, modificările preferințelor alimentare combinate cu creșterea activității fizice în cursul tratamentului sunt rareori prescrise și sunt chiar mai puțin susceptibile de a fi urmate de pacient, prin urmare, în sine, ele fac obiectul cercetărilor în curs de dezvoltare, un lucru deosebit de important în prezența riscurilor de sindrom metabolic și ineficiența metodelor standard de tratament [260, 335].

Cu toate acestea, în modul de viață al unui anumit individ, nu numai ceea ce se mănâncă, ci și ritmul, adică aportul zilnic de alimente este important. Regimul de aport alimentar este un potențial modulator al ritmurilor circadiene ale activității vitale nu numai ale macroorganismului gazdă, ci și ale microorganismelor care conviețuiesc în tubul său gastrointestinal [442]. În plus, microbiomul intestinal implementează în mod constant feedback-ul de la ceasul biologic intern al macroorganismului gazdă. Este firesc ca acest bioritm circadian să afecteze dramatic compoziția microbiotei. Baza acestei dependențe este o comunicare bidirecțională între gazdă și simbiont, care funcționează prin semnalizare de-a lungul axei intestin-microbiotă-creier. Moleculele semnalizatoare în timpul interacțiunilor pe această axă sunt, printre altele, diverși metaboliți bacterieni, care, la rândul lor, afectează comportamentul alimentar organizat central ca și apetitul [361, 395].

La nivelul de Biosferă, activitatea vitală a majorității organismelor vii de pe planeta este supusă unui ciclu circadian strict bazat pe schimbarea zilei și a nopții creată de rotația Pământului față de Soare. Bioritmurile circadiene se reflectă în mod fundamental în ciclicitatea strictă a expresiei genelor, metabolismului și comportamentului alimentar. Modulată de mediu și de stilul de viață, ceasul biologic intern stabilește ritmul pentru o varietate de reacții metabolice, metabolismul lipidelor în ficat, mecanismele de menținere a homeostaziei carbohidraților, a masei corporale optime și funcționarea sistemului cardiovascular [458].

Efectuând studii preclinice, s-a putut demonstra calitativ și cantitativ, că microbiocenoza tubului gastrointestinal suferă fluctuații regulate în perioada de 24 de ore din zi și noapte, în funcție de stilul de viață al pacientului. Un ritm diurn strict poate fi urmărit în fluctuațiile abundenței relative a diverșilor taxoni bacterieni, modificări în localizarea acestora în raport cu

epiteliocitele colonice și schimbări în metabolismul microorganismelor [426]. Consecințele semnificative asupra sănătății individului, datorate dietei arată, de exemplu, că o dietă limitată în timp și însuși frecvența meselor, se manifestă, de asemenea, prin modificări totale ale microbiomului tubului gastrointestinal [260].

Se știe, că bioritmurile circadiene din corpul uman sunt reglate de mecanisme neuroendocrine centrale, care implică neuronii nucleului suprachiasmatic din creier și pe cei periferici, acționând în celule și țesuturi la nivelul expresiei genelor ritm, biosinteza proteinelor ceasului, oferind un ritm strict de transcriere și transducere [458]. Activitatea neuronilor din nucleul suprachiasmatic coordonează interacțiunile pe axa creier-intestin în funcție de modul de muncă-odihnă (veghe și somn), inducând eliberarea de peptide digestive: polipeptida intestinală vasoactivă (PIV) și gastrina [458]. Aceste cicluri homeostatice de veghe-somn, determinate de stilul de viață, reprezintă baza fundamentală a mecanismelor nervoase centrale și endocrine pentru coordonarea echilibrului metabolismului energetic și cel plastic [458].

Un factor important în stilul de viață al unei persoane a devenit utilizarea luminii artificiale și a mesclar pe timp de noapte, când mecanismele de reglare neuroendocrină asigură trecerea sistemelor corpului la o stare de odihnă, somn și foame. Acest lucru este valabil mai ales pentru oamenii care activează non-stop. Evident, persoanele care lucrează și servesc în tura de noapte, de exemplu, personalul medical, sunt supuse unui grad sever de desincronizare a bioritmului, efectuând muncă forțată și activități de serviciu non-stop, mâncând alimente în lipsă de lumină. Nu există nicio îndoială că dieta folosită de un individ, nu numai din cauza compoziției, ci și din cauza incorelării sale cu bioritmurile naturale zilnice, crește semnificativ riscul de patogenează a sindromului metabolic și, în general, agravează starea de sanatatea umana. În special, s-a demonstrat că încălcările modului fiziologic normal de muncă și odihnă (desincronizare a ciclului veghe-somn), observate în timpul muncii în ture, sunt asociate cu un risc crescut de obezitate și sindrom metabolic până la 40-60 % [458].

Schimbarea temporară a fazelor de veghe activă, muncă și somn este exacerbată de o schimbare a programului de alimentație și de post în comportamentul alimentar al individului. Această desincronoză se datorează naturii forțate a stilului de viață corespunzător: un program eșalonat de muncă și activități de muncă, un proces educațional obositor, zboruri către alte fusuri orare sau din cauza manipulărilor genetice cu genele corespunzătoare, ca în cazul creării knockout – modele la animale de laborator în studii preclinice.

Unele dovezi au fost obținute din experimente folosind modelul de restricție alimentară la animale de laborator (șoareci de tip sălbatic). Astfel, limitarea accesului la hrană doar în timpul zilei, când animalele nu sunt de obicei active și nu mănâncă, duce la o creștere a greutateii

corporale cu 23% și o creștere a procentului de țesut adipos din organism cu 8%, în comparație cu animalele care au avut acces nelimitat la hrană în timpul fazei lor active normale. Un studiu efectuat pe indivizi maturi supraponderali sănătoși a constatat, că reducerea intervalului de timp pentru alimentare de la aproximativ 14 ore la 10-11 ore pe zi timp de 16 săptămâni a dus la o pierdere medie în greutate de 3,27 kg [223]. La animale de laborator (șoarecii) hrănite cu o dietă bogată în grăsimi cu un ritm circadian perturbat, greutatea corporală este cu 17% mai mare decât la aceleași animale cu aceeași dietă, dar fără tulburări de ritm circadian [426]. Relația strânsă dintre schimbarea ritmurilor circadiene în stilul de viață și compoziția microflorei intestinale este confirmată de utilizarea antibioticelor, ceea ce indică și o creștere a rezistenței la modificări metabolice adverse. De asemenea, în condiții experimentale, s-a constatat că furnizarea de lumină mică în timpul fazei obișnuite în întunericul diurn perturbă semnificativ ritmul circadian și, ca urmare, crește riscul de sindrom metabolic. La animalele de experiment ținute în condiții de lumină slabă, consumul de energie în faza de lumină a zilei crește la 55% din consumul total. Spre comparație, în condiții standard ziua și noaptea, creșterea gradului de consum de energie a avut loc doar cu 36%. În ciuda consumului de dietă izocalorică și a aceluiași nivel de activitate fizică, masa corporală și rezistența la insulină sunt crescute la modele expuse la lumină slabă și constantă, comparativ cu cele în condiții standard de iluminare [460].

În mod cert, schimbările caracteristice ale microbiotei intestinale sunt detectate în prezența fragmentării cronice a somnului în stilul de viață, care este un model de apnee obstructivă în somn la persoanele care suferă de sforăit și treziri frecvente din somn [460]. Modelarea experimentală a fragmentării cronice a somnului prin aplicarea stimulării tactile periodice la fiecare 2 minute determină o creștere a gradului de consum de alimente și o slăbire a funcției de barieră a colonului. Mai mult decât atât, transplantul de microbiom îmbogățit cu *Firmicutes* de la animale de laborator care suferă de fragmentare a somnului la cele sterile duce la un răspuns inflamator crescut și la creșterea rezistenței la insulină la animalele „colectoare” [460]. Rezultate similare au fost obținute la compararea efectului restricției de somn asupra microbiotei intestinale a animalelor de laborator și a unui grup mic de persoane studiate [460]. Este semnificativ că, după ce animale de laborator și oameni au suferit restricții de somn la 4 ore de somn pe zi, pe timp de cicluri de 5 zile, le-au fost detectate modificări minore în microbiota intestinală, în același timp ce nu au fost găsite modificări semnificative în microbiota intestinală umană. Prin urmare, se presupune că microbiota intestinală umană este mai rezistentă la schimbările cauzate de limitarea temporară a perioadei de somn. Cu toate acestea, la persoanele cu restricție de somn, activitatea comportamentală și masa corporală se modifică mai semnificativ. Aceasta este doar o presupunere, dimensiunea eșantionului persoanelor examinate

a fost una mică, iar studiul în sine a fost de natură acută, iar microbiota intestinală umană este semnificativ individuală [460].

La animalele de laborator (șoareci) cu o proporție mare de țesut adipos în compoziția corporală se constată o scădere a diversității alfa a microbiotei intestinale, adică reducerea numărului diversilor reprezentanți taxonomici ai microflorei, îmbogățirea acestora în material biologic și abundența relativă (cota) acestora, pe fondul unui raport Firmicutes/Bacterioidetes mai mare, comparativ cu animalele care consumă o dietă bogată în grăsimi și nu suportă lumină are loc schimbarea ciclului circadian. Această modificare caracteristică a raporturilor microbiene este asociată cu obezitatea sau cu sănătatea precară, atât la animale de experiment, cât și la persoane [297]. Combinația dintre o dietă îmbogățită în grăsimi cu jet lag circadian poate fi cauza disbiozei microbiene în intestin.

Modificările caracteristice ale microbiotei intestinale sunt adesea rezultatul unei schimbări forțate a fazelor ritmului circadian în stilul de viață al individului, cauzată de diferențe către diferite fusuri orare, de ex. în modelul “jet lag”. Modelul “jet lag” demonstrează foarte evident, că chiar schimbările temporale de fază pe termen scurt, de exemplu, cu o durată mai mică de 12 ore, au un impact tangibil asupra mecanismelor interne de coordonare a ceasului corporal intern, a dietei și a riscului de sindrom metabolic. La animale de experiment supuse unui schimb de 8 ore lumină/întuneric la fiecare 3 zile timp de 4 săptămâni, există o pierdere a fluctuațiilor ritmice normale din punct de vedere fiziologic în proporția de reprezentare a diferitelor unități taxonomice în microbiota tubului gastrointestinal [458]. Acest model de jet lag demonstrează dependența compoziției comunității microbiomului intestinal de durata zilnică a schimbării de fază și de durata totală a modificărilor forțate ale stilului de viață. O creștere a acestei durate totale de la 4 la 16 săptămâni a făcut posibilă identificarea formării disbacteriozei, care devine destul de pronunțată după 16 săptămâni de expunere. Efectul potențial asupra riscului de sindrom metabolic este dovedit de faptul apariției unei mase corporale crescute pe fondul intoleranței la glucoză la animale experimentale sterile după transplantul fecal al microbiomului animalelor care au suportat perturbări ale ciclicității circadiane din cauza jet lag-ului [458].

Dovezi au fost obținute din examinările angajaților în schimburi, atât la locul de muncă, cât și în laborator, care au continuat să îndeplinească sarcini de lucru extraocupațional. Munca forțată în faza circadiană, când sistemele corpului tind să intre într-o stare de repaos fiziologic, afectează negativ sănătatea generală, inclusiv un risc crescut de obezitate cu 66% și un risc crescut de sindrom metabolic cu 57%. Angajații care desfășoară activități active de muncă și servicii pe timp de noapte prezintă o scădere a cheltuielilor energetice cu 12-16% [04 31] și o

tendință la dislipidemie pe fondul unui nivel crescut de trigliceride și al unei concentrații reduse de lipoproteinele de densitate înaltă (HDL) în sânge [460].

Răspunsul mecanismelor neuroendocrine la apariția unei schimbări a ritmului circadian pentru o perioadă de 12 ore în stilul de viață, abandonarea modului obișnuit de activitate și alimentație, se caracterizează printr-o scădere a concentrației de leptina de 17%, în comparație cu această concentrație într-un ritm circadian echilibrat. Această schimbare de fază determină o creștere a concentrației de insulină, de glucoză și a tensiunii arteriale medii cu 22%, 6% și respectiv 3%, mai mare în comparație cu un ritm circadian echilibrat [297].

Au fost înregistrate și manifestări clinice ale unui stil de viață alterat prin tulburări de ritm circadian [458, 460]. Există din ce în ce mai multe dovezi că microbiota, dieta, ritmurile circadiene și mecanismele interne de reglare circadiană dependente. Pentru a studia fundamental mecanismele de interacțiune dintre acești factori homeostatici, s-a folosit și suportul nutrițional intravenos continuu, care a făcut posibilă eliminarea efectului asupra microbiomului intestinal în alimentație sau chiar a prezenței unui bolus alimentar în intestin. Implementarea nutriției parenterale constante a animalelor de experiment a condus la modificări semnificative în structura comunității microbiene, dar microbiota intestinală nu și-a pierdut complet fluctuațiile zilnice [297].

Determinarea indicilor de beta-diversitate pentru o caracterizare obiectivă a gradului de diferență între reprezentanții microflorei sau dintre aceștia a făcut posibilă dezvoltarea grupării pe grupuri de tratament la compararea nutriției enterale și parenterale, precum și a reprezentanților grupului conform fazei ritmului circadian separat pentru fiecare grup de tratament. Proporția relativă a diferitelor unități taxonomice diferă în mod natural în funcție de tipul de tratament, de exemplu, reprezentarea *Verrucomicrobia* crește brusc în detrimentul *Firmicutes* din grupul de nutriție parenterală. Este de remarcat faptul, că există fluctuații strict ciclice ale abundenței reprezentanților *Bacteroidetes* pe o perioadă de 24 de ore, caracterizate printr-o creștere a timpului de o zi și o scădere a fazei fără lumină [260].

Interesantă este și relația inversă dintre microbiota intestinală și mecanismele de reglare neuroendocrină ale organismului gazdă, a cărei prezență este dovedită de prezența propriilor gene de fusuri orare în microbiom [344], care reglează comportamentul macroorganismului gazdă în conformitate cu ritmul circadian. De exemplu, se presupune că în microorganismul reprezentanților *Enterobacter aerogenes* funcționează ceasurile circadiene endogene, care asigură sincronizarea activității lor vitale cu stilul de viață al gazdei umane prin melatonină, care acționează la nivelul tubului gastrointestinal [344].

Actualmente, nu există nicio îndoială, că organismul are un ritm biologic intern nu doar de origine centrală, ci și de origine periferică la nivelul diferitelor țesuturi, organe și sisteme, inclusiv microbiota. La animalele de experiment (șoareci), este posibilă reprogramarea așa-numitului circadi hepatic prin ajustări ale dietei îmbogățită în grăsimi pe baza efectului inductiv al microbiotei asupra activității factorului transcriptor PPAR γ . Genele circadiene ale hepatocitelor și enterocitelor intestinale se află sub influența acizilor biliari neconjugați, precum și a diferiților produși ai metabolismului microbial [344].

Deficiența microbiotei intestinale este asociată cu o scădere a concentrației de insulină și o creștere a concentrației de glucoză, trigliceride și acizi grași liberi în sânge. La animale experimentale fără microbiotă, reglarea circadiană a celulelor epiteliale ale ileonului și colonului este complet afectată [358].

Fluctuațiile circadiene ale compoziției microflorei intestinale sunt asociate cu schimbări corespunzătoare ale metaboliților bacterieni, cum ar fi butiratul, care atinge vârfurile în timpul postului și hidrogenul sulfurat, care atinge vârfurile în timpul consumului de alimente [297]. O comparație între o dietă normală cu o dietă bogată în grăsimi a arătat, că concentrațiile de butirat fecal au ciclat la animalele cu o dietă standard, dar nu au arătat ciclicitate cu o dietă bogată în grăsimi. În timp ce concentrația de hidrogen sulfurat, dimpotrivă, se modifică ciclic în cecumul animalelor, care consumă o dietă bogată în grăsimi, dar nu are același model atunci când se utilizează o dietă normală. Studiile *in vitro* au arătat, că acești metaboliți ai microbiotei pot influența direct ciclul de expresie al genelor ceasului hepatocitelor: Per2 și Bmal1 [297].

Luată împreună, consecințele negative observate după o necorespondere a ritmului circadian în stilul de viață se caracterizează și prin geneza proceselor inflamatorii induse de modificări cardinale ale funcției de barieră intestinală, o creștere a proporției de bacterii proinflamatorii în microbiotă, ca și etiologia bolilor asociate cu tulburările de ritm circadian [442].

Evident, că setarea ritmului circadian intern este determinată de dietă, care la rândul ei, este coordonată de mecanisme homeostatice pentru a menține o ciclicitate strictă a stilului de viață individual. O dietă coordonată cu un ritm stabil sau, dimpotrivă, o dietă nepotrivită afectează în mod caracteristic compoziția microbiotei tractului gastrointestinal [335].

Astfel, prin schimbarea stilului de viață și, în special, respectarea regimului zilnic de muncă, odihnă și alimentație, o persoană afectează microflora intestinală, propriul ceas biologic, iar microflora prin căi ascendente are un efect modulator asupra reglementării mecanismelor neuroendocrine periferice și centrale. La oameni, precum și la animale de laborator, se regăsește disbacterioza indusă de modificări ale bioritmurilor circadiene. Cu toate acestea, cu modificări

ușoare ale fazelor ritmului circadian, de exemplu, la schimbarea fusurilor orare la 8 ore, modificările caracteristice ale abundenței microbiene sub forma unei creșteri a proporției de reprezentanți *Firmicutes* diminuează cu 2 săptămâni după zbor [460].

Experimentele care utilizează transplantul fecal de la persoane expuse unui zbor către alte fusuri orare în animale sterile de laborator (șoareci) au demonstrat o creștere a răspunsului masei corporale de 37% și o creștere maximă a concentrațiilor de glucoză din sânge care au fost cu 35% mai mari decât atunci când s-a administrat glucoză pe cale orală și în timpul transplantului fecal de la aceiași subiecți, dar înainte de zboru [460].

În ciuda faptului că s-au obținut deja o mulțime de dovezi despre dependența forte a microbiomului gastrointestinal de alimentație și de sănătatea generală, această problemă rămâne relevantă și este încă departe de a fi rezolvată. Sunt necesare mai multe cercetări pentru a furniza dovezi fundamentale ale efectelor diferitelor modele alimentare asupra unităților taxonomice specifice ale microbiotei intestinale și răspunsul microbiotei la modificările metabolismului carbohidraților, lipidelor și azotului, precum și riscurile dezvoltării sindromului metabolic. Anumiți taxoni de bacterii, indiferent de aportul alimentar, reflectă o îmbunătățire a mecanismelor homeostatice de menținere a nivelului de glucoză, a raportului dintre lipoproteinele cu densitate înaltă și cea joasă și prevenirea obezității. De exemplu, activitatea vitală a bacteriei intestinale *Akkermansia muciniphila*, care este capabilă să descompună mucina, este asociată cu o îmbunătățire a homeostaziei glucozei și, în același timp, se corelează negativ cu procesele inflamatorii [399]. Există dovezi că o creștere a numărului de reprezentanți ai *Akkermansia muciniphila* în mucoasa intestinală este invers proporțională cu concentrația de glucoză din sânge a jeun, raportul circumferinței talie-șold și diametrul țesutului adipos abdominal [191]. Este de remarcat faptul, că reprezentanții *Akkermansia muciniphila* au enzime de digerare a mucoasei, mai mult decât nutrienți prezenți în bolusul alimentar, ca și ale altor bacterii. În general, la interpolarea rezultatelor studiilor microbiotei gastrointestinale, efectuate pe animale de laborator (rozătoare), este necesar a se ține seama de faptul, că la animale majoritatea fermentației bacteriene are loc în cecum. În timp ce, la om, partea principală a fermentației bacteriene are loc în intestinul gros. În plus, distribuția celulelor caliciforme producătoare de mucină este aceeași în tot colonul uman. Cu toate acestea, la șoareci, distribuția celulelor caliciforme scade pe lungimea colonului, ceea ce afectează distribuția bacteriilor care digeră mucină [349].

Astfel, în modelele experimentale, care studiază dependența microbiotei intestinale de dietă și limitează perioada de mese, este necesar să se monitorizeze și să se evalueze cu atenție nivelul aportului de energie. S-a constatat, că subiecții de testare își reduc în general aportul de

energie atunci când li se oferă o durată de timp limitată pentru mese, ceea ce nu este în cazul animalelor de laborator. De asemenea, datele NHANES din 2009 până în 2012, au constata că bărbații și femeile cu vârsta peste 20 de ani obțin în medie 33% din energia totală din grăsimi, iar 10,6% din această energie provine din grăsimi saturate [349].

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.

Obiceiurile nocive influențează apariția bolilor epidemice neinfecțioase (netransmisibile) – bolile cardiovasculare ischemice, diabetul zaharat tip II, bolile respiratorii cronice, diferite tipuri de cancere au tendință de pandemii și sunt responsabile de majoritatea deceselor pe plan global. La fel și alcoolul, considerat un drog ușor și cel mai răspândit în toată lumea. Are acțiune nocivă psiho-somatică, cu efecte dăunătoare asupra creierului și corpului. În ce privește medicamentele de lungă durată ele pot provoca dependență. Deprinderile de igienă personală cum e spălătul pe mâini, periatul dinților și folosirea aței dentare, ne pot feri de agenți patogeni microbieni și virali. Adresările periodice la medicul de familie în scop profilactic pot preveni unele boli asimptomatice și uneori cu urmări grave pentru sănătate. Astfel, putem preveni apariția obezității prin evoluția stărilor supraponderale prin măsurarea IMC – ului (indice de masă corporală)

Un control la timp, o monitorizare a sănătății poate preveni pericolele obezității – boli cardiovasculare; cancer; diabet zaharat tip II; boli digestive; boli articulare; varice; gută; tulburări sexuale; tulburări de respirație.

Tabelul 4.1. Valorile IMC la pacienții cu riscuri metabolice crescute

| Interpretarea valorilor indicelui de masă corporală | |
|---|------------------|
| IMC | Greutatea |
| <18,5 | Subponderal |
| 18,5-24,9 | Greutate normală |
| 25,0-29,0 | Supraponderal |
| 30 și peste | Obezitate |

Diabetul zaharat – un alt risc metabolic major la fel poate fi monitorizat și prevenit la un control profilactic cu regularitate.

Această maladie foarte răspândită crează pericolul apariției bolilor cardiovasculare prin formarea depozitelor de grăsimi în pereții vasculari. Acest risc este de 2-3 ori mai mare la diabetici decât la persoanele non-diabetice.

Valorile fiziologice ale glicemiei sunt cuprinse între 3,3-5,5 (6,1) mmoli/l.

Diabetul zaharat ca și obezitatea este însoțit de tulburări ale metabolismului lipidic (dislipidemiile), care au ca urmări: creșterea colesterolului „rău” (col. LDL); scăderea colesterolului „bun” (col. HDL); creșterea trigliceridelor; creșterea raportului col total/col HDL ≥ 5 .

Tabelul 4.2. Valorile normale ale colesterolului și trigliceridelor la pacienții cu riscuri metabolice crescute

| | |
|---------------------------------|---------------|
| Colesterol total | sub 200 mg/dl |
| Colesterol HDL | > 35-40 mg/dl |
| Colesterol LDL | < 130 mg/dl |
| Colesterol total/Colesterol HDL | <5 |
| Trigliceride | < 200 mg/dl |

Aceste valori pot fi menținute respectând un regim alimentar optim și exerciții fizice cotidiene (cel puțin 30 minute mers pe jos).

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.

De foarte multe ori această maladie periculoasă poate evolua în perioadele preclinice asimptomate, fiind numită pe drept și „ucigașul tăcut”. Dacă nu e diagnosticată și tratată la timp ea afectează grav inima, rinichii, creierul și vasele sangvine, cui evoluția în atac de cord, ACV-accidente cerebrale vasculare.

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 alimentare, 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 (Anexa 11.). Important este crearea unui mediu de comunicare favorabil și cu emoții pozitive atât în familie, cât și la servicii sau cu persoanele cu care sunteți permanent în contact.

4.3. Minimalizarea 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 sindrom metabolic – 50 bărbați (50%) și 50 femei (50%) cu vârsta cuprinsă 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 personalizat a fost determinarea etiopatogenetică, scăderea tensiunii arteriale, scăderea masei corporale și a glucemiei, prin activitate fizică și motricitate [132, 231, 303], terapie comportamentală, prin alimentare sanogenă, hipocalorică în dependență de vârstă, tipul constituției [70], tipul metabolismului, în conformitate cu prevederile conceptuale ale stilului de viață biotipizat și personalizat [93, 216].

Au fost efectuate cercetările în conformitate cu metodologia și Decizia Comisiei de Etică a Cercetării cu 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 corelativă cu tipul constituției și a metabolismului – normostenic (normometabolic), astenic (hipermetabolic), hiperstenic (hipermetabolic) 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 glucemiei, a hemoglobinei glucozilate, profilului glicemic, a hemodinamicii – TAS, TAD și alți factori determinanți ai stilului de viață (Tabelul 4.3.).

Tabelul 4.3. Dinamica indicatorilor psihosomatici, antropometrici, hemodinamici, glicemici, lipidici, obezității: motrici, adaptogenici, 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 $59 \pm 1,6$ ani).

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

Un rol deosebit în informarea și educația populației pentru sănătate, un stil de viață depent și practicarea acestuia are loc prin intermediul principalor informații și anume: TV, radio, medici, lecții publice, cadre medicale, medici igienişti, rude, alți bolnavi, filme etc (Tabelul 5.4.).

Tabelul 4.4. Popularizarea surselor despre 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 |

4.4. Concluzii la capitolul 4.

1. Stilul sănătos de viață este un concept care poate fi materializat de către orice persoană, are un caracter epigenetic, adică este dobândit și nu moștenit, este variabil în dependență de condițiile habitatului sau de schimbarea șlui, de situațiile socio-economice și politice; 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 sanoitară, cât și de, în mare măsură, mediul ambiant (natură, sănătate, comunicare,

interrelaționate între ele).

2. 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, administrarea antioxidantilor și dezintoxicanților.

2. Stilul de viață trebuie să fie monitorizat prin regim zilnic, program săptămânal, lunar, trimestrial și anual cu monitorizarea indicatorilor psihofiziologici, clinicobiochimici, a glucemiei, a tensiunii arteriale, a indicatorilor obezității.

3. Implementarea stilului de viață biotipizat și personalizat fortifică sănătatea subiecților cu sindrom metabolic – 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%.

4. Indicii obezității 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 supraponderalitatea s-a mărit cu 8%, corelativ cu scăderea obezității cu 8%, IMC a scăzut de la $32,1 \pm 0,7$ la $28,0 \pm 0,7$, la bărbați de la $102,8 \pm 1,7$ la $95,4 \pm 1,3$ ($p < 0,05$).

5. Glucemia a diminuat de la $6,9 \pm 0,5$ la $5,6 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), 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 $6,8 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

6. Indicii hemodinamici – indicii TAS au scăzut de la $158,8 \pm 1,4$ la $147,2 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), TAD cu o scădere de la $91,1 \pm 1,4$ la $87,2 \pm 1,1$ ($p < 0,05$), ce denotă minimalizarea riscurilor hipertensive și metabolice.

7. Subiecții cu sindrom metabolic posedă informații despre riscurile metabolice – hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, dislipidemie și obezitate în 52%, 31% și 100% corespunzător, și au fost informați din emisiuni radio – 31%, emisiuni TV – 42%, publicații în presă – 26%, lecții publice – 8%, ce argumentează necesitatea intensificării educației pentru sănătate în societate despre sindromul metabolic în presă, la TV, radio, în mijloacele de informare în masă, pe rețelele de socializare etc.

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

5.1. Elaborarea produselor cu efecte metabolice 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 diferitor materiale vegetale au fost elaborate 4 rețete noi pentru ameliorarea homeostaziei subiecților cu riscuri metabolice (Anexele 6-10). 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. Cea mai apropiată soluție de esența invenției propuse este compoziția antihipertensivă care conține extract hidroalcoolic din frunze de *Hymenocardia acida*.

Dezavantajul acestei compoziții constă în faptul, că se prepară pe bază de alcool, iar pentru pacienții care suferă de hipertensiune arterială (HTA) alcoolul este contraindicat, totodată această băutură nu manifestă un efect pronunțat și de lungă durată de diminuare a tensiunii arteriale, la fel nu posedă proprietăți organoleptice înalte (acute).

Problema pe care o soluționează invenția propusă revendicată constă în lărgirea sortimentului de produse fitoterapeutice, care ar diminua semnificativ tensiunea arterială având proprietăți organoleptice sporite și nu ar conține alcool pentru a putea fi utilizată și de persoanele care nu tolerează alcoolul și le e contraindicat.

Cunoaștem că invenția constă în faptul că, se propune o compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect antihipertensiv, care include următoarele componente, în % mas.:

- rădăcină de cicoare, *Cichorium intybus* 7.....9
- partea aeriană de crușătea, *Barbarea vulgaris* 6.....8
- muguri de mesteacăn, *Betula pendula* 7.....9
- frunze de coacăz negru, *Ribes nigrum* 8.....10
- frunze de lobodă de grădină, *Atriplex patula* 6.....8
- frunze de urzică înțepătoare, *Urtica dioica* 8.....10
- frunze de păpădie, *Taraxacum officinale* 7.....9

rădăcină de brusture, *Arctium lappa* 7.....9
fructe de păducel, *Crataegus laevigata* 7.....9
frunze de coada calului, *Equisetum arvense* 7.....9
extract uscat de cannabidiol de 1:10 6.....8
flori de soc, *Sambucus nigra* 6.....8
mătase de porumb, *Zea mays* 5.....7.

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. Componentele utilizate în invenția revendicată sunt produse de Compania EPO (Estratti Piante Officinali) L.t.d, Italia sau de Întreprinderea de Stat Moldsilva S.A., Republica Moldova.

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.

HTA este o "boala tăcută", fără simptome specifice, doar creșterile bruște și importante ale tensiunii arteriale (salturile hipertensive) se pot manifesta prin cefalee, amețeli, zgomote în urechi (acufene) sau tulburări de vedere - "muște zburătoare" (fosfene), grețuri, stare de rău general. Multe persoane sunt hipertensive de mai mulți ani, fără să știe acest lucru, dacă nu își controlează tensiunea periodic.

Factorii de risc sunt:

- vârsta (bărbați > 55ani și femei > 65ani);
- fumatul;
- dislipidemia: Trigliceride >150mg/dl sau >1,7 mmol/l;

- glicemia > 102-125 mg/dl sau > 5,6 mmoli/l;
- obezitatea abdominală: circumferința taliei la bărbați >94 cm și la femei >80 cm).

Tensiunea arterială poate fi: optimă – 120/80, normală - 120-129/80-84, normală-înaltă – 130-139/85-89, hipertensiune (HTA) de gr. I – 140-159/90-99, (HTA) de gr. II – 160-179/100-109, (HTA) de gr. III – mai mare de 180/110.

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

Exemplu de utilizare a compoziției revendicate.

Pacienta A., în vârstă de 46 ani, suferă de obezitate de gradul II, hipertensiune arterială de gr. II, cu tensiunea arterială de 160/110, din medicamente primește lizinopril 10 mg o dată pe zi, zilnic, pe parcursul a doi ani. HTA de gr. II se menține pe fon de tratament permanent și nu se diminuează. Utilizând infuzia propusă pe parcursul a 30 zile s-a observat o vădită diminuare a tensiunii arteriale. Dacă pe fon de medicamente tensiunea arterială se menținea la cifre ridicate 160/110, atunci la a 4-a zi de la utilizarea infuziei conform invenției, tensiunea arterială deja avea indici de 150/100, la ziua a 15-a – de 140/90, iar la a 30-a zi – de 130/80-90, ceea ce se încadrează în limite fiziologice.

Pe fundalul utilizării infuziei tensiunea arterială s-a diminuat simțitor atingând indicii în aria normei fiziologice, ceea ce nu s-a putut realiza pe fundal de tratament. Dacă comparăm efectul hipotensiv cu soluția cea mai apropiată, unde diminuarea tensiunii sistolice a avut loc cu 10-20 mm ai coloanei de mercur, iar a celei diastolice numai cu 10, atunci utilizând compoziția revendicată, vedem o diminuare a tensiunii arteriale sistolice cu 20-40 mm ai coloanei de mercur, iar celei diastolice cu 20 mm. Totodată pacienta A. peste 60 de zile a renunțat totalmente la tratamentul medicamentos menținând o tensiune arterială în mediu de 130/80.

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

Exemplu de preparare a infuziei:

Ingredientele se cântăresc după cum urmează: 8 g rădăcină de cicoare, 7 g partea aeriană de crușătea, 8 g muguri de mesteacăn, 9 g frunze de coacăz negru, 7 g frunze de lobodă de grădină, 9 g frunze de urzică înțepătoare, 8 g Frunze de păpădie, 8 g rădăcină de brusture, 8 g fructe de păducel, 8 g frunze de coada calului, 7 g extract uscat de cannabidiol de 1:10, 7 g flori de soc, 6 g mătase de porumb, se macină împreună toate ingredientele până la obținerea unei mase vegetale omogene, se adaugă apă clocotită până la obținerea unui litru de infuzie, se lasă să se răcească la întuneric, până la temperatura camerei.

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

Conform Legii medicamentului și activității farmaceutice, medicul e în drept de a prescrie receta 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-1

(Hotărârea Guvernului Republicii Moldova, nr. 538 din 02.09.2009 „Regulamentul sanitar privind suplimentele alimentare”).

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).

Este cunoscută o compoziție pentru prepararea unei infuzii care are ca efect diminuarea cantității de lipide și conține următoarele plante: *Glycyrrhiza glabra*, *Eleutherococcus senticosus*, *Crataegus sanguinea*, *Urtica dioica*, *Sorbus aucuparia*, *Vaccinium myrtillus*, *Gnaphalium uliginosum*, *Zea mays style cum stigmatis*, *Coriandrum sativum*, *Salvia officinalis*, *Acorus calamus*, *Valeriana officinalis*, *Calendula officinalis*, *Zingiber officinale*. Dezavantajul acestei soluții constă în aceea că nu posedă proprietăți pronunțate de diminuare a lipidelor cu densitate joasă (LDL) și proprietăți organoleptice înalte.

Cea mai apropiată soluție de esența invenției propuse este compoziția fitoterapeutică care contribuie la reglarea colesterolului total și a lipoproteinelor cu densitate joasă, la pierderea în greutate și/sau la reglarea termogenezei la om, care conține: extract din ceai verde 200-300 mg, acid linoleic conjugat 700-3400 mg, guarana 160-260 mg și iarbă mate 100-200 mg. Dezavantajul compoziției date constă în faptul că nu posedă proprietăți pronunțate de diminuare a lipidelor cu densitate joasă (LDL) și proprietăți organoleptice înalte.

Problema pe care o soluționează invenția revendicată constă în lărgirea sortimentului de produse fitoterapeutice care ar diminua semnificativ cantitatea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) având proprietăți organoleptice sporite. Esența invenției propuse constă în faptul că se propune o compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducere a lipoproteinelor cu densitate joasă, care include următoarele componente, în % mas.:

extract uscat de laminarie, *Laminaria hiperborea* 9...11

fructe de ienupăr, *Juniperus communis* 10...12

rădăcină de păpădie, *Taraxacum officinalis* 11...13

rădăcină de osul iepurelui, *Ononidis radix* 9...11

scoarță de crușin, *Rhamnus frangula* 12...14

flori de tei, *Tilia platyphyllos* 10...12

extract uscat de cannabidiol de 1:10 10...12

frunze de pelin, *Artemisia absinthium* 11...13

flori de vetrice, *Tanacetum vulgare* 9...11

Rezultatul invenției constă în lărgirea sortimentului de produse fitoterapeutice pentru diminuarea colesterolului LDL, îmbunătățirea proprietăților organoleptice, datorită efectului sinergic al raportului calitativ și cantitativ al componentelor. Componentele utilizate în invenția revendicată sunt produse de Compania EPO (Estratti Piante Officinali) L.t.d, Italia sau de Întreprinderea de Stat Moldsilva S.A., Republica Moldova. Compoziția fitoterapeutică, are acțiune pronunțată lipolitică, diminuează semnificativ cantitatea de colesterol 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 amar 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 două tipuri de lipide, împreună cu trigliceridele compun nivelul total de colesterol din sânge.

Lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL) au rolul de a transporta colesterolul din diferite părți ale corpului spre ficat și de a împiedica depunerea acestuia în pereții vaselor de sânge. Rolul pozitiv al colesterolului HDL consta în faptul că înlătură și elimină excesul de colesterol. Din acest motiv mai este denumit și colesterol "bun". LDL (lipoproteine cu densitate joasă) sunt lipoproteine a căror funcție este aceea de a transporta colesterolul în sânge. Rolul negativ al acestora este de fapt că depozitează excesul de colesterol pe pereții arterelor, fapt care duce, în timp, la întărirea vaselor de sânge și la declanșarea bolilor cardiace.

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 se răcească la întuneric, până la temperatura camerei.

Exemplu de preparare a infuziei.

Ingredientele procurate conform invenției revendicate, se cântăresc după cum urmează: 10 g extract uscat de laminarie, 11g fructe de ienupăr, 12 g rădăcină de păpădie, 10 g rădăcină de osul iepurelui, 13 g scoarță de crușin, 11g flori de tei, 11g extract uscat cannabidiol de 1:10, 12 g frunze de pelin, 10 g flori de vetrice, se macină împreună toate ingredientele până la obținerea unei mase vegetale omogene, se adaugă apă clocotită până la obținerea unui litru de infuzie, se lasă se răcească la întuneric, până la temperatura camerei.

Exemplu de utilizare a invenției revendicate.

Pacienta A., în vârstă de 49 ani, suferă de obezitate de gradul II, hipertensiune arterială de gr. II, cu nivelul colesterolului total de 421 mg/dl, LDL de 191mg/dl, HDL de 52 mg/dl, nivelul trigliceridelor de 178mg/dl, raportul LDL/HDL de 3,5 (norma - 2,9-3,3). A urmat o cură de 40 de zile cu infuzie conform invenției, după care pacienta a repetat analiza sângelui, ca rezultat au fost obținuți următorii indici: colesterolul total – 328 mg/dl, LDL –128mg/dl, HDL – 47 mg/dl, raportul LDL/HDL – 2,7, nivelul trigliceridelor – 153 mg/dl. Nivelul lipoproteinelor LDL s-a diminuat simțitor față de datele inițiale cu 69 mg/dl.

Compoziția revendicată a fost testată pe un lot de 60 de persoane dintre care 49 femei și 11 bărbați, vârsta medie a persoanelor a fost de 48 ani, la toate persoanele a fost stabilită obezitate de gr. I-II și toate sufereau de hipertensiune arterială de gr. II, în mediu cantitatea de lipoproteine de densitate joasă în decursul a 40 de zile s-a micșorat în mediu cu 71 mg/dl, față de cea mai apropiată soluție. Infuzia se utilizează zilnic câte 100 ml, de 3 ori pe zi cu 30-40 min înainte de masă timp de 40 zile, cu posibilitatea de a repeta cura.

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

Este cunoscut un ceai fitoterapeutic nutritiv din plante, destinat diminuării masei ponderale care conține: frunze de ginkgo biloba, *Ginkgo L.*, frunze de curmal, *Diospyros kaki L.* și ace de pin, *Pinus monophylla* sau *Pinus cembra*. Dezavantajul acestuia constă în aceea că ingredientele sunt deficitare și costisitoare în țara noastră, ceea ce face dificilă prepararea acestuia, și nu posedă proprietăți pronunțate de diminuare a masei corporale.

Cea mai apropiată soluție de esența invenției propuse este ceaiul fitoterapeutic pentru diminuarea masei ponderale care conține următoarele plante: hibiscus, *Hibiscus L.*, cassia, *Cinnamomum cassia L.*, mentă, *Mentha piperita L.* Dezavantajul soluției proximale constă în aceea că ea nu posedă proprietăți pronunțate de diminuare a greutateii corporale și proprietăți organoleptice înalte.

Problema pe care o soluționează invenția revendicată constă în lărgirea sortimentului de produse fitoterapeutice care ar diminua semnificativ masa ponderala având proprietăți organoleptice sporite. Esența invenției este că, se propune o compoziție fitoterapeutică pentru obținerea infuziei apoase cu efect de reducere a masei corporale, care include următoarele componente, în % mas.:

rădăcină de cicoare, *Cichorium intybus* 7...9

rădăcină de brusture, *Arctium lappa* 8...10

rădăcină de țelină, *Apium graveolens* 6...8

frunze de aloe, *Aloe vera* 8...10

partea aeriană de crețișoară, *Alchemilla vulgaris* 7...9

partea aeriană de turiță mare, *Agrimonia eupatoria* 7...9

partea aeriană de obligeană, *Acorus calamus* 7...9

flori de coada șoricelului, *Achillea millefolium* 7...8

frunze de pelin, *Artemisia absinthium* 9...11

semințe de chimen negru, *Nigella sativa* 6...8

extract uscat de astaxantină de 1:1 8 ...10

fructe de guava, *Psidium guajava* 8...10.

Rezultatul invenției constă în lărgirea sortimentului de produse fitoterapeutice pentru diminuarea masei ponderale și îmbunătățirea proprietăților organoleptice, datorită efectului sinergic al raportului calitativ și cantitativ al componentelor. Componentele utilizate în invenția

revendicată sunt produse de Compania EPO (Estratti Piante Officinali) L.t.d, Italia sau de Întreprinderea de Stat Moldsilva S.A., Republica Moldova. 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 pentru 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 indicele 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 de pre-obezitate. 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 II 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 referința 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.

Exemplu de realizare a invenției.

Pacienta A, cu vârsta de 38 ani, înălțimea de 1,64 metri, greutatea corporală de 94 kg, IMC – 35, diagnosticată cu obezitate de gradul II. Pe parcursul a 60 de zile a utilizat compoziția revendicată, în rezultat greutatea corpului a constituit 88,7 kg, iar IMC – 33, ceea ce deja corespunde gradului I de obezitate, după care a mai urmat încă o cură de 60 zile, iar greutatea a mai scăzut cu 5,9 kg, cu IMC-ul a constituit 30,5. Compoziția propusă și-a demonstrat eficacitatea utilizării în diminuarea masei ponderale la persoanele supraponderale, cu o eficiență net superioară în comparație cu soluția cea mai apropiată.

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.

Exemplu de preparare a infuziei.

Ingredientele se cântăresc după cum urmează: 8 g rădăcină de cicoare, 9 g rădăcina de brusture, 7 g rădăcină de țelină, 9 g frunze de aloe, 8 g partea aeriană de crețișoară, 8 g partea aeriană de turiță mare, 8 g partea aeriană de obligeană, 8 g flori de coada șoricelului, 10 g frunze de pelin, 7 g semințe de chimen negru, 9 g extract uscat de astaxantină de 1:10, 9 g fructe de guava, se macină împreună toate ingredientele până la obținerea unei mase vegetale omogene, se adaugă apă clocotită până la obținerea unui litru de infuzie, se lasă se răcească la întuneric, până la temperatura camerei. Infuzia obținută se utilizează zilnic câte 100 ml, de 3 ori pe zi cu 30-40 min înainte de masă 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 rețetei magistrale în farmacie au fost preparat produsul P-3. Dat fiind faptul, că componentele din rețetura 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. 4 (Cerere depusă la AGEPI la data de 28.12.2021), 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 microorganismelor, ce populează intestinul (bacteriile folositoare devin tot mai puține, iar cele nocive, respectiv, mai multe), fapt ce duce la dereglarea activității tractului gastrointestinal.

Intestinul uman este populat de colonii întregi de microbi – „nocivi”, „benefici” și

„neutri”. Microbii folositori – bifidobacteriile și bacteroidele sunt adevărați prieteni ai organismului. Ele ajută la digestie, protejează de alergii, întrețin sistemul imunitar și chiar reduc posibilitatea dezvoltării bolilor oncologice. Dar și stopează patogenii: stafilococii, proteia, streptococii, ciupercile din familia Candida. Uneori sub influența factorilor externi acest echilibru este perturbat – numărul bacteriilor “benefice” 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.

În cazul disbacteriozei în intestin apar bacterii nocive și ciuperci (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 componente alimentare, fapt ce duce la scăderea greutatei, anemiei [299]. 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.

În calitate de cea mai apropiată soluție se propune preparatul care conține tulpini noi de *Bifidobacterium adolescentis*- Ba -279; *Streptococcus thermophilus* - St - 53 și *Lactobacillus acidophilus* - La -135, iar o doză de preparat conține Ba - 279 - (6...7) • 1010, St - 53 - (8...9) • 108 și La - 135-(7...8) • 107 celule vii la 1 g. Dezavantajul acestei soluții constă în faptul că tratamentul este de lungă durată în jur de 2 luni, totodată pe fundal de disbacterioză dezvoltată ca rezultat al administrării antibioticilor timp îndelungat se formează inflamații intestinale și o diminuare a imunității celulare nespecifice. Problema tehnică a invenției constă în obținerea lărgirii gamei de suplimente alimentare, care posedă activitate de stimulare a creșterii și dezvoltării microbiotei intestinale și posedă efect imunostimulator în același timp și cu diminuare a inflamației celulare.

Esența invenției constă în aceea că suplimentul biologic activ cu activitate de stimulare a creșterii și dezvoltării microbiotei intestinale și imunostimulatoare, conține: extract uscat din semințe de Amarant, extract uscat din rădăcini de Păpădie, extract uscat din partea aeriană de Ciulin de lapte, extract uscat din Usturoi, extract uscat din rădăcină de Cicoare, extract uscat din

muguri de Anghinarea, extract uscat din partea aeriană de Sparanghel, Tulpini liofilizate de bacterii lactice: *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* și *Lactobacillus acidophilus* în cantitate de 11×10^9 , în următorul % mas:

| | |
|---|-------|
| extract uscat din semințe de Amarant | – 17 |
| extract uscat din rădăcini de Păpădie | – 12 |
| extract uscat din partea aeriană de Ciulin de lapte | – 10 |
| extract uscat din Usturoi | – 13 |
| extract uscat din rădăcină de Cicoare | – 11 |
| extract uscat din muguri de Anghinarea | – 15 |
| extract uscat din partea aeriană Sparanghel | – 12 |
| extract uscat care conține tulpini liofilizate de bacterii lactice <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> în cantitate de 11×10^9 fiecare. | – 10, |

Ingredientele se amestecă bine timp de 3-5 min, până se obține o masă omogenă, apoi se ambalează în capsule vegetale tari de mărimea Nr. 1 sau O. Capsulele operculate cu mărimea Nr.1 sau Nr.0, au capetele emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă (vegetale). Conținutul capsulei: extracte uscate de culoare galbenă până la verzuie cu miros și gust amarui, specific plantelor utilizate.

Rezultatul invenției revendicate constă în obținerea lărgirii gamei de suplimente alimentare fitoterapeutice, biologic active, care activitate de stimulare a creșterii și dezvoltării microflorii intestinale și efect imunostimulator în același timp, datorită selectării reușite a componentelor cantitative și calitative și care manifestă un sinergism. Suplimentul alimentar fitoterapeutic, biologic activ are următoarele avantaje:

-suplimentul revendicat pe lângă efectul de stimulare a creșterii și dezvoltării microbiotei intestinale 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.

Modul de preparare al suplimentului revendicat:

Componentele suplimentului sunt procurate de la întreprinderea Compania EPO (Estratti Piante Officinali) L.t.d, Italia și reprezintă extracte vegetale uscate din materie vegetala pentru industria farmaceutica, standardizate 1:10, iar bifido și lactobacteriile de la SACCO SYSTEM Srl, Italia, Biotecnologia, Cadorago, COMO 2137 seguidores, www.saccosistem.com – , extract uscat din semințe de Amarant, extract uscat din rădăcini de Păpădie, extract uscat din Ciulin de

lapte, extract uscat din Usturoi, extract uscat din Cicoare, extract uscat din Anghinarea, extract uscat din Sparanghel, tulpini liofilizate de bacterii lactice: *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* și *Lactobacillus acidophilus* în cantitate de 11×10^9 , se amestecă în următorul raport al componentelor, în % mas: 17, 12, 10, 13, 11, 15, 12, și 10, se amestecă bine timp de 3 min, până se obține o masă omogenă. Masa omogenă obținută reprezintă extracte uscate de culoare galbenă până la verzuie cu miros și gust amărui, specific pentru plantele utilizate, ulterior ea se încapsulează în capsule gelatinoase tari de diferite mărimi începând cu mărimile 0; 1. a câte 10 capsule în folie PVC sudată cu folia de alumin (blister) și apoi în ambalaj secundar: a câte 3, 6, 9 sau 10 blistere împreună cu prospectul pentru utilizator se plasează în cutia individuală de carton.

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 tulburări metabolice 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), - 107-108 (norma 109-1010) și 106-108 (norma 107-108) CFU/ml corespunzător. *Escherichia coli* și Enterococii aveau valori crescute – 109-1010 (norma 107-108) și 108-1010 (norma 106-107) CFU/ml corespunzător.

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) complimentar 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, complimentar 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, glucemia 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. Sa 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 mJm/l.

Concomitent la bolnav 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 minimalizare 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.

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

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 parametrii fiziologici, hematologici, biochimici etc. A fost estimată și în baza DL₅₀, pe șobolani în doze crescânde în conformitate cu metodologia de cercetare. În loturile martor au fost incluse animale intacte cărora li s-a administrat rații alimentare obișnuite, întreținuți în condiții identice de vivariu, t – 18-20°C,

umiditatea – 55-60%.

A fost studiat și estimat comportamentul animalelor. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.1, 5.2. și 5.3.

Tabelul 5.1. Toxicitatea acută a preparatului P-1 la șobolani

| Doza (ml/kg) | Apatie | Somn | Sfârșit letal timp de 24 ore | Sfârșit letal peste 24 ore |
|--|--------|------|------------------------------|----------------------------|
| Lotul experimental (Preparat 1) | | | | |
| 30 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 35 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| 40 | 2 | 8 | 0 | 3 |
| 45 | 1 | 9 | 1 | 4 |
| 50 | 0 | 9 | 3 | 5 |
| 55 | 0 | 3 | 6 | 3 |
| 60 | 0 | 0 | 8 | 2 |
| Lotul martor (soluție hidroetanolică de 42%) | | | | |
| 20 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 25 | 4 | 3 | 0 | 0 |
| 30 | 2 | 8 | 0 | 0 |
| 35 | 1 | 9 | 0 | 2 |
| 40 | 0 | 9 | 1 | 3 |
| 45 | 0 | 3 | 2 | 6 |
| 50 | 0 | 0 | 9 | 1 |

Tabelul 5.2. Toxicitatea acută a preparatului P-2 la șobolani

| Doza (ml/kg) | Apatie | Somn | Sfârșit letal timp de 24 ore | Sfârșit letal peste 24 ore |
|--|--------|------|------------------------------|----------------------------|
| Lotul experimental (Preparat 2) | | | | |
| 30 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 35 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| 40 | 2 | 8 | 0 | 3 |
| 45 | 1 | 9 | 1 | 4 |
| 50 | 0 | 9 | 3 | 5 |
| 55 | 0 | 3 | 6 | 3 |
| 60 | 0 | 0 | 8 | 2 |
| Lotul martor (soluție hidroetanolică de 42%) | | | | |
| 20 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 25 | 4 | 3 | 0 | 0 |
| 30 | 2 | 8 | 0 | 0 |
| 35 | 1 | 9 | 0 | 2 |
| 40 | 0 | 9 | 1 | 3 |
| 45 | 0 | 3 | 2 | 6 |
| 50 | 0 | 0 | 9 | 1 |

Tabelul 5.3. Toxicitatea acută a preparatului P-3 la șobolani

| Doza (ml/kg) | Apatie | Somn | Sfârșit letal timp de 24 ore | Sfârșit letal peste 24 ore |
|--|--------|------|------------------------------|----------------------------|
| Lotul experimental (Preparat 3) | | | | |
| 30 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 35 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| 40 | 2 | 8 | 0 | 3 |
| 45 | 1 | 9 | 1 | 4 |
| 50 | 0 | 9 | 3 | 5 |
| 55 | 0 | 3 | 6 | 3 |
| 60 | 0 | 0 | 8 | 2 |
| Lotul martor (soluție hidroetanolică de 42%) | | | | |
| 20 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 25 | 4 | 3 | 0 | 0 |
| 30 | 2 | 8 | 0 | 0 |
| 35 | 1 | 9 | 0 | 2 |
| 40 | 0 | 9 | 1 | 3 |
| 45 | 0 | 3 | 2 | 6 |
| 50 | 0 | 0 | 9 | 1 |

Cercetările efectuate asupra acțiunii Preparatului P-1 supra 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 a 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 hipolipidic (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 $333,0 \pm 0,26$ la 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 5.4.).

Tabelul 5.4. Dinamica indicilor glucemiei bazale 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 5.5.).

Tabelul 5.5. 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 5.6.) 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 $11,9 \pm 0,9$ ($p < 0,05$).

Tabelul 5.6. 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 elaborate la subiecții cu riscuri metabolice crescute

Studiul clinic al produselor elaborate P-1, P-2 și P-3 asupra subiecților cu riscuri metabolice crescute a cuprins o gamă largă de indicatori selectiv pentru fiecare preparat cercetat. Parametrii hematologici (hemoglobina, eritrocitele, leucocitele, trombocitele (nesgmentate și segmentate) euzinofilele, limfocitele au fost studiați la diferite etape ale cercetărilor (la începutul administrării preparatului P1, P2 și P3, la sfârșitul administrării, corelativ la grupul de cercetare și grupul martor) [17, 50, 80, 115, 166]. Parametrii biochimici (ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina totală, bilirubina neconjugată, albumina, ureea, creatinina, proteina totală, colesterolul, β -lipoproteidele, trigliceridele, α -fetoproteinele) au fost studiați 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 experimental.

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, glutathionperoxidaza, 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 5.7. 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. 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.

Tabelul 5.7. 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±0,68 | 117,1±1,29* |
| Eritrocite, *10 ¹² | 3,81±0,06 | 3,87±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)

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±0,03 la 0,6±0,03; indicele de imunoreglare – 1,5±0,04 la 2,4±0,13. Această tendință se atestă și la interleukine (p<0,05).

Studiul efectelor biologice ale preparatului P2 asupra metabolismului este prezentat în tabelul 5.8.

Tabelul 5.8. 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 studiați 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 nesemnificativă ($p > 0,05$).

Rezultatele cercetărilor efectelor biologice ale preparatului P3 asupra metabolismului este prezentat în Tabelul 5.9.

Tabelul 5.9. 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, *10 ¹² | 3,91 \pm 0,08 | 4,2 \pm 0,16* |
| Leucocite, *10 ⁹ | 3,8 \pm 0,19 | 4,9 \pm 1,19* |
| Trombocite, *10 ³ /mL | 181 \pm 0,0007 | 184 \pm 0,0008* |
| Neutrofile nesegmentate, *10 ⁹ /l | 0,040 (2%) | 0,09 (3%)* |
| Neutrofile segmentate, *10 ⁹ /l | 2000 (47%) | 5150 (56%)* |
| Eozinofile, *10 ³ /mL | 0,7% | 2,2%* |
| Limfocite, *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 \pm 0,7 | 11,0 \pm 0,4* |
| Albumina, g/L | 32,3 \pm 2,1 | 36,2 \pm 3,1* |
| Uree, mM/L | 9,3 \pm 0,4 | 7,2 \pm 0,1* |
| Creatinina, mM/L | 129 \pm 2,9 | 112 \pm 3,4* |
| Proteina totala, g/L | 69,3 \pm 1,1 | 73,8 \pm 2,9* |
| α /fetoproteine, u/ml | 5,73 \pm 0,2 | 7,9 \pm 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/MI ⁵ | 5,1±0,2 | 5,3±0,9 |
| IL 6, pg/MI ⁴ | 9,6±0,4 | 9,9±0,8 |
| IL 8, pg/MI ¹ | 15±0,6 | 18,02±0,3* |
| IL 10, pg/MI ¹ | 9,2±0,2 | 9,81±0,4* |

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

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±0,19 până la 4,9±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 ($p < 0,05$).

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 metabolico-protectoare.

Tabelul 5.10. Conținutul aminoacizilor liberi și al produselor finale ale metabolismului azotat în plasmă ($\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$) după administrarea preparatului P-1 la subiecții cu riscuri metabolice crescute

| Aminoacizii liberi și derivații metabolismului azotat | Până la administrarea preparatului | După administrarea preparatului |
|--|---|--|
| Acidul cisteinic | 4,10±0,11 | 1,88±0,03* |
| Taurina | 5,12±0,06 | 5,27±0,16 |
| Asparagina | 4,27±0,67 | 3,82±0,55 |
| Glutamina | 20,90±2,12 | 24,10±2,31* |
| Ac. α -aminodipinic | 0,21±0,02 | 0,11±0,03 |
| Prolina | 7,58±0,02 | 7,30±2,01 |

| | | |
|-------------------|--------------|---------------|
| Citrulina | 0,99±0,58 | 1,22±0,04 |
| Ac.α-aminobutiric | 0,81±0,47 | 0,70±0,05 |
| Homocisteina | 1,19±0,11 | 1,19±0,01 |
| Metionina | 1,39±0,22 | 1,29±0,03 |
| Izoleucina | 5,41±0,19 | 5,14±0,16 |
| Leucina | 7,64±0,49 | 7,99±0,07* |
| Tirozina | 2,35±0,29 | 3,42±1,02 |
| Fenilalanina | 3,63±0,24 | 3,76±0,05 |
| Ac.γ-aminobutiric | 0,30±0,39 | 0,31±0,12 |
| Ornitina | 5,01±0,09 | 5,79±0,06 |
| Lizina | 9,78±0,01 | 11,11±0,06* |
| Histidina | 5,47±0,39 | 6,89±1,97 |
| Ureea | 38,12±2,72 | 43,03±10,09 |
| Amoniacul | 75,69±6,48 | 52,69±4,32* |
| ΣAL | 187,49±14,31 | 184,65±40,08 |
| ΣIMA | 302,61±16,91 | 379,61±51,07* |
| ΣAL neesențiali | 101,21±5,49 | 108,71±23,11 |
| ΣAL esențiali | 67,31±3,97 | 65,79±5,25 |
| ΣAL imunoactivi | 85,01±1,09 | 77,50±9,35 |
| ΣAL glicogeni | 87,99±7,11 | 76,59±6,57 |
| ΣAL cetogeni | 28,98±3,42 | 32,50±3,19 |
| ΣAL proteinog. | 169,10±9,78 | 175,56±18,47 |
| ΣAL cu sulf | 14,21±1,67 | 11,98±3,44 |

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

Tabelul 5.11. Dinamica aminoacizilor imunoactivi până și după administrarea preparatului P-1 la subiecții cu riscuri metabolice crescute

| Aminoacizii imunoactivi | Indicii până la administrare | Indicii după administrarea preparatului 2 |
|-------------------------|------------------------------|---|
| Valina | 21,60±0,87 | 13,83±0,12* |
| Treonina | 8,6±0,03 | 7,98±0,98 |
| Acidul glutamic | 6,21±0,81 | 11,26±1,71* |
| Acidul aspartic | 2,48±0,51 | 1,99±0,07 |
| Serina | 4,21±0,63 | 5,99±0,33* |
| Glicina | 15,98±1,41 | 17,24±2,12 |
| Alanina | 33,90±2,7 | 28,06±3,03 |
| Cisteina | 2,42±2,31 | 2,31±0,06 |
| Arginina | 4,27±0,38 | 4,58±0,31 |

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

În Tabelul 5.12. și Tabelul 5.13. este prezentată dinamica indicilor aminoacizilor a preparatului P-2 (Brevet nr. 1499) [105].

Tabelul 5.12. 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

| Aminoacizii liberi și derivații metabolismului azotat | Până la administrarea preparatului | După administrarea preparatului |
|---|------------------------------------|---------------------------------|
| Acidul cisteinic | 4,10±0,09 | 2,38±0,05* |
| Taurina | 5,14±0,04 | 5,77±0,46 |
| Asparagina | 4,36±0,89 | 4,32±1,65 |
| Glutamina | 21,48±2,31 | 25,40±3,21* |
| Ac.α-aminodipinic | 0,23±0,01 | 0,31±0,01* |
| Prolina | 7,47±0,01 | 7,80±1,18 |
| Citrulina | 1,03±0,92 | 1,32±0,06 |
| Ac.α-aminobutiric | 0,83±0,31 | 0,69±0,15* |
| Homocisteina | 1,24±0,08 | 1,20±0,02* |
| Metionina | 1,42±0,16 | 1,49±0,02 |
| Izoleucina | 5,45±0,20 | 5,76±0,35 |
| Leucina | 7,72±0,35 | 8,09±1,17* |
| Tirozina | 2,34±0,33 | 3,72±1,12 |
| Fenilalanina | 3,79±0,13 | 3,83±0,03 |
| Ac.γ-aminobutiric | 0,31±0,41 | 0,32±0,02 |
| Ornitina | 5,62±0,05 | 5,93±0,16 |
| Lizina | 9,80±0,38 | 12,11±0,60* |
| Histidina | 5,50±0,42 | 7,29±1,87 |
| Ureea | 38,38±2,85 | 143,43±14,09* |
| Amoniacul | 75,78±6,51 | 51,59±4,52* |
| ΣAL | 189,33±15,40 | 194,64±41,18* |
| ΣIMA | 303,50±17,37 | 389,67±51,08* |
| ΣAL neesențiali | 102,37±5,83 | 109,81±43,10 |
| ΣAL esențiali | 68,45±4,26 | 66,89±6,05 |
| ΣAL imunoactivi | 85,05±1,06 | 78,55±10,35 |
| ΣAL glicogeni | 88,36±7,14 | 77,76±5,47 |
| ΣAL cetogeni | 29,10±3,72 | 33,51±4,20 |
| ΣAL proteinog. | 170,82±10,03 | 176,70±19,57* |
| ΣAL cu sulf | 14,34±1,53 | 12,96±2,54 |

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

Tabelul 5.13. Dinamica aminoacizilor imunoactivi până și după administrarea preparatului P-2 la subiecții cu riscuri metabolice crescute

| Aminoacizii imunoactivi | Indicii până la administrare | Indicii după administrarea preparatului 2 |
|-------------------------|------------------------------|---|
| Valina | 21,70±0,79 | 14,63±0,14* |
| Treonina | 8,70±0,06 | 8,98±1,02 |
| Acidul glutamic | 6,32±0,72 | 12,32±2,91* |
| Acidul aspartic | 2,51±0,48 | 2,69±0,08 |
| Serina | 4,24±0,70 | 5,99±0,33 |
| Glicina | 16,74±1,20 | 18,28±3,42 |
| Alanina | 34,47±2,10 | 27,97±3,15* |
| Cisteina | 2,43±2,42 | 2,11±0,16 |
| Arginina | 4,38±0,59 | 4,69±0,36 |

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

Tabelul 5.14. Conținutul aminoacizilor liberi și al produselor finale ale metabolismului azotat în plasmă (μmol/100 ml) după administrarea preparatului P-3 la subiecții cu riscuri metabolice crescute

| Aminoacizii liberi și derivații metabolismului azotat | Până la administrarea preparatului | După administrarea preparatului |
|---|------------------------------------|---------------------------------|
| Acidul cisteinic | 3,99±0,04 | 1,69±0,02* |
| Taurina | 5,11±0,90 | 5,25±0,11 |
| Asparagina | 4,18±0,72 | 3,92±0,45 |
| Glutamina | 20,30±1,92 | 21,11±2,12 |
| Ac.α-aminodipinic | 0,21±0,04 | 0,21±0,03 |
| Prolina | 7,12±0,09 | 7,20±1,01 |
| Citrulina | 0,99±0,71 | 1,32±0,05 |
| Ac.α-aminobutiric | 0,78±0,29 | 0,60±0,02 |
| Homocisteina | 1,19±0,09 | 1,09±0,02 |
| Metionina | 1,37±0,19 | 1,19±0,01 |
| Izoleucina | 5,31±0,14 | 5,24±0,06 |
| Leucina | 7,49±0,42 | 6,99±0,85 |
| Tirozina | 2,28±0,41 | 2,49±1,01 |
| Fenilalanina | 3,56±0,24 | 3,66±0,09 |
| Ac.γ-aminobutiric | 0,41±0,38 | 0,31±0,09 |
| Ornitina | 5,49±0,09 | 4,89±0,09 |
| Lizina | 9,74±0,28 | 10,11±0,26 |
| Histidina | 5,39±0,56 | 6,79±1,67 |
| Ureea | 38,11±2,42 | 42,03±11,08 |
| Amoniacul | 74,80±5,41 | 56,65±3,36* |
| ΣAL | 179,21±16,01 | 183,84±56,06 |
| ΣIMA | 301,41±17,49 | 336,35±11,05* |
| ΣAL neesențiali | 101,80±14,98 | 106,61±33,10 |
| ΣAL esențiali | 67,80±3,97 | 66,80±4,29 |
| ΣAL imunoactivi | 84,70±0,97 | 78,20±8,39 |
| ΣAL glicogeni | 87,21±6,31 | 77,55±7,27 |
| ΣAL cetogeni | 28,60±2,48 | 30,49±3,68 |
| ΣAL proteinog. | 169,30±9,14 | 174,46±16,40 |
| ΣAL cu sulf | 13,91±0,97 | 12,97±3,32 |

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

Tabelul 5.15. Dinamica aminoacizilor imunoactivi până și după administrarea preparatului P-3 la subiecții cu riscuri metabolice crescute

| Aminoacizii imunoactivi | Indicii până la administrare | Indicii după administrarea preparatului 2 |
|-------------------------|------------------------------|---|
| Valina | 20,80±0,63 | 19,83±0,13 |
| Treonina | 8,37±0,11 | 7,18±0,28 |
| Acidul glutamic | 6,11±0,41 | 12,29±1,62* |
| Acidul aspartic | 2,31±0,37 | 1,89±0,09 |
| Serina | 4,11±0,96 | 5,79±0,23 |
| Glicina | 16,28±1,71 | 20,24±1,13* |
| Alanina | 33,80±1,98 | 26,05±2,03 |
| Cisteina | 2,28±0,01 | 5,31±0,05* |
| Arginina | 4,41±0,97 | 3,98±0,31 |

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

5.3.2. Efectele biologice a 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. Unii parametri biochimici au avut o schimbare ne semnificativă ($p > 0,05$). Colesterolul, α -fetoproteinelor au avut o tendință și semnificație veridică ($p < 0,05$).

Sistemul de peroxidare a lipidelor – ceruloplasmina, catalaza, glutatation peroxidaza, superoxidismutaza a 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 $1,56 \pm 1,08$ ($p < 0,05$) [10, 27, 192, 245, 259, 278, 348].

Tabelul 5.16. 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±0,11 | 3,9±0,12* |
| β /lipoproteine, mmol/l | 3,59±0,3 | 3,6±0,2 |
| Trigliceride, mM/L | 0,47±0,04 | 0,39±0,06* |
| <i>Sistemul de peroxidare a lipidelor</i> | | |
| Ceruloplasmina, mg/dL | 243,00±17,00 | 335±12,8* |
| Catalaza, mM/L | 10,70±1,200 | 13,80±1,09* |
| Glutatationperoxidaza, mM/L | 6,60±0,60 | 7,90±0,40* |
| Superoxidismutaza, uc/l | 1096,00±22,8 | 1209,00±29,10* |
| Mg, mM/L | 0,79±0,002 | 0,81±0,007* |
| K, mM/L | 4,25±0,50 | 4,40±0,30* |
| Zn, mM/L | 29,70±0,89 | 30,20±0,37* |
| Cu, mM/L | 17,24±0,33 | 18,20±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 demnstrat că preparatul P-2 a avut o acțiune benefică asupra metabolismului lipidelor. Indicii colesterolului, β -lipoproteinelor și trigliceridelor au scăzut, dar ne semnificativ ($p > 0,05$). 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 ($p<0,05$) [163]. Mg, K, Zn, Cu, dialdehida malonică sau 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 5.17. 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* |
| Glutacionperoxidaza, 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 5.18. Indicatorii biochimici ai metabolismului au avut 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, glutacionperoxidaza, superoxidismutaza. K, Mg, Zn, Cu au avut schimbări nesemnificative ($p>0,05$). Activitatea antioxidantă totală a crescut de la 1,34±0,19 până la 1,58±1,11 ($p<0,05$).

Tabelul 5.18. 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 |
| Glutacionperoxidaza, 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 5.19. 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 la demonstrat produsul P-2, glicemia a scăzut de la 7,2±1,11 la 6,1±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, a sistemului de peroxidare a lipidelor, inclusiv și activitatea antioxidantă totală. Totodată au fost monitorizați indicii T/A, TAS, TAD și a glucozemiei, până și după administrarea produselor elaborate de noi (Tabelul 5.20 și 5.21.).

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 5.20. Efectul sinergetic al produselor P-1, P-2 și P-3 asupra parametrilor hematologici, biochimici, imunologici și ai 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/ml ⁵ | 5,10±0,2 | 5,40±0,20 |
| IL 6, pg/ml ⁴ | 9,60±0,30 | 9,80±0,40 |
| IL 8, pg/ml ¹ | 17,00±0,200 | 17,10±0,30 |
| IL 10, pg/ml 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* |
| Glutationperoxidaza, 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 5.21. 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* |
| Glucoza, mmol/l | 7,90±1,30 | | 6,70±0,80 | |

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

Totodată au fost studiați indicii aminoacizilor, inclusiv celor imunoactivi (Tabelul 5.22. și 5.23.).

Tabelul 5.22. Efectul sinergetic al produselor P-1, P-2 și P-3 asupra conținutului aminoacizilor liberi și al produselor finale ale metabolismului azotat în plasmă (μmol/100 ml) la subiecții cu riscuri metabolice crescute

| Aminoacizii liberi și derivații metabolismului azotat | Până la administrarea preparatului | După administrarea preparatului |
|---|------------------------------------|---------------------------------|
| Acidul cisteinic | 4,14±0,18 | 4,21±0,19 |
| Taurina | 5,11±0,09 | 5,12±0,11 |
| Asparagina | 4,39±0,72 | 4,41±0,79 |
| Glutamina | 21,52±2,34 | 22,79±2,87 |
| Ac.α-aminodipinic | 0,23±0,02 | 0,29±0,07 |
| Prolina | 7,51±0,03 | 7,84±0,09 |
| Citrulina | 1,03±0,98 | 1,09±1,10 |
| Ac.α-aminobutiric | 0,87±0,09 | 0,91±0,07 |
| Homocisteina | 1,25±0,09 | 1,88±0,11* |
| Metionina | 1,46±0,19 | 1,96±0,57 |
| Izoleucina | 5,47±0,24 | 6,69±0,07* |
| Leucina | 7,24±0,39 | 7,96±0,71 |
| Tirozina | 2,34±0,38 | 2,94±0,67 |
| Fenilalanina | 3,71±0,21 | 3,93±0,46 |
| Ac.γ-aminobutiric | 0,32±0,07 | 0,39±0,04 |
| Ornitina | 5,67±0,08 | 6,11±0,09 |
| Lizina | 9,81±0,39 | 9,99±0,87 |
| Histidina | 5,54±0,46 | 5,96±0,79 |
| Ureea | 38,41±2,19 | 38,38±1,72 |
| Amoniacul | 76,31±5,91 | 76,21±4,61 |
| ΣAL | 188,41±15,42 | 189,0±16,71 |
| ΣIMA | 304,41±17,19 | 306,0±16,92 |
| ΣAL neesențiali | 102,38±5,71 | 102,38±6,11 |
| ΣAL esențiali | 68,41±3,97 | 69,0±3,99 |
| ΣAL imunoactivi | 85,06±1,04 | 86,0±1,11 |
| ΣAL glicogeni | 87,94±6,94 | 89,91±7,09 |
| ΣAL cetogeni | 29,10±3,41 | 29,74±3,69 |
| ΣAL proteinog. | 170,91±11,4 | 171,79±12,1 |
| ΣAL cu sulf | 14,29±1,47 | 14,74±1,64 |

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

Tabelul 5.23. Efectul sinergetic al produselor P-1, P-2 și P-3 asupra dinamicii aminoacizilor imunoactivi (μmol/100 ml) la subiecții cu riscuri metabolice crescute

| Aminoacizii imunoactivi | Indicii până la administrare | Indicii după administrarea preparatului 2 |
|-------------------------|------------------------------|---|
| Valina | 21,74±0,69 | 22,78±0,91 |
| Treonina | 8,71±0,07 | 8,94±0,11 |
| Acidul glutamic | 6,31±0,69 | 7,10±1,40 |
| Acidul aspartic | 2,54±0,37 | 2,69±0,84 |
| Serina | 4,24±0,71 | 4,94±0,79 |
| Glicina | 16,75±1,20 | 19,48±1,10* |
| Alanina | 34,31±2,14 | 35,14±2,28 |
| Cisteina | 2,49±2,47 | 3,94±2,58 |
| Arginina | 4,39±0,48 | 4,79±0,81 |

Notă: * - 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).

Fenomenul microbionic 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 [56, 72, 73, 74, 116].

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-psihice. Este foarte important faptul, că multe dintre descoperirile în domeniu se fac în perioada preclinică (premorbidă) [210]. Multe centre și institute de cercetare cu renume au inițiat o serie de proiecte de anvergură, cum ar fi Human Microbiome Project, American Gut-Human Food Project, British Gut Project (Mayer E.A.). Cu toate acestea multe probleme rămân a fi neelucidate, iar influența microbiotei intestinale în apariția bolilor metabolice ridică tot mai multe semne de întrebare [271].

Fiind un ecosistem endogen stabil, care populează organismul uman biota reprezintă o totalitate de microorganisme simbiotice, comensale și patogene, care conform unor estimări cântărește 1-3 kg masă corporală care colonizează toate organele și țesuturile. Cea mai mare parte se găsește în tubul digestiv – 70-90% începând cu cavitatea bucală și aflându-se în creștere de la 10% până la 90% în colon și rectum. Concentrația lor e de 10¹¹-10¹³ celule și respectiv 10¹¹-10¹² bacterii/gram, și sunt reprezentate de 1000 specii și 7000 tulpini de bacterii, virusuri, protozoarii, arhei și fungii. Microbiota intestinală (MI) colonizează intestinul în perioada postnatală, când se formează strict individual și se păstrează de-a lungul vieții, dar pe parcurs apar și colonii „tranzitorii” în dependență de schimbări și influențe epigenetice, cum ar fi

alimentele, mediul ambiant vital, impactul produselor medicamentoase (în special antibioticele), diferite toxine etc.

Reprezentanța bacteriilor în Mi se află în descreștere în următoarea formulă: Firmicutes (speciile – Lactobacillus, Clostridium, Enterococcus). Bacteroidetes (specia Bacteroides) ca și Actinobacteria (Bifidobacterium), Proteobacteria (Escherichia coli), Fusobacteria, Verucomicrobia, Cyanobacteriari, ultimele în concentrații mult mai mici. Dominante sunt tipurile Firmicutes (60-65%), Bacteroidetes (20-25%), Proteobacteria (5-10%) și Actinobacteria (3%) (Kelly I.R., Rosenbaum, M).

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, 1996 (Tabelul 5.24.).

Tabelul 5.24. Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare

| Specia de microorganisme | *Subiecți sănătoși | | ¹ Subiecți cu SM | ² Subiecți în perioada post-COVID-19 | P |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|-------|
| | 25≥70 | >70 | | | |
| Bifidobacterium bifidum | 10 ⁹ -10 ¹⁰ | 10 ⁹ -10 ¹⁰ | 10 ⁷ -10 ⁸ | 10 ⁸ -10 ⁹ | <0,05 |
| Lactobacillus acidophilus | 10 ⁷ -10 ⁹ | 10 ⁷ -10 ⁸ | 10 ⁶ -10 ⁸ | 10 ⁷ -10 ⁸ | <0,05 |
| Escherichia coli | 10 ⁷ -10 ⁸ | 10 ⁸ -10 ⁹ | 10 ⁹ -10 ¹⁰ | 10 ⁹ -10 ¹⁰ | <0,05 |
| Enterococi | 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 10⁷-10⁸ la subiecții cu sindromul post-COVID-19.

E oportun de continuat cercetările în vederea determinării elaborării prebioticele 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 fostificării ei [84, 116, 192, 271, 333].

Tabelul 5.25. Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare cu diabet zaharat

| Specia de microorganisme | Subiecți sănătoși (25≥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 |

Tabelul 5.26. Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare cu hipertensiune arterială

| Specia de microorganisme | Subiecți sănătoși (25≥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 |

Tabelul 5.27. Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare cu obezitate

| Specia de microorganisme | Subiecți sănătoși (25≥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 |

Tabelul 5.28. Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare cu sindrom metabolic

| Specia de microorganisme | Subiecți sănătoși (25≥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, 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.

Este cunoscută soluția, care reprezintă un supliment alimentar biologic activ care conține, în % masă: făină din semințe de amarant 60-80, făină din semințe de struguri 5-10, făină din amestec de părți egale de polen de salcâm și de ierburi înflorite 10-30. Dezavantajul soluției cunoscute constă în faptul că suplimentul conține polen și este dificil de identificat puritatea originii, timpul de colectare și durata depozitării acestuia. Toți acești indicatori sunt critici pentru calitatea și valoarea biologică a produsului și reprezintă cauza dificultății în menținerea calității produsului finit. Un alt dezavantaj este că polenul este o sursă limitată de materie primă pentru producerea în masă a unui supliment alimentar, totodată acest supliment este reprezentat de componente care sunt surse de bioflavonoide, al căror efect fiziologic se manifestă numai în inhibarea radicalilor liberi prin reducerea acestora, crescând astfel potențialul antioxidant al organismului.

În calitate de cea mai apropiată soluție este cunoscut suplimentul alimentar cu activitate antioxidantă, care conține în % masă: 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, cărbune activat. Dezavantajul celei mai apropiate soluții constă în aceea că suplimentul nu are o acțiune antioxidantă pronunțată prin inhibarea mai joasă a radicalilor liberi și neeficient inhibă producerea lor, totodată nu posedă efect adaptogen [7, 13].

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 aceea că suplimentul alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă și adaptogen, conține, în % masă: 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 aceea că s-a obținut lărgirea gamei 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, totodată 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 [13]. Suplimentul alimentar are următoarele avantaje: 1. 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; 2. Posedă activitate adaptogenă în același timp.

Influența suplimentului asupra formării potențialului antioxidant al organismului a fost studiată în investigațiile experimentale, efectuate asupra șobolanilor albi, linia Wistar, selecția 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 5.29.

Tabelul 5.29. 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. Activitatea adaptogenă a suplimentului a fost studiată în investigațiile experimentale, efectuate asupra șobolanilor albi, linia Wistar, selectați conform principiului analogiei, după greutate, vârstă și sex. Animalele experimentale au fost împărțite în două loturi: lotul 1 (martor) a primit doar o rație echilibrată de bază (RB) și 1 ml de soluției hidroetanolică 10%, fără supliment alimentar; lotul 2 (experimental) a avut o rație similară (RB) + și 1 ml de soluției hidroetanolică 10% și suplimentul alimentar biologic activ (SA) conform invenției revendicate.

Stresul, reprezintă sindromul de adaptare pe care individul îl realizează în urma agresiunilor mediului; ansamblu care cuprinde încordare, tensiune, constrângere, forță. În funcție de natura agentului stresor, stresul poate fi psihic, fizic, chimic și biologic. Studiarea influenței SABA asupra duratei somnului forțat survenit în urma administrării soluției hidroetanolică 10%. În studiu au fost luați 20 șobolani masculi, sănătoși cu masa corporală de 300 ± 5 gr (câte 10 animale în lotul de control și în lotul experimental) și în calitate de indice adaptogen, s-a înregistrat durata somnului cauzat de soluția hidroetanolică 10% în cantitate de 1ml.

În lotul experimental, acțiunea hipnotică se instalează peste 5 -10 min după administrare intraperitoneală a 1 ml de soluției hidroetanolică 10%. SBA (substanța biologic activă) în cantitate de 50 mg (eliberat din capsulă și cântărit) a fost administrat *per os* în amestec cu hrană (3-4 gr) cu 40 de minute anterior administrării soluției hidroetanolică 10% - 1 ml. La animalele din lotul martor s-a administrat hrana în cantitate de 3-4 gr și soluție hidroetanolică 10%. - 1 ml intraperitoneal. S-a constatat că durata somnului șobolanilor din lotul de experimental a constituit 55 ± 5 min, iar durata somnului șobolanilor din lotul de control a constituit 75 ± 5 min. Analiza rezultatelor atestă, că SBA reduce în mediu cu 13% durata somnului survenit în urma

administrării soluției hidroetanolice 10%, ceea ce caracterizează efectul tonifiant al SBA asupra sistemului nervos central, adică posedă efect adaptogen.

Un alt studiu a fost efectuat cu un alt agent chimic, stresant, care influențează somnul și anume cu Diphenhydramine 1%, efectual la fel pe 20 de șobolani. Au fost luați 20 șobolani masculi, sănătoși cu masa corporală de $300,0 \pm 5,0$ gr (câte 10 animale în lotul martor și în lotul experimental) și în calitate de indice s-a înregistrat durata somnului cauzat de sol. Diphenhydramine 1% (Dimedrol). În lotul experimental acțiunea somniferică se instalează peste 10 - 20 min după administrare intramusculară a sol. Diphenhydramine 1% în cantitate de 0,03 ml (seringa pentru administrarea insulinei). SBA în cantitate de 50 mg (eliberat din capsulă și cântărit) a fost administrată *per os* în amestec cu hrană (3-4 gr) cu 10 minute anterior administrării soluției Diphenhydramine 1% - 0,03 ml cu ajutorul seringii pentru insulină intramuscular. La animalele din lotul de control s-a administrat hrana în cantitate de 3-4 gr și soluție Diphenhydramine 1% - 0,03 ml cu ajutorul seringii pentru insulină intramuscular. S-a constatat durata somnului șobolanilor din lotul experimental a constituit 115 ± 5 min, iar durata somnului șobolanilor din lotul martor a constituit 150 ± 5 min. Analiza rezultatelor atestă, că SBA reduce în mediu cu 15% durata somnului survenit în urma administrării soluției de Diphenhydramine 1%.

Concluzionând cele relatate putem afirma că stresul chimic provoacă inhibarea indicatorului examinat, dovadă a unor tulburări în sistemul nervos al animalelor experimentale. SBA înlătură modificările în activitatea nervoasă superioară a animalelor, provocată de stresul chimic, exercită efect neuroreparator, deci unul adaptogen.

Modul de preparare a suplimentului alimentar biologic activ cu efect antioxidant este următorul: se procură componentele suplimentului, se cântăresc, 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 capsule 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. Cântărirea extractelor uscate se efectuează cu balanța electronică cu precizie 1,2 X 2410. Amestecarea extractelor se

efectuează în malaxorul universal W300 și se amestecă până la omogenizarea completă a extractelor.

Condiționarea amestecului din extracte uscate se efectuează cu mașina de umplere a capsulelor; utilaj semi-automat pentru dozarea și condiționarea amestecului de extracte uscate în capsule operculate nr.1 - JTJ-IV. Ambalarea capsulelor în blister se efectuează la automatul de ambalare în blister DPB-140. Ca materiale de ambalare se folosesc 2 folii: pelicula de PVC și folia de aluminiu. Se ambalează câte 10 capsule în blister.

Datele experimentale obținute demonstrează, că suplimentul alimentar propus asigură creșterea potențialului antioxidant și adaptiv al organismului. Suplimentul poate fi recomandat ca un remediu profilactic sau poate fi inclus în componența produselor alimentare funcționale predestinate pentru sporirea potențialului adaptiv 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 la subiecții cu riscuri metabolice crescute

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 folositori. Ele ajută la digestie, protejează de alergii, întrețin sistemul imunitar și chiar reduc posibilitatea dezvoltării bolilor oncologice. Dar și țin din scurt „dușmanii” : stafilococii, proteia, streptococii, ciupercile din familia Candida. Uneori sub influența factorilor externi acest echilibru este perturbat – numărul bacteriilor “folositoare” se reduce, iar microbii nocivi încep a gospodări prin intestin – 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 [25, 27, 28, 29, 333].

În cazul disbacteriozei în intestin apar bacterii nocive și ciuperci (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 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.

În calitate de cea mai apropiată soluție se propune preparatul care conține tulpini noi de bifidobacterium adolescentis- Ba -279; Streptococcus thermophilus - St - 53 și Lactobacillus acidophilus - La -135, iar o doză de preparat conține Ba - 279 - (6...7) · 10¹⁰, St - 53 - (8...9) · 10⁸ și La - 135-(7...8) · 10⁷ celule vii la 1 g. Dezavantajul acestei soluții constă în faptul că tratamentul este de lungă durată în jur de 2 luni, totodată pe fundal de disbacterioză dezvoltată ca rezultat al administrării antibioticilor timp îndelungat se formează inflamații intestinale și o diminuare a imunității celulare nespecifice.

Problema tehnică a invenției constă în obținerea lărgirii gamei de suplimente alimentare, care posedă activitate de stimulare a creșterii și dezvoltării microflorei intestinale în perioada de reabilitare post-COVID-19 și posedă efect imunostimulator în același timp și cu diminuare a inflamației celulare.

Esența invenției constă în aceea că suplimentul biologic activ cu activitate de stimulare a creșterii și dezvoltării microflorei intestinale și imunostimulatoare în perioada de post – COVID 19, conține: extract uscat din semințe de Amarant, extract uscat din rădăcini de Păpădie, extract uscat din partea aeriană de Ciulin de lapte, extract uscat din Usturoi, extract uscat din rădăcină de Cicoare, extract uscat din muguri de Anghinarea, extract uscat din partea aeriană de Sparanghel, Tulpini liofilizate de bacterii lactice: Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum și Lactobacillus acidophilus în cantitate de 11×10^9 , în următorul % mas: extract uscat din semințe de Amarant, extract uscat din rădăcini de Păpădie, extract uscat din partea aeriană de Ciulin de lapte, extract uscat din Usturoi, extract uscat din rădăcină de Cicoare, extract uscat din muguri de Anghinarea, extract uscat din partea aeriană Sparanghel, extract uscat care conține tulpini liofilizate de bacterii lactice, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus. Ingredientele se amestecă bine timp de 3-5 min, până se obține o masă omogenă, apoi se ambalează în capsule vegetale tari de mărimea Nr. 1 sau 0. Capsulele operculate cu mărimea Nr.1 sau Nr.0, au capetele emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă (vegetale). Conținutul capsulei: extracte uscate de culoare galbenă până la verzuie cu miros și gust amărui, specific de plante utilizate.

Rezultatul invenției revendicate constă în obținerea lărgirii gamei de suplimente alimentare fitoterapeutice, biologic active, care activitate de stimulare a creșterii și dezvoltării microflorii 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 microflorii 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 Enterococii 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 complimentar 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, complimentar 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, glucozemia 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. Sa restabilit echilibrul microbial intestinal, pentru *Bifidobacterium lactis* și *Lactobacillus acidophilus* 10^9 și respective 10^8 , sa 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 glutathionul, peroxidaza au crescut de la 10,7 la 13,8 și de la 6,6 la 7,9 mM/l corespunzător. Superoxid dismutaza a rămas la același nivel 1096 uc/l. Dialdehida malonică a scăzut de la 39,6 la 37,1 mJm/l. Concomitent la bolnav s-a 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 minimalizare a riscului metabolic și a proceselor de imunoinflamație.

5.5. Concluzii la capitolul 6

1. Administrarea produselor elaborate P-1, P-2 și P-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.

2. Produsele administrate dispun de proprietăți de dezintoxicație – micșorarea bilirubinei totale P1 de la $218 \pm 3,9$ la $17,6 \pm 2,3$ ($p < 0,05$), P2, de la $22,8 \pm 3,9$ la $18,9 \pm 2,8$ ($p < 0,05$), P3 de la $22,19 \pm 1,8$ la $19,7 \pm 3,6$ ($p < 0,05$), totodată creșterea albuminei P1 de la $34,3 \pm 2,1$ la $36,8 \pm 3,4$, $p < 0,05$, P2 de la $35,8 \pm 1,9$ la $37,9 \pm 2,8$, P3 de la $32,3 \pm 2,1$ la $36,2 \pm 3,1$ ($p < 0,05$), creșterea proteinei totale P1 de la $72,3 \pm 1,6$ la $75,4 \pm 2,9$, 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 $12,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$).

3. La subiecții cercetați s-au atestat și îmbunătățirea indicilor hematologici – creșterea hemiglobinei cu $1,8 \pm 0,5$ g/l ($p < 0,05$), a eritrocitelor cu $0,97 \pm 10^{12}$ ($p < 0,05$), a limfocitelor cu $8,2 \pm 0,1\%$ (ES \pm 95%).

4. Produsele au avut o acțiune inclusiv imunostimulatoare manifestându-se prin sporirea

indicilor imunoglobulinelor – P1 – Ig G $6,24 \pm 0,68$ la $7,2 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) și micșorarea Ig M și Ig A cu $0,12 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) 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%).

5. Activitatea antioxidantă totală izopr 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 glutatationperoxidazei cu $0,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), a hidroxiperoxizilor lipidici cu $0,3 \pm 0,28$.

6. 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.

7. Produsele P1, P2 și P3 au o acțiune hipoglicemică, preponderent P2 cu o diminuare a glicemiei de la $7,20 \pm 1,11$ la $6,10 \pm 1,02$ mmol/l, iar produsul P4 are o acțiune prebiotică vădită ce majorează valorile Bifidumbacterium lactis și Lactobacillus acidophilus.

CONCLUZII GENERALE

Rezultatele obținute în corelație cu ipotezele științifice, scopul și obiectivele formulate în cadrul tezei de doctor habilitat **„Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute”**, au condus la formularea următoarelor 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, obezității 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 [54].

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 [52].

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 [52].

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 ce 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 la $22,19 \pm 1,8$ 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 glutatinoxidazei 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 [25], 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 $32,1 \pm 0,7$ la $28,0 \pm 0,7$, la bărbați de la $102,8 \pm 1,7$ la $95,4 \pm 1,3$ ($p < 0,05$).

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 (Anexa 1).

Aportul personal. Rezultatele obținute și analiza acestora, generalizările și concluziile conform temei abordate aparțin integral autorului. În comun cu colegii Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie și a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” au fost obținute 3 brevete de invenție și a fost depusă o cerere pentru un brevet de invenție și au fost obținute (Anexa 6-9) 15 certificate de inovator (Anexa 12), astfel autorului îi revine cota parte în corespundere cu lista autorilor.

Rezultatele științifice principale, care au contribuit la soluționarea problemei științifice importante puse în fața acestei lucrări (*dezvoltarea aspectelor factorilor de risc metabolic, inclusiv a inflamației sistemice cronice, a criteriilor depistării precoce a denaturării metabolismului, a readaptării și reabilitării metabolice, a eliminării stresului oxidativ, a argumentării noii concepții a modului de viață biotipizat și personalizat cu scopul educației și fortificării sănătății populației*), sunt următoarele:

- au fost determinați factorii metabolici crescuți pentru sănătatea oamenilor – hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip 2, obezitatea, inflamația cronică sistemică, stresul oxidativ, având la bază studiile epidemiologice analitice și descriptive, prevalența, incidența și mortalitatea în perioada anilor 2015-2020;

- a fost dezvoltat conceptul riscurilor metabolice, esența sindromului metabolic, acțiunea factorilor frecvenți habituali asupra sănătății umane, a tulburărilor funcționale, metabolice, a modului de viață habitual, multitudinea factorilor exogeni, ecologici etc.

- au fost studiate dereglările, dar și corecția metabolismului proteic, glucidic, proteic, al dereglărilor biotei intestinale. Aceasta a argumentat aspectele de diagnostic precoce a sindromului metabolic, inclusiv în baza disbiozelor, dat fiind corelația directă cu tipul constituției, tipului de metabolism, a modului de viață, a dereglărilor biotei, a disbiozelor. Aceste dovezi științifice au argumentat necesitatea corecției proceselor metabolice cu produse, produse elaborate etiopatogenetic cu acțiune hipotensivă, hipolipidică și hipoglicemică.

- a fost elaborată, certificată și implementată metoda de diagnostic precoce a disbiozelor și de corecție a lor la subiecții cu sindrom metabolic, prin elaborarea produsului specific cu acțiune prebiotică, ce micșorează perioada tratamentului clasic și mărește eficacitatea, reglând procesele metabolice.

Cercetarea a argumentat elaborarea și implementarea conceptului modului de viață specific pentru subiecții cu sindrom metabolic, biotipizat și personificat, ce substanțial minimizează riscurile metabolice crescute, mărește adaptabilitatea și reabilitarea metabolică a organismului, fortificând sănătatea umană.

Rezultatele științifice au contribuit la argumentarea măsurilor pentru minimalizarea riscurilor, implementarea diagnosticului precoce a sindromului metabolic, ameliorarea dereglărilor metabolice prin administrarea produselor elaborate, conjugarea eforturilor individuale, medicale, mediatice – radio, TV, mass-media, inclusiv scrisă, pentru implementarea modului de viață biotipizat și personalizat: fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute prin mod de viață biotipizat și personalizat, a alimentației sanogene, administrării produselor biologice active, a activității biotei intestinale și a activității fizice și motricității.

În aspect teoretic, rezultatele lucrării au adus o contribuție importantă în dezvoltarea concepției declanșării sindromului metabolic, de inițiere și a rolului inflamației cronice sistemice, a atenuării stresului oxidativ prin administrarea produselor bioprotectoare metabolice și biotipizarea și individualizarea modului de viață.

În aspect aplicativ, valoarea lucrării constă în elaborarea metodei de diagnostic preclinic al sindromului metabolic și a prebioticului, de corecție a biotei intestinale; în implementarea alimentației sanogene, a modului de viață biotipizat și individualizat, prin educația medicală a populației, menținerea și fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute.

Rezultatele științifice obținute în lucrare au fost discutate și aprobate la ședințele Consiliului Științific al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie (2019, 2020, 2021);

Conferința științifică națională cu participare internațională „Chirurgia personalizată la adulți și copii. Chirurgia viitorului” (Chișinău, 2022); Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare” (Chișinău, 2021); Conferința Națională Științifico-Practică cu participare internațională „Medicina personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii” (Chișinău, 2021); Simpozionul științific național cu participare internațională „Biotehnologii moderne – soluții pentru provocările lumii contemporane” (Chișinău, 2021); – The 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (Chișinău, 2021); Conferința Științifică Internațională „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare (Chișinău, 2021); I-ul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova, cu participare internațională (Chișinău, 2021); Conferința Științifică Internațională „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare (Chișinău, 2020); Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare” (Chișinău, 2020); 10 научно-практическая конференция с международным участием „Склифосовские чтения: Актуальные вопросы хирургии” (Tiraspol, 2020); Conferința științifică națională cu participare internațională „100 de ani ai Insulinei” (Chișinău, 2021); ședința Centrului științifico-metodologic în sănătate și biomedicină (13.05.2022); Seminarul Științific de Profil ad-hoc din cadrul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie (30.06.2022).

Rezultatele științifice obținute în lucrare sunt publicate în 38 lucrări științifice, inclusiv 5 cărți de specialitate colective, 3 articole în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS, 3 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B; 4 articole în lucrările manifestărilor științifice incluse în Registrul materialelor publicate în baza manifestărilor științifice organizate din Republica Moldova (Anexa 16); 2 teze în revistele din bazele de date Web of Science și SCOPUS, 4 teze la manifestări științifice publicate în reviste științifice din alte baze de date acceptate de ANACEC; 14 teze în lucrările manifestărilor științifice incluse în Registrul materialelor publicate în baza manifestărilor științifice organizate din Republica Moldova (Anexa 16); au fost elaborate 3 brevete de invenție și depusă o cerere de brevet la AGEPI și 15 inovații.

Rezultatele științifice obținute în teză se implementează în procesul de cercetare a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, instituții similar din România, Ucraina, Rusia, în procesul didactic al Universității de Stat din Moldova, a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, în programele de readaptare și reabilitare metabolică în Centrele medicale, Sanatorii, Centre de sănătate, oficiile medicilor de familie, la emisiuni tematice de la TV, radio, lecții publice etc. (Anexa 13 și 14).

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 biologice 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

În limba română

1. ANDRONACHE, L., TAGADIUC, O., SARDARI, V., ȘTÎRBA, O., POPA, V., GUDUMAC, V. Modificările proceselor de oxidare cu radicali liberi și protecției antioxidante în intoxicația cu CCL4 și influența polizaharidelor sulfatate din spirulină. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2013, 1(14), pp. 112-118. ISSN 1857-1719.
2. 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.
3. 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.
4. BERNIC, V., GROPPA, S., FRIPTULEAC, Gr., EFREMOVA, D. Evaluarea particularităților de răspândire a accidentelor vasculare cerebrale în Republica Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, 1(53), pp. 29-32. ISSN 1857-0011.
5. 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.
6. BODRUG, N., BULIMAGA, C. Dinamica prevalenței generale a populației din regiunea de dezvoltare nord a Republicii Moldova. În: *Conferința „Știința în Nordul Republicii Moldova: realizări, probleme, perspective”*. 29-30 iunie 2021, Ediția 5, Bălți: F.E.-P. „Tipografia Centrală”, 2021, p. 258-263. ISBN 978-9975-62-432-9.
7. BUGAI, R. Stresul oxidativ în pancreatita cronică. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, 1(50), pp. 115-119. ISSN 1857-0011.

8. 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.
9. CALMÎC, V. Optimizarea activității de educație pentru sănătate și de promovare a modului sănătos de viață în condiții socioeconomice noi. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011, 3(38), pp. 42-45. ISSN 1729-8687.
10. 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.
11. CIOBANU, E., CROITORU, C., SALARU, V. Practicarea activităților fizice în rândul mediciniștilor. 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.
12. CIOBANU, N., GROPPA, S. Accidentul vascular cerebral ischemic și sindromul metabolic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, 2(47), pp. 90-94. ISSN 1857-0011.
13. CIOBANU, N., GROPPA, S., PANTEA, V., GUDUMAC, V. Rolul metaboliților oxidului de azot în AVC ischemice la pacienții cu sindrom metabolic. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2018, 2(49), pp. 48-54. ISSN 1857-0461.
14. COBEȚ, V. Tratatamentul cardiac metabolic: efectele trimetazidinei. In: *Curierul Medical*. 2014, 2(57), pp. 42-50. ISSN 1875-0666.
15. COJOCARI, S. Sindromul metabolic la copii. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2013, 1(37), pp. 131-135. ISSN 1857-0011.
16. CREȚU, C., CUROCICHIN, Gh., BARBACAR, N. AMPK și sindromul metabolic: aspecte genetice. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2011, 1(12), pp. 288-295. ISSN 1857-1719.
17. 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.

18. CUROCICHIN, Gh. *Complexul dereglărilor metabolice la pacienții hipertensivi: caracteristica clinico-genetică*: Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2009, 46 p.
19. CUROCICHIN, Gh. Consecințele metabolice ale rezistenței la insulină și riscul cardiovascular. In: *Curierul Medical*. 2008, 5(305), pp. 68-72. ISSN 1875-0666.
20. DONDIUC, Iu., UȘANLÎ, A., GUȚU, E. Evaluarea mortalității materne în Republica Moldova în anul 2015. In: *Buletin de Perinatologie*. 2016, 4(72), pp. 16-22. ISSN 1810-5289.
21. EȘANU, V., PALII, I., REVENCO, N. VUDU, L. COBEȚ, V. Afectarea cardiacă în diabetul zaharat. In: *Buletin de Perinatologie*. 2020, 2(87), pp. 62-70. ISSN 1810-5289.
22. EȘANU, V., PALII, I., REVENCO, N., VUDU, L., EȘANU, V., CIUHRIL, O. Corelații statistice ale scorului pediatric al sindromului metabolic. 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. 535.
23. EȚCO, C., CALMÎC, V., BAHNAREL, I. Educația pentru sănătate și promovarea modului sănătos de viață. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2012, 1(33), pp. 117-121. ISSN 1857-0011.
24. **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.
25. **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.
26. **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.
27. **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.
28. **FEDAȘ, V., TIMOȘCO, M., MEREUȚĂ, I. BOGDAN, V., NĂSTASE, C., BACIU, A.** Factorii declanșatori ai unor patologii metabolice. În: *Materialele Conferinței Științifice*

- Internațională „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.
29. **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.
 30. **FRIPTULEAC, Gr., BERNIC, V.** Aspecte igienico-epidemiologice ale accidentelor vasculare cerebrale (sinteză bibliografică). In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2015, 3(60), pp. 19-21. ISSN 1729-8687.
 31. **FRIPTULEAC, Gr., BERNIC, V., TCACI, E., BUCATA (GURGHIS), E.** Obezitatea și supraponderabilitatea ca factori de risc în etiologia accidentelor vasculare cerebrale. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2019, 4(82), pp. 174-177. ISSN 1729-8687.
 32. **FRIPTULEAC, L., GUȘTIUC, V.** Aspecte de promovare a sănătății și educație pentru sănătate în instituțiile de învățământ preuniversitar. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013, 3(48), pp. 92-93. ISSN 1729-8687.
 33. **GAVRILIUC, M.** Toleranța ischemică cerebrală. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011, 1(29), pp. 249-251. ISSN 1857-0011.
 34. **GREJDEAN, T., NEGARĂ, A., GREJDIAN-VOLOCEAI, V., ȘORIC, G., LUPACESCU, Iu.** Factorii determinanți ce influențează starea de sănătate a populației de 80 ani și peste. În: *Materialele Conferinței științifice internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 6-7 noiembrie 2020, ediția a III-a. Chișinău: Print Caro, 2020, p. 291-295. ISBN 978-9975-56-805-0.
 35. **GRIB, L.** Aspecte din istoria și evoluția conceptelor privind sindromul metabolic. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2009, 28 (1), pp. 44-49.
 36. **GRIB, L.** Este oare obezitatea și o boală a țesutului adipos? In: *Arta medica. Revistă medicală științifico-practică*. 2009, 1(34), pp. 21-25.
 37. **GRIB, L.** Modificările stilului de viață - un pilon important în managementul sindromului metabolic. In: *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*. 2009, 20(1), pp. 206-212.

38. GRIB, L. Rolul leptinei, hiperleptinemiei și leptinorezistenței în sindromul metabolic. In: *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*. 2009, 1(20), pp. 199-205.
39. GRIB, L. *Sindromul metabolic: considerații patogenice, clinice și diagnostice*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2010. 168 p. ISBN 978-9975-78-878-6.
40. GROPPA, L., CHIȘLARI, L., ANESTIADI, Z., CHIABURU, L., GANEA, N. Expresia modificărilor de laborator ale afecțiunilor osteoarticulare la pacienții cu diabet zaharat TIP 2. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011, 3(31), pp. 192-195. ISSN 1857-0011.
41. GROPPA, L., RUSSU, E., CHIȘLARI, L., ROTARI, L., AGACHI, S. Importanța manifestărilor procesului inflamator în diagnosticul timpurii la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017, 3(73), pp. 135-139. ISSN 1729-8687.
42. GROPPA, S., CIOBANU, N., EFREMOVA, D. Studiul sindromului metabolic în populația unei comunități rurale din Republica Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, 3(52), pp. 146-150. ISSN 1857-0011.
43. GROPPA, S., ZOTA, E., EFREMOVA, D., CHIFORIȘINA, V. Profilaxia secundară a accidentului vascular cerebral ischemic și factorii de risc modificabili în populația Republicii Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, 4(49), pp. 130-133. ISSN 1857-0011.
44. GROSU, I. Impactul stresului oxidativ asupra miocardului în operațiile pe cord cu circulație extracorporală. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2012, 4(36), pp. 235-238. ISSN 1857-0011.
45. GUDUMAC, E., PRISĂCARU, O., BERNIC, J. Stresul oxidativ la copiii cu arsuri termice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2014, 1(42), pp. 168-172. ISSN 1857-0011.
46. IGNAT, R., GAVRILIUC, S., LEVIȚCHI, A., LUPU, L., CHIOSA, D., ISTRATI, V., CUROCICHIN, Gh. Factorii antropometrice de risc cardiovascular la tinerii din Republica Moldova. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, 3(67), pp. 104-106. ISSN 1729-8687.
47. 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.
48. MAGDEI, M. Teza de doctor habilitat. 1999, p. 6.
 49. MEREUȚĂ, I., BACIU, A., CREȚU, F., POLEACOVA, L., **FEDAȘ, V.** Stilul de viață, sănătatea psihică și longevitatea. In: *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), pp. 26-27. ISSN 1729-8687. E-ISSN 2587-3873.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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). In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2021, nr. 2 (70), pp. 40-45. ISSN 1857-0011. (Cat. B)
 53. 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.
 54. 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.
 55. MEREUȚĂ, I., SOFRONI, D., CARAUȘ, V., MORAR, A. *Profilaxia Cancerului: Balsamurile curativ-profilactice*. Chișinău: S.n., 2005. 112p. ISBN 9975-9655-8-x.
 56. 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.

57. 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.
58. NĂSTASE, C., MEREUȚĂ, I., **FEDAȘ, V.** Dietoterapia și tratamentul nemedicamentos al sindromului metabolic. În: Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională dedicată aniversării a 75-a a Universității de Stat din Moldova „Integrare prin cercetare și inovare”. Chișinău: CEP USM, 2021, p. 12-14. ISBN 978-9975-152-48-8. ISBN 978-9975-158-60-2.
59. NĂSTASE, C., OJOVAN, V., **FEDAȘ, V.** *Sindromul metabolic și sănătatea orală*. Chișinău: Tipografia „Poliviz-Design”, 2021. 136 p. ISBN 978-9975-3434-6-6.
60. PARI, S., MEREUȚĂ, I., VALICA, V., CARAUȘ, V., UNGUREANU, A., NICOLAI, E. Evaluarea toxicității acute a suspensiei ”Doctor Merion” 100 ml. În: *Revista științifico-practică ”Info-Med”*, 2016, 2(28-2), pp. 240-244. ISSN: 1810-3936.
61. POPOVICI M. et al. Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. In: *Curierul medical*. 2005, nr. 4, pp. 5-10.
62. POPOVICI, M., MUNTEANU, M., POPOVICI, I., IVANOV, V., CIOBANU, L., MORARU, I., ROTARU, V., TACU, L., TODIRAȘ, M., COBEȚ, V. Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit în modele experimentale de insuficiență cardiacă. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2022, 1(72), pp. 65-72. ISSN 1857-0011.
63. REVENCO, V. et al. Aspecte clinico-hemodinamice și modificări ale spectrului glucidic la pacienții cu sindrom metabolic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2008, 2(16), pp. 120-126.
64. REVENCO, V. et al. Este țesutul adipos un organ endocrin? In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. (Congresul al 5-lea al Cardiologilor), 2008, 4(18), pp. 75-79.
65. SERBULENCO, A., FRIPTULEAC, Gr., BAHNAREL, I., OPOPOL, N., EȚCO, C. Promovarea sănătății și educația pentru sănătate – probleme de importanță majoră pentru Republica Moldova. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, 3(67), pp. 9-12. ISSN 1729-8687.
66. SOFRONI, L., STRATAN, V., TCACIUC, D. Imunodepresia – potențial factor de risc în cancerul primar-multiplu al organelor hormonodependente. In: *Buletinul Academiei de*

- Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, 3(48), pp. 182-185. ISSN 1857-0011.
67. SOFRONI, L., TCACIUC, D., BADAN, A., JOVMIR, V., MACHIDON, V., CUDINA, E., COTRUȚĂ, A., BOTNARIUC, N., BACALÂM, L. Conduita perioperatorie la pacientele cu cancer al glandei mamare și Diabet Zaharat tip II. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, 3(48), pp. 178-182. ISSN 1857-0011.
68. STRATULAT, S. Stresul oxidativ la pacienții cu sindromul metabolic în dependență de dereglarea metabolismului glucidic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, 1(46), pp. 128-133. ISSN 1857-0011.
69. STRUTINSCHI, T., TIMOȘCO, M., ȘEPTIȚCHI, V., POLEACOVA L. și al. *Sistemul de alimentație diferențiată în raport cu tipul constituției (recomandări)*. Chișinău: „Bons Offices”, 2019. 68 p. ISBN 978-9975-87-522-6.
70. 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.
71. SUVEICĂ, L., CUROCICHIN, Gh., CIOBANU, N. Tratatamentul hipertensiunii arteriale asociate cu diabet zaharat. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2006, 1(5), pp. 143-146. ISSN 1857-0011.
72. 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.
73. 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.
74. 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.

75. TOCAN, A., ȚURCAN, S. Stresul oxidativ și polimorfismul genetic al sistemului antioxidant în colita ulcerativă. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, 3(55), pp. 16-20. ISSN 1857-0011.
76. TROHIN, M., GLOBA, P., BERLIBA, E., TCACIUC, E. TAGADIUC, O. Stresul oxidativ în fibrogena hepatică. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2019, 4(55), pp. 69-74. ISSN 1857-0461.
77. ȚÎBÎRNĂ, Gh., MEREUȚĂ, I., ROTARU, T. BALAN, N. Nanotehnologii în medicină (nanomedicina). In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, 1(61), pp. 213-216. ISSN 1857-0011.
78. ZOTA, E., MUNTEANU, A., PARNOV, M. Sindromul metabolic ca bază etiopatogenetică a aterosclerozei. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011, 3(31), pp. 350-354. ISSN 1857-0011.

În limba rusă

79. АЙТБАЕВ, К.А., МУРКАМИЛОВ, И.Т. Ожирение и метаболический синдром: патофизиологическая роль кишечной микробиоты и потенциальные возможности альтернативной терапии. В: *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017, № 3, сс. 120-130. doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-3-120-130.
80. 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.
81. АСТАПОВ, А.В. и др. Выделение аминокислот методом ионообменной хроматографии: состав и термодинамические параметры комплексов. В: *Аналитика РБ-2015: Сборник тезисов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием*. 2015, с. 66. ISBN 978-985-553-287-4.
82. БАРАНОВ, В.С. Полиморфизм генов, экогенетические болезни и предикативная персонализированная медицина. В: *Экологическая генетика*. 2011, 9(3), сс. 3-14.
83. БЕЛЕНКОВ, Ю.Н., ПРИВАЛОВА, Е.В., КАПЛУНОВА, В.Ю. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. В: *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018, Т. 14, № 5, сс. 757-764.
84. БОГДАН, В.К., ТИМОШКО М.А., ФЕДАШ В.В. Статус здоровья организма и статус стрептококков в микробиоте кишечника. В: *Международный научный журнал SIENCE TIME*, Казань, 2020, № 2(74), сс. 73-78. ISSN online 2310-7006.

85. БОКАРЕВ, И.Н. Метаболический синдром. В: *Клиническая медицина*. 2014, 92(8), сс. 71-76.
86. ВОЛКОВ, В.П. Метаболический синдром: история вопроса. В: *Universum: медицина и фармакология: электронный научный журнал*. 2017, 4(38), сс. 1-9.
87. ГАРАЕВА, С.Н., РЕДКОЗУБОВА, Г.В., ПОСТОЛАТИ, Г.В. *Аминокислоты в живом организме*. Кишинев: АŞМ, 2009. 552 с.
88. ГУРОВА, О.Ю. *Метаболические и психические особенности пациентов с ожирением*: Автореф. дис. М. 2010.
89. ДЕДОВ, И.И., СМИРНОВА, О.М., КОНОНЕНКО, И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход. In: *Diabetes mellitus*. 2014, 2, pp. 10-19. doi: 10.14341/DM2014210-19.
90. 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. В: *Сахарный диабет*. 2018, Т. 21, № 5, сс. 364-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9730>
91. ДОРОШЕНКО, Е.М. и др. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях. В: *Аналитика РБ-2010: Сборник тезисов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием*. 2010, сс. 126.
92. ДРАПКИНА, О.М. Особенности артериальной гипертензии у пожилых пациентов. В: *Российский медицинский журнал*. 2010, № 22, с. 1384.
93. ДРЕВАЛЬ, А.В. *Фитнес, ориентированный на здоровье. Руководство для врачей*. Издательская группа «ГЭОТАР-Медия», 2021, 496 с. ISBN: 978-5-9704-6244-7.
94. 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
95. ЕСЕНОВА, И.И. *Эффективность бисопролола и лизиноприла в лечении артериальной гипертонии у молодых мужчин с ожирением*: Дис. канд. мед. наук. 2009. 128 с.
96. ЗЕЛИНСКИЙ, Б.А. *Синдром «Х»: клиничко-патогенетические проявления и лечение*. Подольский культурно-просветительский центр им. М.К. Рериха. Винница, 2000.
97. КАЙДАШЕВ, И.П. Активация ядерного фактора κВ как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома. В: *Патологическая физиология и*

- экспериментальная терапия.* 2013, № 3, сс. 65-72.
98. КАЛАШНИКОВА, М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. В: *Эффективная фармакотерапия.* 2013, № 55, сс. 52-63.
 99. КАРАМАН, Ю.К. *Механизмы адаптации организма к алиментарной высокожировой нагрузке:* Дис. д-ра биол. наук. Владивосток, 2011.
 100. КУЛИКОВ, В.А. Фермингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. В: *Вестник ВГМУ.* 2012, Т.11, № 2, сс. 16-24.
 101. ЛИСИЦЫН, Ю.П., КОМАРОВА, Ю.М. *Образ жизни и здоровье. Руководство по социальной гигиене и организации здравоохранения.* Том I. Медицина, 1987.
 102. МАЛЬЦЕВ, В.Н. *Научно-экспериментальные основы деятельности региональной службы медицинской профилактики:* Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2001, с. 22.
 103. МАМЕДОВ, М.Н. *Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения: пособие для врачей.* М.: Верваг фарма, 2006, 48 с.
 104. МАРЕЕВ, В.Ю. Блокада ремоделирования сердца: реальность или недостижимый идеал? В: *Сердечная недостаточность.* 2003, Т. 4, № 1, сс. 46-47.
 105. 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. В: *Международный научный журнал SCIENCE TIME.* Казань, 2021, № 12(96), сс. 77-83. ISSN 2310-7006.
 106. МЕСИТОВ, М.В., ИГНАШКОВА, Т.И., МЕЩЕРСКИЙ, М.Е. и др. Индукция стресса эндоплазматического ретикулума в условиях окислительно-восстановительного дисбаланса в клетках Т-лимфоцитах лейкемии человека. В: *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2012, № 3, сс. 87-93.
 107. МИНИНА, А.П., ТУРОВА, Е.А., БОЛОТОВА, Л.Г. и др. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки микроциркуляции у пациентов с отечно-фибросклерозирующей панникулопатией. В: *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2004, № 3, сс. 46-49.
 108. НИКИФОРОВ, В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца. In: *Consilium Medicum.* 2017, 19 (1), pp. 18-24.
 109. ПАВЛОВА, З.Ш., ГОЛОДНИКОВ, И.И. Ожирение=воспаление. Патогенез. Чем это

- грозит мужчинам? В: *Медицинский вестник Юга России*. 2020, Т. 11, № 4, сс. 6-23. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23>.
110. ПРОКУДИНА, Е.С., МАСЛОВ, Л.Н., ИВАНОВ, В.В., БЕСПАЛОВА, И.Д., ПИСЬМЕННЫЙ, Д.С., ВОРОНКОВ, Н.С. Роль активных форм кислорода в патогенезе дисфункции адипоцитов при метаболическом синдроме. Перспективы фармакологической коррекции. В: *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2017, 72 (1), сс. 11-16. DOI: 10.15690 / vgram798.
 111. РОЙТБЕРГ, Г.Е. *Метаболический синдром*. Москва: МЕДпресс-информ, 2021, 120 с. ISBN: 978-5-00030-832-5.
 112. СЕЛЬЕ, Г. *Очерки об адаптационном синдроме*. М.: Медгиз, 1960.
 113. СЕЛЬЕ, Г. *Стресс без дистресса*. М.: Прогресс, 1982.
 114. СИЛЬВЕСТРЕ, Р., ТОРРАДО, Э. *Метаболические взаимодействия при инфекционном процессе*. Издательская группа «ГЭОТАР-Медия», 2021. ISBN 978-5-9704-6264-5.
 115. СТАЦЕНКО, М.Е., ЗЕМЛЯНСКАЯ, М.М. Возможности органопротекции и улучшения качества жизни у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией при терапии препаратом амлотоп (амлодипин). В, *Фарматека*. 2006, № 13, сс. 70-75.
 116. СТОМА, И.О. *Микробиом в медицине. Руководство для врачей*. Издательская группа «ГЭОТАР-Медия», 2020. 320 с. ISBN: 978-5-9704-5844-0.
 117. СТРУТИНСКИЙ, Ф.А. *Основы саногенного питания*. Кишинев 2007. 340 с.
 118. СТРУТИНСКИЙ, Ф.А. *Физиологически адекватное питание и здоровье*. Chişinău, 2006. 408 с.
 119. ТЕРЕГУЛОВ, Ю.Э., ТЕРЕГУЛОВ, А.Э. Жесткость артериальной системы, как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений: методы оценки. В: *Практическая медицина*. 2011, Т. 4, № 11, сс. 133-137.
 120. ТКАЧУК, В.А., ВОРОТНИКОВ, А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. В: *Сахарный диабет*. 2014, 17(2), сс. 29-40. doi: 10.14341/DM2014229-40.
 121. ТУТЕЛЬЯН, В.А., НИКИТЮК, Д.Б. *Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство*. Издательская группа «ГЭОТАР-Медия», 2020. 656 с. ISBN 978-5-9704-5352-0.
 122. ФАРХУТДИНОВА, Л.М. Окислительный стресс. История вопроса. В: *Вестник Академии наук РБ*. 2016, Т. 20, № 1, сс. 42-49.

123. **ФЕДАШ В.В.** Метаболический синдром и пути его преодоления – здоровый образ жизни и правильное питание. *Тезисы 10 научно-практической конференции с международным участием „Склифосовские чтения: Актуальные вопросы хирургии“* Тирасполь, 2020, р. 57-59. ISBN: 978-9975-150-47-7.
124. **ФЕДАШ, В.В.** Ассоциированность инсулиновой резистентности с гипертензией и риском сердечно-сосудистых заболеваний. В: *Международный научный журнал SIENCE TIME*, Казань, 2020, № 11(83), сс. 56-62. ISSN online 2310-7006.
125. ФУРДУЙ, Ф.И. и др. Предпосылки и основные положения санокреатологической теории питания человека. II. Постулаты санокреатологической теории питания. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2011, 1 (313), pp. 4-14.
126. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф. Преждевременная общебиологическая деградация современного общества, регулирование его воспроизводства, саногенное питание и пути их решения – важнейшие межгосударственные проблемы. В: *Итоги науки. Избранные труды Международного симпозиума по фундаментальным и прикладным проблемам науки*. М.: РАН, 2014, том 3, глава 6, с. 85-112.
127. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф., ГЛИЖИН, А.Г., ВРАБИЕ, В.Г. ШЕПТИЦКИЙ, В.А. *Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том 2. Психическое здоровье. Психосанокреатология. Потребность общества в ее развитии*. Chişinău: Tipografia AŞM, 2018, 360 p. ISBN 978-9975-62-423-7.
128. ЧАЗОВА, И.Е. Артериальная гипертензия и ожирение: ответы на наиболее часто задаваемые вопросы. In: *Consilium Medicum*. 2010, Т. 10, № 12, pp. 5-9.
129. ЧАЗОВА, И.Е., ЖЕРНАКОВА, Ю.В., ОЩЕПКОВА, Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. В: *Кардиология*. 2014, Т. 54, № 10, сс. 4-10.

În limba engleză

130. ABEL, E.D. Insulin signaling in the heart. In: *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2021, 321(1), pp. E130-E145. doi: 10.1152/ajpendo.00158.2021.
131. ACAR, A., AKIL, E., ALP, H. et al. Oxidative damage is ameliorated by curcumin treatment in brain and sciatic nerve of diabetic rats. In: *International Journal of Neuroscience*. 2012, vol. 122, no. 7, pp. 367-372.
132. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription (American College of Sports*

- Medicine*). 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2018, 472 p.
133. AGARWAL, A., APONTE-MELLADO, A., PREMKUMAR, B.J. et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. In: *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*. 2012, Vol. 10, N 1, p. 49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>.
 134. AGARWAL, A., AZIZ, N., RIZK, B. *Studies on Women's Health*. Humana Press, New York. 2013, p. 33-60. <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-041-0>.
 135. AKASH, M.S.H, FIAYYAZ, F., REHMAN, K., SABIR, S., RASOOL, M.H. Gut Microbiota and Metabolic Disorders: Advances in Therapeutic Interventions. In: *Critical reviews in immunology*. 2019, 39(4), pp. 223-237. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2019030614.
 136. American Diabetes Association. Prevention of Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. In: *Diabetes Care*. 2018, Vol. 41 (Suppl 1), pp. S51-S54. doi: 10.2337/de18-S005.
 137. ARIAS-LOSTE, M.T., RANCHAL, I., ROMERO-GÓMEZ, M., CRESPO, J. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance. In: *International journal of molecular sciences*. 2014, 15(12), pp. 23163-23178. doi: 10.3390/ijms151223163.
 138. ARYAEIAN, N., SEDEHI, S.K., ARABLOU, T. Polyphenols and their effects on diabetes management: A review. In: *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2017, 31, p. 134. doi: 10.14196/mjiri.31.134.
 139. ASMAR, M., ASMAR A., SIMONSEN, L., DELA, F., HOLST, J.J., BÜLOW, J. GIP-induced vasodilation in human adipose tissue involves capillary recruitment. In: *Endocrine connections*. 2019, 8(6), pp. 806-813. doi: 10.1530/EC-19-0144.
 140. ATAIE, Z., FATEHI-HASSANABAD, Z., NAKHAEI, S., FOADODDINI, M., FARROKHFALL K. Sex-specific endothelial dysfunction induced by high-cholesterol diet in rats: The role of protein tyrosine kinase and nitric oxide. In: *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2022, 32(3), pp. 745-754. doi: 10.1016/j.numecd.2021.11.008.
 141. ATGER, F, MAUVOISIN, D, WEGER, B, GOBET, C, GACHON, F. Regulation of mammalian physiology by interconnected circadian and feeding rhythms. In: *Frontiers in endocrinology*. 2017, 8, p. 42.

142. AWAD, N., MAKAR, G., BURROUGHS, V., RAVI, P., BURROUGHS, S.R. Licorice-induced apparent mineralocorticoid excess causing persistent hypertension and hypokalemia. In: *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania: 2005)*. 2020, 16(4), pp. 508-510. doi: 10.4183/aeb.2020.508.
143. BACIU, A., **FEDAȘ, V.**, MEREUȚĂ, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., CARNICIU, S. The revival of the traditions of health creative tourism in the Dniester-Prut-Danube region. In: *Balneo Research Journal*. 2020, 11(3), p. P10. ISSN: 2069-7597, eISSN: 2069-7619. doi: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2020.346.P10>.
144. BACIU, A., LISTOPADOVA, L., **FEDAȘ, V.** Combination of somatosensory stimulation and diet with a reduced glycemic index in preventing and correcting of obesity. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2021, nr. 1 (343), pp. 31-37. doi: [org/10.52388/1857-064X.2021.1.04](http://dx.doi.org/10.52388/1857-064X.2021.1.04). ISSN 1857-064X.
145. BACIU, A., LISTOPADOVA, L., **FEDAS, V.** The necessity for modernization of the adaptogenic concept on the basis of combining the application of adaptogens with the optimization of the lifestyle. În: *Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională dedicată aniversării a 75-a a Universității de Stat din Moldova „Integrare prin cercetare și inovare”*. Chișinău: CEP USM, 2021, p. 18-20. ISBN 978-9975-152-48-8. ISBN 978-9975-158-60-2.
146. BACIU, A., MEREUTA, I., **FEDAS, V.** Psychosomatic and psychovegetative vulnerability in dependence on gas exchange function in aged sport veterans and non-trained individuals. In: *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), pp. 39-40. ISSN 1729-8687. E-ISSN 2587-3873.
147. BAHRAMI, J., LONGUET, C., BAGGIO, L.L., LI, K., DRUCKER, D.J. Glucagon-like peptide-2 receptor modulates islet adaptation to metabolic stress in the ob/ob mouse. In: *Gastroenterology*. 2010, 139(3), pp. 857-68. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.006.
148. BALL, D. Metabolic and endocrine response to exercise: sympathoadrenal integration with skeletal muscle. In: *The Journal of endocrinology*. 2015, 224(2), pp. R79-95. doi: 10.1530/JOE-14-0408.
149. BANNON, C.D., ECKENBERGER, J., SNELLING, W.J. et al. Low-Molecular-Weight Seaweed-Derived Polysaccharides Lead to Increased Faecal Bulk but Do Not Alter Human Gut Health Markers. In: *Foods*. 2021, 10(12), p. 2988. doi: 10.3390/foods10122988.
150. BAOTHMAN, O.A., ZAMZAMI, M.A., TAHER, I., ABUBAKER, J., ABU-FARHA, M.

- The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. In: *Lipids in health and disease*. 2016, 15, p. 108. doi: 10.1186/s12944-016-0278-4.
151. BARBARA, G., BARBARO, M.R., FUSCHI, D., PALOMBO, M., FALANGONE, F., CREMON, C., MARASCO, G., STANGHELLINI, V. Corrigendum: Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. In: *Frontiers in nutrition*. 2021, 8, p. 790387. doi: 10.3389/fnut.2021.790387.
 152. BEHL, T., KAUR, I., SEHGAL, A. et al. Unfolding Nrf2 in diabetes mellitus. In: *Mol Biol Rep*. 2021, 48(1), pp. 927-939. doi: 10.1007/s11033-020-06081-3.
 153. BEHL, T., UPADHYAY, T., SINGH, S. et al. Polyphenols Targeting MAPK Mediated Oxidative Stress and Inflammation in Rheumatoid Arthritis. In: *Molecules*. 2021, 26(21), pp. 6570. doi: 10.3390/molecules26216570.
 154. BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSCI, C. Method for predicting the risk of death in patients with cardiorenal syndrome type 2 and heart failure with intermediate and reduced ejection fraction. In: *Buletin științific supliment. Cercetări și inovații în viziunea tinerilor cercetători "Cadet INOVA'20"*. Nr. 5, 26-28 martie 2020, Sibiu. România: Editura Academiei Forțelor Terestre „Nicolae Bălcescu”, 2020, pp. 187-189. ISSN 2501-3157. ISSN-L 2501-3157.
 155. BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSCI, C. Method for predicting the risk of vascular accidents in patients with cardiorenal syndrome type 2 and heart failure with intermediate and reduced ejection fraction. In: *Buletin științific supliment. Cercetări și inovații în viziunea tinerilor cercetători "Cadet INOVA'20"*. Nr.5, 26-28 martie 2020, Sibiu. România: Editura Academiei Forțelor Terestre „Nicolae Bălcescu”, 2020, pp. 193-194. ISSN 2501-3157. ISSN-L 2501-3157.
 156. BLANCAS-VELAZQUEZ, A., MENDOZA, J., GARCIA, A.N., LA FLEUR, S.E. Diet-induced obesity and circadian disruption of feeding behavior. In: *Frontiers in neuroscience*. 2017, 11, p. 23.
 157. BLÜHER, M. Metabolically Healthy Obesity. In: *Endocrine reviews*. 2020, 41(3), p. bnaa004. doi: 10.1210/endrev/bnaa004.
 158. BOLDYREVA, L.V., MOROZOVA, M.V., SAYDAKOVA, S.S., KOZHEVNIKOVA, E.N. Fat of the Gut: Epithelial Phospholipids in Inflammatory Bowel Diseases. In: *International journal of molecular sciences*. 2021, 22(21), p. 11682. doi: 10.3390/ijms222111682.
 159. BONARJEE, V.V.S. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application. In: *Front Cardiovasc Med*. 2018, 5, p. 64.

doi: 10.3389/fcvm.2018.00064.

160. BOUTAGY, N.E., MCMILLAN, R.P., FRISARD, M.I., HULVER, M.W. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? In: *Biochimie*. 2016, 124, pp. 11-20. doi: 10.1016/j.biochi.2015.06.020.
161. BOUTENS, L, STIENSTRA, R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. In: *Diabetologia*. 2016, 59(5), pp. 879-894. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3904-9>
162. BRAND-WILLIAMS, W., CUVELIER, M. E., BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. In: *Lebensmittel-Wissenschaft und Tehnologies*. 1995, nr 28, pp. 25-30. ISSN: 1096-1127
163. BRUM, M.C.B., DANTAS FILHO, F.F., SCHNORR, C.C., BOTTEGA, G.B., RODRIGUES, T.C. Shift work and its association with metabolic disorders. In: *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015, 7, p. 45.
164. BRUNO, A., DI SANO, C., SIMON, H.U. et al. Leptin and TGF- β 1 Downregulate PREP1 Expression in Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Mature Adipocytes. In: *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021, 9, p. 700481. doi: 10.3389/fcell.2021.700481.
165. BURTON, G.J., JAUNIAUX, E. Oxidative stress. In: *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011. 25(3), pp. 287-299. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>.
166. 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. In: *Oncotarget*. 2016, 7(12), pp. 13400-13415. doi: 10.18632/oncotarget.7630.
167. CALLEGARI, I.OM., OLIVEIRA, AG. The Role of LTB4 in Obesity-Induced Insulin Resistance Development: An Overview. In: *Frontiers in endocrinology*. 2022, 13, p. 848006. doi: 10.3389/fendo.2022.848006.
168. CAMACHO-BARCIA, L., MUNGUÍA., L, LUCAS, I. Metabolic, affective and neurocognitive characterization of metabolic syndrome patients with and without food addiction. Implications for weight progression. In: *Nutrients*. 2021, 13(8), pp. 2779. doi: 10.3390/nu13082779.
169. CAMPBELL, K., MA, C., DUBOIS, S.G. New approaches to therapeutic drug

- development for childhood cancers. In: *Current opinion in pediatrics*. 2020, 32(1), pp. 35-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000850.
170. CANI, P.D., OSTO, M., GEURTS, L., EVERARD, A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. In: *Gut Microbes*. 2012, N 3, pp. 279-288. doi:10.4161/gmic.19625.
171. CAO, Y., XIE, L., LIU, K., LIANG, Y., DAI, X., WANG, X., LU, J., ZHANG, X., LI, X. The antihypertensive potential of flavonoids from Chinese Herbal Medicine: A review. In: *Pharmacological research*. 2021, 174, p. 105919. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105919.
172. CAPURSO, C., CAPURSO, A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. In: *Vascular pharmacology*. 2012, 57(2-4), pp. 91-97. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.003.
173. CAROBPIO, S., GUENANTIN, A.C., SAMUELSON, I. et al. Brown and beige fat: From molecules to physiology and pathophysiology. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2019, 1 (1864), pp. 37-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.05.013>.
174. CEPOI, L. et al. Antioxidative activity of ethanol extracts from *Spirulina platensis* and *Nostoc linckia* measured by various methods. In: *Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie*. 2009, nr XVI/2, pp. 43-48. ISSN 1224-5119.
175. CHAIX, A., MANOOGIAN, E.N., MELKANI, G.C., PANDA, S. Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic Diseases. In: *Ann Rev Nutr*. 2019, 39, pp. 291-315.
176. CHANG, C.H., YU, F.Y., WU, T.S., WANG, L.T., LIU, B.H., Mycotoxin citrinin induced cell cycle G2/M arrest and numerical chromosomal aberration associated with disruption of microtubule formation in human cells. In: *Toxicological Sciences*. 2011, 119(1), pp. 84-92.
177. CHAO, J., GUO, Y., CHAO, L. Protective role of endogenous kallistatin in vascular injury and senescence by inhibiting oxidative stress and inflammation. In: *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018, 2018, p. 4138560. doi: 10.1155/2018/4138560.
178. CHATTU, V.K., CHATTU, S.K., BURMAN, D., SPENCE, D.W., PANDI-PERUMAL, S.R. The interlinked rising epidemic of insufficient sleep and diabetes mellitus. In: *Healthcare*. 2019, 7, p. 37.
179. CHAUDHARY, K., BUDDINENI, J.P., NISTALA, R., WHALEY-CONNELL, A. Resistant hypertension in the high-risk metabolic patient. In: *Current diabetes reports*. 2011, 11(1), pp. 41-46. doi: 10.1007/s11892-010-0155-x.

180. 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. In: *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2017, 1863(12), pp. 3128-3141. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.08.022.
181. CHEN, Y.W., HARRIS, R.A., HATAHET, Z., CHOU, K.M. Ablation of XP-V gene causes adipose tissue senescence and metabolic abnormalities. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015, 112, pp. E4556-E4564.
182. CHO, A.R., KWON, Y.J., KIM, J.K. Pre-Metabolic Syndrome and Incidence of Type 2 Diabetes and Hypertension: From the Korean Genome and Epidemiology Study. In: *Journal of personalized medicine*. 2021, 11(8), p. 700. doi: 10.3390/jpm11080700.
183. CHOI, J.H., BANKS, A.S., ESTALL, J.L. et al. Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARgamma by Cdk5. In: *Nature*. 2010, 466(7305), p. 451-456. <https://doi.org/10.1038/nature09291>.
184. CHRISTIANSEN, C.B., GABE, M.B.N., SVENDSEN, B., DRAGSTED, L.O., ROSENKILDE, M.M., HOLST, J.J. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. In: *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2018, 315(1), pp. G53-G65. doi: 10.1152/ajpgi.00346.2017.
185. CINTI, S. Adipose Organ Development and Remodeling. In: *Comprehensive Physiology*. 2018, 8(4), pp. 1357-1431. doi: 10.1002/cphy.c170042.
186. CIOBANU, N., GROPPA, S. Study of carotid artery changes in patients with ischemic stroke and metabolic syndrome. In: *Curierul Medical*. 2016, 5(59), pp. 14-19. ISSN 1875-0666.
187. COX, A.J., WEST, N.P., CRIPPS, A.W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. In: *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2015, 3(3), pp. 207-215. Doi: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2.
188. CREWE, C., AN, Y.A., SCHERER, P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. In: *The Journal of clinical investigation*. 2017, 127(1), pp. 74-82. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88883>
189. CROSBY, P., HAMNETT, R., PUTKER, M. et al. Insulin/IGF-1 drives PERIOD synthesis to entrain circadian rhythms with feeding time. In: *Cell*. 2019, 177, pp. 896-909.

190. CYPESS, A.M., HAFT, C.R., LAUGHLIN, M.R., HU, H.H. Brown fat in humans: consensus points and experimental guidelines. In: *Cell metabolism*. 2014, Vol. 20, N 3, pp. 408-415. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.025>.
191. DAO, M.C., EVERARD, A., ARON-WISNEWSKY, J. et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. In: *Gut*. 2016, 65, pp. 426-436.
192. DE GAETANO, G., COSTANZO, S., DI CASTELNUOVO, A. et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. In: *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2016, 26(6), pp. 443-467. doi: 10.1016/j.numecd.2016.03.007.
193. DE GOEDE, P., SEN, S., OOSTERMAN, J.E. et al. Differential effects of diet composition and timing of feeding behavior on rat brown adipose tissue and skeletal muscle peripheral clocks. In: *The neurobiology of circadian rhythms*. 2018, 4: pp. 24-33.
194. DEPNER, C.M., MELANSON, E.L., MCHILL, A.W., WRIGHT, K.P. Mistimed food intake and sleep alters 24-hour time-of-day patterns of the human plasma proteome. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018, 115, pp. E5390-9.
195. DI COSTANZO, G.G., TORTORA, R., MORISCO, F. et al. Impact of Diabetes on Outcomes of Sorafenib Therapy for Hepatocellular Carcinoma. In: *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*. 2017, 12(1), pp. 61-67. doi: 10.1007/s11523-016-0454-5.
196. *Diabetes Mellitus in Developing Countries and Underserved Communities*. Editor Sam Dagogo-Jack. Springer Cham, 2017, 294 p. Doi: 10.1007/978-3-319-41559-8. ISBN 978-3-319-41557-4. ISBN 978-3-319-41559-8 (eBook).
197. DIMITROV, B.D., BAHCHEVANOV, K.M., ATANASSOVA, P.A., et al. Metabolic syndrome severity score: range and associations with cardiovascular risk factors. In: *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*. 2016, 1(1), pp. e90-e97. doi: 10.5114/amsad.2016.62137.
198. DIVOUX, A., TORDJMAN, J., LACASA, D. et al. Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss. In: *Diabetes*. 2010, 59(11), pp. 2817-2825. doi: 10.2337/db10-0585.
199. DOBRUCH, J., DANESHMAND, S, FISCH, M, et al. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. In: *European urology*. 2016, 69(2), pp. 300-310. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.037.

200. DOMMERMUTH, R., EWING, K. Metabolic Syndrome: Systems Thinking in Heart Disease. In: *Primary care*. 2018, 45(1), pp. 109-129. doi: 10.1016/j.pop.2017.10.003.
201. DORN, G.W., VEGA, R.B., KELLY, D.P. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. In: *Genes & development*. 2015, 29(19), pp. 1981-1991. doi:10.1101/gad.269894.115.
202. DUBÉ, J.J., ALLISON, K.F., ROUSSON, V., GOODPASTER, B.H., AMATI, F. Exercise dose and insulin sensitivity: relevance for diabetes prevention. In: *Medicine and science in sports and exercise*. 2012, 44(5), pp. 793-799. doi: 10.1249/MSS.0b013e31823f679f.
203. 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. In: *BMC Public Health*. 2018, 18(1), p. 978. doi: 10.1186/s12889-018-5879-6.
204. EMANUEL, A.L., MEIJER, R.I., MUSKIET, M.H., VAN RAALTE, D.H., ERINGA, E.C., SERNÉ, E.H. Role of Insulin-Stimulated Adipose Tissue Perfusion in the Development of Whole-Body Insulin Resistance. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2017, 37(3), pp. 411-418. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308670.
205. ENGIN, A.B. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity. In: *Advances in experimental medicine and biology*. 2017, 960, pp. 327-343. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_14.
206. ERICKSON, H.P. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? In: *Adipocyte*. 2013, 2(4), pp. 289-293. <https://doi.org/10.4161/adip.26082>.
207. ERIKSSON, JW. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation – a hypothetical common pathway causing insulin resistance. In: *FEBS letters*. 2007, 581(19), pp. 3734-3742. doi: 10.1016/j.febslet.2007.06.044.
208. FEDACKO, .J, PELLA, D., JARCUSKA, P. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in relation to metabolic syndrome in the Roma population compared with the non-Roma population in the eastern part of Slovakia. In: *Central European journal of public health*. 2014, 22 Suppl, pp. S69-74. doi: 10.21101/cejph.a3904.
209. **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. In: *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), pp. 40-41. ISSN 1729-8687. E-ISSN 2587-3873.*

210. **FEDASH, V.** The significance of the quality of consumed fats and hypothermal stimulation in anti-inflammatory mechanisms and in the prevention of obesity. In: *International journal of advanced research*. 2021, 9(02), pp. 436-442. ISSN: 2320-5407. DOI:10.21474/IJAR01/12465.
211. FERRARO, R.A., LEUCKER, T., MARTIN, S.S., BANACH, M., JONES, S.R., TOTH, P.P. Contemporary Management of Dyslipidemia. In: *Drugs*. 2022, pp. 1-18. doi: 10.1007/s40265-022-01691-6.
212. FERREIRA, L.L., SILVA, T.R., MATURANA, M.A., SPRITZER, P.M. Dietary intake of isoflavones is associated with a lower prevalence of subclinical cardiovascular disease in postmenopausal women: cross-sectional study. In: *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association*. 2019, 32(6), pp. 810-818. doi: 10.1111/jhn.12683.
213. FETCO-MEREUȚĂ, D., MATCOVSCHI, S., GRIB, L., NEGARĂ, A., DUMITRAȘ, T. Clinical and paraclinical considerations in SARS-COV-2 pneumonia in obese patients. În: Culegerea de rezumate ale Conferinței științifice anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”. 20-22 octombrie 2021, Chișinău, 2021, p. 112. ISBN 978-9975-82-223-7 (PDF).
214. FRANCISCHETTI, E.A., DEZONNE, R.S., PEREIRA, C.M., DE MORAES MARTINS, C.J., CELORIA, B.M.J., DE OLIVEIRA, P.A.C., DE ABREU, V.G. Insights Into the Controversial Aspects of Adiponectin in Cardiometabolic Disorders. In: *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2020, 52(10), pp. 695-707. doi: 10.1055/a-1239-4349.
215. FRANKLIN, S.S., LOPEZ, V.A., WONG, N.D. et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. In: *Circulation*. 2009, Vol. 119, pp. 243-250.
216. FUSHIDA, S., KINOSHITA, J., KAJI, M. et al. Paclitaxel plus valproic acid versus paclitaxel alone as second- or third-line therapy for advanced gastric cancer: a randomized Phase II trial. In: *Drug design, development and therapy*. 2016, 10, pp. 2353-2358. doi: 10.2147/DDDT.S110425.
217. GAN, Y., YANG, C., TONG, X. et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. In: *Occupational and environmental medicine*. 2015, 72, p. 72-78.
218. GANCHEVA, S., JELENIK, T., ALVAREZ-HERNANDEZ, E, RODEN, M. Interorgan Metabolic Crosstalk in Human Insulin Resistance. In: *Physiological reviews*. 2018, 98(3), pp. 1371-1415. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2017>

219. GARCÍA-LAFUENTE, A., GUILLAMÓN, E., VILLARES, A., ROSTAGNO, M.A., MARTÍNEZ, J.A. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. In: *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*. 2009, 58(9), pp. 537-552. doi: 10.1007/s00011-009-0037-3.
220. GEURTS, L., NEYRINCK, A.M., DELZENNE, N.M., KNAUF, C., CANI, P.D. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. In: *Beneficial microbes*. 2014, 5(1), pp. 3-17. doi: 10.3920/BM2012.0065.
221. 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. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017, 102(3), pp. 858-869. doi: 10.1210/jc.2016-2669.
222. GIBAS, M.K., GIBAS, K.J. Induced and controlled dietary ketosis as a regulator of obesity and metabolic syndrome pathologies. In: *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017, 11, pp. S385-90.
223. GILL, S., PANDA, S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. In: *Cell metabolism*. 2015, 22, pp. 789-798.
224. GIRALT, M., VILLARROYA, F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? In: *Endocrinology*. 2013, 154(9), pp. 2992-3000. doi.org/10.1210/en.2013-1403.
225. GOOSSENS, G.H. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. In: *Obesity facts*. 2017, 10(3), pp. 207-215. doi: 10.1159/000471488.
226. GORDON, S. Phagocytosis: An immunobiologic process. In: *Immunity*. 2016, 44, pp. 463-475.
227. GOUNI-BERTHOLD, I., BERTHOLD, H.K. Pharmacologic therapy for cardiovascular risk reduction in patients with the metabolic syndrome. In: *Current pharmaceutical design*. 2014, 20(31), pp. 5025-5038. doi: 10.2174/1381612819666131206111721.
228. GOVINDARAJAN, K., MACSHARRY, J., CASEY, P.G. et al. Unconjugated bile acids influence expression of circadian genes: a potential mechanism for microbe–host crosstalk. In: *Public Library of Science*. 2016, 11, p. e0167319. doi:10.1371/journal.pone.0167319.
229. GRASSI, D., DESIDERI, G., DI GIOSIA, P., DE FEO, M., FELLINI, E., CHELI, P., FERRI, L., FERRI, C. Tea, flavonoids, and cardiovascular health: endothelial protection.

- In: *The American journal of clinical nutrition*. 2013, 98(6 Suppl), pp. 1660S-1666S. doi: 10.3945/ajcn.113.058313.
230. GREGOR, M.F., HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. In: *Annual review of immunology*. 2011, N 29, pp. 415-445. doi:10.1146/annurevimmunol-031210-101322.
231. GUAN, D., XIONG, Y., BORCK, P.C. et al. Diet-induced circadian enhancer remodeling synchronizes opposing hepatic lipid metabolic processes. In: *Cell*. 2018, 174, pp. 831-842.
232. GUERREIRO, V.A., CARVALHO, D., FREITAS, P. Obesity, Adipose Tissue, and Inflammation Answered in Questions. In: *Journal of obesity*. 2022, 2022, p. 2252516. doi: 10.1155/2022/2252516.
233. 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. In: *Biomedica*. 2019, 39(4), pp. 647-662. doi: 10.7705/biomedica.4684.
234. HAIDER, N., LEBASTCHI, J., JAYAVELU, A.K. et al. Signaling defects associated with insulin resistance in nondiabetic and diabetic individuals and modification by sex. In: *The Journal of clinical investigation*. 2021, 131(21), p. e151818. doi: 10.1172/JCI151818.
235. HAJ MOUHAMED, D., EZZAHER, A., NEFFATI, F., DOUKI, W., GAHA, L., NAJJAR, M.F. Effect of cigarette smoking on insulin resistance risk. In: *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 2016, 65(1), pp. 21-25. doi: 10.1016/j.ancard.2014.12.001.
236. HALPERN, B., MANCINI, M.C., HALPERN, A. Brown adipose tissue: what have we learned since its recent identification in human adults. In: *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2014, 58(9), pp. 889-899. doi: 10.1590/0004-2730000003492.
237. HARADA, A., UESHIMA, H., KINOSHITA, Y. et al. Absolute risk score for stroke, myocardial infarction, and all cardiovascular disease: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. In: *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2019, 42(4), pp. 567-579. doi: 10.1038/s41440-019-0220-z.
238. HARTE, A.L., VARMA, M.C., TRIPATHI, G. et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. In: *Diabetes Care*. 2012, 35, pp. 375-382. doi:10.2337/dc11-1593.

239. HAYBAR, H., SHAHRABI, S., REZAEYAN, H., SHIRZAD, R., SAKI, N. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. In: *Cardiovascular toxicology*. 2019, 19(1), pp. 13-22. doi: 10.1007/s12012-018-9493-8.
240. HONG, S., HAN, K., PARK, C.Y. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. In: *BMC medicine*. 2020, 18(1), p. 361. doi: 10.1186/s12916-020-01824-2.
241. HOTAMISLIGIL, GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. In: *Immunity*. 2017, 47(3), pp. 406-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
242. HULME, K.D., NOYE, E.C., SHORT, K.R., LABZIN, L.I. Dysregulated Inflammation During Obesity: Driving Disease Severity in Influenza Virus and SARS-CoV-2 Infections. In: *Frontiers in immunology*. 2021, 12, pp. 770066. doi: 10.3389/fimmu.2021.770066.
243. HUSE, O., PALERMO, C., EVANS, M., PEETERS, A. Factors influencing healthy eating and physical activity amongst school staff. In: *Health promotion international*. 2020, 35(1), pp. 123-131. doi: 10.1093/heapro/day100.
244. HUSSAIN, T., RAMAKRISHNA, S., ABID, S. Nanofibrous drug delivery systems for breast cancer: a review. In: *Nanotechnology*. 2021, 33(10), pp. 1-11. doi: 10.1088/1361-6528/ac385c.
245. HUSSAIN, T., TAN, B., YIN, Y., BLACHIER, F., TOSSOU, M. C. B., RAHU, N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? In: *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016, 2016, p. 7432797. doi: 10.1155/2016/7432797.
246. IKRAMUDDIN, S., KORNER, J., LEE, W.J., et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. In: *JAMA*. 2013, 309(21), pp. 2240-2249. doi: 10.1001/jama.2013.5835.
247. INCALZA, M.A., D'ORIA, R., NATALICCHIO, A., PERRINI, S., LAVIOLA, L., GIORGINO, F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. In: *Vascular pharmacology*. 2018, 100, pp. 1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
248. ISACOWITZ, R. *Pilates*. 2nd Edition. Champaign: Human Kinetics, 2014. 393 p.
249. ISMAIL, K., STAHL, D., BAYLEY, A. et al. Enhanced motivational interviewing for reducing weight and increasing physical activity in adults with high cardiovascular risk: the MOVE IT three-arm RCT. In: *Health technology assessment*. 2019, 23(69), pp. 1-144. doi: 10.3310/hta23690.

250. IZQUIERDO, A.G., CRUJEIRAS, A.B., CASANUEVA, F.F, CARREIRA, M.C. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? In: *Nutrients*. 2019, 11(11), p. 2704. doi: 10.3390/nu11112704.
251. JAGANATHAN, R., RAVINDRAN, R., DHANASEKARAN, S. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. In: *Canadian Journal of Diabetes*. 2018, 42(4), pp. 446-456. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.10.040.
252. JAKOB, T., NORDMANN, A.J., SCHANDELMAIER., S., FERREIRA-GONZÁLEZ, I., BRIEL, M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. In: *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016, 11(11), p. CD009753. doi: 10.1002/14651858.CD009753.pub2.
253. JAMES, S.M., HONN, K.A., GADDAMEEDHI, S., VAN DONGEN, H.P. Shift work: disrupted circadian rhythms and sleep-implications for health and well-being. In: *Current sleep medicine reports*. 2017, 3, pp. 104-112.
254. JANSEN, S.A., HUISKENS, B., TROMPET, S. et al. Classical risk factors for primary coronary artery disease from an aging perspective through Mendelian Randomization. In: *Geroscience*. 2021, 44, pp. 1703-1713 doi: 10.1007/s11357-021-00498-9.
255. JAVEED, N., MATVEYENKO, A.V. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. In: *Physiology*. 2018, 33, pp. 138-150.
256. JESPERSEN N.Z., LARSEN, T.J. PEIJS, L. et al. A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. In: *Cell metabolism*. 2013, 17, pp. 798-805.
257. JONES, D.A, PRIOR, S.L., BARRY, J.D., CAPLIN, S., BAXTER, J.N., STEPHENS, J.W. Changes in markers of oxidative stress and DNA damage in human visceral adipose tissue from subjects with obesity and type 2 diabetes. In: *Diabetes research and clinical practice*. 2014, 106(3), pp. 627-633. doi: 10.1016/j.diabres.2014.09.054.
258. JUNG, S., SCHMIEDER, R.E. European guidelines for the management of arterial hypertension 2018-what has changed? In: *Der Internist*. 2019, 60(2), pp. 202-208. doi: 10.1007/s00108-018-0552-9.
259. KACHUR, S., LAVIE, C.J., DE SCHUTTER, A., MILANI, R.V., VENTURA, H.O. Obesity and cardiovascular diseases. In: *Minerva medica*. 2017, 108(3), pp. 212-228. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05022-4.
260. KACZMAREK, J.L., THOMPSON, S.V., HOLSCHER, H.D. Complex interactions of circadian rhythms, eating behaviors, and the gastrointestinal microbiota and their potential

- impact on health. In: *Nutrition Reviews*, 75(9), 2017, pp. 673-682. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux036>
261. KAHN, C.R., WANG, G., LEE, K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. In: *The Journal of clinical investigation*. 2019, 129(10), pp. 3990-4000. doi: <https://doi.org/10.1172/jci129187>
 262. KAMEJI, H, MOCHIZUKI, K, MIYOSHI, N, GODA, T. β -Carotene accumulation in 3T3-L1 adipocytes inhibits the elevation of reactive oxygen species and the suppression of genes related to insulin sensitivity induced by tumor necrosis factor- α . In: *Nutrition*. 2010, 26(11-12), pp. 1151-1156. doi: 10.1016/j.nut.2009.09.006.
 263. KANEKO, H., ANZAI, T., NAGAI, T. et al. Human C-reactive protein exacerbates metabolic disorders in association with adipose tissue remodelling. In: *Cardiovascular research*. 2011, 91(3), pp. 546-555. doi:10.1093/cvr/cvr088.
 264. KARLAS, A., REBER, J., LIAPIS, E. et al. Multispectral Optoacoustic Tomography of Brown Adipose Tissue. In: *Handbook of experimental pharmacology*. 2019, 251, pp. 325-336. doi: 10.1007/164_2018_141.
 265. KATSIMARDOU, A, IMPRIALOS, K, STAVROPOULOS, K, SACHINIDIS, A, DOUMAS, M, ATHYROS, V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. In: *Current hypertension reviews*. 2020, 16(1), pp. 12-18. doi: 10.2174/1573402115666190415161813.
 266. KATTOOR. A.J., KANURI, S.H., MEHTA, J.L. Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis. In: *Current medicinal chemistry*. 2019, 26(9), pp. 1693-1700. doi: 10.2174/0929867325666180508100950.
 267. KAZAKOU, P., KYRIAZOPOULOU, V., MICHALAKI, M. et al. Activated hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with metabolic syndrome. In: *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2012, 44(11), pp. 839-844. doi: 10.1055/s-0032-1311632.
 268. KAZE, A.D., MUSANI, S.K., CORREA, A., BERTONI, A.G., GOLDEN, S.H., ABDALLA, M., ECHOUFFO-TCHEUGUI, J.B. Insulin resistance, metabolic syndrome, and blood pressure progression among Blacks: the Jackson Heart Study. In: *Journal of hypertension*. 2021, 39(11), pp. 2200-2209. doi: 10.1097/HJH.0000000000002920.
 269. KERVEZEE, L., KOSMADOPOULOS, A., BOIVIN, D.B. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: the role of circadian disruption and sleep disturbances. In: *The European journal of neuroscience*. 2018, 51, pp. 396-412.

270. KHAN, M., MARYAM, A., ZHANG, H., MEHMOOD, T., MA, T. Killing cancer with platycodin D through multiple mechanisms. In: *Journal of cellular and molecular medicine*. 2016, 20(3), pp. 389-402. doi: 10.1111/jcmm.12749.
271. KHAN, M.A.B., HASHIM, M.J., KING, J.K., GOVENDER, R.D., MUSTAFA, H., AL KAABI, J. Global Burden of Disease and Forecasted Trends. In: *Journal of epidemiology and global health*. 2020, 10(1), pp. 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
272. KHAN, W.A., KHAN, M.W. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis: role of estrogen metabolites. In: *BioMed research international*. 2013, 2013, p. 748178. doi: 10.1155/2013/748178.
273. KIM, HP. The Long Search for Pharmacologically Useful Anti-Inflammatory Flavonoids and Their Action Mechanisms: Past, Present, and Future. In: *Biomolecules & therapeutics*. 2022, 30(2), pp. 117-125. doi: 10.4062/biomolther.2022.004.
274. KIM, Y.S., YOUNG, M.R., BOBE, G., COLBURN, N.H., MILNER, J.A. Bioactive food components, inflammatory targets, and cancer prevention. In: *Cancer Prevention Research*. 2009, 2(3), pp. 200-208.
275. KLEIN, M.A., DENU, J.M. Biological and catalytic functions of sirtuin 6 as targets for small-molecule modulators. In: *Journal of Biological Chemistry*. 2020, 295(32), pp. 11021-11041. doi:10.1074/jbc.REV120.011438.
276. KNELL, G., LI, Q., PETTEE GABRIEL, K., SHUVAL, K. Long-Term Weight Loss and Metabolic Health in Adults Concerned With Maintaining or Losing Weight: Findings From NHANES. In: *Mayo Clinic proceedings*. 2018, 93(11), pp. 1611-1616. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.018.
277. KOBALAVA, Z, TROITSKAYA, E, EZHOVA, N. Fixed-Drug Combination Amlodipine, Indapamide and Perindopril: New Horizons of Antihypertensive Therapy. In: *Kardiologiia*. 2017, 57(4), pp. 79-88.
278. KOCHETOVA, O.V., AVZALETDINOVA, D.S., MORUGOVA, T.V., MUSTAFINA, O.E. Chemokine gene polymorphisms association with increased risk of type 2 diabetes mellitus in Tatar ethnic group, Russia. In: *Molecular biology reports*. 2019, 46(1), pp. 887-896. doi: 10.1007/s11033-018-4544-6.
279. KOENIG, A., BUSKIEWICZ-KOENIG, I.A. Redox Activation of Mitochondrial DAMPs and the Metabolic Consequences for Development of Autoimmunity. In: *Antioxidants & redox signaling*. 2022, 36(7-9), pp. 441-461. doi: 10.1089/ars.2021.0073.

280. KOLBE I, OSTER H. Focus: clocks and cycles: chronodisruption, metabolic homeostasis, and the regulation of inflammation in adipose tissues. In: *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2019, 92, pp. 317-325.
281. KOLIAKI, C., LIATIS, S., KOKKINOS, A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. In: *Metabolism*. 2019, 92, pp. 98-107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011.
282. KORONOWSKI, K.B., KINOUCI, K., WELZ, P.S. et al. Defining the Independence of the liver circadian clock. In: *Cell*. 2019, 177, pp. 1448-1462.
283. KORSIAK, J., TRANMER, J., DAY, A., ARONSON, K.J. Sleep duration as a mediator between an alternating day and night shift work schedule and metabolic syndrome among female hospital employees. In: *Occupational and environmental medicine*. 2018, 75, pp. 132-138.
284. KRONENBERG, F., KOLLERITS, B., KIECHL, S. et al. Plasma concentrations of afamin are associated with the prevalence and development of metabolic syndrome. In: *Circ Cardiovasc Genet*. 2014, 7(6), pp. 822-829. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000654.
285. KUMAR, S., PANDEY, A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. In: *The Scientific World Journal*. 2013, vol. 2013, pp. 1-16.
286. LACKEY, D.E., OLEFSKY, J.M. Regulation of metabolism by the innate immune system. In: *Nature reviews. Endocrinology*. 2016, 12, 1. 15-28. doi: 10.1038/nrendo.2015.189
287. LACUSTA, V., FALA, V., ROMANIUC, D., BORDENIUC, Gh., FALA, P. Coffee consumption influence upon the clinico-neurophysiological manifestations of primary sleep bruxism. In: *Moldovan Medical Journal*. 2017, 3(60), pp. 17-22. ISSN 2537-6373.
288. LAKSHMI, P.K, KUMAR, S., PAWAR, S., KURIAKOSE, B.B., SUDHEESH, M.S., PAWAR, R.S. Targeting metabolic syndrome with phytochemicals: Focus on the role of molecular chaperones and hormesis in drug discovery. In: *Pharmacological research*. 2020, 159, p. 104925. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104925.
289. LARTEY, S.T. et al. Annual transition probabilities of overweight and obesity in older adults: Evidence from World Health Organization Study on global AGEing and adult health. In: *Social science & medicine (1982)*. 2020, 247, p. 112821. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.112821.
290. LEE M., ODEGAARD, J.I., MUKUNDAN, L. et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. In: *Cell*. 2015, 160, pp. 74-87.
291. LEE, E.Y., YOON, K.H. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. In: *Frontiers of medicine*. 2018, 12(6), pp. 658-666. doi: 10.1007/s11684-018-

0640-1.

292. LEE, Y.S., WOLLAM, J., OLEFSKY, J.M. An Integrated View of Immunometabolism. In: *Cell*. 2018, 172(1-2), pp. 22-40. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.025
293. LEGGIO, M., LOMBARDI, M., CALDARONE, E. et al. The relationship between obesity and hypertension: an updated comprehensive overview on vicious twins. In: *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2017, 40(12), pp. 947-963. doi: 10.1038/hr.2017.75.
294. LEI, L.M., LIN, X., XU, F., et al. Exosomes and Obesity-Related Insulin Resistance. In: *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021, 9, p. 651996. doi: 10.3389/fcell.2021.651996.
295. LEITE, G.C.P., URURAHY, M.A.G., BEZERRA, J.F. et al. Cardiovascular abnormalities in patients with oral cleft: a clinical-electrocardiographic-echocardiographic study. In: *Clinics (Sao Paulo)*. 2018, 73, p. e108. doi: 10.6061/clinics/2018/e108.
296. LEMIEUX, I, DESPRÉS, JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. In: *Nutrients*. 2020 Nov 14;12(11), p. 3501. doi: 10.3390/nu12113501.
297. LEONE, V., GIBBONS, S.M., MARTINEZ, K. et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. In: *Cell host & microbe*. 2015, 17, pp. 681-689.
298. LI, C, QU, L, FARRAGHER, C, VELLA, A, ZHOU, B. MicroRNA Regulated Macrophage Activation in Obesity. In: *Journal of translational internal medicine*. 2019, 7(2), pp. 46-52. doi: 10.2478/jtim-2019-0011.
299. 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. In: *Virology journal*. 2019, 16(1), p. 105. doi: 10.1186/s12985-019-1211-z.
300. LI, J., LI, J., NI, J., ZHANG, C., JIA, J., WU, G., SUN, H., WANG, S. Berberine Relieves Metabolic Syndrome in Mice by Inhibiting Liver Inflammation Caused by a High-Fat Diet and Potential Association With Gut Microbiota. In: *Frontiers in microbiology*. 2022, 12, p. 752512. doi: 10.3389/fmicb.2021.752512.
301. LIDELL, M.E., BETZ, M.J., ENERBÄCK, S. Brown adipose tissue and its therapeutic potential. In: *Journal of internal medicine*. 2014, 276(4), pp. 364-377. doi: 10.1111/joim.12255.
302. LISTOPADOVA, L., BACIU, A., MEREUTA, I., IONESCU-TIRGOVISTE, C., CARNICIU, S., **FEDAS, V.** Prevention of eating behavior disorders by indirect balancing

- of activating and reward systems. In: *Proceedings of The Romanian Academy. Series B: Chemistry, Life Sciences and Geosciences*. 2020, 22(2), pp. 105109. ISSN 1454-8257.
303. LITWIN, M, KUŁAGA, Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2021, 36(4), 825-837. doi: 10.1007/s00467-020-04579-3.
304. LIU Z., JIN, L. YANG, J.K. et al. The dysfunctional MDM2-p53 axis in adipocytes contributes to aging-related metabolic complications by induction of lipodystrophy. In: *Diabetes*. 2018, 67, pp. 2397-2409.
305. LIU, R, NIKOLAJCZYK, BS. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Frontiers in immunology*. 2019, 10, p. 1587. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01587>
306. LOOMBA, R., CORTEZ-PINTO, H. Exercise and improvement of NAFLD: Practical recommendations. In: *Journal of hepatology*. 2015, 63(1), 10-2. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.009.
307. 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 . In: *Endocrinology*. 2018, 159(4), pp. 1658-1677. doi: 10.1210/en.2017-00312.
308. LU, Y., MA, J., ZHAO, J. et al. The Role of MKP-5 in Adipocyte-Macrophage Interactions during Obesity. In: *Obesity facts*. 2020, 13(1), pp. 86-101. doi: 10.1159/000505343.
309. LUMENG, C.N., SALTIEL, A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. In: *The Journal of clinical investigation*. 2011, 121, pp. 2111-2117. doi:10.1172/JCI57132.
310. LUO, L., LIU, M. Adipose tissue in control of metabolism. *The Journal of endocrinology*. 2016, 231(3), R77-R99. doi: 10.1530/JOE-16-0211.
311. LYTE, J.M., GABLER, N.K., HOLLIS, J.H. Postprandial serum endotoxin in healthy humans is modulated by dietary fat in a randomized, controlled, cross-over study. In: *Lipids in health and disease*. 2016, 15(1), p. 186. doi: 10.1186/s12944-016-0357-6.
312. MAGALHAES, M., SEGUNDO, M.A., REIS, S., LIMA, J.L. Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties. In: *Analytica chimica acta*. 2008, nr 613(1), pp. 1-19. ISSN: 0003-2670
313. MAHBUBA, S., MOHSIN, F., RAHAT, F. Descriptive epidemiology of metabolic

- syndrome among obese adolescent population. In: *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018, 12(3), pp. 369-374.
314. MAJID, A., JAVED, A., HUSSAIN, M., FAISAL, Z., ELAHI, A., AKHTAR, L. Effect of nebivolol beneficial on lipid profile and glycemic control in comparison with Atenolol in patients with type 2 DM with concomitant hypertension. In: *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021, 34(5(Supplementary)), pp. 1891-1895.
315. MAKSIMOVIC, M., VLAJINAC, H., RADAČ, D., MARINKOVIC, J., MAKSIMOVIC, J., JORGA, J. Association of overweight and obesity with cardiovascular risk factors in patients with atherosclerotic diseases. In: *Journal of medical biochemistry*. 2020, 39(2), pp. 215-223. doi: 10.2478/jomb-2019-0027.
316. MALEKMOHAMMAD, K., SEWELL, R.D.E., RAFIEIAN-KOPAEI, M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. In: *Biomolecules*. 2019, 9(8), p. 301. doi: 10.3390/biom9080301.
317. MANGELS, D.R., MOHLER, E.R. Catechins as Potential Mediators of Cardiovascular Health. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2017, 37(5), pp. 757-763. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309048.
318. MANNA, P., JAIN, S.K. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. In: *Metabolic syndrome and related disorders*. 2015, 10(13), pp. 423-444. doi: 10.1089/met.2015.0095.
319. MANOOGIAN, E.N., PANDA, S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. In: *Ageing research reviews*. 2017, 39, pp. 59-67.
320. MAO, Y., WEN, S., ZHOU, M., ZHU, S., ZHOU, L. The hypoglycemia associated autonomic failure triggered by exercise in the patients with "brittle" diabetes and the strategy for prevention. In: *Endocrine journal*. 2019, 66(9), pp. 753-762. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0153.
321. MARCOCCI, L., MAGUIRE, J.J., DROY-LEFAIX, M.T., PACKER, L. The nitric oxide-scavenging properties of *Ginkgo biloba* extract Egb 761. In: *Biochemical and biophysical research communications*. 1994, 201(2), pp. 748-55. ISSN: 0006-291X
322. MARKETOU, M., GUPTA, Y., JAIN, S., VARDAS, P. Differential Metabolic Effects of Beta-Blockers: an Updated Systematic Review of Nebivolol. In: *Current hypertension reports*. 2017, 19(3), p. 22. doi: 10.1007/s11906-017-0716-3.
323. MATAFOME, P., SEIÇA, R. Function and Dysfunction of Adipose Tissue. In: *Advances in neurobiology*. 2017, 19, pp. 3-31. doi: 10.1007/978-3-319-63260-5_1.

324. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., BICIR-THOREAC, L., REVENCO, N., MAZUR-NICORICI, L. Metabolic syndrome in children. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2021, 2(56), pp. 213-220. ISSN 1584-9244.
325. MATSUDA, M, SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. In: *Obesity research & clinical practice*. 2013, 7(5), pp. e330-e341. doi: 10.1016/j.orcp.2013.05.004.
326. MATSUMORI, A. Novel Biomarkers of Inflammation for the Management of Diabetes: Immunoglobulin-Free Light Chains. In: *Biomedicines*. 2022, 10(3), p. 666. doi: 10.3390/biomedicines10030666.
327. MCCRACKEN, E, MONAGHAN, M, SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. In: *Clinics in dermatology*. 2018, 36(1), pp. 14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
328. MCCRACKEN, E., TURLEY, R., COX, M., SUHOCKI, P., BLAZER, D.G. Leveraging Aberrant Vasculature in Celiac Artery Stenosis: The Arc of Buhler in Pancreaticoduodenectomy. In: *Journal of pancreatic cancer*. 2018, 4(1), pp. 4-6. doi: 10.1089/pancan.2017.0020.
329. MCCRACKEN, E., WOOD, G.C., PRICHARD, W. et al. Severe anemia after Roux-en-Y gastric bypass: a cause for concern. In: *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2018, 14(7), pp. 902-909. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.026.
330. MCGARRY, T., BINIECKA, M., VEALE, D.J., FEARON, U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. In: *Free radical biology & medicine*. 2018, 125, pp. 15-24. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042.
331. MCLAUGHLIN, T, ACKERMAN, SE, SHEN, L, ENGLEMAN, E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. In: *The Journal of clinical investigation*. 2017, 127(1), pp. 5-13. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88876>
332. MENDES DE OLIVEIRA, E., SILVA, J.C., ASCAR, T.P., SANDRI, S., MARCHI, A.F., MIGLIORINI, S., NAKAYA, H.T.I., FOCK, R.A., CAMPA, A. Acute Inflammation Is a Predisposing Factor for Weight Gain and Insulin Resistance. In: *Pharmaceutics*. 2022, 14(3), p. 623. doi: 10.3390/pharmaceutics14030623.
333. MESQUITA, L.S.A., DE CARVALHO, F.T., FREIRE, L.S.A. et al. Effects of two exercise protocols on postural balance of elderly women: a randomized controlled trial. In:

- BMC geriatrics*. 2015, 15, p. 61. doi: 10.1186/s12877-015-0059-3.
334. MIKHAILOVA, S.V., IVANOSHCHUK, D.E. Innate-Immunity Genes in Obesity. In: *Journal of personalized medicine*. 2021, 11(11), p. 1201. doi: 10.3390/jpm11111201.
335. MILANI, R.V., LAVIE, C.J. Health care 2020: reengineering health care delivery to combat chronic disease. In: *The American journal of medicine*. 2015, 128, pp. 337-343
336. MILLS, K.T., BUNDY, J.D., KELLY, T.N., REED, J.E., KEARNEY, P.M., REYNOLDS, K., CHEN, J., HE, J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. In: *Circulation*. 2016, 134(6), pp. 441-450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
337. MOHOS V., FLISZÁR-NYÚL, E., POÓR, M. Inhibition of Xanthine Oxidase-Catalyzed Xanthine and 6-Mercaptopurine Oxidation by Flavonoid Aglycones and Some of Their Conjugates. In: *International journal of molecular sciences*. 2020, 21(9), p. 3256. doi: 10.3390/ijms21093256.
338. MONTANARI, T., POŠĆIĆ, N., COLITTI, M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. In: *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2017, 18(5), pp. 495-513.
339. MOORE, S., STEIN, W. The chromatography of amino acid on sulfonated polystyrene resins. In: *The Journal of biological chemistry*. 1951, 192, pp. 663-671.
340. MORENO, M.U., EIROS, R., GAVIRA, J.J., et al. The Hypertensive Myocardium: From Microscopic Lesions to Clinical Complications and Outcomes. In: *Medical Clinics of North America*. 2017, 101(1), pp. 43-52. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.002.
341. MORRELL, N.W., BLOCH, D.B., TEN, D.P. et al. Bloch Targeting BMP signalling in cardiovascular disease and anaemia. In: *Nature reviews. Cardiology*. 2016, 13, pp. 106-120.
342. MUHEREMU, A., WEN. T/, NIU. X. PET-CT for the diagnosis and treatment of primary musculoskeletal tumors in Chinese patients - experience from 255 patients in a single center. In: *The British journal of radiology*. 2021, 94(1128), p. 20210785. doi: 10.1259/bjr.20210785.
343. MULÈ, G, CALCATERRA, I, NARDI, E, CERASOLA, G, COTTONE, S. Metabolic syndrome in hypertensive patients: An unholy alliance. In: *World journal of cardiology*. 2014, 6(9), pp. 890-907. doi: 10.4330/wjc.v6.i9.890.
344. MURAKAMI, M., TOGNINI, P., LIU, Y. et al. Gut microbiota directs PPAR γ -driven reprogramming of the liver circadian clock by nutritional challenge. In: *EMBO reports*. 2016, 17, pp. 292-1303.

345. NAITO, R., MIYAUCHI, K. Coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. In: *International heart journal*. 2017, 58(4), pp. 475-480. doi: 10.1536/ihj.17-191.
346. NAKAMURA, K., FUSTER, J.J., WALSH, K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. In: *Cardiology journal*. 2014, 63(4), pp. 250-259. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006
347. NATIVIDAD, J.M., AGUS, A., PLANCHAIS, J. et al. Impaired Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production by the Gut Microbiota Is a Key Factor in Metabolic Syndrome. In: *Cell Metab*. 2018, 28(5), pp. 737-749.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.001.
348. NEDERGAARD, J., WANG, Y., CANNON, B. Cell proliferation and apoptosis inhibition: essential processes for recruitment of the full thermogenic capacity of brown adipose tissue. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2019, 1(1864), pp. 51-58. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.06.013
349. NGUYEN, T.L.A., VIEIRA-SILVA, S., LISTON, A. et al. How informative is the mouse for human gut microbiota research? In: *Disease models & mechanisms*. 2015, 8, pp. 1-16.
350. NILSSON, P.M., TUOMILEHTO, J., RYDÉN, L. The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? In: *European journal of preventive cardiology*. 2019, 26(2_suppl), pp. 33-46. doi: 10.1177/2047487319886404.
351. OLIVEIRA, J.S., BOERY, R.O. An integrative review of associations between polymorphic variants and the metabolic syndrome. In: *Jornal vascular brasileiro*. 2018, 17(2), pp. 141-147. doi: 10.1590/1677-5449.007917.
352. OPPERHUIZEN, A.L., STENVERS, D.J., JANSEN, R.D. et al. Light at night acutely impairs glucose tolerance in a time-, intensity-and wavelength-dependent manner in rats. In: *Diabetologia*. 2017, 60, pp. 1333-1343.
353. ORIENTE, F., CABARO, S., LIOTTI, A. et al. PREP1 deficiency downregulates hepatic lipogenesis and attenuates steatohepatitis in mice. In: *Diabetologia*. 2013, 56(12), pp. 2713-2722. doi: 10.1007/s00125-013-3053-3.
354. PAGE, M.J., KELL, D.B., PRETORIUS, E. The Role of Lipopolysaccharide-Induced Cell Signalling in Chronic Inflammation. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*. 2022, 6, 24705470221076390. doi: 10.1177/24705470221076390.
355. PALMER, A.K., TCHKONIA, T., LEBRASSEUR, N.K. et al. Cellular senescence in type 2 diabetes: A therapeutic opportunity. In: *Diabetes*. 2015, 64, pp. 2289-2298.
356. PARK, S., KARIO, K., PARK, C.G. et al. Target Blood Pressure in Patients with Diabetes: Asian Perspective. In: *Yonsei medical journal*. 2016, 57(6), pp. 1307-1311. doi:

10.3349/ymj.2016.57.6.1307.

357. PARMENTER, B.H., CROFT, K.D., HODGSON, J.M., et al. An overview and update on the epidemiology of flavonoid intake and cardiovascular disease risk. In: *Food & function*. 2020, 11(8), pp. 6777-6806. doi: 10.1039/d0fo01118e.
358. PAULOSE, J.K., WRIGHT, J.M., PATEL, A.G., CASSONE, V.M. Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity. In: *Public Library of Science*. 2016, 11, p. e0146643. doi:10.1371/journal.pone.0146643.
359. PEIRCE V., VIDAL-PUIG, A. Regulation of glucose homeostasis by brown adipose tissue. In: *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2013, 1(4), pp. 353-360. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70055-X.
360. PENKOV, D.N., EGOROV, A.D., MOZGOVAYA, M.N., TKACHUK, V.A. Insulin resistance and adipogenesis: role of transcription and secreted factors. In: *Biochemistry (Mosc)*. 2013, 1(78), pp. 8-18. <https://doi.org/10.1134/S0006297913010021>.
361. PERRY, R.J., PENG, L., BARRY, N.A. et al. Acetate mediates a microbiome–brain– β -cell axis to promote metabolic syndrome. In: *Nature*. 2016; 534, pp. 213-217.
362. PETRIDOU, A., SIOPI, A., MOUGIOS, V. Exercise in the management of obesity. In: *Metabolism*. 2019, 92, pp. 163-169. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.009.
363. PHILLIPS, K.J. Beige fat, adaptive thermogenesis, and its regulation by exercise and thyroid hormone. In: *Biology*. 2019, 8, p. 57.
364. PICKARD, J.M., ZENG, M.Y., CARUSO, R., NÚÑEZ, G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. In: *Immunological reviews*. 2017, 279(1), pp. 70-89. doi: 10.1111/imr.12567.
365. PICKEL, L., SUNG HOON, K.I. Feeding Rhythms and the Circadian Regulation of Metabolism. In: *Frontiers in nutrition*. 2020, 7, p. 39. doi: 10.3389/fnut.2020.00039.
366. POPA-WAGNER, A., MITRAN, S., SIVANESAN, S., CHANG, E. BUGA, A.M. Ros and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. In: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013, 2013, pp. 1-14.
367. PRABHAKAR, O. Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats. In: *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2013, 386(8), pp. 705-710. doi: 10.1007/s00210-013-0871-2.
368. PUCHALSKA, P., CRAWFORD, P.A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. In: *Cell metabolism*. 2017, 25, pp. 262-284.
369. QIAN S., TANG, Y. TANG, Q.Q. Adipose tissue plasticity and the pleiotropic roles of BMP signaling. In: *Journal of Biological Chemistry*. 2021, 296, p. 100678.

370. QIU, Y., NGUYEN, K.D. ODEGAARD, J.I. et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. In: *Cell*. 2014, 157, pp. 1292-1308.
371. RABHI, N., DESEVIN, K., BELKINA, A.C., TILSTON-LUNEL, A, VARELAS, X., LAYNE, M.D., FARMER, S.R. Obesity-induced senescent macrophages activate a fibrotic transcriptional program in adipocyte progenitors. In: *Life science alliance*. 2022, 5(5), p. e202101286. doi: 10.26508/lsa.202101286.
372. RAMEZANI, A., RAJ, D.S. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. In: *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014, 25, pp. 657-670.
373. RANI, V., DEEP, G., SINGH, R.K., PALLE, K., YADAV, U.C. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. In: *Life science*. 2016, 148, pp. 183-193. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
374. RAO, R.R., LONG, J.Z. WHITE, J.P. et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. In: *Cell*. 2014, 157, pp. 1279-1291.
375. RE, R., PELLEGRINI N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A, YANG, M., RICE-EVANS C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. In: *Free Radical Biology & Medicine*. 1999, 10, pp. 1231-1237. ISSN: 0891-5849.
376. REVENCO, N., HADJIU, S., CĂLCÎI, C., EREMCIUC, R., GAIDARJI, O., COEVA, A. Biological inactive leptine in a case of early-onset severe obesity. In: *Buletin de Perinatologie*. 2020, 4(89), pp. 56-60. ISSN 1810-5289.
377. RIBAS-LATRE, A., ECKEL-MAHAN, K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: importance for metabolic health. In: *Molecular metabolism*. 2016, 5, pp. 133-152.
378. ROBERFROID, M., GIBSON, G.R., HOYLES, L., et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. In: *The British journal of nutrition*. 2010,104 Suppl 2, pp. S1-63. doi: 10.1017/S0007114510003363.
379. ROCHLANI, Y., POTHINENI, N.V., KOVELAMUDI, S., MEHTA, J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. In: *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2017, 11(8), pp. 215-225. doi: 10.1177/1753944717711379.
380. RODIONOV, D.A., ARZAMASOV, A.A., KHOROSHKIN, M.S., et al. Micronutrient Requirements and Sharing Capabilities of the Human Gut Microbiome. In: *Frontiers in*

- microbiology*. 2019, 10, p. 1316. doi: 10.3389/fmicb.2019.01316.
381. ROSEN, E.D., SPIEGELMAN, B.M. What we talk about when we talk about fat. In: *Cell*. 2014, 156(1-2), pp. 20-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
 382. ROTARU, L., GROPPA, L., CEPOI-BULGAC, D., SÂRBU, O. Le syndrome métabolique chez les patients souffrant de goutte. In: *Revue du Rhumatisme (Edition Francaise)*. 2016, 83, pp. 192-193.
 383. RUSSEL, W.R., DUNCAN, S.H., SCOBBI, L., et al. Major phenylpropanoid-derived metabolites in the human gut can arise from microbial fermentation of protein. In: *Molecular nutrition & food research*. 2013, 57, pp. 523-535. doi:10.1002/mnfr.201200594.
 384. RUSSEL, W.R., HOYLES, L., FLINT, H.J., DUMAS, M.E. Colonic bacterial metabolites and human health. In: *Current opinion in microbiology*. 2013, 16, pp. 246-254. doi:10.1016/j.mib.2013.07.002.42.
 385. SAHA, S.K., LEE, S.B., WON, J. et al. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. In: *International journal of molecular sciences*. 2017, 18(7), p. 1544. doi: 10.3390/ijms18071544.
 386. SAIKI, A., SATO, Y., WATANABE R. et al. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. In: *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016, 23(2), pp. 155-168. doi: 10.5551/jat.32797.
 387. SAIZSATJES, M., MARTINEZ-MARTIN, F.J. Manidipine: an antihypertensive drug with positive effects on metabolic parameters and adrenergic tone in patients with diabetes. In: *Drugs in Context*. 2018, 7, p. 212509. doi: 10.7573/dic.212509.
 388. SAKLAYEN, M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. In: *Current hypertension reports*. 2018, 20(2), p. 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
 389. SAKLAYEN, M.G., DESHPANDE, N.V. Timeline of History of Hypertension Treatment. In: *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2016, 3, p. 3. doi: 10.3389/fcvm.2016.00003.
 390. SALTIEL, A.R., OLEFSKY, J.M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. In: *J Clin Invest*. 2017, 127(1), pp. 1-4. doi: 10.1172/JCI92035.
 391. SALTIEL, AR. J. Insulin signaling in health and disease. In: *Investigación clínica*. 2021, 131(1), p. e142241. doi: 10.1172/JCI142241.
 392. SALZANO, S., CHECCONIA, P., HANSCHMANN, E.M. et al. Linkage of inflammation and oxidative stress via release of glutathionylated peroxiredoxin-2, which acts as a danger signal, *Proceeding of National Academy of Sciences of United States of America*. 2014, 111(33), pp. 12157-12162.

393. SAMUEL, V.T., PETERSEN, K.F., SHULMAN, G.I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. In: *Lancet*. 2010, 375(9733), pp. 2267-2277. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60408-4.
394. SÁNCHEZ-CEINOS, J., RANGEL-ZUÑIGA, O.A., CLEMENTE-POSTIGO, M., et al. miR-223-3p as a potential biomarker and player for adipose tissue dysfunction preceding type 2 diabetes onset. In: *Molecular therapy. Nucleic acids*. 2021, 23, pp. 1035-1052. doi: 10.1016/j.omtn.2021.01.014.
395. SANDHU, K.V., SHERWIN, E., SCHELLEKENS, H. et al. Feeding the microbiota–gut–brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. In: *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. 2017, 179, pp. 223-244.
396. SANGWUNG, P., PETERSEN, K.F., SHULMAN, G.I., KNOWLES, J.W. Mitochondrial Dysfunction, Insulin Resistance, and Potential Genetic Implications. In: *Endocrinology*. 2020, 161(4), p. bqaa017. doi: 10.1210/endo/bqaa017.
397. SASAKI, T. Neural and molecular mechanisms involved in controlling the quality of feeding behavior: diet selection and feeding patterns. In: *Nutrients*. 2017, 9, p. 1151.
398. SCHMIDT, K., CAUDILL, J.A., HAMILTON, T. Impact of clinical pharmacy specialists on glycemic control in veterans with type 2 diabetes. In: *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2019, 76(Supplement_1), pp. S9-S14. doi: 10.1093/ajhp/zxy015.
399. SCHNEEBERGER, M., EVERARD, A., GÓMEZ-VALADÉS, A.G. et al. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. In: *Scientific reports*. 2015, 5, p. 16643.
400. SCHWARZ, P.E., LINDSTRÖM, J., KISSIMOVA-SCARBECK, K. et al. The European perspective of type 2 diabetes prevention: diabetes in Europe – prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project. In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2008, 116(3), pp. 167-172. doi: 10.1055/s-2007-992115.
401. SECOMBE, P., HARLEY, S., CHAPMAN, M., AROMATARIS, E. Feeding the critically ill obese patient: a systematic review protocol. In: *JBI database of systematic reviews and implementation reports*. 2015, 13(10), pp. 95-109. doi: 10.11124/jbisrir-2015-2458.

402. SHAN, Z., LI, Y., ZONG, G. et al. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses. In: *BMJ (Clinical research ed.)*. 2018, 363, p. k4641.
403. SHAW, E., DORRIAN, J., COATES, A.M. et al. Temporal pattern of eating in night shift workers. In: *Chronobiology international*. 2019, 36, pp. 1613-1625.
404. SHIGA, T. Obesity, metabolic syndrome. In: *Nihon Rinsho*. 2016, 74(8), pp. 1334-1338.
405. SHINODA, K., LUIJTEN, I.H. HASEGAWA, Y. et al. Genetic and functional characterization of clonally derived adult human brown adipocytes. In: *Nature medicine*. 2015, 21, pp. 389-394.
406. SHUNGIN, D., WINKLER, T.W., CROTEAU-CHONKA, D.C. et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. In: *Nature*. 2015, 518(7538), pp. 187-196. doi: 10.1038/nature14132.
407. SIDOSSIS, L., KAJIMURA, S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. In: *The Journal of clinical investigation*. 2015, 125(2), pp. 478-486. <https://doi.org/10.1172/JCI78362>.
408. SIECK, G.C. Physiology in Perspective: Anatomy and Physiology-Structure and Function in Biology. In: *Physiology (Bethesda)*. 2019, 34(6), pp. 379-380. doi: 10.1152/physiol.00029.2019.
409. SINGLETON, V. L., ROSSI, J.A. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagent. In: *American Journal of Enology and Viticulture*. 1965, nr 16, pp. 144-158. ISSN: 0002-9254.
410. SNOW, S.J., HENRIQUEZ, A.R., FISHER, A., VALLANAT, B., HOUSE, J.S., SCHLADWEILER, M.C., WOOD, C.E., KODAVANTI, U.P. Peripheral metabolic effects of ozone exposure in healthy and diabetic rats on normal or high-cholesterol diet. In: *Toxicology and applied pharmacology*. 2021, 415, p. 115427. doi: 10.1016/j.taap.2021.115427.
411. SOSA, V., MOLINÉ, T., SOMOZA, R., PACIUCCI, R., KONDOH, H.E., LLEONART, M.E. Oxidative stress and cancer: an overview. In: *Ageing Research Reviews*. 2013, 12(1), pp. 376-390. doi: 10.1016/j.arr.2012.10.004.
412. SPEAKMAN, J.R. Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity. In: *International journal of obesity*. 2019, 43, pp. 1491-1492.
413. STAFEEV, I.S., MENSHIKOV, M.Y., TSOKOLAEVA, Z.I., SHESTAKOVA, M.V., PARFYONOVA, Y.V. Molecular Mechanisms of Latent Inflammation in Metabolic

- Syndrome. Possible Role of Sirtuins and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Type γ . In: *Biochemistry. Biokhimiia*. 2015, 80(10), pp. 1217-1226. doi: 10.1134/S0006297915100028.
414. STAFEEV, I.S., VOROTNIKOV, A.V., RATNER, E.I., MENSHIKOV, M.Y., PARFYONOVA, Y.V. Latent Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue. In: *International journal of endocrinology*. 2017, 2017, p. 5076732. doi: 10.1155/2017/5076732
415. STANFORD, K.I., MIDDELBEEK, R.J., TOWNSEND, K.L. et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. In: *The Journal of clinical investigation*. 2013, 123(1), pp. 215-223. doi: 10.1172/JCI62308.
416. STENVERS, D.J., SCHEER, F.A., SCHRAUWEN, P., LA FLEUR, S.E., KALSBECK, A. Circadian clocks and insulin resistance. In: *Nature reviews. Endocrinology*. 2019, 15, pp. 75-89.
417. SU, Y., CAILOTTO, C., FOPPEN, E. et al. The role of feeding rhythm, adrenal hormones and neuronal inputs in synchronizing daily clock gene rhythms in the liver. In: *Molecular and cellular endocrinology*. 2016, 422, pp. 125-131.
418. SU, Y., FOPPEN, E., ZHANG, Z., FLIERS, E., KALSBECK, A. Effects of 6-meals-a-day feeding and 6-meals-a-day feeding combined with adrenalectomy on daily gene expression rhythms in rat epididymal white adipose tissue. In: *Genes cells*. 2016, 21, pp. 6-24.
419. SUN, M., HUANG, X., YAN, Y. et al. Rac1 is a possible link between obesity and oxidative stress in Chinese overweight adolescents. In: *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2012, 20(11), pp. 2233-2240. doi: 10.1038/oby.2012.63.
420. SUN, Y., O'RIORDAN, M.X.D. Regulation of Bacterial Pathogenesis by Intestinal short chain fatty acids. In: *Advances in Applied Microbiology*. 2013, 85, pp. 93-118.
421. ŚWIĄTKIEWICZ, .I, WOŹNIAK, A., TAUB, P.R. Time-Restricted Eating and Metabolic Syndrome: Current Status and Future Perspectives. In: *Nutrients*. 2021, 13(1), p. 221. doi: 10.3390/nu13010221.
422. SZEREDAY, L., NAGY, D.U., CSISZAR, B., KEVEY, D., FEIK, T., MEGGYES, M. Examination of the TIGIT, CD226, CD112, and CD155 Immune Checkpoint Molecules in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Women Diagnosed with Early-Onset Preeclampsia. In: *Biomedicines*. 2021, 9(11), p. 1608. doi: 10.3390/biomedicines9111608.
423. TALIOR, I., YARKONI, M., BASHAN, N., ELДАР-FINKELMAN, H. Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC- δ activation in adipocytes of obese, insulin-

- resistant mice. In: *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2003, 285(2), pp. E295-E302. doi: 10.1152/ajpendo.00044.2003.
424. TAMAI, M., SHIMADA, T. HIRAMATSU, N. Selective deletion of adipocytes, but not preadipocytes, by TNF-alpha through C/EBP- and PPARgamma-mediated suppression of NF-kappaB. In: *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2017, 97, p. 228.
425. TANTY, J.F., CEPPO, F., JAGER, J., BERTHOU, F. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. In: *Frontiers in endocrinology*. 2012, 3, p. 181. doi:10.3389/fendo.2012.00181.
426. THAISS, C.A., LEVY, M., KOREM, T. et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. In: *Cell*. 2016, 167, pp. 1495-1510.
427. THOMPSON, W.R. Worldwide survey of fitness trends for 2018. In: *ACSM's Health & Fitness Journal*. 2017, 6(21), pp. 10-19. doi: 10.1249/FIT.0000000000000341.
428. TOGNINI, P., MURAKAMI, M., LIU, Y. et al. Distinct circadian signatures in liver and gut clocks revealed by ketogenic diet. In: *Cell metabolism*. 2017, 26, pp. 523-538.
429. TOMACINSCHI, A., LOZAN, O. Prevalence of overweight in adults in the Republic of Moldova. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020, 1(63), pp. 26-28. ISSN 2537-6373.
430. TRUONG, V.L., JEONG, W.S. Cellular Defensive Mechanisms of Tea Polyphenols: Structure-Activity Relationship. In: *International journal of molecular sciences*. 2021, 22(17), p. 9109. doi: 10.3390/ijms22179109.
431. UCHOA, E.T., AGUILERA, G., HERMAN, J.P., FIEDLER, J.L., DEAK, T., DE SOUSA, M.B. Novel aspects of glucocorticoid actions. In: *Journal of neuroendocrinology*. 2014, 26(9), pp. 557-572. doi: 10.1111/jne.12157.
432. UNGER,, R.H., SCHERER P.E., HOLLAND, W.L. Dichotomous roles of leptin and adiponectin as enforcers against lipotoxicity during feast and famine. In: *Molecular Biology of the Cell*. 2013, 24(19), pp. 3011-3015. doi: 10.1091/mbc.E12-10-0774.
433. VARSAN, B., BACIU, A.JA., **FEDAS, V.** Changes in lipid profile and lipotoxicity in people with hypothalamic (morbid) obesity. In: *International journal of advanced research*. 2021, 9(05), pp. 01-05. ISSN: 2320-5407. doi: 10.21474/IJAR01/12800.
434. VENABLE, E.B., FENTON, K.A., BRANER, V.M. et al. Effects of feeding management on the equine cecal microbiota. In: *Journal of equine veterinary science*. 2017; 49, pp. 113-121.

435. VENKATESH, M., MUKHERJEE, S., WANG, H. et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. In: *Immunity*. 2014, 41, pp. 296-310. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.
436. VENZON, M., CADWELL, K. COVID-19 and the Forgotten Organ: Prolonged Changes to the Metabolic Output of the Gut Microbiome. In: *Gastroenterology*. 2022, 162(2), pp. 394-396. doi: 10.1053/j.gastro.2021.11.017.
437. VERGES, B., DUVILLARD, L., LAGROST, L., et al. Changes in lipoprotein kinetics associated with type 2 diabetes affect the distribution of lipopolysaccharides among lipoproteins. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014, 99, pp. E1245-E1253. doi: 10.1210/jc.2013-3463.
438. VIJAY-KUMAR, M., AITKEN, J.D., CARVALHO, F.A., CULLENDER, T.C., Mwangi S., Srinivasan S. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. In: *Science*. 2010, 328, pp. 228-231. doi: 10.1126/science.1179721.
439. VILLARROYA, F., CERREJO, R., GAVALDA-NAVARRO, A. et al. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. In: *Journal of internal medicine*. 2018, 284(5), pp. 492-504. doi: 10.1111/joim.12803.
440. VINK, R.G., ROUMANS, N.J., FAZELZADEH, P., TAREEN, S.H., BOEKSCHOTEN, M.V., VAN BAAK, M.A., MARIMAN, E.C. Adipose tissue gene expression is differentially regulated with different rates of weight loss in overweight and obese humans. In: *International journal of obesity (2005)*. 2017, 41(2), pp. 309-316. doi: 10.1038/ijo.2016.201.
441. VOEVODA, M.I., KOVALKOVA, N.A., RAGINO, Y.I., TRAVNIKOVA, N.Y., DENISOVA, D.V. Prevalence of metabolic syndrome in 25-45-year-old Novosibirsk dwellers. In: *Terapevticheskiĭ arkhiv*. 2016, 88(10), p. 51-56. doi: 10.17116/terarkh2016881051-56.
442. VOIGT, RM, FORSYTH, CB, GREEN, SJ, ENGEN, PA, KESHAVARZIAN, A. Circadian rhythm and the gut microbiome. In: *International review of neurobiology*. 2016; 131: 193–205.
443. VOLTAN, R., SECCHIERO, P., CASCIANO, F., MILANI, D., ZAULI, G., TISATO, V. Redox signaling and oxidative stress: Cross talk with TNF-related apoptosis inducing ligand activity. In: *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2016, 81(Pt B), pp. 364-374. doi: 10.1016/j.biocel.2016.09.019.
444. WANG, Y., DAI, A., HUANG, S. et al. Propionic acid and its esterified derivative suppress the growth of methicillin-resistant staphylococcus aureus USA300. In: *Beneficial microbes*.

- 2014, 5(2), pp. 161-168. doi: 10.3920/BM2013.0031.
445. WEHRENS, S.M., CHRISTOU, S., ISHERWOOD, C. et al. Meal timing regulates the human circadian system. In: *Current biology: CB*. 2017, 27, p. 1768-1775.
446. WEIHE, P., WEIHRAUCH-BLÜHER, S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. In: *Current obesity reports*. 2019, 8(4), pp. 472-479. doi: 10.1007/s13679-019-00357-x.
447. WENCESLAU, C.F., MCCARTHY, C.G., SZASZ, T. et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function. In: *European heart journal*. 2014, 35(18), pp. 1172-1177. doi: 10.1093/eurheartj/ehu047.
448. WILLIAMS, B., MANCIA, G., SPIERING, W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. In: *Journal of hypertension*. 2018, 36(10), pp. 1953-2041.
449. WILLIAMS, B., MANCIA, G., SPIERING, W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. In: *European Heart Journal*. 2018, 39(33), pp. 3021-3104.
450. WRONSKA, A., KMIEC, Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. In: *Acta Physiologica*. 2012, 205(2), pp. 194-208. doi: 10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x.
451. WU, J., BOSTRÖM, P., SPARKS, L.M. et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. In: *Cell*. 2012, 150, pp. 366-376.
452. WU, J., BOSTROM, P., SPARKS, L.M. et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. In: *Cell*. 2012, 150(2), pp. 366-376. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016.
453. XU, W., ZANG, Y., SHEN, Q., SHAN, Y., HAN, B., ZHOU, H., LAI, X. Metabolic effects induced by chronic stress in the amygdala of diabetic rats: A study based on ex vivo ¹H NMR spectroscopy. In: *Brain research*. 2019, 1723, p. 146377. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146377.
454. YAHFOUFI, N., ALSADI, N., JAMBI, M., MATAR, C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. In: *Nutrients*. 2018, 10(11), p. 1618. doi: 10.3390/nu10111618.

455. YEN, G.C., CHEN, Y.C., CHANG, W.T., HSU, C.L. Effects of polyphenolic compounds on tumor necrosis factor- α (TNF- α)-induced changes of adipokines and oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. In: *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011, 59(2), pp. 546-551. doi: 10.1021/jf1036992.
456. YIN, H., PASUT, A. SOLEIMANI, V.D. et al. MicroRNA-133 controls brown adipose determination in skeletal muscle satellite cells by targeting Prdm16. In: *Cell metabolism*. 2013, 17, pp. 210-224.
457. YING, W., FU, W., LEE, Y.S., OLEFSKY, J.M. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. In: *Nature reviews. Endocrinology*. 2020, 16(2), pp. 81-90. doi: 10.1038/s41574-019-0286-3.
458. ZARRINPAR, A., CHAIX, A., PANDA, S. Daily eating patterns and their impact on health and disease. In: *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2016, 27, pp. 69-83.
459. ZHANG, F., TONG, Y., SU, N., LI, Y., TANG, L., HUANG, L., TONG, N. Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Journal of Diabetes*. 2015, 7(3), pp. 329-339. doi: 10.1111/1753-0407.12198.
460. ZHANG, S.L., BAI, L., GOEL, N. et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017, 114, pp. E1564-E1571.
461. ZHANG, X., LI, Z.L., WOOLLARD, J.R. et al. Obesity-metabolic derangement preserves hemodynamics but promotes intrarenal adiposity and macrophage infiltration in swine renovascular disease. In: *American journal of physiology. Renal physiology*. 2013, 305(3), pp. F265-76. doi: 10.1152/ajprenal.00043.2013.
462. ZHANG, Y.J., HUANG, C, L.V., Y.S., MA, S.X., GUO, Y., ZENG, E.Y. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure, oxidative potential in dust, and their relationships to oxidative stress in human body: A case study in the indoor environment of Guangzhou, South China. In: *Environment international*. 2021, 149, p. 106405. doi: 10.1016/j.envint.2021.106405.
463. ZHI, C., HUANG, J., WANG, J. et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. In: *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2019, 38(11), pp. 1987-1998. doi: 10.1007/s10096-019-03623-x.

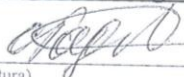
464. ZHONG, S., LI, L., SHEN, X., LI, Q, XU, W, WANG, X, TAO, Y, YIN, H. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. In: *Free radical biology & medicine*. 2019, 144, pp. 266-278. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.036.
465. ZHU, X., TU, Y., CHEN, H., JACKSON, A.O., PATEL, V., YIN, K. Micro-environment and intracellular metabolism modulation of adipose tissue macrophage polarization in relation to chronic inflammatory diseases. In: *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2018, 34(5), p. e2993. doi: 10.1002/dmrr.2993.
466. ZOTA, V., CIOBANU, E., ZOTA, S. Cardiovascular diseases and their relationship with nutritional status. In: *Analele Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”*. 2013, 2(14), pp. 125-128. ISSN 1857-1719.

ANEXE

Anexa 1. Raportul final al proiectului de postdoctorat aprobat de ANCD

APROBAT
Agentia Națională pentru Cercetare și
Dezvoltare

Director general Olga Tagadiuc



(semnătura)

“M” 06




RAPORT FINANCIAR FINAL

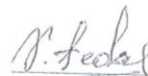
cu privire la cheltuielile efectuate privind
implementarea proiectului de cercetare și inovare din cadrul Programului de postdoctorat
pentru anii 2020-2021
nr. contractului 01/-20PD din data 30.01.2021
Sanatate 20.00208.1908.01

(denumirea și cifra proiectului)

Directorul/Rectorul organizației Mereuta Ion _____
(numele, prenumele)


(semnătura)

Conducătorul proiectului Fedas Vasile _____
(Postdoctorand)
(numele, prenumele)


(semnătura)

Chișinău 2022

Anexa 2. Prevalența prin bolile aparatului circulator la 10 mii populație în perioada 2015-2020

Tabelul 2.1. Prevalența total prin bolile aparatului circulator

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absolută | la 10 mii locuitori | Valoare absolută | la 10 mii locuitori | Valoare absolută | la 10 mii locuitori | Valoare absolută | la 10 mii locuitori | Valoare absolută | la 10 mii locuitori | Valoare absolută | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 136500 | 1681,3 | 141605 | 1732,6 | 162302 | 1971,6 | 169258 | 2040,8 | 201755 | 2432,6 | 170941 | 2061,1 |
| RDD "Nord" | 178838 | 1807,6 | 190518 | 1933,2 | 203572 | 2073,8 | 206395 | 2112,3 | 210990 | 2159,3 | 202528 | 2072,7 |
| RDD "Centru" | 154441 | 1459,9 | 159117 | 1507,1 | 181121 | 1719,9 | 198575 | 1891,7 | 205252 | 1955,3 | 200138 | 1906,6 |
| RDD "Sud" | 81362 | 1525,9 | 85427 | 1607,6 | 98952 | 1869,3 | 100091 | 1898,8 | 103183 | 1957,4 | 99694 | 1891,2 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 24256 | 1499,0 | 26832 | 1656,9 | 29612 | 1828,8 | 31106 | 1923,0 | 33734 | 2085,4 | 32712 | 2022,2 |
| Total pe municipii | 162722 | 1690,9 | 168475 | 1739,9 | 188211 | 1931,2 | 194257 | 1980,1 | 227455 | 2318,5 | 191996 | 1957,1 |
| Total pe raioane | 412675 | 1592,3 | 435024 | 1683,8 | 487348 | 1892,9 | 511168 | 1993,6 | 527459 | 2057,1 | 514017 | 2004,7 |
| Total pe M S mal drept | 575397 | 1619,0 | 603499 | 1699,1 | 675559 | 1903,4 | 705425 | 1989,8 | 754914 | 2129,4 | 706013 | 1991,5 |
| Total pe Republică | 582545 | 1639,1 | 607960 | 1711,6 | 680135 | 1916,3 | 707761 | 1996,4 | 757520 | 2136,8 | 711019 | 2005,6 |

Tabelul 2.2. Prevalența prin boala hipertensivă total

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absolută | la 10 mii locuitori | Valoare absolută | la 10 mii locuitori | Valoare absolută | la 10 mii locuitori | Valoare absolută | la 10 mii locuitori | Valoare absolută | la 10 mii locuitori | Valoare absolută | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 71593 | 881,8 | 75217 | 920,3 | 88838 | 1079,2 | 95206 | 1147,9 | 113751 | 1371,5 | 93494 | 1127,3 |
| RDD "Nord" | 106289 | 1074,3 | 114405 | 1160,9 | 127192 | 1295,7 | 130032 | 1330,8 | 132453 | 1355,5 | 129427 | 1324,6 |
| RDD "Centru" | 89544 | 846,4 | 93267 | 883,4 | 113087 | 1073,8 | 128402 | 1223,2 | 136056 | 1296,1 | 127161 | 1211,4 |
| RDD "Sud" | 55611 | 1043,0 | 58403 | 1099,0 | 70356 | 1329,1 | 71370 | 1353,9 | 74844 | 1419,8 | 71834 | 1362,7 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 18234 | 1126,8 | 19225 | 1187,2 | 23119 | 1427,8 | 24481 | 1513,4 | 25197 | 1557,7 | 26077 | 1612,1 |
| Total pe municipii | 84793 | 881,1 | 88813 | 917,2 | 102014 | 1046,8 | 108314 | 1104,1 | 126915 | 1293,7 | 107375 | 1094,5 |
| Total pe raioane | 256478 | 989,6 | 271704 | 1051,6 | 320578 | 1245,1 | 341177 | 1330,6 | 355386 | 1386,0 | 340618 | 1328,4 |
| Total pe M S mal drept | 341271 | 960,2 | 360517 | 1015,0 | 422592 | 1190,7 | 449491 | 1267,9 | 482301 | 1360,5 | 447993 | 1263,7 |
| Total pe Republică | 343546 | 966,6 | 363250 | 1022,7 | 425134 | 1197,8 | 451006 | 1272,2 | 483930 | 1365,1 | 449356 | 1267,5 |

Tabelul 2.3. Prevalența prin boala ischemică a inimii însoțită de boala hipertensivă total

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 30678 | 377,9 | 31844 | 389,6 | 34580 | 420,1 | 35275 | 425,3 | 38036 | 458,6 | 32244 | 388,8 |
| RDD "Nord" | 20346 | 205,6 | 22713 | 230,5 | 23453 | 238,9 | 22936 | 234,7 | 24514 | 250,9 | 25020 | 256,1 |
| RDD "Centru" | 23104 | 218,4 | 24749 | 234,4 | 24845 | 235,9 | 26880 | 256,1 | 28036 | 267,1 | 28963 | 275,9 |
| RDD "Sud" | 9278 | 174,0 | 10125 | 190,5 | 9703 | 183,3 | 10182 | 193,2 | 10383 | 197,0 | 10841 | 205,7 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 1757 | 108,6 | 2013 | 124,3 | 2026 | 125,1 | 2188 | 135,3 | 2002 | 123,8 | 1887 | 116,7 |
| Total pe municipii | 32570 | 338,4 | 33756 | 348,6 | 36521 | 374,7 | 36931 | 376,4 | 39911 | 406,8 | 33689 | 343,4 |
| Total pe raioane | 52593 | 202,9 | 57688 | 223,3 | 58086 | 225,6 | 60530 | 236,1 | 63060 | 245,9 | 65266 | 254,5 |
| Total pe M S mal drept | 85163 | 239,6 | 91444 | 257,4 | 94607 | 266,6 | 97461 | 274,9 | 102971 | 290,5 | 98955 | 279,1 |
| Total pe Republică | 85645 | 241,0 | 91724 | 258,2 | 94865 | 267,3 | 97589 | 275,3 | 103101 | 290,8 | 99081 | 279,5 |

Tabelul 2.4. Prevalența prin boala ischemică a inimii neînsoțită de boala hipertensivă total

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 3752 | 46,2 | 3342 | 40,9 | 3392 | 41,2 | 3677 | 44,3 | 5723 | 69,0 | 7251 | 87,4 |
| RDD "Nord" | 9488 | 95,9 | 8542 | 86,7 | 7433 | 75,7 | 7227 | 74,0 | 6600 | 67,5 | 6404 | 65,5 |
| RDD "Centru" | 8122 | 76,8 | 8275 | 78,4 | 7673 | 72,9 | 7938 | 75,6 | 6547 | 62,4 | 6715 | 64,0 |
| RDD "Sud" | 2993 | 56,1 | 3235 | 60,9 | 3084 | 58,3 | 2820 | 53,5 | 2410 | 45,7 | 2411 | 45,7 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 590 | 36,5 | 617 | 38,1 | 709 | 43,8 | 736 | 45,5 | 881 | 54,5 | 880 | 54,4 |
| Total pe municipii | 3937 | 40,9 | 3492 | 36,1 | 3514 | 36,1 | 3799 | 38,7 | 5838 | 59,5 | 7479 | 76,2 |
| Total pe raioane | 21008 | 81,1 | 20519 | 79,4 | 18777 | 72,9 | 18599 | 72,5 | 16323 | 63,7 | 16182 | 63,1 |
| Total pe M S mal drept | 24945 | 70,2 | 24011 | 67,6 | 22291 | 62,8 | 22398 | 63,2 | 22161 | 62,5 | 23661 | 66,7 |
| Total pe Republică | 25195 | 70,9 | 24222 | 68,2 | 22429 | 63,2 | 22461 | 63,4 | 22223 | 62,7 | 23725 | 66,9 |

Tabelul 2.5. Prevalența prin bolile cerebrovasculare fără boala hipertensivă total

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 6104 | 75,2 | 6219 | 76,1 | 6608 | 80,3 | 6762 | 81,5 | 8321 | 100,3 | 5090 | 61,4 |
| RDD "Nord" | 5595 | 56,6 | 6056 | 61,5 | 6061 | 61,7 | 5181 | 53,0 | 4883 | 50,0 | 4562 | 46,7 |
| RDD "Centru" | 6730 | 63,6 | 6923 | 65,6 | 6441 | 61,2 | 6053 | 57,7 | 5363 | 51,1 | 5237 | 49,9 |
| RDD "Sud" | 1976 | 37,1 | 2139 | 40,3 | 2163 | 40,9 | 1964 | 37,3 | 1765 | 33,5 | 1668 | 31,6 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 728 | 45,0 | 694 | 42,9 | 808 | 49,9 | 672 | 41,5 | 1097 | 67,8 | 1081 | 66,8 |
| Total pe municipii | 6330 | 65,8 | 6448 | 66,6 | 6806 | 69,8 | 6910 | 70,4 | 8466 | 86,3 | 5211 | 53,1 |
| Total pe raioane | 14803 | 57,1 | 15583 | 60,3 | 15275 | 59,3 | 13722 | 53,5 | 12963 | 50,6 | 12427 | 48,5 |
| Total pe M S mal drept | 21133 | 59,5 | 22031 | 62,0 | 22081 | 62,2 | 20632 | 58,2 | 21429 | 60,4 | 17638 | 49,8 |
| Total pe Republică | 21439 | 60,3 | 22144 | 62,3 | 22259 | 62,7 | 20677 | 58,3 | 21475 | 60,6 | 17660 | 49,8 |

Tabelul 2.6. din numărul total de boli cerebro-vasculare suferă: Prevalența prin hemoragia subarahnoidă total

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 21 | 0,3 | 23 | 0,3 | 18 | 0,2 | 14 | 0,2 | 48 | 0,6 | 11 | 0,1 |
| RDD "Nord" | 56 | 0,6 | 54 | 0,5 | 54 | 0,6 | 40 | 0,4 | 27 | 0,3 | 40 | 0,4 |
| RDD "Centru" | 54 | 0,5 | 84 | 0,8 | 50 | 0,5 | 45 | 0,4 | 58 | 0,6 | 60 | 0,6 |
| RDD "Sud" | 71 | 1,3 | 31 | 0,6 | 25 | 0,5 | 24 | 0,5 | 30 | 0,6 | 33 | 0,6 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 12 | 0,7 | 22 | 1,4 | 19 | 1,2 | 13 | 0,8 | 14 | 0,9 | 12 | 0,7 |
| Total pe municipii | 28 | 0,3 | 32 | 0,3 | 23 | 0,2 | 15 | 0,2 | 54 | 0,6 | 19 | 0,2 |
| Total pe raioane | 186 | 0,7 | 182 | 0,7 | 143 | 0,6 | 121 | 0,5 | 123 | 0,5 | 137 | 0,5 |
| Total pe M S mal drept | 214 | 0,6 | 214 | 0,6 | 166 | 0,5 | 136 | 0,4 | 177 | 0,5 | 156 | 0,4 |
| Total pe Republică | 214 | 0,6 | 214 | 0,6 | 169 | 0,5 | 136 | 0,4 | 177 | 0,5 | 156 | 0,4 |

Tabelul 2.7. din numărul total de boli cerebro-vasculare suferă: Prevalența prin de hemoragia intracerebrală total

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 80 | 1,0 | 87 | 1,1 | 73 | 0,9 | 60 | 0,7 | 71 | 0,9 | 48 | 0,6 |
| RDD "Nord" | 132 | 1,3 | 80 | 0,8 | 68 | 0,7 | 59 | 0,6 | 77 | 0,8 | 61 | 0,6 |
| RDD "Centru" | 112 | 1,1 | 185 | 1,8 | 145 | 1,4 | 140 | 1,3 | 125 | 1,2 | 121 | 1,2 |
| RDD "Sud" | 156 | 2,9 | 127 | 2,4 | 105 | 2,0 | 70 | 1,3 | 78 | 1,5 | 62 | 1,2 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 51 | 3,2 | 56 | 3,5 | 70 | 4,3 | 61 | 3,8 | 25 | 1,5 | 21 | 1,3 |
| Total pe municipii | 116 | 1,2 | 88 | 0,9 | 73 | 0,7 | 60 | 0,6 | 71 | 0,7 | 48 | 0,5 |
| Total pe raioane | 415 | 1,6 | 447 | 1,7 | 388 | 1,5 | 330 | 1,3 | 305 | 1,2 | 265 | 1,0 |
| Total pe M S mal drept | 531 | 1,5 | 535 | 1,5 | 461 | 1,3 | 390 | 1,1 | 376 | 1,1 | 313 | 0,9 |
| Total pe Republică | 534 | 1,5 | 535 | 1,5 | 461 | 1,3 | 390 | 1,1 | 376 | 1,1 | 314 | 0,9 |

Tabelul 2.8. din numărul total de boli cerebro-vasculare suferă: Prevalența prin infarct cerebral total

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 850 | 10,5 | 914 | 11,2 | 667 | 8,1 | 585 | 7,1 | 590 | 7,1 | 466 | 5,6 |
| RDD "Nord" | 940 | 9,5 | 713 | 7,2 | 704 | 7,2 | 609 | 6,2 | 661 | 6,8 | 527 | 5,4 |
| RDD "Centru" | 329 | 3,1 | 463 | 4,4 | 393 | 3,7 | 281 | 2,7 | 305 | 2,9 | 210 | 2,0 |
| RDD "Sud" | 277 | 5,2 | 280 | 5,3 | 273 | 5,2 | 289 | 5,5 | 210 | 4,0 | 194 | 3,7 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 54 | 3,3 | 57 | 3,5 | 63 | 3,9 | 49 | 3,0 | 16 | 1,0 | 12 | 0,7 |
| Total pe municipii | 1131 | 11,8 | 921 | 9,5 | 678 | 7,0 | 596 | 6,1 | 606 | 6,2 | 471 | 4,8 |
| Total pe raioane | 1319 | 5,1 | 1506 | 5,8 | 1422 | 5,5 | 1217 | 4,7 | 1176 | 4,6 | 938 | 3,7 |
| Total pe M S mal drept | 2450 | 6,9 | 2427 | 6,8 | 2100 | 5,9 | 1813 | 5,1 | 1782 | 5,0 | 1409 | 4,0 |
| Total pe Republică | 2451 | 6,9 | 2431 | 6,8 | 2104 | 5,9 | 1813 | 5,1 | 1782 | 5,0 | 1412 | 4,0 |

Tabelul 2.9. din numărul total de boli cerebro-vasculare suferă: Prevalența prin sechelele bolilor cerebro-vasculare

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 1638 | 20,2 | 1772 | 21,7 | 1780 | 21,6 | 1825 | 22,0 | 1730 | 20,9 | 1592 | 19,2 |
| RDD "Nord" | 3223 | 32,6 | 3228 | 32,8 | 3377 | 34,4 | 3207 | 32,8 | 3520 | 36,0 | 3306 | 33,8 |
| RDD "Centru" | 3787 | 35,8 | 3500 | 33,2 | 3392 | 32,2 | 3483 | 33,2 | 3202 | 30,5 | 3268 | 31,1 |
| RDD "Sud" | 2145 | 40,2 | 1786 | 33,6 | 2047 | 38,7 | 2202 | 41,8 | 2389 | 45,3 | 2074 | 39,3 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 188 | 11,6 | 210 | 13,0 | 237 | 14,6 | 232 | 14,3 | 253 | 15,6 | 237 | 14,7 |
| Total pe municipii | 2238 | 23,3 | 2390 | 24,7 | 2427 | 24,9 | 2326 | 23,7 | 2233 | 22,8 | 1948 | 19,9 |
| Total pe raioane | 8743 | 33,7 | 8106 | 31,4 | 8406 | 32,6 | 8623 | 33,6 | 8861 | 34,6 | 8529 | 33,3 |
| Total pe M S mal drept | 10981 | 30,9 | 10496 | 29,5 | 10833 | 30,5 | 10949 | 30,9 | 11094 | 31,3 | 10477 | 29,6 |
| Total pe Republică | 10996 | 30,9 | 10530 | 29,6 | 10860 | 30,6 | 10955 | 30,9 | 11100 | 31,3 | 10491 | 29,6 |

Anexa 3. Incidența prin bolile aparatului circulator la 10 mii locuitori în populația Republicii Moldova pentru 2015-2020

Tabelul 3.1. Incidența total prin bolile aparatului circulator

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 13236 | 163,0 | 11936 | 146,0 | 14391 | 174,8 | 11485 | 138,5 | 11988 | 144,5 | 7341 | 88,5 |
| RDD "Nord" | 20917 | 211,4 | 19946 | 202,4 | 23461 | 239,0 | 17907 | 183,3 | 15409 | 157,7 | 11491 | 117,6 |
| RDD "Centru" | 16895 | 159,7 | 16245 | 153,9 | 21315 | 202,4 | 17767 | 169,3 | 15571 | 148,3 | 12321 | 117,4 |
| RDD "Sud" | 9333 | 175,0 | 10022 | 188,6 | 12191 | 230,3 | 8926 | 169,3 | 8249 | 156,5 | 5412 | 102,7 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 2682 | 165,7 | 2928 | 180,8 | 4315 | 266,5 | 2084 | 128,8 | 2389 | 147,7 | 1446 | 89,4 |
| Total pe municipii | 16192 | 168,3 | 13756 | 142,1 | 16190 | 166,1 | 13410 | 136,7 | 13981 | 142,5 | 8292 | 84,5 |
| Total pe raioane | 46871 | 180,8 | 47321 | 183,2 | 59483 | 231,0 | 44759 | 174,6 | 39625 | 154,5 | 29719 | 115,9 |
| Total pe M S mal drept | 63063 | 177,4 | 61077 | 172,0 | 75673 | 213,2 | 58169 | 164,1 | 53606 | 151,2 | 38011 | 107,2 |
| Total pe Republică | 64446 | 181,3 | 61768 | 173,9 | 76547 | 215,7 | 58559 | 165,2 | 54152 | 152,8 | 38420 | 108,4 |

Tabelul 3.2. Incidența prin boala hipertensivă

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 5981 | 73,7 | 4897 | 59,9 | 7207 | 87,6 | 4745 | 57,2 | 5186 | 62,5 | 3240 | 39,1 |
| RDD "Nord" | 10811 | 109,3 | 10763 | 109,2 | 14020 | 142,8 | 8679 | 88,8 | 7094 | 72,6 | 4923 | 50,4 |
| RDD "Centru" | 8963 | 84,7 | 8447 | 80,0 | 13324 | 126,5 | 10135 | 96,6 | 7933 | 75,6 | 6047 | 57,6 |
| RDD "Sud" | 5071 | 95,1 | 5236 | 98,5 | 8541 | 161,3 | 5447 | 103,3 | 3911 | 74,2 | 2827 | 53,6 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 1796 | 111,0 | 2167 | 133,8 | 3459 | 213,6 | 1379 | 85,2 | 1200 | 74,2 | 867 | 53,6 |
| Total pe municipii | 7050 | 73,3 | 5966 | 61,6 | 8186 | 84,0 | 5766 | 58,8 | 6239 | 63,6 | 3752 | 38,2 |
| Total pe raioane | 25572 | 98,7 | 25544 | 98,9 | 38365 | 149,0 | 24619 | 96,0 | 19085 | 74,4 | 14152 | 55,2 |
| Total pe M S mal drept | 32622 | 91,8 | 31510 | 88,7 | 46551 | 131,2 | 30385 | 85,7 | 25324 | 71,4 | 17904 | 50,5 |
| Total pe Republică | 32988 | 92,8 | 31778 | 89,5 | 46817 | 131,9 | 30620 | 86,4 | 25565 | 72,1 | 18086 | 51,0 |

Tabelul 3.3. Incidența prin boala ischemică a inimii însoțită de boala hipertensivă

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 720 | 8,9 | 726 | 8,9 | 904 | 11,0 | 711 | 8,6 | 852 | 10,3 | 602 | 7,3 |
| RDD "Nord" | 2007 | 20,3 | 1883 | 19,1 | 2220 | 22,6 | 2112 | 21,6 | 1904 | 19,5 | 1584 | 16,2 |
| RDD "Centru" | 1996 | 18,9 | 1825 | 17,3 | 1990 | 18,9 | 2072 | 19,7 | 1802 | 17,2 | 1482 | 14,1 |
| RDD "Sud" | 1126 | 21,1 | 1394 | 26,2 | 1111 | 21,0 | 1058 | 20,1 | 1006 | 19,1 | 784 | 14,9 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 214 | 13,2 | 221 | 13,6 | 342 | 21,1 | 198 | 12,2 | 205 | 12,7 | 128 | 7,9 |
| Total pe municipii | 899 | 9,3 | 886 | 9,2 | 1088 | 11,2 | 984 | 10,0 | 1087 | 11,1 | 858 | 8,7 |
| Total pe raioane | 5164 | 19,9 | 5163 | 20,0 | 5479 | 21,3 | 5167 | 20,2 | 4682 | 18,3 | 3722 | 14,5 |
| Total pe M S mal drept | 6063 | 17,1 | 6049 | 17,0 | 6567 | 18,5 | 6151 | 17,4 | 5769 | 16,3 | 4580 | 12,9 |
| Total pe Republică | 6159 | 17,3 | 6118 | 17,2 | 6616 | 18,6 | 6200 | 17,5 | 5815 | 16,4 | 4604 | 13,0 |

Tabelul 3.4. Incidența prin boala ischemică a inimii neînsoțită de boala hipertensivă

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|--------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 571 | 7,0 | 456 | 5,6 | 427 | 5,2 | 432 | 5,2 | 430 | 5,2 | 429 | 5,2 |
| RDD "Nord" | 1312 | 13,3 | 1103 | 11,2 | 878 | 8,9 | 736 | 7,5 | 737 | 7,5 | 486 | 5,0 |
| RDD "Centru" | 1057 | 10,0 | 950 | 9,0 | 886 | 8,4 | 930 | 8,9 | 659 | 6,3 | 741 | 7,1 |
| RDD "Sud" | 335 | 6,3 | 557 | 10,5 | 289 | 5,5 | 316 | 6,0 | 231 | 4,4 | 183 | 3,5 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 61 | 3,8 | 56 | 3,5 | 78 | 4,8 | 76 | 4,7 | 101 | 6,2 | 60 | 3,7 |
| Total pe municipii | 590 | 6,1 | 481 | 5,0 | 474 | 4,9 | 463 | 4,7 | 471 | 4,8 | 445 | 4,5 |
| Total pe raioane | 2746 | 10,6 | 2641 | 10,2 | 2084 | 8,1 | 2027 | 7,9 | 1687 | 6,6 | 1454 | 5,7 |
| Total pe M S - mal drept | 3336 | 9,4 | 3122 | 8,8 | 2558 | 7,2 | 2490 | 7,0 | 2158 | 6,1 | 1899 | 5,4 |
| Total pe Republică | 3367 | 9,5 | 3160 | 8,9 | 2570 | 7,2 | 2497 | 7,0 | 2164 | 6,1 | 1900 | 5,4 |

Tabelul 3.5. Incidența prin bolile cerebrovasculare cu boala hipertensivă

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|--------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 928 | 11,4 | 800 | 9,8 | 794 | 9,6 | 637 | 7,7 | 990 | 11,9 | 692 | 8,3 |
| RDD "Nord" | 2850 | 28,8 | 1948 | 19,8 | 1950 | 19,9 | 1859 | 19,0 | 1641 | 16,8 | 1515 | 15,5 |
| RDD "Centru" | 1446 | 13,7 | 1208 | 11,4 | 1382 | 13,1 | 1397 | 13,3 | 1210 | 11,5 | 980 | 9,3 |
| RDD "Sud" | 957 | 17,9 | 832 | 15,7 | 743 | 14,0 | 787 | 14,9 | 589 | 11,2 | 509 | 9,7 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 173 | 10,7 | 124 | 7,7 | 106 | 6,5 | 89 | 5,5 | 132 | 8,2 | 66 | 4,1 |
| Total pe municipii | 2078 | 21,6 | 905 | 9,3 | 911 | 9,3 | 736 | 7,5 | 1119 | 11,4 | 747 | 7,6 |
| Total pe raioane | 4276 | 16,5 | 4007 | 15,5 | 4064 | 15,8 | 4033 | 15,7 | 3443 | 13,4 | 3015 | 11,8 |
| Total pe M S - mal drept | 6354 | 17,9 | 4912 | 13,8 | 4975 | 14,0 | 4769 | 13,5 | 4562 | 12,9 | 3762 | 10,6 |
| Total pe Republică | 6422 | 18,1 | 4940 | 13,9 | 5011 | 14,1 | 4780 | 13,5 | 4581 | 12,9 | 3785 | 10,7 |

Tabelul 3.6. Incidența prin bolile cerebrovasculare fără boala hipertensivă

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 1416 | 17,4 | 1504 | 18,4 | 1291 | 15,7 | 1160 | 14,0 | 1046 | 12,6 | 402 | 4,8 |
| RDD "Nord" | 983 | 9,9 | 972 | 9,9 | 982 | 10,0 | 678 | 6,9 | 703 | 7,2 | 541 | 5,5 |
| RDD "Centru" | 1017 | 9,6 | 1125 | 10,7 | 1002 | 9,5 | 785 | 7,5 | 731 | 7,0 | 578 | 5,5 |
| RDD "Sud" | 401 | 7,5 | 658 | 12,4 | 206 | 3,9 | 256 | 4,9 | 134 | 2,5 | 136 | 2,6 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 88 | 5,4 | 63 | 3,9 | 108 | 6,7 | 64 | 4,0 | 115 | 7,1 | 77 | 4,8 |
| Total pe municipii | 1462 | 15,2 | 1549 | 16,0 | 1329 | 13,6 | 1192 | 12,2 | 1075 | 11,0 | 420 | 4,3 |
| Total pe raioane | 2443 | 9,4 | 2773 | 10,7 | 2260 | 8,8 | 1751 | 6,8 | 1654 | 6,5 | 1314 | 5,1 |
| Total pe M S mal drept | 3905 | 11,0 | 4322 | 12,2 | 3589 | 10,1 | 2943 | 8,3 | 2729 | 7,7 | 1734 | 4,9 |
| Total pe Republică | 4021 | 11,3 | 4349 | 12,2 | 3668 | 10,3 | 2955 | 8,3 | 2739 | 7,7 | 1738 | 4,9 |

Tabelul 3.7. din numărul total de boli cerebro-vasculare suferă: Incidenta prin hemoragia subarahnoidă

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 21 | 0,3 | 23 | 0,3 | 18 | 0,2 | 14 | 0,2 | 48 | 0,6 | 11 | 0,1 |
| RDD "Nord" | 56 | 0,6 | 54 | 0,5 | 54 | 0,6 | 40 | 0,4 | 27 | 0,3 | 40 | 0,4 |
| RDD "Centru" | 54 | 0,5 | 84 | 0,8 | 50 | 0,5 | 45 | 0,4 | 58 | 0,6 | 60 | 0,6 |
| RDD "Sud" | 71 | 1,3 | 31 | 0,6 | 25 | 0,5 | 24 | 0,5 | 30 | 0,6 | 33 | 0,6 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 12 | 0,7 | 22 | 1,4 | 19 | 1,2 | 13 | 0,8 | 14 | 0,9 | 12 | 0,7 |
| Total pe municipii | 28 | 0,3 | 32 | 0,3 | 23 | 0,2 | 15 | 0,2 | 54 | 0,6 | 19 | 0,2 |
| Total pe raioane | 186 | 0,7 | 182 | 0,7 | 143 | 0,6 | 121 | 0,5 | 123 | 0,5 | 137 | 0,5 |
| Total pe M S mal drept | 214 | 0,6 | 214 | 0,6 | 166 | 0,5 | 136 | 0,4 | 177 | 0,5 | 156 | 0,4 |
| Total pe Republică | 214 | 0,6 | 214 | 0,6 | 169 | 0,5 | 136 | 0,4 | 177 | 0,5 | 156 | 0,4 |

Tabelul 3.8. din numărul total de boli cerebro-vasculare suferă: Incidența prin de hemoragia intracerebrală

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 80 | 1,0 | 87 | 1,1 | 73 | 0,9 | 60 | 0,7 | 71 | 0,9 | 48 | 0,6 |
| RDD "Nord" | 132 | 1,3 | 80 | 0,8 | 68 | 0,7 | 59 | 0,6 | 77 | 0,8 | 61 | 0,6 |
| RDD "Centru" | 112 | 1,1 | 185 | 1,8 | 145 | 1,4 | 140 | 1,3 | 125 | 1,2 | 121 | 1,2 |
| RDD "Sud" | 156 | 2,9 | 127 | 2,4 | 105 | 2,0 | 70 | 1,3 | 78 | 1,5 | 62 | 1,2 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 51 | 3,2 | 56 | 3,5 | 70 | 4,3 | 61 | 3,8 | 25 | 1,5 | 21 | 1,3 |
| Total pe municipii | 116 | 1,2 | 88 | 0,9 | 73 | 0,7 | 60 | 0,6 | 71 | 0,7 | 48 | 0,5 |
| Total pe raioane | 415 | 1,6 | 447 | 1,7 | 388 | 1,5 | 330 | 1,3 | 305 | 1,2 | 265 | 1,0 |
| Total pe M S mal drept | 531 | 1,5 | 535 | 1,5 | 461 | 1,3 | 390 | 1,1 | 376 | 1,1 | 313 | 0,9 |
| Total pe Republică | 534 | 1,5 | 535 | 1,5 | 461 | 1,3 | 390 | 1,1 | 376 | 1,1 | 314 | 0,9 |

Tabelul 3.9. din numărul total de boli cerebro-vasculare suferă: Incidența prin infarct cerebral

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | | |
|----|------------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|-----|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | |
| 1 | RDD mun. Chișinău | 850 | 10,5 | 914 | 11,2 | 667 | 8,1 | 585 | 7,1 | 590 | 7,1 | 466 | 5,6 |
| 2 | RDD "Nord" | 940 | 9,5 | 713 | 7,2 | 704 | 7,2 | 609 | 6,2 | 661 | 6,8 | 527 | 5,4 |
| 3 | RDD "Centru" | 329 | 3,1 | 463 | 4,4 | 393 | 3,7 | 281 | 2,7 | 305 | 2,9 | 210 | 2,0 |
| 4 | RDD "Sud" | 277 | 5,2 | 280 | 5,3 | 273 | 5,2 | 289 | 5,5 | 210 | 4,0 | 194 | 3,7 |
| 5 | RDD "UTA Gagauzia" | 54 | 3,3 | 57 | 3,5 | 63 | 3,9 | 49 | 3,0 | 16 | 1,0 | 12 | 0,7 |
| 6 | Total pe municipii | 1131 | 11,8 | 921 | 9,5 | 678 | 7,0 | 596 | 6,1 | 606 | 6,2 | 471 | 4,8 |
| 7 | Total pe raioane | 1319 | 5,1 | 1506 | 5,8 | 1422 | 5,5 | 1217 | 4,7 | 1176 | 4,6 | 938 | 3,7 |
| 8 | Total pe M S mal drept | 2450 | 6,9 | 2427 | 6,8 | 2100 | 5,9 | 1813 | 5,1 | 1782 | 5,0 | 1409 | 4,0 |
| 9 | Total pe Alte | 1 | | 4 | | 4 | | | | | | 3 | |
| 10 | Total pe Republică | 2451 | 6,9 | 2431 | 6,8 | 2104 | 5,9 | 1813 | 5,1 | 1782 | 5,0 | 1412 | 4,0 |

Tabelul 3.10. din numărul total de boli cerebro-vasculare suferă: Incidența prin sechelele bolilor cerebro-vasculare

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 94 | 1,2 | 82 | 1,0 | 96 | 1,2 | 76 | 0,9 | 134 | 1,6 | 123 | 1,5 |
| RDD "Nord" | 416 | 4,2 | 443 | 4,5 | 425 | 4,3 | 388 | 4,0 | 364 | 3,7 | 296 | 3,0 |
| RDD "Centru" | 325 | 3,1 | 315 | 3,0 | 299 | 2,8 | 291 | 2,8 | 239 | 2,3 | 275 | 2,6 |
| RDD "Sud" | 302 | 5,7 | 149 | 2,8 | 269 | 5,1 | 258 | 4,9 | 256 | 4,9 | 209 | 4,0 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 68 | 4,2 | 66 | 4,1 | 44 | 2,7 | 28 | 1,7 | 36 | 2,2 | 40 | 2,5 |
| Total pe municipii | 148 | 1,5 | 135 | 1,4 | 152 | 1,6 | 112 | 1,1 | 175 | 1,8 | 141 | 1,4 |
| Total pe raioane | 1057 | 4,1 | 920 | 3,6 | 981 | 3,8 | 929 | 3,6 | 854 | 3,3 | 802 | 3,1 |
| Total pe M S mal drept | 1205 | 3,4 | 1055 | 3,0 | 1133 | 3,2 | 1041 | 2,9 | 1029 | 2,9 | 943 | 2,7 |
| Total pe Republică | 1205 | 3,4 | 1056 | 3,0 | 1135 | 3,2 | 1043 | 2,9 | 1030 | 2,9 | 949 | 2,7 |

Anexa 4. Incidența prin boli endocrine ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020

Tabelul 4.1. Incidența prin bolile endocrine, de nutriție și metabolism total

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 9694 | 119,4 | 9602 | 117,5 | 11622 | 141,2 | 9771 | 117,8 | 10437 | 125,8 | 6219 | 75,0 |
| RDD "Nord" | 8442 | 85,3 | 8064 | 81,8 | 7739 | 78,8 | 6992 | 71,6 | 7839 | 80,2 | 5591 | 57,2 |
| RDD "Centru" | 8804 | 83,2 | 10240 | 97,0 | 8711 | 82,7 | 8512 | 81,1 | 8556 | 81,5 | 7654 | 72,9 |
| RDD "Sud" | 4161 | 78,0 | 4411 | 83,0 | 4260 | 80,5 | 4309 | 81,7 | 3971 | 75,3 | 2983 | 56,6 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 991 | 61,2 | 1109 | 68,5 | 1258 | 77,7 | 1016 | 62,8 | 1159 | 71,6 | 630 | 38,9 |
| Total pe municipii | 10506 | 109,2 | 10384 | 107,2 | 12316 | 126,4 | 10544 | 107,5 | 11275 | 114,9 | 6637 | 67,7 |
| Total pe raioane | 21586 | 83,3 | 23042 | 89,2 | 21274 | 82,6 | 20056 | 78,2 | 20687 | 80,7 | 16440 | 64,1 |
| Total pe M S mal drept | 32092 | 90,3 | 33426 | 94,1 | 33590 | 94,6 | 30600 | 86,3 | 31962 | 90,2 | 23077 | 65,1 |
| Total pe Republică | 32457 | 91,3 | 33621 | 94,7 | 33778 | 95,2 | 30769 | 86,8 | 32293 | 91,1 | 23261 | 65,6 |

Tabelul 4.2. Incidența prin diabetul zaharat – total

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 2547 | 31,4 | 2420 | 29,6 | 2655 | 32,3 | 2471 | 29,8 | 2480 | 29,9 | 1661 | 20,0 |
| RDD "Nord" | 3046 | 30,8 | 2903 | 29,5 | 2785 | 28,4 | 2489 | 25,5 | 3048 | 31,2 | 1926 | 19,7 |
| RDD "Centru" | 2820 | 26,7 | 2952 | 28,0 | 2905 | 27,6 | 2655 | 25,3 | 3127 | 29,8 | 2426 | 23,1 |
| RDD "Sud" | 1405 | 26,4 | 1650 | 31,0 | 1711 | 32,3 | 1462 | 27,7 | 1519 | 28,8 | 1002 | 19,0 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 478 | 29,5 | 666 | 41,1 | 623 | 38,5 | 672 | 41,5 | 598 | 37,0 | 333 | 20,6 |
| Total pe municipii | 2960 | 30,8 | 2796 | 28,9 | 2980 | 30,6 | 2785 | 28,4 | 2916 | 29,7 | 1849 | 18,8 |
| Total pe raioane | 7336 | 28,3 | 7795 | 30,2 | 7699 | 29,9 | 6964 | 27,2 | 7856 | 30,6 | 5499 | 21,4 |
| Total pe M S mal drept | 10296 | 29,0 | 10591 | 29,8 | 10679 | 30,1 | 9749 | 27,5 | 10772 | 30,4 | 7348 | 20,7 |
| Total pe Republică | 10387 | 29,2 | 10677 | 30,1 | 10724 | 30,2 | 9804 | 27,7 | 10833 | 30,6 | 7400 | 20,9 |

Tabelul 4.3. inclusiv diabetul zaharat insulino - dependent

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 251 | 3,1 | 190 | 2,3 | 225 | 2,7 | 217 | 2,6 | 231 | 2,8 | 413 | 5,0 |
| RDD "Nord" | 360 | 3,6 | 363 | 3,7 | 344 | 3,5 | 316 | 3,2 | 345 | 3,5 | 235 | 2,4 |
| RDD "Centru" | 325 | 3,1 | 406 | 3,8 | 294 | 2,8 | 257 | 2,4 | 293 | 2,8 | 310 | 3,0 |
| RDD "Sud" | 109 | 2,0 | 171 | 3,2 | 142 | 2,7 | 191 | 3,6 | 163 | 3,1 | 105 | 2,0 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 55 | 3,4 | 41 | 2,5 | 70 | 4,3 | 63 | 3,9 | 63 | 3,9 | 34 | 2,1 |
| Total pe municipii | 332 | 3,4 | 238 | 2,5 | 311 | 3,2 | 267 | 2,7 | 304 | 3,1 | 448 | 4,6 |
| Total pe raioane | 768 | 3,0 | 933 | 3,6 | 764 | 3,0 | 777 | 3,0 | 791 | 3,1 | 649 | 2,5 |
| Total pe M S mal drept | 1100 | 3,1 | 1171 | 3,3 | 1075 | 3,0 | 1044 | 2,9 | 1095 | 3,1 | 1097 | 3,1 |
| Total pe Republică | 1136 | 3,2 | 1174 | 3,3 | 1085 | 3,1 | 1050 | 3,0 | 1100 | 3,1 | 1111 | 3,1 |

Anexa 5. Incidența prin obezitate ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020

Tabelul 5.1. Incidența prin obezitate

| | Anul 2015 | | Anul 2016 | | Anul 2017 | | Anul 2018 | | Anul 2019 | | Anul 2020 | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori | Valoare absoluta | la 10 mii locuitori |
| RDD mun. Chișinău | 2052 | 25,3 | 1995 | 24,4 | 2134 | 25,9 | 2040 | 24,6 | 1950 | 23,5 | 1383 | 16,7 |
| RDD "Nord" | 2551 | 25,8 | 2179 | 22,1 | 2234 | 22,8 | 1791 | 18,3 | 1849 | 18,9 | 1494 | 15,3 |
| RDD "Centru" | 3015 | 28,5 | 3338 | 31,6 | 2603 | 24,7 | 2412 | 23,0 | 2474 | 23,6 | 2273 | 21,7 |
| RDD "Sud" | 886 | 16,6 | 934 | 17,6 | 1097 | 20,7 | 1051 | 19,9 | 963 | 18,3 | 837 | 15,9 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 203 | 12,5 | 182 | 11,2 | 170 | 10,5 | 75 | 4,6 | 88 | 5,4 | 64 | 4,0 |
| Total pe municipii | 2188 | 22,7 | 2125 | 21,9 | 2214 | 22,7 | 2123 | 21,6 | 2021 | 20,6 | 1445 | 14,7 |
| Total pe raioane | 6519 | 25,2 | 6503 | 25,2 | 6024 | 23,4 | 5246 | 20,5 | 5303 | 20,7 | 4606 | 18,0 |
| Total pe M S mal drept | 8707 | 24,5 | 8628 | 24,3 | 8238 | 23,2 | 7369 | 20,8 | 7324 | 20,7 | 6051 | 17,1 |
| Total pe Republică | 8829 | 24,8 | 8689 | 24,5 | 8330 | 23,5 | 7413 | 20,9 | 7478 | 21,1 | 6106 | 17,2 |

Anexa 6. Brevet de invenție Nr. 1498



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

**BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

Nr. **1498**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea
infuziei apoase cu efect de reducere a masei
corporale**

Titular: **INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE,
MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII
AL REPUBLICII MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2020.08.26

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU

Anexa 7. Brevet de invenție Nr. 1499



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

**BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

Nr. 1499

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

**Titlul: Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea
infuziei apoase cu efect de reducere a
lipoproteinelor cu densitate joasă**

**Titular: INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE,
MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII
AL REPUBLICII MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2020.08.26
Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General



CHIȘINĂU

Anexa 8. Brevet de invenție Nr. 1500



REPUBLICA MOLDOVA

**Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală**

**BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

Nr. 1500

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

**Titlul: Compoziție fitoterapeutică pentru obținerea
infuziei apoase cu efect antihipertensiv**

**Titular: INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE,
MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII
AL REPUBLICII MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2020.08.26

Durata brevetului : 6 ani

**Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată**



Director General

CHIȘINĂU

Anexa 9. Cererea de brevet de invenție de scurtă durată depusă la AGEPI

F-01-BI-002-E-02-0210

Referința
solicitantului/
reprezentantului

Nr.
Data

| Se completează de către AGEPI | |
|-------------------------------|---|
| Registratura AGEPI intrare: | Registrul național de cereri de brevet de invenție de scurtă durată (21) Nr. depozit |
| Nr. | |
| Data | (22) Data depozit (85) Data deschiderii fazei naționale (86) Nr. cererii internaționale |

Către AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ A REPUBLICII MOLDOVA

Str. Andrei Doga nr. 24, bloc 1, MD-2024, Chișinău, Republica Moldova, tel.: (37322) 40-05-05, fax: 43-85-08

C E R E R E DE BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Cererea se va completa în 3 exemplare dactilografiate sau imprimate

| | |
|---|---|
| I. (71) SOLICITANT (nume, prenume sau denumire completă, adresă, telefon și fax cu prefixul zonei) INSTITUȚIA PUBLICĂ INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE A MINISTERULUI EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII, mun. Chișinău, sec. Centru, str. Academiei, 1 | Numărul de identificare de stat unic (IDNO/IDNP) 1005600040211 Cod țară conform normei ST. 3 OMPI MD |
| <input type="checkbox"/> Alt(ți) solicitant(ți) este(sunt) indicat(ți) pe o pagină suplimentară | |
| II. (74) REPREZENTANT (nume, prenume sau denumire completă, adresă, telefon și fax cu prefixul zonei) <input type="checkbox"/> mandatar autorizat <input type="checkbox"/> reprezentant <input type="checkbox"/> reprezentant comun al solicitanților <input type="checkbox"/> - procură <input type="checkbox"/> - procură generală nr./dată..... | |
| III. ADRESA PENTRU CORESPONDENȚĂ (nume, prenume, adresă, telefon și fax cu prefixul zonei) INSTITUȚIA PUBLICĂ INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE A MINISTERULUI EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII, mun. Chișinău, sec. Centru, str. Academiei, 1 | |
| IV. SOLICIT(ĂM) în baza Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor (Lege) eliberarea unui brevet de invenție de scurtă durată pentru invenția cu (54) TITLUL: Supliment alimentar biologic activ cu acțiune stimulatorie a microbiotei intestinale, de minimalizare a riscurilor metabolice, imunostimulator în perioada post – COVID 19. | |

Anexa 10. Rețete pentru produsele P-1, P-2, P-3 și P-4

Stampila de antet a institutiei (întreprinderii) sanitare

Medicul _____
Tel. _____

REȚETĂ

Data prescrierii rețetei
« _____ » 20 _____

(numele și prenumele bolnavului)
Vârsta _____ ani

Preț _____

Rp.: Rădăcină de Cicoare (Cichorium intybus) 7,5 gr.
Parte aeriană de Crușătea (Barbarea vulgaris) 6 gr.
Muguri de mesteacăn (Betula pendula) 7,5 gr.
Frunze de Coacăz negru (Ribes nigrum) 8,5 gr.
Frunze de Lobodă de grădină (Atriplex patula) 7,0 gr.
Frunze de Urzică înțepătoare (Urtica dioica) 9,0 gr.
Frunze de Păpădie (Taraxacum officinale) 8,0 gr.
Rădăcină de Brusture (Arctium lappa) 8,0 gr.
Fructe de Păducel (Crataegus laevigata) 8,0 gr.
Parte aeriană de Coadă calului (Equisetum arvense) 8,0 gr.
Flori de Soc (Sambucus nigra) 7,0 gr.
Mătase de Porumb (Zea mays) 7,0 gr.
M. F. Decoctum ad. 500 ml. Antihypertensive effectus.
D.S. Intern. A câte 1 lingură de masă de trei ori pe zi înainte de mâncare, timp de 21 zile.

L.P.

Semnătura și parafa medicului _____

Rețeta e valabilă 10 zile, 30 zile, 2 luni (specificare)

Fig. 9.1. Rețeta pentru preparatul P-1

Stampila de antet a institutiei (întreprinderii) sanitare

Medicul _____
Tel. _____

REȚETĂ

Data prescrierii rețetei
« _____ » 20 _____

(numele și prenumele bolnavului)
Vârsta _____ ani

Preț _____

Specie cu efect de reducere a lipoproteinelor cu densitate joasă.
Rp.: Extract uscat de Laminarie (Laminaria hiperborea) 9,0 gr.
Fructe de lenușar (Juniperus communis) 11,0 gr.
Rădăcină de Păpădie (Taraxacum officinalis) 11,0 gr.
Rădăcină de Osul iepurelui (Ononidis radix) 9,0 gr.
Scoață de Crușin (Rhamnus frangula) 12,0 gr.
Flori de Tei (Tilia platyphyllos) 11,0 gr.
Frunze de Pelin (Artemisia absinthium) 11,0 gr.
Frunze de Vetrice (Tanacetum vulgare) 10 gr.
M. F. Decoctum ad. 500 ml. Densitas inferioris speciei lipoprotein-reducendi.
D.S. Intern. A câte 1 lingură de masă de trei ori pe zi înainte de mâncare, timp de 21 zile.

L.P.

Semnătura și parafa medicului _____

Rețeta e valabilă 10 zile, 30 zile, 2 luni (specificare)

Fig. 9.2. Rețeta pentru preparatul P-2

Stampila de antet a institutiei (întreprinderii) sanitare

Medicul _____
Tel. _____

REȚETĂ

Data prescrierii rețetei
« _____ » 20 _____

(numele și prenumele bolnavului)
Vârsta _____ ani

Preț _____

Rp.: Rădăcină de Cicoare (Cichorium intybus) 7,5 gr.
Rădăcină de Brusture (Arctium lappa) 9,0 gr.
Rădăcină de Teliță (Apium graveolens) 7,0 gr.
Frunze de Aloe (Aloe vera) 9,0 gr.
Parte aeriană de Crețșoară (Alchemilla vulgaris) 8,0 gr.
Parte aeriană de Turiță mare (Agrimonia eupatoria) 8,0 gr.
Parte aeriană de Obligeană (Acorus calamus) 8,0 gr.
Parte aeriană de Coadă șoricelului (Achillea millefolium) 7,0 gr.
Frunze de pelin (Artemisia absinthium) 10,0 gr.
Seminte de Chimen negru (Nigella sativa) 7,0 gr.
Extract uscat de Astaxantină 1:10 9,0 gr.
Fructe de Guava (Psidium guajava) 9,0 gr.
M. F. Decoctum ad. 500 ml. Corpus pondus effectus reductionem.
D.S. Intern. A câte 1 lingură de masă de trei ori pe zi înainte de mâncare, timp de 21 zile.

L.P.

Semnătura și parafa medicului _____

Rețeta e valabilă 10 zile, 30 zile, 2 luni (specificare)

Fig. 9.3. Rețeta pentru preparatul P-3

Stampila de antet a institutiei (întreprinderii) sanitare

Medicul _____
Tel. _____

REȚETĂ

Data prescrierii rețetei
« _____ » 20 _____

(numele și prenumele bolnavului)
Vârsta _____ ani

Preț _____

Rp.: Extract uscat din semințe de Amarant 1:10 (Amaranthus) 17 mg.
Extract uscat din rădăcini de Păpădie 1:10 (Taraxacum officinalis) 12 mg.
Extract uscat din partea aeriană de Ciulin de lapte 1:10 (Silybum marianum) 10mg.
Extract uscat din Usturoi 1:10 (Allium sativum) 13 mg.
Extract uscat din rădăcină de Cicoare 1:10 (Cichorium intybus) 11 mg.
Extract uscat din muguri de Anghinare 1:10 (Cynara cardunculus) 15 mg.
Extract uscat din partea aeriană Sparanghel 1:10 (Asparagus officinalis) 12 mg.
Extract uscat care conține tulpini liofilizate de bacterii lactice
Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus în cantitate de 11×10^9 fiecare 10 mg.
M. F. Pulvis.
D. I. D. aeq. – în plic N 20.
D.S. Intern. Se dizolvă un plic în 200 ml de apă și se bea cald după dimineața pe nemâncate și altul după amiază timp de 10 zile.

L.P.

Semnătura și parafa medicului _____

Rețeta e valabilă 10 zile, 30 zile, 2 luni (specificare)

Fig. 9.4. Rețeta pentru preparatul P-4

INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE

**PENTRU UN STIL SĂNĂTOS BIOTIPIZAT
ȘI PERSONALIZAT DE VIAȚĂ ȘI EDUCAȚIE
PENTRU SĂNĂTATE**

Scurt breviar de sănătate
*Proiect aprobat de Agenția Națională pentru
Cercetare și Dezvoltare,
cifrul 20.00208.1908.01 din 03.01.2020*

Riscuri metabolice crescute



Hipertensiunea arterială (TAS (mmHg) – 140 sau mai mare; TAD (mmHg) – 90 sau mai mare)



Obezitatea (circumferința abdominală de 88 la femei și 102 la bărbați; IMC începând cu 30 kg/m²)



Diabetul zaharat de tip II (6,5-7,2 mmol/l (90-130 mg/dL) înainte de mese și mai puțin de 10 mmol/L (180 mg/dL) după mese)

Chișinău - 2021

Anexa 12. Certificate de inovator


Republica Moldova

 Academia de Științe Medicale
din Republica Moldova
MJ nr. 1088 din 20.06.17

 Centrul de Inovare
și Transfer Tehnologic
"TOPMEDTEHNOLOGY"

**CERTIFICAT
DE INOVATOR**

Pentru inovația cu titlul
**Concepția componentelor unui mod sănătos de viață a
populației cu sindromul metabolic**
Inovația a fost înregistrată la data de 22.01.2020
în Academia de Științe Medicale

Se recunoaște calitatea de autori

Fedaș Vasile
Președinte al AȘMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Gheorghe ȚIBÎRNĂ

Directorul Centrului AȘMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Ion MEREUȚĂ




Nr. 18




Data eliberării
22.01.2020



MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA



Academia de Studii Economice a Moldovei

Academia de Studii Economice
din Moldova



Centrul de Inovare
și Transfer Tehnologic



CERTIFICAT de INOVATOR

Pentru inovația cu titlul

**Estimarea economico-financiară a mecanismelor de
fortificare a sănătății populației cu riscuri metabolice
crescute**

20.01.2020

Inovația a fost înregistrată la data de _____
la Academia de Studii Economice din Moldova

Se recunoaște calitatea de autor(i)

FEDAS Vasile

Rector ASEM
Dr. hab., prof. univ., academician
Grigore BELOSTECINIC

Directorul Centrului
Dr. conf. univ.
Lilia SARGU



Data eliberării:
22.01.2020



**Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova**

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 1

Pentru inovația cu titlul

**Fortificarea sănătății populației
cu riscuri metabolice crescute**

**Inovația a fost înregistrată la data de 19.05.20
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

FEDAȘ VASILE

**Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuța**



**Data eliberării:
20 mai 2020**





**Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova**

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 5

Pentru inovația cu titlul

**Concepția Programului Național de combatere a
sindromului metabolic în Republica Moldova**

**Inovația a fost înregistrată la data de 03.06.20
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

FEDAȘ VASILE

**Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Măruță**

L.S.



**Data eliberării:
05 iunie 2020**



Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 19

Pentru inovația cu titlul

Metoda biotipizată și individualizată de readaptare și
reabilitare postoperatorie a subiecților cu cancer
tiroidian

Inovația a fost înregistrată la data de 07.12.20
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Țîbîrnă Andrei, Fedaș Vasile, Cebotari
Anghela**

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuța



Data eliberării:
08 decembrie 2020



**Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova**

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 4

Pentru inovația cu titlul

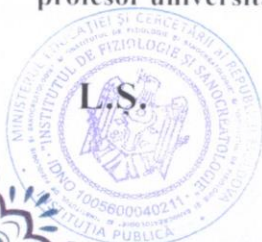
**Metodologie de monitoring a hiperglicemiei, de
readaptare metabolică și reabilitare în diabet de tip I
la adulți și copii**

**Inovația a fost înregistrată la data de 02.08.2021
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Mereuță Ion, Ojovan Vitalina, Strutinschi Tudor,
Poleacova Lilia, Fedaș Vasile**

**Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuță**



**Data eliberării:
03 august 2021**





Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 5

Pentru inovația cu titlul

**Metodologia Școlii medicale familiare „Diabetul și
modul de viață pentru copiii cu diabet zaharat tip I”**

**Inovația a fost înregistrată la data de 02.08.2021
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Ojovan Vitalina, Fedăș Vasile,
Mereuță Ion, Strutinschi Tudor, Poleacova Lilia,
Carauș Vladimir**

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuță



**Data eliberării:
03 august 2021**





Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 6

Pentru inovația cu titlul

**Metodă de studiu al adaptabilității psiho-socio-
medicale a copiilor cu diabet zaharat tip I în perioada
12-18 ani**

**Inovația a fost înregistrată la data de 12.08.2021
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Ojovan Vitalina, Mereuță Ion, Fedăș Vasile,
Poleacova Lilia**

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuță



**Data eliberării:
13 august 2021**



Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 7

Pentru inovația cu titlul

**Metodologie și Chestionar de studiu al calității vieții
și modului de viață a copilului cu diabet zaharat tip I**

**Inovația a fost înregistrată la data de 13.08.2021
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Ojovan Vitalina, Mereuță Ion, Fedăș Vasile,
Poleacova Lilia**

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuță



**Data eliberării:
16 august 2021**



Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 8

Pentru inovația cu titlul

Program personificat al modului de viață pentru
copilul cu diabet zaharat tip I (12-18 ani).

Inovația a fost înregistrată la data de 23.08.2021
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

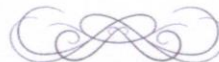
Se recunoaște calitatea de autor(i)

Ojovan Vitalina, Fedaș Vasile,
Mereuță Ion, Poleacova Lilia, Carauș Vladimir

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuță



Data eliberării:
24 august 2021





Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologie

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 9

Pentru inovația cu titlul

**Metodologie și chestionar de studiu al modului de
viață la copiii cu diabet zaharat tip I cu vârsta de 12-
18 ani.**

**Inovația a fost înregistrată la data de 01.09.2021
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Ojovan Vitalina, Fedaș Vasile,
Poleacova Lilia**

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuța



**Data eliberării:
02 septembrie 2021**



Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 10

Pentru inovația cu titlul

**Metodologia identificării tipului metabolismului și
aprecierii individual-tipologice la copiii cu diabet
zaharat tip I (12-18 ani).**

**Inovația a fost înregistrată la data de 10.09.2021
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Ojovan Vitalina, Mereuță Ion, Poleacova Lilia,
Fedaș Vasile**

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuță



**Data eliberării:
13 septembrie 2021**



Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 1

Pentru inovația cu titlul

**Metode preclinice de diagnostic al sindromului
metabolic și componentele lui în baza
microbiotei intestinale**

**Inovația a fost înregistrată la data de 06.05.22
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

Fedaș Vasile, Mereuță Ion, Leorda Ana, Poleacova Lilia

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuță



Ion Mereuță

Data eliberării:
10 mai 2022





Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 2

Pentru inovația cu titlul

**Metodă de rehabilitare a copiilor cu diabet
zaharat tip 1 cu administrarea simbioticelor
(pre- și probiotice)**

Inovația a fost înregistrată la data de 10.05.22
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

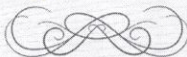
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Ojovan Vitalina, Leorda Ana, Mereuță Ion,
Poleacova Lilia, Fedăș Vasile**

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuță



Data eliberării:
11 mai 2022



Anexa 13. Aprecierea academicianului Constantin Ionescu-Târgoviște



ASOCIAȚIA MEDICALĂ ROMÂNĂ ROMANIAN MEDICAL ASSOCIATION

Str. Ionel Perlea nr.10, sect. 1, București

Tel. 021.314.10.62 Fax 021.312.13.57 E-mail asmedro@yahoo.com

**Apreciere teoretico-practică
a manuscrisului Disertației doctorului Vasile Fedaș
„Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute”,
postdoctorand la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie din Republica Moldova
pentru conferirea titlului de doctor habilitat în medicină**

Am luat cunoștință cu manuscrisul lucrării științifice. Am fost impresionat și interesat din prima de denumirea lucrării, ce poartă cea mai mare problemă a sănătății și de fortificare a ei prin diminuarea riscurilor metabolice. Volumul și cercetările sunt impunătoare, scopul și obiectivele sunt formulate corect, dar cel mai concludent sunt rezultatele prezentate și anume – Fortificarea sănătății prin diminuarea riscurilor – hipertensiune arterială, diabet zaharat tip II, obezitate, inflamație cronică sistemică, stres oxidativ. Autorul a elaborat 4 brevete de invenție, zeci de inovații și le-a aplicat în practică. Semnificativ e și faptul, că autorul argumentează concepția Stilului de viață biotipizat și personalizat pentru suferinții cu riscuri metabolice. Un rezultat este și numeroasele publicații – articole cu impact, monografii, acte de implementare la diferite verigi organizatorice din sistemul sănătății Republicii Moldova și peste hotare.

Consider că lucrarea deschide și noi direcții de cercetare mai ales în domeniul metabolomicii, a biotehnologiilor, a biotei intestinale și a pre- și probioticelor, și corecția metabolismului.

Consider, că lucrarea merită apreciată cu un nivel înalt în cercetare, iar doctorul în științe medicale Vasile Fedaș, conferirea titlului de doctor habilitat în medicină.

Rezultatele tezei sunt implementate în activitatea Institutului Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „N.C. Paulescu” și a Asociației Medicale Române.

Dr., prof.univ.,
Academiician, președinte al
Asociației Medicale Române

Constantin Ionescu-Târgoviște



Anexa 14. Acte de implementare a rezultatelor științifice



PROSANFAM

str. Scris. Latin, 8B, or. Orhei

+373(235)31113

prosanfam@gmail.com

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezentul act CM Prosanfam confirmă implementarea rezultatelor investigațiilor științifice și a recomandărilor practice la tema **„Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute”** realizată de doctorul în științe medicale, postdoctorand al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, **Vasile Fedăș**. Rezultatele studiului efectuat, postulatele teoretice, elaborările inovatoare și recomandările sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialiști.

Director CM Prosanfam

Dr.șt.med.



Rotaru Ghenadie



ACADEMIA DE ȘTIINȚE MEDICALE A REPUBLICII MOLDOVA

ACT

de implementare a rezultatelor științifice

Prin prezenta, se confirmă implementarea rezultatelor investigațiilor științifice și a recomandărilor practice la tema „**Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute**” realizată de doctorul în științe medicale, postdoctorand al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, **Vasile Fedăș**. Rezultatele studiului efectuat, postulatele teoretice, elaborările inovatoare și recomandările sunt utilizate în activitatea Academiei de Științe Medicale din Republica Moldova.

Președintele AȘ Medicale din RM,
academician



Gheorghe ȚÎBÎRNĂ

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezentul act Clinica Medicală „Petrumed” confirmă implementarea rezultatelor investigațiilor științifice și a recomandărilor practice la tema **„Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute”** realizată de doctorul în științe medicale, postdoctorand al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, **Vasile Fedăș**. Rezultatele studiului efectuat, postulatele teoretice, elaborările inovaționale și recomandările sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialiști.

Director CM „Petrumed”
Dr.șt.med.



UNTU Boris

ИНСТИТУЦИЯ ДЕ
ЫНВЭЦЭМЫНТ ДЕ СТАТ
«УНИВЕРСИТАТЯ ДЕ СТАТ
НИСТРЯНЭ Т.Г.ШЕВЧЕНКО»



ДЕРЖАВНИЙ
ОСВІТНІЙ ЗАКЛАД
«ПРИДНІСТРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. Т.Г.ШЕВЧЕНКА»

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ПРИДНЕСТРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Т.Г.ШЕВЧЕНКО»

АКТ

от 4.04.2022 № 3

о внедрении результатов исследований Василия Федаша, включенных в материалы диссертации на соискание ученой степени доктора хабилитат биологических наук на тему: **“Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute”**.

Настоящим подтверждается, что результаты исследований Василия Федаша внедрены в курсы лекций дисциплин «Основы медицинских знаний», «Основы медицинских знаний и здорового образа жизни», «Нутрициология» и «Актуальные проблемы физиологии», которые читаются на кафедре физиологии и санокреатологии естественно-географического факультета Приднестровского государственного университета им. Т.Г. Шевченко.

Декан естественно-географического
факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко,
к.б.н., доцент



С.И. Филипенко



Instituția Publică Compania "Teleradio – Moldova"

str. Miorița, 1, MD-2028, Chișinău, Republica Moldova;

www.trm.md; trm@trm.md

tel: +373 22 72-10-47, +373 22 22-82-84; fax: +373 22 72-33-52

Data 04.04.2022

nr. 2

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezentul act Redacția și prezentatoarea Emisiunii „Sănătate pentru toți” confirmă implementarea rezultatelor investigațiilor științifice și a recomandărilor practice la tema „Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute” realizată de doctorul în științe medicale, postdoctorand al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, **Vasile Fedas** prin emisiunile radio difuzate.

Redacția Cultură
jurnalista

Galina ALCAZ

S.C. „RADIO-RBS” S.R.L.




№ 05/22
Din "04" aprilie 2022

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezentul act Radio Vocea Speranței din Republica Moldova confirmă implementarea rezultatelor investigațiilor științifice și recomandărilor practice la tema "Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute" realizată de doctorul în științe medicale, postdoctorand al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, Vasile Fedaș. Rezultatele studiului efectuat au fost prezentate și promovate în cadrul emisiunii Pro-Sănătate de la postul de radio Vocea Speranței din Republica Moldova.

Cu respect,


Sergiu Miron
Director, S.C. "RADIO-RBS" S.R.L.



S.C. „RADIO-RBS” S.R.L.
MD-2038, mun. Chișinău, Bd. Decebal, nr. 76, of. 306
Tel. 022 998866, mob. 067125802; E-mail: contact@rvs.md; mironsergiu@mail.ru
IDNO: 1007600013855
Cod IBAN: MD09V1022240800000207MDL
la BC „Victoriabank” SA, fil. Nr. 8 Chișinău



SOCIETATEA CU RĂSPUNDERE
LIMITATĂ
"MAGNAMED"

MD-2025, STR. TESTEMIȚANU N. 13, AP. 18,
MUN. CHIȘINĂU, REPUBLICA MOLDOVA,
c/1 1009600027076
TEL.: 022791389, FAX: 022791369
e-mail: office@magnamed.md

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"MAGNAMED"

РЕСПУБЛИКА МОЛДОВА, МУН. КИШИНЬУ,
УЛ. Н. ТЕСТЕМИЦАНУ, 13, КВ. 18, MD-2025,
Ф/К 1009600027076
ТЕЛ.: 022791389, ФАКС: 022791369
e-mail: office@magnamed.md

SOCIETY LIMITED
LIABILITY
"MAGNAMED"

AP. 18, 13, TESTEMIȚANU N. STR., KISHINEV
MD-2025 REPUBLIC OF MOLDOVA
c/1 1009600027076
TEL.: 022791389, FAX: 022791369
e-mail: office@magnamed.md

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezentul act se confirmă implementarea rezultatelor investigațiilor științifice și a recomandărilor practice la tema „**Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute**” realizată de doctorul în științe medicale, postdoctorand al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, **Vasile Fedăș**. Rezultatele studiului efectuat, postulatele teoretice, elaborările inovaționale și recomandările sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialiști.

Cu respect



Medic șef SRL "Magnamed"
Doctor în științe medicale,
Conferențiar Universitar
Simion Marga

08.04.2022

| | |
|---|------------|
| INSTITUTIA MEDICO-SANITARA PUBLICA "SPITALUL RAIONAL ANENII NOI" | |
| Intrare Nr. | 20 |
| La Nr. | 20 |
| Intrare Nr. | 202 |
| La Nr. | 11.04 2022 |

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR STIINTIFICE

Prin prezentul act SR Anenii Noi confirma implementarea rezultatelor investigatiilor stiintifice si a recomandarilor practice la tema "**Fortificarea sanatatii populatiei cu riscuri metabolice crescute**" realizata de doctorul in stiinte medicale , postdoctorand al Institutului de Fiziologie si Sanocreatologie , **Vasile Fedas**. Rezultatele studiului efectuat, postulatele teoretice, elaborarile inovationale si recomandarile sunt utilizate in activitatea practica a medicilor specialisti.

Cu respect,
Nastas Alexandru
Director SR Anenii Noi.



UNIVERSITATEA DE STUDII POLITICE
ȘI ECONOMICE EUROPENE
„CONSTANTIN STERE”



UNIVERSITY OF EUROPEAN POLITICAL
AND ECONOMIC STUDIES
„CONSTANTIN STERE”

Republica Moldova
or. Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 200, MD-2004
tel: 022 74 94 86, 022 75 64 27; fax (37322) 74 94 86
E-mail: uspeeconstantinstere@yahoo.com
www.uspee.md

Republic of Moldova
or. Chisinau, bd. Ștefan cel Mare, 200, MD-2004
tel: 022 74 94 86 ; 022 75 64 27; fax (37322) 74 94 86
E-mail: uspeeconstantinstere@yahoo.com
www.uspee.md

No VE-089

din 12.04. 2022

ACT

de implementare a rezultatelor științifice

Prin prezenta, se confirmă implementarea rezultatelor investigațiilor științifice și a recomandărilor practice la tema „Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute” realizată de doctorul în științe medicale, postdoctorand al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, **Vasile Fedăș**. Rezultatele studiului efectuat, postulatele teoretice, elaborările inovaționale și recomandările sunt utilizate în activitatea Universitatea de Studii Politice și Economice Europene „Constantin Stere”.

Rector,
dr.hab.șt.med.,prof.unv.




Gheorghe AVORNIC

REPUBLICA MOLDOVA

SC"Viomed-Cord"SRL
c/f 1005607002380, or. Florești
Str. Ștefan cel Mare nr.13
e-mail: viomedcord@gmail.com
Tel. 0250-24873



REPUBLIC OF MOLDOVA

JSC"Viomed-Cord"LLC
Florești city, 1005607002380
Ștefan cel Mare Street, nr.13
e-mail: viomedcord@gmail.com
Tel. 0250-24873

Nr. ieșire 112-22 din 14.04.2022

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezentul act Centrul Medical SC „Viomed-Cord” SRL confirmă implementarea rezultatelor investigațiilor științifice și a recomandărilor practice la tema „**Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute**” realizată de doctorul în științe medicale, postdoctorand al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, **Vasile Fedeaș**. Rezultatele studiului efectuat, postulatele teoretice, elaborările inovatoare și recomandările sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialiști.

Director al Centrului Medical
SC „Viomed-Cord ” SRL

Clima Serafima 



Studioul TVR Chișinău

Filiala Societății Române de Televiziune SRL
MD-2001, Str. Alexei Șciusev nr. 31, Chișinău
c.f. 1014600037110
CUIIO 41014876, CAEM 92200
c.d. 22242011351
BC Banca Comercială Română Chișinău SA
Filiala nr. 2 Pușkin, RNCBMD2X504
e-mail: studioultvrchisinau@tvr.ro



Televiziunea Română
Calea Dorobanților 191
București, 010565, România

Telefon: +40 (21) 319 91 12
Telefon: +40 (21) 319 91 54
www.tvr.ro

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezentul act se confirmă implementarea rezultatelor științifice și a recomandărilor practice la tema „Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute” realizată de doctorul în științe medicale, postdoctorand al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, Vasile Fedăș. Rezultatele studiului efectuat, postulatele teoretice, elaborările inovaționale și recomandările au fost utilizate în programele TV cu tema „Educația pentru sănătate”.

Zina Cerchez Signeanu,
Producător TVR Moldova.

Anexa 15. Avizul Comisiei de Etică a Cercetării științifice a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie

Proces verbal nr. 14 din 22.02.2021
 Versiunea inițială a proiectului (bifați)...
 Modificări la versiunea inițială (bifați).....

**AVIZUL COMISIEI DE ETICĂ A CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE
 A INSTITUTULUI DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE**

| | |
|---|--|
| DATE DE IDENTIFICARE ALE PROIECTULUI | |
| Titlul proiectului: „Studierea influenței diferitor suplimente biologice active asupra nivelului glucozei și glutatationului oxidat în sânge” în cadrul Proiectului „Produse inovative pentru combaterea și atenuarea impactului pandemiei cu virusul SARS-CoV-2” și „Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute”. Conducator: Mereuță Ion, dr. hab. șt. med., prof. universitar | |
| Numele responsabililor principali de proiect: Strutinschi Tudor dr. hab. șt. biol., conf., Fedaș Vasile, dr. șt. med., conf. | |
| Facultatea/Departamentul/Centrul de Cercetare: Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie | |
| Data începerii proiectului 22.02.2021 | Data finalizării proiectului 22.04.2021 |
| Cerere de avizare Nr...12...../...19.02.2021..... | |
| DOCUMENTE EVALUATE | |
| Solicitarea avizării cercetării | + |
| Formularul de informare al participanților ce urmează a fi incluse în studiu | + |
| Formularul de acceptare (acordul informat) al participanților ce urmează a fi incluse în studiu. | + |
| Protocolul de utilizare a animalelor de laborator ce urmează a fi incluse în studiu | + |
| Alte documente (în caz de necesitate). | - |
| STUDIUL A FOST APROBAT | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Nu |
| <input type="checkbox"/> Se aprobă, cu condiția asumării modificărilor solicitate de Comisia de Etică a cercetării IFS | |

Președinte al Comisiei
 dr.șt.biol., conf.

Leorda Ana

Secretar

Ciochină Mariana

Prezentul document a fost întocmit în două exemplare, din care unul se păstrează la Secretariatul comisiei, iar cel de-al doilea se înmânează responsabilului principal de proiect
 Semnătura responsabilului principal T. Strutinschi Data 22.02.2021

Semnătura Dnei dr., conf. Leorda Ana o certific
 Secretar științific interimar
 al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie



dr. Poșeacova Lilia

 SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE, INOVĂRII ȘI INVENTICII 

PRO INVENT
EDIȚIA XIX, 20-22 OCTOMBRIE 2021
CLUJ-NAPOCA

DIPLOMA
DE EXCELENȚĂ
ȘI MEDALIA DE AUR

Se acordă **Fedaș Vasile, Mereuță Ion, Carauș Vladimir, Baci Anatol**

De la **Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova**

Pentru **COMPOZIȚIE FITOTERAPEUTICĂ PENTRU OBTINEREA INFUZIEI APOASE CU EFECT ANTIHIPERTENSIV**

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE TOPA
Rector al Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU





SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE, INOVĂRII ȘI INVENTICII



PRO INVENT

EDIȚIA XIX, 20-22 OCTOMBRIE 2021
CLUJ-NAPOCA

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ
ȘI MEDALIA DE AUR

Se acordă **Carauș Vladimir, Mereuță Ion, Fedaș Vasile, Baciu Anatol**

De la **Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova**

Pentru **COMPOZIȚIE FITOTERAPEUTICĂ PENTRU OBTINEREA INFUZIEI APOASE CU EFECT DE REDUCERE A LIPOPROTEINELOR CU DENSITATE JOASĂ**

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE TOPA
Rector al Universității Tehnice din Cluj-Napoca



PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu



SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE, INOVĂRII ȘI INVENTICII

PRO INVENT

EDIȚIA XIX, 20-22 OCTOMBRIE 2021
CLUJ-NAPOCA



DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ
ȘI MEDALIA DE AUR

Se acordă **Mereuță Ion, Fedeaș Vasile, Carauș Vladimir, Baciuc Anatol**

De la **Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova**

Pentru **COMPOZIȚIE FITOTERAPEUTICĂ PENTRU OBTINEREA INFUZIEI APOASE CU EFECT DE REDUCERE A MASEI CORPORALE**

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE TOPA
Rector al Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU





HR EXCELLENCE IN RESEARCH

CERTIFICAT

se acordă dlui Vasile FEDAȘ,
pentru participarea în cadrul Conferinței științifice naționale
cu participare internațională

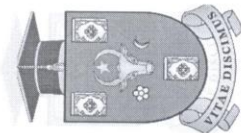
„INTEGRARE PRIN CERCETARE ȘI INOVARE”
dedicată aniversării a 75-a USM

Rector
Igor ȘAROV, dr., conf.univ.



UNIVERSITATEA DE STAT
DIN MOLDOVA

Chișinău, 10-11 noiembrie 2021



hr

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
INSTITUTUL DE CERCETARE ȘI INOVARE

CERTIFICAT

Se acordă D-lui Vasile FEDAȘ
pentru participarea în cadrul Conferinței științifice naționale
cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și Inovare”
din 10-11 noiembrie 2020,
organizată cu prilejul Zilei Internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare

Comitetul de organizare al Conferinței

Proector pentru activitatea științifică
Florentin PALADI, dr.hab., prof.univ.



Digitally signed by Palad, Florentin
Date: 2020.10.28 07:41:04 EET
Reason: MoldSign Signature
Location: Moldova

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, Fedăș Vasile declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor habilitat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Fedăș Vasile

Semnătura

Data _____

CV-UL CANDIDATULUI

Nume, prenume: FEDAȘ Vasile

Data, locul nașterii: 04.04.1958, r. Ocnița, s. Cepeleuți.

Cetățenia: Republica Moldova.



Studii:

2020-2021 – Studii prin postdoctorat. Tema: „Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice crescute”, specialitatea Modul sănătos de viață și educație pentru sănătate. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Ministerului Educației și Cercetării.

1983-1986 – Studii prin doctorat, Tema: „Interrelațiile diabetului zaharat și a hipertensiunii arteriale”, specialitatea Endocrinologie. Catedra de Endocrinologie a Institutului de Stat de Medicină.

1981-1983 – Ordinatura clinică, Catedra de Cardiologie de Stat de Medicină.

1975-1981 – Studii superioare, Institutul de Stat de Medicină, facultatea curativă.

Stagii de perfecționare:

1997 – Specializare, facultatea de perfecționare a Universității de Stat de Medicină și Farmacie.

2001 – Specializare, facultatea de perfecționare a Universității de Stat de Medicină și Farmacie.

2012 – Specializare, Academia de Studii Postuniversitare Kiev, Ucraina, specialitatea Endocrinologie

Domeniile de interes științific: medicină, endocrinologie, sanocreatologie, fiziologie umană.

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

2020-2023 – Metode și procedee de menținere și conservare a biodiversității în funcție de integrarea gametogenezei și variabilitatea alimentară.

2020-2021 – Fortificarea sănătății populației cu riscuri metabolice.

2015-2019 – Alimentația în raport cu tipurile constituției. Impactul alimentației asupra sanogenității gameților masculini.

2011-2014 – Elaborarea bazei științifice a sănătății psihice și identificarea nivelelor de expresie a ei.

Participări la manifestări științifice (naționale și internaționale):

2022 – Conferința științifică națională cu participare internațională „Chirurgia personalizată la adulți și copii. Chirurgia viitorului”, Chișinău.

2021 – Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”, Chișinău.

2021 – Conferința Națională Științifico-Practică cu participare internațională „Medicina personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”, Chișinău.

2021 – Simpozionul științific național cu participare internațională „Biotehnologii moderne – soluții pentru provocările lumii contemporane”, Chișinău.

2021 – The 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering.

2021 – Conferința Științifică Internațională „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare.

2021 – I-ul Congres Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova, cu participare internațională

2020 – Conferința Științifică Internațională „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare.

2020 – Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”, Chișinău.

2020 – 10 научно-практическая конференция с международным участием „Склифосовские чтения: Актуальные вопросы хирургии”.

Lucrări științifice publicate: 34, dintre care:

6 cărți de specialitate colective, 2 articole în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS, 1 articol din alte baze de date acceptate de ANACEC, 5 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B; 15 articole în lucrările manifestărilor științifice incluse în Registrul materialelor publicate în baza manifestărilor științifice organizate din Republica Moldova; 2 teze în lucrările manifestărilor științifice incluse în Registrul materialelor publicate în baza manifestărilor științifice organizate din Republica Moldova; au fost elaborate 3 brevete de invenție și depusă o cerere de brevet la AGEPI și 15 inovații.

Mențiuni:

2021 – Medalia Nicolae Paulescu, București;

2021 – Diploma Ministerului Educației, Culturii și Cercetării al Republicii Moldova;

1998 – Diploma de onoare a Academiei de Științe a Moldovei.

Apartenență la societăți/asociații științifice naționale și internaționale:

Membru al Societății Endocrinologilor

Membru al Societății Fiziologilor

Membru al Asociației Medicale Române (AMR)

Președinte al Filialei Academiei Medicale Române din Republica Moldova

Cunoașterea limbilor: limba maternă (româna), franceză, engleză, rusă

Date de contact: Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Republica Moldova, Chișinău, str. Academiei 1, MD 2028, tel.: 067115875, e-mail: vasilefedash@gmail.com