

**ACADEMIA DE ȘTIINȚE MEDICALE
„GHEORGHE ȚÎBÎRNĂ” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

**FILIALA BUCUREȘTI A ACADEMIEI DE ȘTIINȚE
MEDICALE „GHEORGHE ȚÎBÎRNĂ”, ROMÂNIA**

**Ion MEREUȚĂ, Emil SÎRBU, Adrian CONSTANTIN,
Vasile FEDAȘ**

**IMPACTUL EPIGENETIC
ȘI METABOLIC ASUPRA
SĂNĂTĂȚII UMANE**

Chișinău – București, 2024

**În loc de motto:
*Timpul Vieții ni-i scurt
Hai să-l facem curat...*
“Pământul deocamdată”.**
Adrian Păunescu
Membru de Onoare
al Academiei de Științe
din Moldova

***Monografia se dedică dinastiei de medici
Fedăș-Kirsanov, savanților, medicilor și militarilor
care s-au consacrat securității vieții și sănătății umane***

CZU: 575.1:612/614

I-48

DOI: <https://doi.org/10.52692/epimet>

Aprobat de Consiliul științific al Academiei de Științe Medicale „Gheorghe Țibîrnă” din Republica Moldova, Proces verbal nr. 4 din 12.03.2024.

Raport 2 2024 Sistemantiplagiat.ro

Autori:

Ion Mereuță – medic oncolog, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Catedra Oncologie, Șef Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie 2013-2017, USMF „N. Testemițanu”.

Om Emerit al Republicii Moldova, academician al Academiei de Științe Medicale din Republica Moldova și România, Președinte al Academiei de Științe Medicale „Gheorghe Țibîrnă” din Republica Moldova

Laureat al Premiului Național în domeniul Sănătății și Medicinii, 2020

Redactor Șef al Revistei Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale

Director al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al Universității de Stat din Moldova.

Emil Sîrbu – doctor în biologie, Președinte al Filialei București al Academiei de Științe Medicale „Gheorghe Țibîrnă” din Republica Moldova.

Adrian Constantin – doctor inginer, colonel, președintele Ordinului Militar de România.

Vasile Fedăș – doctor habilitat în științe medicale, cercetător științific principal, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Universității de Stat din Moldova.

Recenzenți:

Constantin Ionescu Târgoviște, doctor în științe medicale, profesor universitar, acad. al Academiei Române.

Gheorghe Duca, profesor universitar, academician al Academiei de Științe din Moldova.

Frățilă Ovidiu-Cristian, doctor în științe medicale, profesor universitar, academician al Academiei de Științe Medicale „Gheorghe Țibîrnă” din Republica Moldova.

Mihai Magdei, doctor habilitat în științe medicale, academician al Academiei de Științe Medicale „Gheorghe Țibîrnă” din Republica Moldova.

Ion Băhnărel, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al Academiei de Științe Medicale „Gheorghe Țibîrnă” din Republica Moldova.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Impactul epigenetic și metabolic asupra sănătății umane / Ion Mereuță, Emil Sîrbu, Adrian Constantin, Vasile Fedăș ; Academia de Științe Medicale «Gheorghe Țibîrnă» din Republica Moldova, Filiala București a Academiei de Științe Medicale «Gheorghe Țibîrnă», România. – Chișinău : [S. n.], 2024 (Căpățînă-Print). – 300 p. : fig. color, tab.

Prof. paral.: lb. rom., engl., rusă. – Bibliogr.: p. 262-300 (473 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-3658-9-5.

575.1:612/614

I-48

ISBN 978-9975-3658-9-5.

© Ion Mereuță, Emil Sîrbu,
Adrian Constantin, Vasile Fedăș

CUPRINS

PREFAȚĂ	7
PREFACE	21
ПРЕДИСЛОВИЕ	34
CAPITOLUL 1. EPIGENETICA ȘI IMPORTANȚA EI PENTRU SĂNĂTATEA UMANĂ	50
CAPITOLUL 2. RISCURILE METABOLICE CRESCUTE ȘI SĂNĂTATEA POPULAȚIEI	76
2.1. Hipertensiunea arterială ca factor cardiometabolic cu risc crescut asupra sănătății	76
2.2. Diabetul zaharat tip 2 – factor cu risc metabolic crescut pentru sănătate	80
2.3. Dislipidemiile ca componentă obligatorie a riscului metabolic	83
2.4. Obezitatea ca factor de risc metabolic și impactul ei asupra sănătății	98
2.5. Inflamația sistemică cronică ca factor cheie în declanșarea proceselor patometabolice	117
2.6. Stresul oxidativ – factor de risc cardio-cerebrovascular și metabolic pentru sănătate	120
2.7. Tulburările metabolice sinergice – risc cumulativ major pentru sănătatea populației	127
2.8. Metabolismul proteic	130
CAPITOLUL 3. IMPACTUL FACTORILOR DE RISC METABOLIC MAJOR ASUPRA SĂNĂȚĂȚII POPULAȚIEI	135
3.1. Prevalența hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, dislipidemiei și obezității în populația Republicii Moldova	135
3.1.1. Prevalența prin bolile aparatului circulator la 10 mii populație în perioada 2015-2020	135
3.1.2. Prevalența prin bolile endocrine și obezitate în Republica Moldova la 10 mii populație în anii 2015-2020	138
3.2. Incidența prin hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemii și obezitate ca factori de risc major pentru sănătatea populației	141
3.2.1. Incidența prin bolile aparatului circulator în populația Republicii Moldova la 10 mii locuitori pentru 2015-2020	141
3.2.2. Incidența prin boli endocrino-metabolice ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020	145
3.2.3. Incidența prin obezitate ca factor de risc major pentru sănătate în perioada 2015-2020	146
3.3. Mortalitatea generală și prin riscuri metabolice crescute a populației Republicii Moldova pentru 2015-2020	146

3.3.1. Mortalitatea generală a populației Republicii Moldova la 100 mii locuitori în perioada 2015-2020	146
3.3.2. Mortalitatea populației prin maladiile aparatului circulator	147
3.3.3. Mortalitatea prin bolile endocrine și diabet zaharat	151
CAPITOLUL 4. STILUL DE VIAȚĂ BIOTIPIZAT ȘI PERSONALIZAT PENTRU SUBIECȚII CU RISCURI METABOLICE CRESCUTE	158
4.1. Argumentarea științifică a stilului de viață biotipizat și personalizat al subiecților cu riscuri metabolice crescute	158
4.2. Abordarea științifică a controlului modului de viață și celui glicemic la subiecții cu riscuri metabolice crescute	163
4.3. Minimalizarea riscurilor metabolice la subiecții cu tulburări metabolice prin ameliorarea stilului de viață biotipizat și personalizat	181
CAPITOLUL 5. DIMINUAREA RISCURILOR METABOLICE ȘI AMELIORAREA HOMEOSTAZIEI PRIN ADMINISTRAREA REMEDIILOR BIOLOGIC ACTIVE	185
5.1. Elaborarea produselor cu efecte metabolice protectoare	185
5.2. Studiul remediilor elaborate cu efecte biologice active	197
5.2.1. Testarea toxicității produselor biologice active în experiment la șobolani	197
5.3. Studiul clinico-biologic al produselor elaborate la subiecții cu riscuri metabolice crescute	202
5.3.1. Efectele biologice ale produselor P-1, P-2, P-3 asupra metabolismului proteic (aminoacizilor liberi) la subiecții cu ris- curi metabolice crescute	207
5.3.2. Efectele biologice a produselor P-1, P-2, P-3 asupra metabolismului lipidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute	211
5.3.3. Efectele produselor P-1, P-2, P-3 asupra metabolismului glucidic la subiecții cu riscuri metabolice crescute	214
CAPITOLUL 6. BIOTA INTESTINALĂ ȘI INFLUENȚA EI ASUPRA SINDROMULUI METABOLIC LA SUBIECȚII CU RISCURI METABOLICE CRESCUTE	215
6.1. Metode de diagnostic preclinic al dereglărilor metabolice la subiecții cu riscuri metabolice crescute	219
6.2. Elaborarea preparatului P-4 cu acțiune simbiotică, regulatorie, antioxidantă și adaptogenă	223
6.3. Efectul biologic al preparatului P-4 asupra biotei intestinale la subiecții cu riscuri metabolice crescute	228
CAPITOLUL 7. REPERE ȘTIINȚIFICE ALE CONCEPULUI DE SECURITATE UMANĂ	232
CAPITOLUL 8. DOCTRINA SĂNĂTĂȚII ȘI SECURITĂȚII UMANE: FUNDAMENTE ȘI PERSPECTIVE	247
BIBLIOGRAFIE	262

PREFAȚĂ

Epigenetica și metabolismul sunt două domenii distincte ale biologiei care joacă roluri cruciale în reglarea funcționării celulelor, dezvoltarea organismului și răspunsul acestuia la mediu. Iată o definiție succintă pentru fiecare.

Epigenetica este studiul modificărilor în expresia genelor care nu implică modificări în secvența ADN-ului. Aceste modificări pot influența modul în care genele sunt activate sau dezactivate și pot fi transmise de la o generație la alta. Exemple de modificări epigenetice includ metilarea ADN-ului, modificări ale histonelor și interferența ARN-ului. Epigenetica este esențială pentru reglarea proceselor de dezvoltare, diferențiere celulară, adaptare la mediu și poate juca un rol important în patologia umană, inclusiv în dezvoltarea bolilor cronice.

Metabolismul reprezintă totalitatea tuturor proceselor biochimice care au loc într-o celulă sau organism și care sunt responsabile pentru transformarea substanțelor nutritive în energie și molecule necesare pentru creștere, reproducere și funcționare celulară. Acesta include procese precum digestia, absorbția, producerea de energie (prin glicoliză, ciclul Krebs și fosforilarea oxidativă), sinteza de proteine, lipide și acizi nucleici, precum și eliminarea deșeurilor metabolice. Metabolismul este strâns reglat de enzime, hormoni și alte molecule de semnalizare și este influențat de factori precum nutriția, exercițiul fizic și starea de sănătate generală.

Împreună, epigenetica și metabolismul contribuie la funcționarea corectă a celulelor și a organismului în ansamblu, influențând aspecte esențiale ale sănătății umane, precum dezvoltarea, adaptarea la mediu, răspunsul la stres și riscul de a dezvolta boli cronice.

Interacțiunile dintre epigenetică și metabolism sunt extrem de complexe și au un impact semnificativ asupra reglării genelor și funcționării celulelor. Epigenetica se referă la modificările care apar în expresia genelor fără a implica modificări în secvența ADN-ului, cum ar fi metilarea ADN-ului și modificările histonice. Pe de altă parte, metabolismul se referă la procesele chimice care au loc în celule pentru a produce energie și pentru a susține viața.

Distingem câteva interacțiuni principale dintre epigenetică și metabolism:

Metilarea ADN-ului este o modificare epigenetică importantă care poate fi influențată de metabolism. De exemplu, substanțe nutritive precum acidul folic și metionina sunt implicate în ciclul metilării și pot afecta metilarea ADN-ului.

Histone modificări: metabolismul poate influența modificările histonice, care sunt modificări ale proteinelor histonice ce pot afecta accesul la ADN și, astfel, exprimarea genelor. De exemplu, concentrațiile de acetil-CoA, un intermediar metabolic, pot influența activitatea enzimelor histon deacetilaze (HDACs), care reglează acetilarea histonilor.

Reglarea energetică a expresiei genelor: metabolismul celular și nivelurile de energie pot afecta direct activitatea proteinelor implicate în modificările epigenetice. De exemplu, activitatea enzimelor implicată în modificările histonice poate fi reglată de nivelurile de ATP sau NAD⁺.

Nutrienți și cofactori epigenetici: substanțele nutritive și cofactorii implicați în metabolism pot servi ca substraturi pentru enzimele implicate în modificările epigenetice. De exemplu, acelat de acetil-CoA este un cofactor esențial pentru enzimele histon acetiltransferaze (HATs), care adaugă grupuri acetil la histoni.

Reglarea ciclului celular și a diferențierii: epigenetica și metabolismul sunt implicate în reglarea ciclului celular și a diferențierii celulare. Modificările epigenetice reglează expresia genelor implicate în aceste procese, iar metabolismul furnizează energia și materialele necesare pentru sinteza de noi componente celulare și pentru a menține homeostazia energetică.

În general, aceste interacțiuni sunt cruciale pentru reglarea funcției celulare și pot influența dezvoltarea, sănătatea și patologiiile umane.

Genele joacă un rol esențial în controlul epigenetic și metabolic al celulelor. Acestea furnizează instrucțiunile necesare pentru sinteza proteinelor implicate în procesele epigenetice și metabolice, și sunt responsabile pentru reglarea și coordonarea acestor procese. Iată câteva moduri în care genele influențează controlul epigenetic și metabolic. Genele codifică proteine care sunt esențiale pentru modificările epigenetice și metabolice. De exemplu, unele gene codifică enzime implicate în metilarea ADN-ului sau în modificările histonice. Aceste enzime reglează direct modificările epigenetice din celule. Genele controlează ciclul celular și procesele de diferențiere prin intermediul expresiei genelor implicate în aceste procese. De exemplu, genele codifică factori de transcripție care reglează expresia genelor responsabile pentru controlul ciclului celular și diferențierea celulară. Aceste procese sunt strâns legate de modificările epigenetice și metabolice. Acestea codifică proteine implicate în transportul și metabolizarea nutrienților, precum enzimele care descompun carbohidrații, proteinele și lipidele în substraturi metabolice utilizabile. Aceste procese metabolice furnizează substraturi necesare pentru modificările epigenetice și pentru sinteza de noi componente celulare.

Totodata, genele controlează exprimarea proteinelor implicate în semnalizarea celulară și în reglarea homeostaziei metabolice. Aceste procese

influențează modificările epigenetice prin intermediul factorilor de transcripție și a proteinelor care interacționează cu enzimele epigenetice.

Genele permit celulelor să răspundă și să se adapteze la schimbările de mediu prin reglarea expresiei genelor implicate în epigenetică și metabolism. De exemplu, genele pot fi activate sau inhibate în funcție de disponibilitatea nutrienților sau de stresul mediului, ceea ce afectează modificările epigenetice și procesele metabolice.

În concluzie, genele sunt esențiale pentru controlul epigenetic și metabolic al celulelor, influențând expresia genelor implicate în modificările epigenetice și furnizând instrucțiunile necesare pentru sinteza proteinelor implicate în procesele metabolice. Aceste interacțiuni sunt esențiale pentru funcționarea corectă a celulelor și pentru adaptarea la schimbările de mediu și condițiile fiziologice.

Riscurile epigenetice și metabolice sunt asociate cu modificările anormale sau disfuncționale în reglarea epigenetică și metabolică a celulelor, care pot avea consecințe negative asupra sănătății umane. Aceste riscuri pot fi influențate de o varietate de factori, inclusiv mediu, stil de viață, factori genetici și expunerea la substanțe chimice toxice sau la stres.

Boli metabolice: modificările metabolice anormale pot duce la apariția unor afecțiuni precum diabetul zaharat, obezitatea, sindromul metabolic și bolile cardiovasculare. Aceste boli pot fi influențate de factori epigenetici, cum ar fi modificările în metilarea ADN-ului sau în modificările histonice care afectează expresia genelor implicate în reglarea metabolismului glucozei, a lipidelor și a altor substanțe nutritive.

Cancerul: epigenetica și metabolismul joacă un rol important în dezvoltarea cancerului. Modificările epigenetice, cum ar fi hipermetilarea sau hipometilarea ADN-ului și modificările histonice anormale, pot duce la activarea sau inhibarea anormală a genelor implicate în reglarea creșterii și diviziunii celulare. De asemenea, schimbările metabolice pot contribui la proliferarea și supraviețuirea celulelor canceroase.

Boli neurologice: riscurile epigenetice și metabolice pot influența dezvoltarea și progresia bolilor neurologice, cum ar fi boala Alzheimer, boala Parkinson și tulburările psihice. Modificările epigenetice în creier pot afecta expresia genelor implicate în plasticitatea sinaptică, neuroprotecție și funcționarea neurotransmițătorilor. De asemenea, dezechilibrele metabolice pot contribui la stresul oxidativ, inflamație și deteriorarea neuronală.

Răspunsul la medicamente și toxicitate: variația individuală în reglarea epigenetică și metabolică poate influența răspunsul la medicamente și susceptibilitatea la toxicitate. Modificările epigenetice pot afecta expresia genelor implicate în metabolizarea și transportul medicamentelor, ceea ce

poate influența eficacitatea și siguranța tratamentului. De asemenea, expunerea la substanțe chimice toxice poate perturba reglarea epigenetică și metabolică, crescând riscul de toxicitate și boli asociate.

Ereditatea epigenetică: modificările epigenetice pot fi transmise de la o generație la alta și pot influența susceptibilitatea la diverse boli și afecțiuni. Această transmitere poate fi afectată de factori precum mediu, nutriție și expunerea la toxine, și poate contribui la riscul de boli în rândul urmașilor.

În ansamblu, riscurile epigenetice și metabolice reprezintă o preocupare majoră pentru sănătatea umană, iar înțelegerea lor este crucială pentru dezvoltarea de strategii de prevenție, diagnostic și tratament al bolilor asociate. Studiile continuă să exploreze legăturile complexe dintre epigenetică, metabolism și sănătatea umană pentru a identifica noi modalități de intervenție și management al acestor riscuri.

Factorii de mediu pot influența modificările epigenetice, care, la rândul lor, pot crește riscul de diverse afecțiuni și boli.

Expozitia la substanțe chimice toxice: substanțele chimice toxice din mediu, cum ar fi poluanții atmosferici, pesticidele, metalele grele și substanțele chimice industriale, pot afecta modificările epigenetice prin metode precum modificarea metilării ADN-ului sau modificările histonice. Aceste modificări epigenetice pot crește riscul de afecțiuni precum cancerul, boli metabolice și tulburări neurologice.

Dieta și nutriția pot influența modificările epigenetice prin intermediul substanțelor nutritive și al compușilor prezenți în alimente. De exemplu, acidul folic, metionina și alte vitamine și minerale pot afecta metilarea ADN-ului și alte modificări epigenetice. O dietă dezechilibrată sau deficitară poate crește riscul de boli asociate modificărilor epigenetice anormale, cum ar fi bolile metabolice și bolile cardiovasculare.

Stresul și trauma: stresul și traumele psihologice sau fizice pot afecta modificările epigenetice, în special în sistemul nervos central. De exemplu, expunerea la stres cronic poate influența modificările epigenetice în genele implicate în răspunsul la stres și în reglarea emoțiilor, ceea ce poate crește riscul de tulburări psihiatrice precum depresia și anxietatea.

Expunerea la radiații: radiațiile ionizante și non-ionizante, cum ar fi radiația solară și radiația din mediu, pot afecta modificările epigenetice prin inducerea stresului oxidativ și a leziunilor ADN-ului. Aceste modificări epigenetice pot contribui la dezvoltarea cancerului și la alte afecțiuni asociate expunerii la radiații.

Mediul socio-economic poate influența riscul de modificări epigenetice prin intermediul accesului la resurse și servicii de sănătate, nivelurile de educație, condițiile de muncă și expunerea la stres. De exemplu, expunerea

la traume sociale, precum sărăcia, discriminarea și violența, poate influența modificările epigenetice asociate cu tulburări mintale și boli cronice. Astfel, factorii de mediu joacă un rol semnificativ în modificările epigenetice și pot crește riscul de diverse afecțiuni și boli. Înțelegerea modului în care acești factori influențează epigenetica poate fi crucială pentru identificarea și gestionarea riscurilor asociate și pentru dezvoltarea de strategii de prevenție și intervenție.

Stresul oxidativ și inflamația sunt două procese fiziologice interconectate care pot influența semnificativ epigenetica și metabolismul celular, având un impact semnificativ asupra sănătății umane. Aceste procese sunt strâns legate și pot fi declanșate de o varietate de factori, inclusiv expunerea la substanțe toxice, stresul psihologic, dieta dezechilibrată și alte condiții de mediu. Iată cum aceste procese interacționează și cum afectează epigenetica și metabolismul:

Stresul oxidativ este rezultatul dezechilibrului între producția de radicali liberi și capacitatea organismului de a neutraliza acești radicali, cunoscuți și sub numele de specii reactive de oxigen (ROS). Radicalii liberi pot provoca leziuni la nivelul ADN-ului, proteinelor și lipidelor, contribuind la stresul oxidativ. Acest proces poate fi declanșat de factori precum expunerea la radiații, poluare, fumatul, consumul excesiv de alcool și stresul cronic.

Pe de altă parte, **inflamația** este un răspuns imun al organismului la agresiune sau la infecție, în care mediatori inflamatori precum citokinele și chemokinele sunt eliberați pentru a lupta împotriva agresorilor. Cu toate acestea, inflamația cronică poate provoca daune la nivelul țesuturilor și poate contribui la apariția bolilor cronice, precum bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și cancerul.

Impactul stresului oxidativ și al inflamației asupra epigeneticii și metabolismului este complex și poate avea consecințe semnificative pentru sănătatea umană:

Modificări epigenetice: stresul oxidativ și inflamația pot afecta modificările epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului și modificările histonice. Aceste modificări epigenetice pot regla expresia genelor implicate în răspunsul la stres, inflamație, apoptoză și repararea ADN-ului. De exemplu, activarea factorilor de transcripție pro-inflamatori poate declanșa modificări epigenetice care pot amplifica inflamația și pot contribui la patologia bolilor cronice.

Reglarea metabolismului celular: stresul oxidativ și inflamația pot influența metabolismul celular prin intermediul unor mecanisme complexe. De exemplu, radicalii liberi pot afecta funcția mitocondrială și pot modula semnalizarea metabolică, influențând astfel sinteza și degradarea macromolecularelor celulare, precum și producția de energie. Aceste perturbări

metabolice pot contribui la patogeneza bolilor metabolice, cum ar fi diabetul zaharat și obezitatea.

Interacțiunea reciprocă: stresul oxidativ și inflamația sunt procese interdependente care pot amplifica unul pe celălalt. De exemplu, inflamația poate induce producția de ROS în celule, iar stresul oxidativ poate declanșa eliberarea de citokine pro-inflamatorii. Această interacțiune reciprocă poate crea un cerc vicios care contribuie la patogeneza bolilor cronice și la progresia acestora.

Stresul oxidativ și inflamația au un impact semnificativ asupra epigeneticii și metabolismului celular, influențând reglarea expresiei genelor și funcționarea metabolică. Înțelegerea acestor interacțiuni este crucială pentru identificarea mecanismelor patologice implicate în bolile cronice și pentru dezvoltarea de strategii terapeutice și preventive eficiente.

Exercițiul fizic și somnul sunt doi factori importanți care pot contribui la reducerea riscurilor epigenetice și metabolice, având un impact pozitiv asupra sănătății generale. Aceste două activități au multiple efecte benefice asupra epigeneticii și metabolismului celular, care pot contribui la prevenirea și gestionarea bolilor cronice. Iată cum exercițiul fizic și somnul influențează riscurile epigenetice și metabolice.

Exercițiul fizic.

Modificări epigenetice pozitive: exercițiul fizic poate influența modificările epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului și modificările histonice, care pot regla expresia genelor implicate în metabolismul energetic, inflamație, stresul oxidativ și altele. De exemplu, exercițiul fizic poate stimula expresia genelor implicate în reglarea metabolismului glucozei și al lipidelor, contribuind astfel la îmbunătățirea sensibilității la insulină și la metabolismul energetic.

Promovarea metabolismului sănătos: exercițiul fizic stimulează metabolismul, crește consumul de oxigen și accelerează arderea calorilor. Acest lucru poate ajuta la menținerea greutății corporale sănătoase, la controlul nivelului de glucoză din sânge și la reducerea riscului de boli metabolice, cum ar fi diabetul zaharat și obezitatea.

Reducerea inflamației și stresului oxidativ: exercițiul fizic regulat poate reduce nivelurile de inflamație și stres oxidativ în organism, prin intermediul mai multor mecanisme, inclusiv creșterea producției de antioxidanți endogeni și scăderea nivelurilor de citokine pro-inflamatorii. Acest lucru poate contribui la reducerea riscului de boli cardiovasculare, diabet zaharat și alte afecțiuni inflamatorii.

Somnul.

Regenerarea celulară și repararea ADN-ului: somnul este crucial pentru regenerarea celulară și repararea ADN-ului. În timpul somnului, organismul activează mecanismele de reparare a celulelor și de eliminare a deșeurilor

metabolice, ceea ce contribuie la menținerea sănătății celulare și la prevenirea acumulării de modificări epigenetice și mutații genetice.

Reglarea metabolismului și a greutateii corporale: somnul adecvat joacă un rol important în reglarea metabolismului energetic și a greutateii corporale. Lipsa somnului sau somnul insuficient poate afecta hormonii care reglează senzația de foame și de sațietate, crescând astfel riscul de obezitate și de tulburări metabolice.

Reducerea stresului și îmbunătățirea sănătății mintale: somnul adecvat este esențial pentru reducerea stresului și pentru menținerea sănătății mintale. Stresul cronic poate declanșa modificări epigenetice negative și poate contribui la dezvoltarea bolilor cronice. Prin urmare, somnul de calitate poate juca un rol important în reducerea riscului de boli asociate stresului cronic și tulburărilor de sănătate mintală.

Exercițiul fizic regulat și somnul adecvat sunt două aspecte esențiale ale unui stil de viață sănătos care pot contribui la reducerea riscurilor epigenetice și metabolice, îmbunătățind astfel sănătatea generală și calitatea vieții. Integrarea acestor practici în rutina zilnică poate avea beneficii semnificative asupra sănătății pe termen lung.

Bolile cronice sunt afecțiuni de lungă durată, care progresează în general încet și pot persista pe parcursul întregii vieți ale unei persoane. Aceste boli pot avea o varietate de cauze, inclusiv factori genetici, mediul înconjurător, stilul de viață și alte influențe. În ultimii ani, cercetările au evidențiat o legătură strânsă între bolile cronice și riscurile epigenetice-metabolice, ceea ce a furnizat o înțelegere mai profundă a mecanismelor subiacente și a posibilelor strategii de prevenire și tratament. Iată o descriere a acestui aspect:

Diabetul zaharat este o afecțiune cronică caracterizată printr-o reglare anormală a nivelului de glucoză din sânge, care poate avea consecințe grave asupra sănătății. Riscurile epigenetice-metabolice asociate cu diabetul zaharat includ modificări ale metilării ADN-ului și modificări histonice în genele implicate în reglarea metabolismului glucozei și a secreției de insulină. Dezechilibrele metabolice, cum ar fi rezistența la insulină și disfuncția pancreatică, pot fi influențate de aceste modificări epigenetice, contribuind la apariția și progresia diabetului zaharat.

Bolile cardiovasculare, cum ar fi boala coronariană, hipertensiunea arterială și accidentul vascular cerebral, sunt printre cele mai comune cauze de deces la nivel global. Riscurile epigenetice-metabolice asociate cu bolile cardiovasculare includ modificări epigenetice în genele implicate în reglarea tensiunii arteriale, a inflamației, a coagulării sângelui și a funcției endoteliale. Aceste modificări epigenetice pot contribui la acumularea de plăci de aterom, la deteriorarea vaselor de sânge și la alte complicații cardiovasculare.

Obezitatea este o afecțiune cronică caracterizată prin acumularea excesivă de grăsime corporală, care poate crește riscul de boli metabolice, boli cardiovasculare și alte afecțiuni. Riscurile epigenetice-metabolice asociate cu obezitatea includ modificări ale metilării ADN-ului și modificări histonice în genele implicate în reglarea metabolismului energetic, a apetitului și a depozitării grăsimilor. Aceste modificări epigenetice pot contribui la rezistența la insulină, inflamația cronică și alte complicații asociate cu obezitatea.

Cancerul este o afecțiune cronică caracterizată prin creșterea necontrolată a celulelor anormale în organism. Riscurile epigenetice-metabolice asociate cu cancerul includ modificări ale metilării ADN-ului și modificări histonice în genele implicate în reglarea ciclului celular, a reparării ADN-ului și a apoptozei. Aceste modificări epigenetice pot contribui la transformarea celulară și la progresia cancerului prin alterarea expresiei genelor implicate în suprimarea tumorilor și în proliferarea celulară necontrolată.

Îmbătrânirea este un proces complex, influențat de o varietate de factori genetici, epigenetici și de mediu, printre care se numără și metabolismul. Epigenetica și metabolismul sunt două aspecte importante care interacționează în procesele de îmbătrânire, contribuind la modificările fenotipice și funcționale asociate cu îmbătrânirea. Iată cum acestea influențează procesul de îmbătrânire:

Epigenetica și senectutea.

Modificările epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului și modificările histonice, joacă un rol important în reglarea expresiei genelor implicate în îmbătrânire. Pe măsură ce îmbătrânim, observăm modificări epigenetice semnificative în genele care reglează procesele de îmbătrânire, precum genele implicate în repararea ADN-ului, în reglarea ciclului celular și în funcționarea sistemului imunitar. Anumite modificări epigenetice, cum ar fi pierderea metilării ADN-ului și modificările histonice anormale, pot fi asociate cu îmbătrânirea celulară și cu apariția bolilor legate de vârstă.

Metabolismul în îmbătrânire.

Metabolismul celular se schimbă pe măsură ce îmbătrânim, influențând funcționarea diferitelor organe și sisteme ale organismului.

Procesele metabolice, cum ar fi producția de energie, metabolismul glucozei și al lipidelor, precum și reglarea hormonilor și a factorilor de creștere, se modifică odată cu înaintarea în vârstă.

Dezechilibrele metabolice, cum ar fi rezistența la insulină, inflamația cronică și stresul oxidativ, pot contribui la apariția bolilor legate de vârstă, cum ar fi diabetul zaharat, bolile cardiovasculare și neurodegenerativele.

Interacțiunea dintre epigenetică și metabolism în senectute.

Modificările epigenetice și metabolice sunt interconectate și pot influența reciproc procesele de îmbătrânire. De exemplu, anumite modificări epigenetice

pot regla expresia genelor implicate în metabolismul energetic și în răspunsul la stresul oxidativ, influențând astfel procesele metabolice și contribuind la îmbătrânirea celulară. În același timp, dezechilibrele metabolice pot afecta modificările epigenetice, modificând astfel reglarea genelor implicate în îmbătrânire și predispunând la dezvoltarea bolilor asociate cu vârsta.

Epigenetica și metabolismul sunt două aspecte cruciale care influențează procesul de îmbătrânire. Înțelegerea interacțiunilor complexe dintre acestea poate oferi perspective noi în cercetarea și dezvoltarea de strategii de prevenire și tratament a bolilor legate de vârstă și a proceselor de îmbătrânire sănătoasă.

Impactul epigeneticii și al metabolismului asupra sănătății reproducerii și a dezvoltării umane este semnificativ și poate influența sănătatea pe termen lung a indivizilor. Iată cum aceste aspecte pot influența sănătatea reproducerii și dezvoltarea umană:

Sănătatea reproducerii.

Fertilitatea: modificările epigenetice și dezechilibrele metabolice pot influența fertilitatea atât la bărbați, cât și la femei. De exemplu, modificările epigenetice în genele implicate în reglarea funcției reproductive, cum ar fi hormonii sexuali și factorii de creștere, pot afecta procesele de maturare a ovocitelor și de producere a spermei.

Sarcina și dezvoltarea fetală: epigenetica și metabolismul pot influența sănătatea fetală și dezvoltarea embrionară. Dezechilibrele metabolice, cum ar fi nivelurile ridicate de glucoză sau de lipide în timpul sarcinii, pot afecta creșterea și dezvoltarea fetală și pot crește riscul de anomalii congenitale și complicații obstetricale. De asemenea, modificările epigenetice pot influența expresia genelor implicate în diferite etape ale dezvoltării fetale și pot afecta sănătatea pe termen lung a copilului.

Dezvoltarea postembrionară.

Creșterea și dezvoltarea copilului: epigenetica și metabolismul pot influența creșterea și dezvoltarea copilului încă din stadiile timpurii ale vieții. Nutriția maternă și expunerea la factori de mediu pot afecta modificările epigenetice în celulele embrionare și fetale, ceea ce poate influența expresia genelor implicate în creșterea și dezvoltarea copilului.

Programarea metabolică: experiențele din timpul dezvoltării precoce pot influența programarea metabolică a organismului, afectând riscul de boli metabolice și obezitate în viața adultă. De exemplu, expunerea la malnutriție în timpul dezvoltării fetale poate declanșa modificări epigenetice care pot afecta metabolismul energetic și sensibilitatea la insulină în viața adultă.

Sănătatea și longevitatea.

Riscul de boli cronice: modificările epigenetice și dezechilibrele metabolice din timpul dezvoltării pot influența riscul de boli cronice în

viața adultă, cum ar fi diabetul zaharat, bolile cardiovasculare și bolile neurodegenerative. Aceste efecte pot fi rezultatul modificărilor epigenetice persistente care afectează expresia genelor implicate în metabolismul energetic și în funcțiile sistemului imunitar și endocrin.

Longevitatea și îmbătrânirea sănătoasă: sănătatea reproducerii și dezvoltarea umană pot influența longevitatea și îmbătrânirea sănătoasă a indivizilor. Factorii epigenetici și metabolici care influențează sănătatea în timpul vieții timpurii pot avea efecte pe termen lung asupra proceselor de îmbătrânire și a riscului de boli asociate cu vârsta.

Epigenetica și metabolismul au implicații semnificative în domeniul psihologiei și al sănătății mintale, influențând susceptibilitatea la tulburări psihologice și comportamentale și contribuind la înțelegerea mecanismelor subiacente ale acestora. Iată cum aceste aspecte pot influența sănătatea mintală și domeniul psihologiei:

Modularea comportamentului și a stării emoționale.

Modificările epigenetice și dezechilibrele metabolice pot influența expresia genelor implicate în reglarea comportamentului și a stării emoționale. De exemplu, modificările epigenetice în genele implicate în sinteza neurotransmițătorilor și în funcționarea sistemului endocrin pot afecta reacțiile la stres și nivelurile de anxietate și depresie.

Metabolismul poate influența disponibilitatea substanțelor chimice cheie pentru funcționarea sistemului nervos central, cum ar fi neurotransmițătorii și hormonii, care pot afecta starea de spirit și comportamentul.

Răspunsul la stres și adaptabilitatea.

Modificările epigenetice pot afecta răspunsul la stres și capacitatea de adaptare la medii dificile. Experiențele de stres timpurii pot declanșa modificări epigenetice care pot afecta reactivitatea la stres și riscul de tulburări de anxietate și depresie pe termen lung.

Dezechilibrele metabolice, cum ar fi nivelurile ridicate de cortizol și inflamația cronică asociate cu stresul, pot influența sănătatea mintală și pot crește riscul de tulburări psihologice.

Tulburări psihologice și neurodegenerative.

Modificările epigenetice pot juca un rol în dezvoltarea și progresia tulburărilor psihologice și neurodegenerative, cum ar fi tulburarea depresivă majoră, tulburarea de anxietate, schizofrenia și boala Alzheimer. De exemplu, modificările epigenetice în genele implicate în plasticitatea sinaptică și în funcționarea neurotransmițătorilor pot contribui la aceste afecțiuni.

Metabolismul poate fi implicat și el în aceste tulburări, prin influențarea producției de neurotransmițători și a nivelurilor de substanțe chimice în creier, care pot afecta funcționarea normală a sistemului nervos central.

Intervenții terapeutice și de prevenție.

Înțelegerea mecanismelor epigenetice și metabolice în tulburările psihologice și de sănătate mintală poate oferi noi perspective în dezvoltarea de intervenții terapeutice și strategii de prevenție. De exemplu, modificările epigenetice pot fi reversibile, ceea ce sugerează că terapiile care vizează reglarea epigenetică ar putea fi eficiente în tratarea unor tulburări psihologice.

Promovarea unui stil de viață sănătos, care să includă alimentația echilibrată, exercițiul fizic regulat și gestionarea stresului, poate ajuta la menținerea unui metabolism sănătos și la reducerea riscului de tulburări psihologice și de sănătate mintală.

Există mai multe terapii targetate care vizează epigenetica și metabolismul, având ca scop corectarea modificărilor epigenetice anormale sau a dezechilibrelor metabolice asociate cu diverse afecțiuni și boli. Iată câteva exemple de terapii targetate în acest sens:

Inhibitori de histon-deacetilază (HDAC).

Acești compuși blochează activitatea enzimelor HDAC, care sunt implicate în reglarea modificărilor histonice și, implicit, a expresiei genelor. Utilizarea inhibitorilor de HDAC poate inversa modificările epigenetice anormale și poate restaura expresia normală a genelor implicate în diverse afecțiuni, cum ar fi cancerul și bolile neurologice.

Inhibitori de metiltransferază de ADN (DNMT).

Aceste substanțe blochează enzimele DNMT, care sunt responsabile de metilarea ADN-ului. Prin inhibarea acestor enzime, se poate corecta metilarea anormală a ADN-ului și se poate restabili expresia normală a genelor. Terapia cu inhibitori de DNMT poate fi utilă în tratamentul cancerului și al altor afecțiuni în care modificările epigenetice joacă un rol important.

Terapii nutriționale și suplimente dietice: anumite substanțe nutritive și suplimente dietetice pot influența epigenetica și metabolismul prin intermediul efectelor lor asupra enzimelor și căilor metabolice implicate în reglarea modificărilor epigenetice. De exemplu, acidul folic, vitamina B12 și metionina pot influența metilarea ADN-ului, în timp ce resveratrolul și alte polifenoli pot modula activitatea enzimelor implicate în modificările histonice. Aceste terapii nutriționale pot fi utilizate ca adjuvante în tratamentul unor afecțiuni precum cancerul și bolile cardiovasculare.

Terapia cu ARN interferențial (RNAi).

RNAi este o tehnică care vizează inhibarea expresiei genelor specifice prin intermediul moleculelor de ARN. Această tehnică poate fi utilizată pentru a bloca expresia genelor implicate în procesele patologice asociate cu modificările epigenetice sau dezechilibrele metabolice. Terapia cu RNAi are potențial în tratamentul bolilor genetice, cancerului și altor afecțiuni.

Medicamente care vizează căi metabolice specifice.

Există și medicamente care vizează căile metabolice specifice, cum ar fi reglarea glicemiei în diabetul zaharat sau metabolizarea lipidelor în bolile cardiovasculare. Aceste medicamente pot influența direct metabolismul celular și pot corecta dezechilibrele metabolice asociate cu diverse afecțiuni. Acestea sunt doar câteva exemple de terapii targetate care vizează epigenetica și metabolismul pentru tratarea diferitelor afecțiuni și boli. Este important să se înțeleagă că aceste terapii necesită o monitorizare atentă și trebuie administrate sub supravegherea unui profesionist medical calificat.

Epigenetica și metabolismul au devenit subiecte importante în domeniul sănătății, deoarece cercetările recente au evidențiat impactul lor semnificativ asupra riscurilor de boli cronice și a sănătății pe termen lung. În acest context, adoptarea unor strategii nutriționale și de stil de viață sănătos poate juca un rol esențial în prevenirea și tratarea acestor riscuri epigenetice și metabolice. Iată câteva recomandări serioase în acest sens:

1. Alimentația echilibrată și diversificată.

Consumul unei diete echilibrate, bogate în fructe, legume, cereale integrale, proteine slabe și grăsimi sănătoase poate asigura aportul adecvat de nutrienți și antioxidanți necesari pentru menținerea sănătății epigenetice și metabolice.

Alegerea alimentelor cu conținut scăzut de zahăr și grăsimi saturate poate ajuta la prevenirea dezechilibrelor metabolice, cum ar fi rezistența la insulină și obezitatea.

2. Controlul aportului de calorii și menținerea unei greutate corporale sănătoase.

Menținerea unei greutate corporale sănătoase prin echilibrarea aportului caloric și al activității fizice regulate poate reduce riscul de boli metabolice și de tulburări asociate cu metabolismul.

Evitarea obezității este crucială, deoarece aceasta poate contribui la modificări epigenetice adverse și la dezvoltarea unor afecțiuni cronice, cum ar fi diabetul zaharat și bolile cardiovasculare.

3. Consumul moderat de alcool și evitarea fumatului.

Limitarea consumului de alcool și evitarea fumatului sunt recomandări esențiale pentru menținerea sănătății metabolice și epigenetice.

Consumul excesiv de alcool poate afecta metabolismul hepatic și poate duce la leziuni hepatice și alte afecțiuni metabolice, în timp ce fumatul poate declanșa modificări epigenetice negative și poate crește riscul de boli cronice, inclusiv cancer.

4. Exercițiul fizic regulat.

Exercițiul fizic regulat este esențial pentru menținerea sănătății metabolice și epigenetice. Activitatea fizică stimulează metabolismul, îmbunătățește

sensibilitatea la insulină și ajută la menținerea unei greutate corporale sănătoase.

Exercițiile aerobice, precum alergarea, mersul pe jos și înotul, sunt benefice pentru sănătatea cardiovasculară și metabolică, în timp ce exercițiile de forță pot contribui la menținerea masei musculare și a densității osoase.

5. Gestionarea stresului și menținerea unui somn adecvat.

Reducerea stresului și asigurarea unui somn adecvat sunt esențiale pentru menținerea sănătății epigenetice și metabolice. Stresul cronic poate declanșa modificări epigenetice negative și poate afecta metabolismul hormonal și imunitar.

Tehnicile de gestionare a stresului, cum ar fi meditația, yoga și respirația profundă, pot fi utile în reducerea nivelului de stres și îmbunătățirea sănătății mintale și metabolice.

În concluzie, adoptarea unui stil de viață sănătos, care să includă o alimentație echilibrată, exerciții fizice regulate, gestionarea stresului și evitarea obiceiurilor nocive, poate contribui semnificativ la prevenirea și tratarea riscurilor epigenetice și metabolice și la menținerea unei stări optime de sănătate pe termen lung. Este important ca aceste recomandări să fie integrate în rutina zilnică pentru a asigura beneficii durabile și consistente pentru sănătatea generală.

Terapiile complementare și integrative reprezintă o abordare holistică a sănătății care integrează practici și tratamente din diverse sisteme medicale și filozofii, inclusiv medicina convențională și alternative. Această perspectivă holistică consideră individul în întregime, luând în considerare aspectele fizice, emoționale, mintale, sociale și spirituale ale sănătății. Iată câteva aspecte cheie ale terapiilor complementare și integrative:

Includerea unei game variate de tratamente: terapiile complementare și integrative includ o gamă largă de practici și tratamente, cum ar fi acupunctura, chiropractica, homeopatia, terapia prin masaj, terapia cu plante medicinale, meditația, yoga, terapia cu sunet și multe altele. Aceste tratamente sunt utilizate pentru a promova vindecarea și bunăstarea într-o manieră individualizată, luând în considerare nevoile și preferințele fiecărui individ.

Abordarea integrativă: terapiile complementare și integrative sunt adesea integrate în îngrijirea medicală convențională pentru a completa tratamentele existente și pentru a oferi o abordare holistică a sănătății. Integrarea acestor terapii în îngrijirea medicală poate oferi beneficii semnificative, incluzând îmbunătățirea calității vieții, gestionarea durerii, reducerea stresului și a anxietății, precum și promovarea vindecării și a recuperării.

Promovarea autonomiei și responsabilității individuale: terapiile complementare și integrative promovează implicarea activă a individului în

propria sănătate și bine. Ele încurajează o abordare preventivă a sănătății și încurajează individul să-și asume responsabilitatea pentru alegerile lor de sănătate și stil de viață.

Evaluare și tratament individualizat: o abordare centrală a terapiilor complementare și integrative este evaluarea și tratamentul individualizat, luând în considerare nevoile, preocupările și contextul unic al fiecărui individ. Acest lucru poate implica o examinare atentă a istoricului medical, a stării de sănătate curente, a stilului de viață, a nutriției, a mediului social și a altor factori relevanți pentru sănătate.

Evidența științifică și siguranța: terapiile complementare și integrative sunt evaluate în mod constant în ceea ce privește eficacitatea lor și siguranța lor prin cercetare științifică riguroasă. Este important ca aceste terapii să fie practicate de profesioniști calificați și să fie integrate în îngrijirea medicală convențională într-un mod sigur și responsabil.

Aceste terapii pot completa îngrijirea medicală convențională și pot oferi beneficii semnificative în promovarea sănătății și bunăstării individuale, luând în considerare aspectele fizice, emoționale, mintale, sociale și spirituale ale sănătății.

Autorii, martie 2024

PREFACE

Epigenetics and metabolism are two distinct areas of biology that play crucial roles in regulating cell function, body development, and its response to the environment. Here is a brief definition of each:

Epigenetics is the study of changes in gene expression that do not involve changes in the DNA sequence. These changes can influence how genes are turned on or off and can be passed down from one generation to the next. Examples of epigenetic modifications include DNA methylation, histone modifications, and RNA interference. Epigenetics is essential for the regulation of developmental processes, cell differentiation, adaptation to the environment and may play an important role in human pathology, including the development of chronic diseases.

Metabolism is the totality of all biochemical processes that take place in a cell or organism and that are responsible for the transformation of nutrients into energy and molecules necessary for growth, reproduction and cellular functioning. It includes processes such as digestion, absorption, energy production (via glycolysis, Krebs cycle and oxidative phosphorylation), synthesis of proteins, lipids and nucleic acids, as well as elimination of metabolic wastes. Metabolism is tightly regulated by enzymes, hormones and other signaling molecules and is influenced by factors such as nutrition, exercise and general health.

Together, epigenetics and metabolism contribute to the proper functioning of cells and the organism as a whole, influencing essential aspects of human health, such as development, adaptation to the environment, response to stress, and the risk of developing chronic diseases.

The interactions between epigenetics and metabolism are extremely complex and have a significant impact on gene regulation and cell function. Epigenetics refers to changes that occur in gene expression without involving changes in the DNA sequence, such as DNA methylation and histone modifications. On the other hand, metabolism refers to the chemical processes that take place in cells to produce energy and sustain life.

We distinguish several main interactions between epigenetics and metabolism:

DNA methylation is an important epigenetic modification that can be influenced by metabolism. For example, nutrients such as folic acid and methionine are involved in the methylation cycle and can affect DNA methylation.

Histone modifications: metabolism can influence histone modifications, which are modifications of histone proteins that can affect access to DNA and thus gene expression. For example, concentrations of acetyl-CoA, a metabolic intermediate, can influence the activity of histone deacetylase enzymes (HDACs), which regulate histone acetylation.

Energy regulation of gene expression: cellular metabolism and energy levels can directly affect the activity of proteins involved in epigenetic modifications. For example, the activity of enzymes involved in histone modifications can be regulated by ATP or NAD⁺ levels.

Nutrients and epigenetic cofactors involved in metabolism can serve as substrates for enzymes involved in epigenetic changes. For example, acetyl-CoA is an essential cofactor for the enzymes histone acetyltransferases (HATs), which add acetyl groups to histones.

Regulation of cell cycle and differentiation: epigenetics and metabolism are involved in the regulation of cell cycle and cell differentiation. Epigenetic changes regulate the expression of genes involved in these processes, and metabolism provides the energy and materials needed for the synthesis of new cellular components and to maintain energy homeostasis.

Overall, these interactions are crucial for the regulation of cellular function and can influence human development, health, and pathologies.

Genes play an essential role in the epigenetic and metabolic control of cells. They provide the necessary instructions for the synthesis of proteins involved in epigenetic and metabolic processes, and are responsible for the regulation and coordination of these processes. Here are some ways genes influence epigenetic and metabolic control. Genes encode proteins that are essential for epigenetic and metabolic changes. For example, some genes encode enzymes involved in DNA methylation or histone modifications. These enzymes directly regulate epigenetic changes in cells. Genes control cell cycle and differentiation processes through the expression of genes involved in these processes. For example, genes encode transcription factors that regulate the expression of genes responsible for cell cycle control and cell differentiation. These processes are closely related to epigenetic and metabolic changes. They encode proteins involved in nutrient transport and metabolism, such as enzymes that break down carbohydrates, proteins, and lipids into usable metabolic substrates. These metabolic processes provide substrates necessary for epigenetic modifications and the synthesis of new cellular components.

At the same time, genes control the expression of proteins involved in cell signaling and in the regulation of metabolic homeostasis. These processes influence epigenetic changes through transcription factors and proteins that interact with epigenetic enzymes.

Genes allow cells to respond and adapt to environmental changes by regulating the expression of genes involved in epigenetics and metabolism. For example, genes can be activated or inhibited depending on nutrient availability or environmental stress, which affects epigenetic changes and metabolic processes.

In conclusion, genes are essential for the epigenetic and metabolic control of cells, influencing the expression of genes involved in epigenetic changes and providing the necessary instructions for the synthesis of proteins involved in metabolic processes. These interactions are essential for proper cell function and adaptation to environmental changes and physiological conditions.

Epigenetic and metabolic risks are associated with abnormal or dysfunctional changes in the epigenetic and metabolic regulation of cells, which may have negative consequences for human health. These risks can be influenced by a variety of factors, including environment, lifestyle, genetic factors, and exposure to toxic chemicals or stress.

Metabolic diseases: abnormal metabolic changes can lead to conditions such as diabetes, obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. These diseases may be influenced by epigenetic factors, such as changes in DNA methylation or histone modifications that affect the expression of genes involved in the regulation of glucose, lipid and other nutrient metabolism.

Cancer: epigenetics and metabolism play an important role in the development of cancer. Epigenetic changes, such as DNA hypermethylation or hypomethylation and abnormal histone modifications, can lead to abnormal activation or inhibition of genes involved in the regulation of cell growth and division. Metabolic changes can also contribute to the proliferation and survival of cancer cells.

Neurological diseases: epigenetic and metabolic risks can influence the development and progression of neurological diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and psychiatric disorders. Epigenetic changes in the brain can affect the expression of genes involved in synaptic plasticity, neuroprotection and neurotransmitter function. Metabolic imbalances can also contribute to oxidative stress, inflammation and neuronal damage.

Drug response and toxicity: individual variation in epigenetic and metabolic regulation can influence drug response and susceptibility to toxicity. Epigenetic changes can affect the expression of genes involved in drug metabolism and transport, which can influence the efficacy and safety of treatment. Also, exposure to toxic chemicals can disrupt epigenetic and metabolic regulation, increasing the risk of toxicity and related diseases.

Epigenetic inheritance: epigenetic changes can be passed down from one generation to the next and can influence susceptibility to various

diseases and conditions. This transmission can be affected by factors such as environment, nutrition and exposure to toxins, and can contribute to disease risk in offspring.

Overall, epigenetic and metabolic risks are a major concern for human health, and their understanding is crucial for the development of prevention, diagnosis, and treatment strategies for associated diseases. Studies continue to explore the complex links between epigenetics, metabolism and human health to identify new ways to intervene and manage these risks.

Environmental factors can influence epigenetic changes, which in turn can increase the risk of various conditions and diseases.

Exposure to toxic chemicals: toxic chemicals in the environment, such as air pollutants, pesticides, heavy metals, and industrial chemicals, can affect epigenetic changes through methods such as altering DNA methylation or histone modifications. These epigenetic changes can increase the risk of conditions such as cancer, metabolic diseases and neurological disorders.

Diet and nutrition can influence epigenetic changes through nutrients and compounds present in food. For example, folic acid, methionine, and other vitamins and minerals can affect DNA methylation and other epigenetic changes. An unbalanced or deficient diet can increase the risk of diseases associated with abnormal epigenetic changes, such as metabolic diseases and cardiovascular diseases.

Stress and trauma: psychological or physical stress and trauma can affect epigenetic changes, especially in the central nervous system. For example, exposure to chronic stress can influence epigenetic changes in genes involved in stress response and emotion regulation, which can increase the risk of psychiatric disorders such as depression and anxiety.

Radiation exposure: ionizing and non-ionizing radiation, such as solar radiation and environmental radiation, can affect epigenetic changes by inducing oxidative stress and DNA damage. These epigenetic changes may contribute to the development of cancer and other conditions associated with radiation exposure.

The socio-economic environment can influence the risk of epigenetic changes through access to health resources and services, levels of education, working conditions and exposure to stress. For example, exposure to social traumas such as poverty, discrimination, and violence can influence epigenetic changes associated with mental disorders and chronic diseases. Thus, environmental factors play a significant role in epigenetic changes and can increase the risk of various conditions and diseases. Understanding how these factors influence epigenetics may be crucial for identifying and managing associated risks and developing prevention and intervention strategies.

Oxidative stress and inflammation are two interconnected physiological processes that can significantly influence epigenetics and cellular metabolism, having a significant impact on human health. These processes are closely related and can be triggered by a variety of factors, including exposure to toxic substances, psychological stress, unbalanced diet, and other environmental conditions. Here's how these processes interact and affect epigenetics and metabolism:

Oxidative stress is the result of an imbalance between the production of free radicals and the body's ability to neutralize these radicals, also known as reactive oxygen species (ROS). Free radicals can cause damage to DNA, proteins and lipids, contributing to oxidative stress. This process can be triggered by factors such as radiation exposure, pollution, smoking, excessive alcohol consumption and chronic stress.

On the other hand, inflammation is an immune response of the body to aggression or infection, in which inflammatory mediators such as cytokines and chemokines are released to fight against the aggressors. However, chronic inflammation can cause tissue damage and contribute to chronic diseases such as cardiovascular disease, diabetes and cancer.

The impact of oxidative stress and inflammation on epigenetics and metabolism is complex and can have significant consequences for human health:

Epigenetic changes: oxidative stress and inflammation can affect epigenetic changes such as DNA methylation and histone modifications. These epigenetic changes can regulate the expression of genes involved in stress response, inflammation, apoptosis and DNA repair. For example, activation of pro-inflammatory transcription factors can trigger epigenetic changes that can amplify inflammation and contribute to the pathology of chronic diseases.

Regulation of cellular metabolism: oxidative stress and inflammation can influence cellular metabolism through complex mechanisms. For example, free radicals can affect mitochondrial function and modulate metabolic signaling, thereby influencing the synthesis and degradation of cellular macromolecules as well as energy production. These metabolic disturbances may contribute to the pathogenesis of metabolic diseases such as diabetes and obesity.

Mutual interaction: oxidative stress and inflammation are interdependent processes that can amplify each other. For example, inflammation can induce the production of ROS in cells, and oxidative stress can trigger the release of pro-inflammatory cytokines. This mutual interaction can create a vicious circle that contributes to the pathogenesis of chronic diseases and their progression.

Oxidative stress and inflammation have a significant impact on epigenetics and cellular metabolism, influencing the regulation of gene expression and

metabolic function. Understanding these interactions is crucial for identifying the pathological mechanisms involved in chronic diseases and for developing effective therapeutic and preventive strategies.

Exercise and sleep are two important factors that can help reduce epigenetic and metabolic risks, having a positive impact on overall health. These two activities have multiple beneficial effects on epigenetics and cellular metabolism, which may contribute to the prevention and management of chronic diseases. Here's how exercise and sleep influence epigenetic and metabolic risks:

Physical exercise.

Positive epigenetic changes: exercise can influence epigenetic changes, such as DNA methylation and histone modifications, which can regulate the expression of genes involved in energy metabolism, inflammation, oxidative stress, and others. For example, exercise can stimulate the expression of genes involved in the regulation of glucose and lipid metabolism, thereby contributing to improved insulin sensitivity and energy metabolism.

Promoting healthy metabolism: exercise boosts metabolism, increases oxygen consumption and accelerates calorie burning. This can help maintain a healthy body weight, control blood glucose levels and reduce the risk of metabolic diseases such as diabetes and obesity.

Reducing inflammation and oxidative stress: regular exercise can reduce levels of inflammation and oxidative stress in the body through several mechanisms, including increasing the production of endogenous antioxidants and decreasing levels of pro-inflammatory cytokines. This can help reduce the risk of cardiovascular disease, diabetes and other inflammatory conditions.

Sleep.

Cell regeneration and DNA repair: sleep is crucial for cell regeneration and DNA repair. During sleep, the body activates mechanisms to repair cells and eliminate metabolic waste, which helps maintain cellular health and prevent the accumulation of epigenetic changes and genetic mutations.

Regulation of metabolism and body weight: adequate sleep plays an important role in the regulation of energy metabolism and body weight. Lack of sleep or insufficient sleep can affect the hormones that regulate hunger and satiety, increasing the risk of obesity and metabolic disorders.

Reducing stress and improving mental health: adequate sleep is essential for reducing stress and maintaining mental health. Chronic stress can trigger negative epigenetic changes and contribute to the development of chronic diseases. Therefore, quality sleep can play an important role in reducing the risk of chronic stress-related diseases and mental health disorders.

Regular exercise and adequate sleep are two essential aspects of a healthy lifestyle that can help reduce epigenetic and metabolic risks, thereby

improving overall health and quality of life. Integrating these practices into your daily routine can have significant long-term health benefits.

Chronic diseases are long-term conditions that generally progress slowly and can persist throughout a person's life. These diseases can have a variety of causes, including genetic factors, environmental, lifestyle and other influences. In recent years, research has highlighted a close link between chronic diseases and epigenetic-metabolic risks, which has provided a deeper understanding of the underlying mechanisms and possible prevention and treatment strategies. Here is a description of this aspect:

Diabetes mellitus is a chronic condition characterized by abnormal regulation of blood glucose levels, which can have serious health consequences. Epigenetic-metabolic risks associated with diabetes include changes in DNA methylation and histone modifications in genes involved in the regulation of glucose metabolism and insulin secretion. Metabolic imbalances such as insulin resistance and pancreatic dysfunction can be influenced by these epigenetic changes, contributing to the onset and progression of diabetes.

Cardiovascular diseases, such as coronary heart disease, high blood pressure and stroke, are among the most common causes of death globally. Epigenetic-metabolic risks associated with cardiovascular disease include epigenetic changes in genes involved in the regulation of blood pressure, inflammation, blood coagulation, and endothelial function. These epigenetic changes may contribute to the accumulation of atherosclerotic plaques, damage to blood vessels, and other cardiovascular complications.

Obesity is a chronic condition characterized by excessive accumulation of body fat, which can increase the risk of metabolic disease, cardiovascular disease, and other conditions. Epigenetic-metabolic risks associated with obesity include changes in DNA methylation and histone modifications in genes involved in the regulation of energy metabolism, appetite, and fat storage. These epigenetic changes may contribute to insulin resistance, chronic inflammation, and other complications associated with obesity.

Cancer is a chronic condition characterized by the uncontrolled growth of abnormal cells in the body. Epigenetic-metabolic risks associated with cancer include changes in DNA methylation and histone modifications in genes involved in cell cycle regulation, DNA repair, and apoptosis. These epigenetic changes may contribute to cellular transformation and cancer progression by altering the expression of genes involved in tumor suppression and uncontrolled cell proliferation.

Aging is a complex process influenced by a variety of genetic, epigenetic and environmental factors, including metabolism. Epigenetics and metabolism are two important aspects that interact in aging processes, contributing to the

phenotypic and functional changes associated with aging. Here's how they influence the aging process:

Epigenetics in Aging.

Epigenetic changes, such as DNA methylation and histone modifications, play an important role in regulating the expression of genes involved in aging. As we age, we see significant epigenetic changes in genes that regulate aging processes, such as genes involved in DNA repair, cell cycle regulation, and immune system function. Certain epigenetic changes, such as loss of DNA methylation and abnormal histone modifications, may be associated with cellular aging and the onset of age-related diseases.

Metabolism in Aging.

Cellular metabolism changes as we age, influencing the functioning of various organs and systems of the body.

Metabolic processes such as energy production, glucose and lipid metabolism, and hormone and growth factor regulation change with age.

Metabolic imbalances such as insulin resistance, chronic inflammation and oxidative stress can contribute to age-related diseases such as diabetes, cardiovascular and neurodegenerative diseases.

The interplay between epigenetics and metabolism in aging.

Epigenetic and metabolic changes are interconnected and can mutually influence aging processes. For example, certain epigenetic changes can regulate the expression of genes involved in energy metabolism and the response to oxidative stress, thus influencing metabolic processes and contributing to cellular aging. At the same time, metabolic imbalances can affect epigenetic changes, thus altering the regulation of genes involved in aging and predisposing to the development of age-related diseases.

Epigenetics and metabolism are two crucial aspects influencing the aging process. Understanding the complex interactions between them may provide new insights into the research and development of prevention and treatment strategies for age-related diseases and healthy aging processes.

The impact of epigenetics and metabolism on human reproductive health and development is significant and can influence the long-term health of individuals. Here's how these aspects can influence reproductive health and human development:

Reproductive health.

Fertility: epigenetic changes and metabolic imbalances can influence fertility in both men and women. For example, epigenetic changes in genes involved in the regulation of reproductive function, such as sex hormones and growth factors, can affect the processes of oocyte maturation and sperm production.

Pregnancy and fetal development: epigenetics and metabolism can influence fetal health and embryonic development. Metabolic imbalances, such as high glucose or lipid levels during pregnancy, can affect fetal growth and development and increase the risk of congenital anomalies and obstetric complications. Also, epigenetic changes can influence the expression of genes involved in different stages of fetal development and can affect the long-term health of the child.

Early Human Development.

Child growth and development: epigenetics and metabolism can influence child growth and development from early stages of life. Maternal nutrition and exposure to environmental factors can affect epigenetic changes in embryonic and fetal cells, which can influence the expression of genes involved in child growth and development.

Metabolic programming: experiences during early development can influence the body's metabolic programming, affecting the risk of metabolic disease and obesity in adulthood. For example, exposure to malnutrition during fetal development can trigger epigenetic changes that can affect energy metabolism and insulin sensitivity in adulthood.

Long-term health.

Risk of chronic diseases: epigenetic changes and metabolic imbalances during development can influence the risk of chronic diseases in adult life, such as diabetes, cardiovascular diseases and neurodegenerative diseases. These effects may be the result of persistent epigenetic changes that affect the expression of genes involved in energy metabolism and immune and endocrine system functions.

Longevity and healthy aging: Reproductive health and human development can influence the longevity and healthy aging of individuals. Epigenetic and metabolic factors that influence health during early life may have long-term effects on aging processes and the risk of age-related diseases.

Epigenetics and metabolism have significant implications for psychology and mental health, influencing susceptibility to psychological and behavioral disorders and contributing to understanding their underlying mechanisms. Here's how these aspects can influence mental health and the field of psychology:

Modulation of behavior and emotional state.

Epigenetic changes and metabolic imbalances can influence the expression of genes involved in the regulation of behavior and emotional state. For example, epigenetic changes in genes involved in neurotransmitter synthesis and endocrine system functioning can affect stress responses and levels of anxiety and depression.

Metabolism can influence the availability of chemicals key to central nervous system function, such as neurotransmitters and hormones, which can affect mood and behavior.

Stress response and adaptability.

Epigenetic changes can affect the stress response and the ability to adapt to challenging environments. Early stressful experiences can trigger epigenetic changes that can affect stress reactivity and risk for long-term anxiety and depression disorders.

Metabolic imbalances, such as high cortisol levels and chronic inflammation associated with stress, can influence mental health and increase the risk of psychological disorders.

Psychological and neurodegenerative disorders.

Epigenetic changes may play a role in the development and progression of psychological and neurodegenerative disorders such as major depressive disorder, anxiety disorder, schizophrenia, and Alzheimer's disease. For example, epigenetic changes in genes involved in synaptic plasticity and neurotransmitter function may contribute to these conditions.

Metabolism can also be involved in these disorders by influencing the production of neurotransmitters and the levels of chemicals in the brain that can affect the normal functioning of the central nervous system.

Therapeutic interventions and prevention.

Understanding epigenetic and metabolic mechanisms in psychological and mental health disorders may provide new insights into the development of therapeutic interventions and prevention strategies. For example, epigenetic changes may be reversible, suggesting that therapies targeting epigenetic regulation may be effective in treating some psychological disorders.

Promoting a healthy lifestyle that includes a balanced diet, regular exercise and stress management can help maintain a healthy metabolism and reduce the risk of psychological and mental health disorders.

There are several targeted therapies targeting epigenetics and metabolism, aiming to correct abnormal epigenetic changes or metabolic imbalances associated with various conditions and diseases. Here are some examples of targeted therapies in this sense:

Histone deacetylase (HDAC) inhibitors.

These compounds block the activity of HDAC enzymes, which are involved in the regulation of histone modifications and, implicitly, gene expression. The use of HDAC inhibitors can reverse abnormal epigenetic changes and restore normal expression of genes involved in various conditions such as cancer and neurological diseases.

DNA methyltransferase (DNMT) inhibitors.

These substances block DNMT enzymes, which are responsible for DNA methylation. By inhibiting these enzymes, abnormal DNA methylation can be corrected and gene expression restored to normal. DNMT inhibitor therapy may be useful in the treatment of cancer and other conditions in which epigenetic changes play an important role.

Nutritional therapies and dietary supplements: certain nutrients and dietary supplements can influence epigenetics and metabolism through their effects on enzymes and metabolic pathways involved in the regulation of epigenetic changes. For example, folic acid, vitamin B12 and methionine can influence DNA methylation, while resveratrol and other polyphenols can modulate the activity of enzymes involved in histone modifications. These nutritional therapies can be used as adjuncts in the treatment of conditions such as cancer and cardiovascular disease.

RNA interference (RNAi) therapy.

RNAi is a technique aimed at inhibiting the expression of specific genes by means of RNA molecules. This technique can be used to block the expression of genes involved in pathological processes associated with epigenetic changes or metabolic imbalances. RNAi therapy has potential in the treatment of genetic diseases, cancer and other conditions.

Drugs targeting specific metabolic pathways.

There are also drugs that target specific metabolic pathways, such as blood glucose regulation in diabetes or lipid metabolism in cardiovascular disease. These drugs can directly influence cellular metabolism and correct metabolic imbalances associated with various conditions. These are just a few examples of targeted therapies targeting epigenetics and metabolism to treat various conditions and diseases. It is important to understand that these therapies require close monitoring and must be administered under the supervision of a qualified medical professional.

Epigenetics and metabolism have become important topics in health as recent research has highlighted their significant impact on chronic disease risks and long-term health. In this context, the adoption of nutritional and healthy lifestyle strategies can play an essential role in preventing and treating these epigenetic and metabolic risks. Here are some serious recommendations in this regard.

1. Balanced and diversified diet.

Eating a balanced diet rich in fruits, vegetables, whole grains, lean protein, and healthy fats can ensure adequate intake of nutrients and antioxidants needed to maintain epigenetic and metabolic health.

Choosing foods low in sugar and saturated fat can help prevent metabolic imbalances such as insulin resistance and obesity.

2. Controlling calorie intake and maintaining a healthy body weight.

Maintaining a healthy body weight by balancing caloric intake and regular physical activity can reduce the risk of metabolic diseases and disorders associated with metabolism.

Avoiding obesity is crucial because it can contribute to adverse epigenetic changes and the development of chronic conditions such as diabetes and cardiovascular disease.

3. Moderate consumption of alcohol and avoidance of smoking.

Limiting alcohol consumption and avoiding smoking are essential recommendations for maintaining metabolic and epigenetic health.

Excessive alcohol consumption can affect liver metabolism and lead to liver damage and other metabolic conditions, while smoking can trigger negative epigenetic changes and increase the risk of chronic diseases, including cancer.

4. Regular physical exercise.

Regular exercise is essential for maintaining metabolic and epigenetic health. Physical activity boosts metabolism, improves insulin sensitivity and helps maintain a healthy body weight.

Aerobic exercise, such as running, walking and swimming, is beneficial for cardiovascular and metabolic health, while strength training can help maintain muscle mass and bone density.

5. Managing stress and maintaining adequate sleep.

Reducing stress and ensuring adequate sleep are essential for maintaining epigenetic and metabolic health. Chronic stress can trigger negative epigenetic changes and affect hormonal and immune metabolism.

Stress management techniques such as meditation, yoga, and deep breathing can be helpful in reducing stress levels and improving mental and metabolic health.

In conclusion, adopting a healthy lifestyle that includes a balanced diet, regular exercise, stress management and avoiding harmful habits can significantly contribute to preventing and treating epigenetic and metabolic risks and maintaining optimal long-term health. It is important that these recommendations are integrated into your daily routine to ensure lasting and consistent benefits for overall health.

Complementary and integrative therapies are a holistic approach to health that integrates practices and treatments from various medical systems and philosophies, including conventional and alternative medicine. This holistic perspective considers the individual as a whole, taking into account

the physical, emotional, mental, social and spiritual aspects of health. Here are some key aspects of complementary and integrative therapies:

Inclusion of a wide range of treatments: complementary and integrative therapies include a wide range of practices and treatments such as acupuncture, chiropractic, homeopathy, massage therapy, herbal therapy, meditation, yoga, sound therapy and more. These treatments are used to promote healing and well-being in an individualized manner, taking into account each individual's needs and preferences.

Integrative approach: complementary and integrative therapies are often integrated into conventional medical care to complement existing treatments and provide a holistic approach to health. Integrating these therapies into health care can provide significant benefits, including improving quality of life, managing pain, reducing stress and anxiety, and promoting healing and recovery.

Promoting individual autonomy and responsibility: complementary and integrative therapies promote the individual's active involvement in their own health and well-being. They encourage a preventative approach to health and encourage the individual to take responsibility for their health and lifestyle choices.

Individualized Assessment and Treatment: a central approach to complementary and integrative therapies is individualized assessment and treatment, taking into account each individual's unique needs, concerns, and context. This may involve a careful examination of medical history, current health, lifestyle, nutrition, social environment and other relevant health factors.

Scientific evidence and safety: complementary and integrative therapies are constantly evaluated for their effectiveness and safety through rigorous scientific research. It is important that these therapies are practiced by qualified professionals and integrated into conventional medical care in a safe and responsible manner.

These therapies can complement conventional medical care and provide significant benefits in promoting individual health and well-being by considering the physical, emotional, mental, social and spiritual aspects of health.

Authors, March 2024

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эпигенетика и метаболизм — две отдельные области биологии, которые играют решающую роль в регуляции функций клеток, развитии организма и его реакции на окружающую среду. Вот краткое определение каждого:

Эпигенетика – это изучение изменений в экспрессии генов, которые не связаны с изменениями в последовательности ДНК. Эти изменения могут влиять на включение или выключение генов и могут передаваться из поколения в поколение. Примеры эпигенетических модификаций включают метилирование ДНК, модификации гистонов и интерференцию РНК. Эпигенетика необходима для регуляции процессов развития, дифференцировки клеток, адаптации к окружающей среде и может играть важную роль в патологии человека, в том числе в развитии хронических заболеваний.

Метаболизм – это совокупность всех биохимических процессов, происходящих в клетке или организме и отвечающих за преобразование питательных веществ в энергию и молекулы, необходимые для роста, размножения и функционирования клеток. Он включает в себя такие процессы, как пищеварение, всасывание, производство энергии (посредством гликолиза, цикла Кребса и окислительного фосфорилирования), синтез белков, липидов и нуклеиновых кислот, а также выведение метаболических отходов. Метаболизм жестко регулируется ферментами, гормонами и другими сигнальными молекулами и зависит от таких факторов, как питание, физические упражнения и общее состояние здоровья.

Эпигенетика и обмен веществ вместе способствуют правильному функционированию клеток и организма в целом, влияя на важнейшие аспекты здоровья человека, такие как развитие, адаптация к окружающей среде, реакция на стресс и риск развития хронических заболеваний.

Взаимодействия между эпигенетикой и метаболизмом чрезвычайно сложны и оказывают значительное влияние на регуляцию генов и функции клеток. Эпигенетика относится к изменениям, которые происходят в экспрессии генов без изменений в последовательности ДНК, таких как метилирование ДНК и модификации гистонов. С другой стороны, метаболизм относится к химическим процессам, которые происходят в клетках для производства энергии и поддержания жизни.

Мы выделяем несколько основных взаимодействий между эпигенетикой и метаболизмом:

Метилирование ДНК. Метилирование ДНК является важной эпигенетической модификацией, на которую может влиять метаболизм. Например, такие питательные вещества, как фолиевая кислота и метионин, участвуют в цикле метилирования и могут влиять на метилирование ДНК.

Модификации гистонов. Метаболизм может влиять на модификации гистонов, которые представляют собой модификации гистоновых белков, которые могут влиять на доступ к ДНК и, следовательно, на экспрессию генов. Например, концентрации ацетил-КоА, промежуточного продукта метаболизма, могут влиять на активность ферментов деацетилазы гистонов (HDAC), которые регулируют ацетилирование гистонов.

Энергетическая регуляция экспрессии генов. Клеточный метаболизм и уровни энергии могут напрямую влиять на активность белков, участвующих в эпигенетических модификациях. Например, активность ферментов, участвующих в модификациях гистонов, может регулироваться уровнями АТФ или НАД⁺.

Питательные вещества и эпигенетические кофакторы. Питательные вещества и кофакторы, участвующие в метаболизме, могут служить субстратами для ферментов, участвующих в эпигенетических изменениях. Например, ацетил-КоА является важным кофактором ферментов гистон-ацетилтрансфераз (НАТ), которые добавляют ацетильные группы к гистонам.

Регуляция клеточного цикла и дифференцировки. Эпигенетика и метаболизм участвуют в регуляции клеточного цикла и дифференцировки клеток. Эпигенетические изменения регулируют экспрессию генов, участвующих в этих процессах, а метаболизм обеспечивает энергию и материалы, необходимые для синтеза новых клеточных компонентов и поддержания энергетического гомеостаза.

В целом, эти взаимодействия имеют решающее значение для регуляции клеточных функций и могут влиять на развитие, здоровье и патологии человека.

Гены играют важную роль в эпигенетическом и метаболическом контроле клеток. Они дают необходимые инструкции для синтеза белков, участвующих в эпигенетических и метаболических процессах, и отвечают за регуляцию и координацию этих процессов. Вот несколько способов, которыми гены влияют на эпигенетический и метаболический контроль. Гены кодируют белки, которые необходимы для эпигенетических и метаболических изменений. Например, некоторые гены кодируют

ферменты, участвующие в метилировании ДНК или модификациях гистонов. Эти ферменты напрямую регулируют эпигенетические изменения в клетках. Гены контролируют клеточный цикл и процессы дифференцировки посредством экспрессии генов, участвующих в этих процессах. Например, гены кодируют факторы транскрипции, которые регулируют экспрессию генов, ответственных за контроль клеточного цикла и дифференцировку клеток. Эти процессы тесно связаны с эпигенетическими и метаболическими изменениями. Они кодируют белки, участвующие в транспортировке и метаболизме питательных веществ, например ферменты, которые расщепляют углеводы, белки и липиды на полезные метаболические субстраты. Эти метаболические процессы обеспечивают субстраты, необходимые для эпигенетических модификаций и синтеза новых клеточных компонентов.

В то же время гены контролируют экспрессию белков, участвующих в передаче сигналов клетками и регуляции метаболического гомеостаза. Эти процессы влияют на эпигенетические изменения через факторы транскрипции и белки, которые взаимодействуют с эпигенетическими ферментами.

Гены позволяют клеткам реагировать и адаптироваться к изменениям окружающей среды, регулируя экспрессию генов, участвующих в эпигенетике и метаболизме. Например, гены могут активироваться или ингибироваться в зависимости от доступности питательных веществ или стресса окружающей среды, что влияет на эпигенетические изменения и метаболические процессы.

В заключение отметим, что гены необходимы для эпигенетического и метаболического контроля клеток, влияя на экспрессию генов, участвующих в эпигенетических изменениях, и обеспечивая необходимые инструкции для синтеза белков, участвующих в метаболических процессах. Эти взаимодействия необходимы для правильного функционирования клеток и адаптации к изменениям окружающей среды и физиологическим условиям.

Эпигенетические и метаболические риски связаны с аномальными или дисфункциональными изменениями эпигенетической и метаболической регуляции клеток, которые могут иметь негативные последствия для здоровья человека. На эти риски могут влиять различные факторы, включая окружающую среду, образ жизни, генетические факторы, а также воздействие токсичных химических веществ или стресс.

Метаболические заболевания. Аномальные метаболические изменения могут привести к таким состояниям, как диабет, ожирение, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. На

эти заболевания могут влиять эпигенетические факторы, такие как изменения метилирования ДНК или модификации гистонов, которые влияют на экспрессию генов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы, липидов и других питательных веществ.

Рак: эпигенетика и обмен веществ играют важную роль в развитии рака. Эпигенетические изменения, такие как гиперметилирование или гипометилирование ДНК и аномальные модификации гистонов, могут привести к аномальной активации или ингибированию генов, участвующих в регуляции роста и деления клеток. Метаболические изменения также могут способствовать пролиферации и выживанию раковых клеток.

Неврологические заболевания. Эпигенетические и метаболические риски могут влиять на развитие и прогрессирование неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и психические расстройства. Эпигенетические изменения в головном мозге могут влиять на экспрессию генов, участвующих в синаптической пластичности, нейропротекции и функции нейромедиаторов. Метаболический дисбаланс также может способствовать окислительному стрессу, воспалению и повреждению нейронов.

Реакция на лекарство и токсичность. Индивидуальные различия в эпигенетической и метаболической регуляции могут влиять на реакцию на лекарство и восприимчивость к токсичности. Эпигенетические изменения могут влиять на экспрессию генов, участвующих в метаболизме и транспорте лекарств, что может влиять на эффективность и безопасность лечения. Кроме того, воздействие токсичных химических веществ может нарушить эпигенетическую и метаболическую регуляцию, увеличивая риск токсичности и связанных с ней заболеваний.

Эпигенетическое наследование: эпигенетические изменения могут передаваться от одного поколения к другому и могут влиять на восприимчивость к различным заболеваниям и состояниям. На эту передачу могут влиять такие факторы, как окружающая среда, питание и воздействие токсинов, и они могут способствовать риску заболеваний у потомства.

В целом эпигенетические и метаболические риски представляют собой серьезную проблему для здоровья человека, и их понимание имеет решающее значение для разработки стратегий профилактики, диагностики и лечения сопутствующих заболеваний. Исследования продолжают изучать сложные связи между эпигенетикой, метаболизмом и здоровьем человека, чтобы определить новые способы вмешательства и управления этими рисками.

Факторы окружающей среды могут влиять на эпигенетические изменения, что, в свою очередь, может увеличить риск различных состояний и заболеваний.

Воздействие токсичных химических веществ. Токсичные химические вещества в окружающей среде, такие как загрязнители воздуха, пестициды, тяжелые металлы и промышленные химикаты, могут влиять на эпигенетические изменения посредством таких методов, как изменение метилирования ДНК или модификаций гистонов. Эти эпигенетические изменения могут увеличить риск таких заболеваний, как рак, метаболические заболевания и неврологические расстройства.

Диета и питание: диета и питание могут влиять на эпигенетические изменения через питательные вещества и соединения, присутствующие в пище. Например, фолиевая кислота, метионин и другие витамины и минералы могут влиять на метилирование ДНК и другие эпигенетические изменения. Несбалансированное или недостаточное питание может увеличить риск заболеваний, связанных с аномальными эпигенетическими изменениями, таких как метаболические заболевания и сердечно-сосудистые заболевания.

Стресс и травма. Психологический или физический стресс и травма могут повлиять на эпигенетические изменения, особенно в центральной нервной системе. Например, воздействие хронического стресса может повлиять на эпигенетические изменения в генах, участвующих в реакции на стресс и регуляции эмоций, что может увеличить риск психических расстройств, таких как депрессия и тревога.

Радиационное воздействие: ионизирующее и неионизирующее излучение, такое как солнечное излучение и радиация окружающей среды, может влиять на эпигенетические изменения, вызывая окислительный стресс и повреждение ДНК. Эти эпигенетические изменения могут способствовать развитию рака и других состояний, связанных с радиационным воздействием.

Социально-экономическая среда может влиять на риск эпигенетических изменений через доступ к ресурсам и услугам здравоохранения, уровень образования, условия труда и подверженность стрессу. Например, воздействие социальных травм, таких как бедность, дискриминация и насилие, может влиять на эпигенетические изменения, связанные с психическими расстройствами и хроническими заболеваниями. Таким образом, факторы окружающей среды играют значительную роль в эпигенетических изменениях и могут повышать риск возникновения различных состояний и заболеваний. Понимание того, как эти факторы влияют на эпигенетику, может иметь решающее

значение для выявления и управления сопутствующими рисками, а также для разработки стратегий профилактики и вмешательства.

Окислительный стресс и воспаление — два взаимосвязанных физиологических процесса, которые могут существенно влиять на эпигенетику и клеточный метаболизм, оказывая существенное влияние на здоровье человека. Эти процессы тесно связаны между собой и могут быть вызваны множеством факторов, включая воздействие токсичных веществ, психологический стресс, несбалансированное питание и другие условия окружающей среды. Вот как эти процессы взаимодействуют и влияют на эпигенетику и метаболизм:

Окислительный стресс является результатом дисбаланса между выработкой свободных радикалов и способностью организма нейтрализовать эти радикалы, также известные как активные формы кислорода (АФК). Свободные радикалы могут вызвать повреждение ДНК, белков и липидов, способствуя окислительному стрессу. Этот процесс может быть спровоцирован такими факторами, как радиационное воздействие, загрязнение окружающей среды, курение, чрезмерное употребление алкоголя и хронический стресс.

С другой стороны, воспаление — это иммунный ответ организма на агрессию или инфекцию, при котором для борьбы с агрессорами высвобождаются медиаторы воспаления, такие как цитокины и хемокины. Однако хроническое воспаление может вызвать повреждение тканей и способствовать развитию хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и рак.

Влияние окислительного стресса и воспаления на эпигенетику и обмен веществ сложное и может иметь серьезные последствия для здоровья человека:

Эпигенетические изменения. Окислительный стресс и воспаление могут влиять на эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов. Эти эпигенетические изменения могут регулировать экспрессию генов, участвующих в реакции на стресс, воспалении, апоптозе и восстановлении ДНК. Например, активация провоспалительных факторов транскрипции может запускать эпигенетические изменения, которые могут усиливать воспаление и способствовать патологии хронических заболеваний.

Регуляция клеточного метаболизма. Окислительный стресс и воспаление могут влиять на клеточный метаболизм посредством сложных механизмов. Например, свободные радикалы могут влиять на функцию митохондрий и модулировать метаболическую передачу сигналов, тем самым влияя на синтез и деградацию клеточных макромолекул, а

также на выработку энергии. Эти метаболические нарушения могут способствовать патогенезу метаболических заболеваний, таких как диабет и ожирение.

Взаимное взаимодействие. Окислительный стресс и воспаление – это взаимозависимые процессы, которые могут усиливать друг друга. Например, воспаление может индуцировать выработку АФК в клетках, а окислительный стресс может вызвать высвобождение провоспалительных цитокинов. Такое взаимное взаимодействие может создать порочный круг, способствующий патогенезу хронических заболеваний и их прогрессированию.

Окислительный стресс и воспаление оказывают существенное влияние на эпигенетику и клеточный метаболизм, влияя на регуляцию экспрессии генов и метаболические функции. Понимание этих взаимодействий имеет решающее значение для выявления патологических механизмов, участвующих в хронических заболеваниях, и для разработки эффективных терапевтических и профилактических стратегий.

Физические упражнения и сон – два важных фактора, которые могут помочь снизить эпигенетические и метаболические риски, оказывая положительное влияние на общее состояние здоровья. Эти два вида деятельности оказывают множественное благотворное влияние на эпигенетику и клеточный метаболизм, что может способствовать профилактике и лечению хронических заболеваний. Вот как физические упражнения и сон влияют на эпигенетические и метаболические риски:

Физические упражнения.

Физические упражнения могут влиять на эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, которые могут регулировать экспрессию генов, участвующих в энергетическом обмене, воспалении, окислительном стрессе и других. Например, физические упражнения могут стимулировать экспрессию генов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, тем самым способствуя улучшению чувствительности к инсулину и энергетическому обмену.

Содействие здоровому обмену веществ: физические упражнения ускоряют обмен веществ, увеличивают потребление кислорода и ускоряют сжигание калорий. Это может помочь поддерживать здоровый вес тела, контролировать уровень глюкозы в крови и снизить риск метаболических заболеваний, таких как диабет и ожирение.

Уменьшение воспаления и окислительного стресса. Регулярные физические упражнения могут снизить уровень воспаления и окислительного стресса в организме посредством нескольких механизмов,

включая увеличение выработки эндогенных антиоксидантов и снижение уровня провоспалительных цитокинов. Это может помочь снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и других воспалительных состояний.

Сон.

Регенерация клеток и восстановление ДНК. Сон имеет решающее значение для регенерации клеток и восстановления ДНК. Во время сна организм активирует механизмы восстановления клеток и устранения метаболических отходов, что помогает поддерживать здоровье клеток и предотвращать накопление эпигенетических изменений и генетических мутаций.

Регуляция обмена веществ и массы тела. Достаточный сон играет важную роль в регуляции энергетического обмена и массы тела. Недостаток или недостаточный сон могут повлиять на гормоны, регулирующие голод и сытость, увеличивая риск ожирения и нарушений обмена веществ.

Снижение стресса и улучшение психического здоровья. Достаточный сон необходим для снижения стресса и поддержания психического здоровья. Хронический стресс может спровоцировать негативные эпигенетические изменения и способствовать развитию хронических заболеваний. Таким образом, качественный сон может сыграть важную роль в снижении риска хронических заболеваний, связанных со стрессом, и расстройств психического здоровья.

Регулярные физические упражнения и достаточный сон – два важных аспекта здорового образа жизни, которые могут помочь снизить эпигенетические и метаболические риски, тем самым улучшая общее состояние здоровья и качество жизни. Интеграция этих практик в вашу повседневную жизнь может принести значительную долгосрочную пользу для здоровья.

Хронические заболевания – это долговременные состояния, которые обычно прогрессируют медленно и могут сохраняться на протяжении всей жизни человека. Эти заболевания могут иметь различные причины, включая генетические факторы, окружающую среду, образ жизни и другие факторы. Исследования последних лет выявили тесную связь между хроническими заболеваниями и эпигенетико-метаболическими рисками, что обеспечило более глубокое понимание основных механизмов и возможных стратегий профилактики и лечения. Вот описание этого аспекта:

Сахарный диабет – это хроническое заболевание, характеризующееся нарушением регуляции уровня глюкозы в крови,

которое может иметь серьезные последствия для здоровья. Эпигенетико-метаболические риски, связанные с диабетом, включают изменения метилирования ДНК и модификации гистонов в генах, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы и секреции инсулина. Эти эпигенетические изменения могут влиять на метаболические дисбалансы, такие как инсулинорезистентность и дисфункция поджелудочной железы, способствуя возникновению и прогрессированию диабета.

Сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, высокое кровяное давление и инсульт, являются одними из наиболее распространенных причин смерти во всем мире. Эпигенетико-метаболические риски, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включают эпигенетические изменения в генах, участвующих в регуляции артериального давления, воспалении, свертывании крови и функции эндотелия. Эти эпигенетические изменения могут способствовать накоплению атеросклеротических бляшек, повреждению кровеносных сосудов и другим сердечно-сосудистым осложнениям.

Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся чрезмерным накоплением жира в организме, что может увеличить риск метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и других состояний. Эпигенетико-метаболические риски, связанные с ожирением, включают изменения в метилировании ДНК и модификации гистонов в генах, участвующих в регуляции энергетического обмена, аппетита и накопления жира. Эти эпигенетические изменения могут способствовать резистентности к инсулину, хроническому воспалению и другим осложнениям, связанным с ожирением.

Рак — это хроническое заболевание, характеризующееся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Эпигенетико-метаболические риски, связанные с раком, включают изменения в метилировании ДНК и модификации гистонов в генах, участвующих в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптозе. Эти эпигенетические изменения могут способствовать клеточной трансформации и прогрессированию рака путем изменения экспрессии генов, участвующих в подавлении опухоли и неконтролируемой пролиферации клеток.

Старение — это сложный процесс, на который влияют различные генетические, эпигенетические факторы и факторы окружающей среды, включая обмен веществ. Эпигенетика и метаболизм — два важных аспекта, которые взаимодействуют в процессах старения, способствуя фенотипическим и функциональным изменениям, связанным со старением. Вот как они влияют на процесс старения:

Эпигенетика старения.

Эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, играют важную роль в регуляции экспрессии генов, участвующих в старении. С возрастом мы видим значительные эпигенетические изменения в генах, регулирующих процессы старения, таких как гены, участвующие в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и функции иммунной системы. Определенные эпигенетические изменения, такие как потеря метилирования ДНК и аномальные модификации гистонов, могут быть связаны со старением клеток и возникновением возрастных заболеваний.

Метаболизм при старении.

Клеточный метаболизм меняется с возрастом, влияя на функционирование различных органов и систем организма.

Метаболические процессы, такие как производство энергии, метаболизм глюкозы и липидов, а также регуляция гормонов и факторов роста, изменяются с возрастом.

Метаболические дисбалансы, такие как резистентность к инсулину, хроническое воспаление и окислительный стресс, могут способствовать развитию возрастных заболеваний, таких как диабет, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания.

Взаимодействие эпигенетики и метаболизма при старении.

Эпигенетические и метаболические изменения взаимосвязаны и могут взаимно влиять на процессы старения. Например, определенные эпигенетические изменения могут регулировать экспрессию генов, участвующих в энергетическом обмене и реакции на окислительный стресс, тем самым влияя на метаболические процессы и способствуя клеточному старению. В то же время метаболический дисбаланс может влиять на эпигенетические изменения, изменяя тем самым регуляцию генов, участвующих в старении и предрасполагающих к развитию возрастных заболеваний.

Эпигенетика и метаболизм — два важнейших аспекта, влияющих на процесс старения. Понимание сложных взаимодействий между ними может дать новое понимание исследований и разработки стратегий профилактики и лечения возрастных заболеваний и процессов здорового старения.

Влияние эпигенетики и метаболизма на репродуктивное здоровье и развитие человека значительно и может повлиять на долгосрочное здоровье людей. Вот как эти аспекты могут повлиять на репродуктивное здоровье и развитие человека:

Репродуктивное здоровье.

Фертильность. Эпигенетические изменения и метаболический дисбаланс могут влиять на фертильность как у мужчин, так и у женщин. Например, эпигенетические изменения генов, участвующих в регуляции репродуктивной функции, таких как половые гормоны и факторы роста, могут влиять на процессы созревания ооцитов и выработки спермы.

Беременность и развитие плода. Эпигенетика и обмен веществ могут влиять на здоровье плода и эмбриональное развитие. Метаболические дисбалансы, такие как высокие уровни глюкозы или липидов во время беременности, могут повлиять на рост и развитие плода и увеличить риск врожденных аномалий и акушерских осложнений. Кроме того, эпигенетические изменения могут влиять на экспрессию генов, участвующих в разных стадиях развития плода, и могут влиять на здоровье ребенка в долгосрочной перспективе.

Раннее развитие человека.

Рост и развитие ребенка: эпигенетика и обмен веществ могут влиять на рост и развитие ребенка с ранних этапов жизни. Питание матери и воздействие факторов окружающей среды могут влиять на эпигенетические изменения в клетках эмбриона и плода, что может влиять на экспрессию генов, участвующих в росте и развитии ребенка.

Метаболическое программирование. Опыт раннего развития может влиять на метаболическое программирование организма, влияя на риск метаболических заболеваний и ожирения во взрослом возрасте. Например, воздействие недостаточного питания во время развития плода может вызвать эпигенетические изменения, которые могут повлиять на энергетический обмен и чувствительность к инсулину во взрослом возрасте.

Долгосрочное здоровье.

Риск хронических заболеваний: эпигенетические изменения и метаболический дисбаланс во время развития могут влиять на риск хронических заболеваний во взрослой жизни, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания. Эти эффекты могут быть результатом стойких эпигенетических изменений, влияющих на экспрессию генов, участвующих в энергетическом обмене, а также функциях иммунной и эндокринной систем.

Продолжительность жизни и здоровое старение. Репродуктивное здоровье и развитие человека могут влиять на продолжительность жизни и здоровое старение людей. Эпигенетические и метаболические факторы, влияющие на здоровье в раннем возрасте, могут иметь долгосрочное воздействие на процессы старения и риск возрастных заболеваний.

Эпигенетика и метаболизм имеют важное значение для психологии и психического здоровья, влияя на предрасположенность к психологическим и поведенческим расстройствам и способствуя пониманию их основных механизмов. Вот как эти аспекты могут повлиять на психическое здоровье и сферу психологии:

Модуляция поведения и эмоционального состояния.

Эпигенетические изменения и метаболические дисбалансы могут влиять на экспрессию генов, участвующих в регуляции поведения и эмоционального состояния. Например, эпигенетические изменения в генах, участвующих в синтезе нейромедиаторов и функционировании эндокринной системы, могут влиять на реакцию на стресс и уровень тревоги и депрессии.

Метаболизм может влиять на доступность химических веществ, имеющих ключевое значение для функции центральной нервной системы, таких как нейротрансмиттеры и гормоны, которые могут влиять на настроение и поведение.

Стрессовая реакция и адаптивность.

Эпигенетические изменения могут повлиять на реакцию на стресс и способность адаптироваться к сложным условиям окружающей среды. Ранний стрессовый опыт может вызвать эпигенетические изменения, которые могут повлиять на реакцию на стресс и риск развития долгосрочных тревожных и депрессивных расстройств.

Метаболические дисбалансы, такие как высокий уровень кортизола и хроническое воспаление, связанное со стрессом, могут влиять на психическое здоровье и увеличивать риск психологических расстройств.

Психологические и нейродегенеративные расстройства.

Эпигенетические изменения могут играть роль в развитии и прогрессировании психологических и нейродегенеративных расстройств, таких как большое депрессивное расстройство, тревожное расстройство, шизофрения и болезнь Альцгеймера. Например, этим состояниям могут способствовать эпигенетические изменения в генах, участвующих в синаптической пластичности и функции нейромедиаторов.

Метаболизм также может быть вовлечен в эти расстройства, влияя на выработку нейротрансмиттеров и уровень химических веществ в мозге, которые могут влиять на нормальное функционирование центральной нервной системы.

Терапевтические вмешательства и профилактика.

Понимание эпигенетических и метаболических механизмов психологических и психических расстройств может дать новое понимание разработки терапевтических вмешательств и стратегий

профилактики. Например, эпигенетические изменения могут быть обратимыми, что позволяет предположить, что терапия, направленная на эпигенетическую регуляцию, может быть эффективной при лечении некоторых психологических расстройств.

Пропаганда здорового образа жизни, включающего сбалансированное питание, регулярные физические упражнения и управление стрессом, может помочь поддерживать здоровый обмен веществ и снизить риск психологических и психических расстройств.

Существует несколько целевых методов лечения, направленных на эпигенетику и обмен веществ и направленных на коррекцию аномальных эпигенетических изменений или метаболических дисбалансов, связанных с различными состояниями и заболеваниями. Вот несколько примеров целевой терапии в этом смысле:

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC).

Эти соединения блокируют активность ферментов HDAC, которые участвуют в регуляции модификаций гистонов и, косвенно, экспрессии генов. Использование ингибиторов HDAC может обратить вспять аномальные эпигенетические изменения и восстановить нормальную экспрессию генов, участвующих в различных состояниях, таких как рак и неврологические заболевания.

Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT).

Эти вещества блокируют ферменты DNMT, отвечающие за метилирование ДНК. Ингибируя эти ферменты, можно исправить аномальное метилирование ДНК и восстановить экспрессию генов до нормального уровня. Терапия ингибиторами DNMT может быть полезна при лечении рака и других состояний, в которых важную роль играют эпигенетические изменения.

Диетическая терапия и пищевые добавки. Некоторые питательные вещества и пищевые добавки могут влиять на эпигенетику и метаболизм посредством воздействия на ферменты и метаболические пути, участвующие в регуляции эпигенетических изменений. Например, фолиевая кислота, витамин B12 и метионин могут влиять на метилирование ДНК, а ресвератрол и другие полифенолы могут модулировать активность ферментов, участвующих в модификациях гистонов. Эти диетические методы лечения могут использоваться в качестве вспомогательных средств при лечении таких заболеваний, как рак и сердечно-сосудистые заболевания.

РНК-интерференционная терапия (РНКи).

РНКи — это метод, направленный на ингибирование экспрессии определенных генов с помощью молекул РНК. Эту технику можно

использовать для блокировки экспрессии генов, участвующих в патологических процессах, связанных с эпигенетическими изменениями или метаболическими дисбалансами. РНКи-терапия имеет потенциал в лечении генетических заболеваний, рака и других состояний.

Лекарственные средства, воздействующие на определенные метаболические пути.

Существуют также препараты, воздействующие на определенные метаболические пути, такие как регуляция уровня глюкозы в крови при диабете или метаболизм липидов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Эти препараты могут напрямую влиять на клеточный метаболизм и корректировать метаболический дисбаланс, связанный с различными состояниями. Это всего лишь несколько примеров таргетной терапии, направленной на эпигенетику и обмен веществ для лечения различных состояний и заболеваний. Важно понимать, что эти методы лечения требуют тщательного наблюдения и должны проводиться под наблюдением квалифицированного медицинского специалиста.

Эпигенетика и обмен веществ стали важными темами в области здравоохранения, поскольку недавние исследования показали их значительное влияние на риск хронических заболеваний и здоровье в долгосрочной перспективе. В этом контексте принятие стратегий питания и здорового образа жизни может сыграть важную роль в предотвращении и лечении этих эпигенетических и метаболических рисков. Вот несколько серьезных рекомендаций на этот счет.

1. Сбалансированное и разнообразное питание.

Сбалансированная диета, богатая фруктами, овощами, цельнозерновыми продуктами, нежирным белком и полезными жирами, может обеспечить адекватное потребление питательных веществ и антиоксидантов, необходимых для поддержания эпигенетического и метаболического здоровья.

Выбор продуктов с низким содержанием сахара и насыщенных жиров может помочь предотвратить метаболические дисбалансы, такие как резистентность к инсулину и ожирение.

2. Контроль потребления калорий и поддержание здорового веса тела.

Поддержание здорового веса тела путем балансирования потребления калорий и регулярной физической активности может снизить риск метаболических заболеваний и нарушений, связанных с обменом веществ.

Предотвращение ожирения имеет решающее значение, поскольку оно может способствовать неблагоприятным эпигенетическим

изменениям и развитию хронических заболеваний, таких как диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

3. Умеренное употребление алкоголя и отказ от курения.

Ограничение потребления алкоголя и отказ от курения являются важными рекомендациями для поддержания метаболического и эпигенетического здоровья.

Чрезмерное употребление алкоголя может повлиять на метаболизм печени и привести к повреждению печени и другим метаболическим состояниям, в то время как курение может вызвать негативные эпигенетические изменения и увеличить риск хронических заболеваний, включая рак.

4. Регулярные физические упражнения.

Регулярные физические упражнения необходимы для поддержания метаболического и эпигенетического здоровья. Физическая активность ускоряет обмен веществ, повышает чувствительность к инсулину и помогает поддерживать здоровый вес тела.

Аэробные упражнения, такие как бег, ходьба и плавание, полезны для здоровья сердечно-сосудистой системы и обмена веществ, а силовые тренировки помогают поддерживать мышечную массу и плотность костей.

5. Управление стрессом и поддержание достаточного сна.

Снижение стресса и обеспечение достаточного сна необходимы для поддержания эпигенетического и метаболического здоровья. Хронический стресс может вызвать негативные эпигенетические изменения и повлиять на гормональный и иммунный обмен.

Методы управления стрессом, такие как медитация, йога и глубокое дыхание, могут помочь снизить уровень стресса и улучшить психическое и метаболическое здоровье.

В заключение, принятие здорового образа жизни, включающего сбалансированное питание, регулярные физические упражнения, управление стрессом и отказ от вредных привычек, может внести значительный вклад в предотвращение и лечение эпигенетических и метаболических рисков и поддержание оптимального здоровья в долгосрочной перспективе. Важно, чтобы эти рекомендации были включены в ваш распорядок дня, чтобы обеспечить длительную и последовательную пользу для общего состояния здоровья.

Дополнительная и интегративная терапия представляет собой целостный подход к здоровью, который объединяет практики и методы лечения различных медицинских систем и философий, включая традиционную и альтернативную медицину. Этот целостный подход рассматривает человека в целом, принимая во внимание физические, эмоциональные, психические, социальные и духовные аспекты здоровья.

Вот некоторые ключевые аспекты дополнительной и интегративной терапии:

Включение широкого спектра методов лечения. Дополнительные и интегративные методы лечения включают широкий спектр практик и методов лечения, таких как иглоукалывание, хиропрактика, гомеопатия, массаж, фитотерапия, медитация, йога, звуковая терапия и многое другое. Эти процедуры используются для содействия выздоровлению и благополучию в индивидуальном порядке, с учетом потребностей и предпочтений каждого человека.

Интегративный подход. Дополнительные и интегративные методы лечения часто интегрируются в традиционную медицинскую помощь, чтобы дополнить существующие методы лечения и обеспечить целостный подход к здоровью. Интеграция этих методов лечения в здравоохранение может дать значительные преимущества, включая улучшение качества жизни, облегчение боли, снижение стресса и тревоги, а также содействие заживлению и выздоровлению.

Содействие индивидуальной ответственности: дополнительные и интегративные методы лечения способствуют активному участию человека в собственном здоровье и благополучии. Они поощряют профилактический подход к здоровью и побуждают человека брать на себя ответственность за свое здоровье и выбор образа жизни.

Индивидуализированная оценка и лечение. Центральным подходом к дополнительной и интегративной терапии является индивидуализированная оценка и лечение с учетом уникальных потребностей, проблем и контекста каждого человека. Это может включать тщательное изучение истории болезни, текущего состояния здоровья, образа жизни, питания, социальной среды и других соответствующих факторов здоровья.

Научные данные и безопасность. Эффективность и безопасность дополнительных и интегративных методов лечения постоянно оцениваются посредством строгих научных исследований. Важно, чтобы эти методы лечения практиковались квалифицированными специалистами и были интегрированы в традиционную медицинскую помощь безопасным и ответственным образом.

Эти методы лечения могут дополнять традиционную медицинскую помощь и обеспечивать значительные преимущества в укреплении индивидуального здоровья и благополучия за счет учета физических, эмоциональных, психических, социальных и духовных аспектов здоровья.

Авторы, март 2024 г.

CAPITOLUL 1. EPIGENETICA ȘI IMPORTANȚA EI PENTRU SĂNĂTATEA UMANĂ

Aspect conceptuale:

Fundamentele Epigeneticii

- Definirea termenilor și conceptelor cheie în epigenetică.
- Explicarea mecanismelor epigenetice, inclusiv metilarea ADN-ului și modificările histonice.
- Rolul ARN-ului non-codificator și al microARN-urilor în epigenetică.

Impactul Factorilor de Mediu

- Analizarea modului în care factorii de mediu influențează modificările epigenetice.
- Examinarea efectelor dietei, expunerii la substanțe toxice, stresului și poluanților asupra sănătății epigenetice.
- Discuția asupra importanței modificărilor epigenetice în răspunsul la mediu și în adaptarea la schimbările de mediu.

Epigenetica și Susceptibilitatea la Boli

- Analiza impactului modificărilor epigenetice asupra susceptibilității individuale la diverse boli.
- Examinarea legăturilor dintre epigenetică și apariția bolilor cronice, inclusiv cancerul, boli cardiovasculare, diabetul și tulburările neurologice.
- Discuția asupra utilizării profilurilor epigenetice în diagnosticul și prognosticul bolilor.

Epigenetica în Medicina Personalizată

- Evaluarea rolului epigeneticii în dezvoltarea medicinei personalizate.
- Examinarea posibilităților de diagnostic și tratament bazate pe profiluri epigenetice individuale.
- Discuția asupra implicațiilor etice și sociale ale utilizării epigeneticii în practica medicală.

Perspective și Direcții Viitoare

- Prezentarea perspectivelor viitoare în cercetarea epigeneticii și impactul său potențial asupra sănătății umane.
- Evidențierea importanței în continuare a studiului epigeneticii în promovarea sănătății umane și îmbunătățirea calității vieții.

Ce este Epigenetica?

Epigenetica se referă la modificările în funcționarea genelor care nu afectează secvența ADN-ului, ci modul în care ADN-ul este citit și interpretat de către celule. Aceste modificări epigenetice pot fi influențate de mediu, stilul de viață, experiențele individuale și alți factori externi. Ele pot fi transmise și prin moștenire, având un impact asupra sănătății viitoarelor generații. Epigenetica este un domeniu de cercetare care examinează modificările în expresia genelor care nu sunt cauzate de modificări în secvența ADN-ului în sine. Aceste modificări pot avea un impact semnificativ asupra sănătății umane, influențând susceptibilitatea la boli și răspunsul la mediu. În acest referat, vom explora bazele epigeneticii și modul în care acestea sunt legate de sănătatea umană.

Metilarea ADN-ului:

Metilarea ADN-ului este un proces epigenetic prin care grupuri metil (CH₃) sunt adăugate sau eliminate de la nucleotidele din ADN, în principal la citozină. Aceste modificări metilice pot afecta accesul la gene și activitatea lor. Când un grup metil este adăugat la o regiune specifică a unui gen, aceasta poate să silențieze expresia genului respectiv, ceea ce înseamnă că gena nu va fi transcrisă în ARN-ul mesager și, prin urmare, nu va fi tradusă în proteine.

Mecanismul exact prin care metilarea ADN-ului influențează accesul la gene nu este încă pe deplin înțeles, dar se știe că grupurile metil pot atrage proteinele care inhibă legarea factorilor de transcripție, ceea ce duce la blocarea transcripției genelor. Metilarea ADN-ului este un proces dinamic și poate fi reversibilă în anumite circumstanțe, ceea ce înseamnă că aceste modificări epigenetice pot fi susceptibile la schimbări în funcție de mediu și de factorii de reglare.

Modificările Histone:

Histonele sunt proteine structurale în jurul cărora se aranjează și se împachetează ADN-ul în cromatină. Modificările histonice sunt schimbări în structura și modificările chimice ale histonelor care pot afecta accesul la ADN și, implicit, activitatea genelor.

Există diverse tipuri de modificări histonice, printre care acetilarea, metilarea, fosforilarea și ubiquitinarea histonelor. Aceste modificări pot afecta gradul de strângere a cromatinei și pot influența accesul la gene. De exemplu, acetilarea histonelor este asociată cu o deschidere a cromatinei și o activare a genelor, în timp ce metilarea histonelor poate să conducă fie la activarea, fie la silențierea genelor, în funcție de locația și tipul modificării.

Modificările histonice pot fi, de asemenea, reversibile și sunt reglate de complexe proteice cunoscute sub numele de „modificatori histonici”, care adaugă sau elimină grupuri chimice de la histone în funcție de semnalele celulare și de mediu. Împreună, metilarea ADN-ului și modificările histonice

reprezintă principalele mecanisme epigenetice prin care celulele reglează accesul la gene și pot influența în mod semnificativ funcționarea genomului și sănătatea umană.

În epigenetică, există câteva concepte cheie care sunt fundamentale pentru înțelegerea modului în care modificările epigenetice influențează expresia genelor și, implicit, sănătatea umană. Iată câteva dintre aceste concepte cheie:

Modificări Epigenetice: Acestea sunt schimbările în structura sau chimia ADN-ului și a histonelor care afectează modul în care gena este citită și interpretată de către celule. Cele mai cunoscute modificări epigenetice includ metilarea ADN-ului și modificările histonice.

Metilarea ADN-ului: Acesta este procesul prin care grupuri metil (CH₃) sunt adăugate la nucleotidele din ADN, modificând astfel accesul la gene și potențialul lor de expresie. Metilarea ADN-ului poate să conducă fie la silențierea genelor, fie la activarea lor, în funcție de locația și contextul modificării.

Modificările Histone: Acestea sunt schimbările în structura și modificările chimice ale histonelor, care afectează structura cromatinei și accesul la ADN. Modificările histonice pot include aceteilarea, metilarea, fosforilarea și ubiquitinarea histonelor și pot influența activitatea genelor.

ARN non-codificator (ncARN): Acesta este un tip de ARN care nu este tradus în proteine, ci poate regla expresia genelor prin diferite mecanisme. ncARN-urile pot influența nivelul de metilare ADN-ului, pot regla traducerea ARN-ului mesager și pot interacționa cu proteinele implicate în modificările histonice.

Moștenirea Epigenetică: Aceasta se referă la transmiterea modificărilor epigenetice de la o generație la alta, fără a implica modificări în secvența ADN-ului însuși. Modificările epigenetice dobândite în timpul vieții unui individ pot fi transmise descendenților lor și pot influența sănătatea și fenotipul acestora.

Plasticitatea Epigenetică: Aceasta se referă la capacitatea celulelor și a organismelor de a răspunde la schimbările de mediu prin modificări epigenetice reversibile. Plasticitatea epigenetică permite adaptarea la condițiile ambientale și poate influența variabilitatea fenotipică în răspuns la diferite stimuli.

În epigenetică, metilarea ADN-ului și modificările histonice sunt două mecanisme epigenetice principale care reglează accesul la gene și, implicit, expresia acestora. Iată o explicație detaliată a fiecărui mecanism:

1. Metilarea ADN-ului:

Metilarea ADN-ului este un proces prin care grupuri metil (CH₃) sunt adăugate la nucleotidele din ADN, în principal la citozina. Acest proces este mediat de enzime specifice cunoscute sub numele de ADN metiltransferaze.

Metilarea ADN-ului poate avea loc în diferite regiuni ale genomului, inclusiv în insulele CpG (regiuni bogate în perechi de citozină și guanină legate printr-o legătură fosfodiester) din promotorii genelor și în alte regiuni ale genelor. Când o regiune a ADN-ului este metilată, acest lucru poate influența modul în care gena este citită și interpretată de către celule. În general, metilarea ADN-ului în promotorii genelor poate să conducă la o inhibare a transcripției genelor respective, silențiozându-le. Acest lucru se datorează faptului că grupurile metil pot atrage proteinele care inhibă activitatea factorilor de transcripție sau recrutează enzime care modifică histonele pentru a compacta cromatina și a împiedica accesul la ADN. Cu toate acestea, nu toate modificările metilării ADN-ului conduc la silențierea genelor; unele modificări pot influența pozitiv activitatea genelor. De asemenea, metilarea ADN-ului poate fi un proces dinamic și poate fi reglată de către celule pentru a răspunde la semnalele de mediu și la necesitățile fiziologice.

2. Modificările Histone:

Histonii sunt proteine structurale care se găsesc în nucleozomii cromatinei și împachetează ADN-ul în cromozomi. Modificările histonice se referă la schimbările chimice și structurale ale histonilor care afectează structura cromatinei și, prin urmare, accesul la gene. Există mai multe tipuri de modificări histonice, inclusiv acetilarea, metilarea, fosforilarea și ubiquitinarea histonilor. Aceste modificări pot afecta gradul de strângere a cromatinei și, prin urmare, accesul la ADN pentru transcripție. De exemplu, acetilarea histonilor este asociată de obicei cu o deschidere a cromatinei și o activare a genelor, în timp ce metilarea histonilor poate să conducă fie la activarea, fie la silențierea genelor, în funcție de locația și tipul modificării. Modificările histonice sunt, de asemenea, dinamice și pot fi reglate de complexe enzimatică care adaugă sau elimină grupuri chimice de la histone. Metilarea ADN-ului și modificările histonice sunt două mecanisme epigenetice principale care reglează accesul la gene și influențează expresia acestora în funcție de condițiile mediului și necesitățile celulare. Aceste mecanisme sunt esențiale pentru dezvoltarea și funcționarea adecvată a organismelor și au un rol semnificativ în patogeneza bolilor și în răspunsul la tratament.

ARN-ul non-codificator (ncARN) și microARN-urile (miARN-uri) sunt două clase de ARN care joacă un rol esențial în reglarea epigenetică a expresiei genelor. Iată o explicație mai detaliată a rolului lor în epigenetică:

ARN-ul Non-Codificator (ncARN):

ARN-ul non-codificator reprezintă un grup divers de ARN care nu codifică proteine, dar îndeplinesc diverse funcții în celule. Există mai multe tipuri de ncARN-uri, inclusiv ARN-ul ribozomic (rARN), ARN-ul de transfer (tARN), ARN-ul mesager (mARN) și alte clase de ncARN-uri, cum ar fi

ARN-ul interferent (ARNi), ARN-ul circular (circARN) și ARN-ul lung non-codificator (lncARN).

În ceea ce privește epigenetica, unele ncARN-uri sunt implicate în reglarea modificărilor epigenetice ale genomului prin diverse mecanisme. De exemplu, anumiți lncARN-uri pot interacționa cu complexe de modificare a histonilor sau cu enzimele de metilare a ADN-ului, ghidându-le către anumite regiuni ale genomului și influențând astfel accesul la gene și expresia lor. De asemenea, ncARN-urile pot funcționa ca spongi de microARN, reglând nivelul și activitatea acestora și, astfel, având un impact indirect asupra epigeneticii și expresiei genelor.

MicroARN-urile (miARN-urile):

miARN-urile sunt o clasă specială de ncARN-uri, care sunt implicate în reglarea post-transcripțională a expresiei genelor. Aceste molecule mici de ARN sunt implicate în procesul de interferență a ARN-ului (ARNi), în care se leagă de secvențele complementare din ARN-ul mesager (mARN), blocând traducerea sa sau promovând degradarea acestuia. În contextul epigeneticii, miARN-urile pot regla expresia genelor țintă, inclusiv a genelor implicate în modificările epigenetice. Ele pot influența nivelul de metilare a ADN-ului sau modificările histonice, sau pot regla expresia altor proteine implicate în aceste procese epigenetice. De asemenea, miARN-urile pot fi implicate în reglarea expresiei altor ncARN-uri, cum ar fi lncARN-urile, și pot interacționa cu complexe de modificare a histonilor și proteine implicate în remodelarea cromatinei, influențând astfel accesul la gene și expresia lor. ncARN-urile, inclusiv miARN-urile, sunt componente esențiale ale sistemului epigenetic, reglând expresia genelor și influențând modificările epigenetice ale genomului. Înțelegerea rolului lor în epigenetică este crucială pentru înțelegerea complexității reglării genelor și a proceselor biologice.

Impactul Factorilor de Mediu. Factorii de mediu pot exercita o influență semnificativă asupra modificărilor epigenetice, care pot afecta expresia genelor și, prin urmare, sănătatea și fenotipul uman. Iată cum diferiți factori de mediu pot influența modificările epigenetice:

Dietă și Nutriție: Compoziția dietei poate influența modificările epigenetice prin intermediul substanțelor nutritive și compușilor bioactivi. De exemplu, aportul de acizi grași omega-3 și omega-6, vitaminele și mineralele poate influența metilarea ADN-ului și modificările histonice, afectând astfel expresia genelor asociate cu inflamația, metabolismul și stresul oxidativ.

Expunerea la Substanțe Toxice: Expunerea la substanțe toxice, cum ar fi poluanții atmosferici, pesticidele, metalele grele și substanțele chimice din mediu poate provoca modificări epigenetice. Aceste substanțe pot afecta activitatea enzimelor implicate în metilarea ADN-ului și modificările histonice, perturbând astfel echilibrul epigenetic și conducând la apariția bolilor.

Exercițiul Fizic: Exercițiul fizic regulat poate influența modificările epigenetice prin intermediul diferitelor mecanisme, inclusiv creșterea fluxului sanguin și a oxigenului către țesuturi, reducerea inflamației și stresului oxidativ și reglarea metabolismului energetic. Exercițiul poate modula metilarea ADN-ului și modificările histonice în țesuturile și celulele implicate în răspunsul la exercițiu.

Stresul și Traumele Emoționale: Experiențele de stres și traumele emoționale pot influența modificările epigenetice, în special în sistemul nervos central și în sistemul endocrin. Aceste evenimente pot activa căile de semnalizare stresantă și pot modula activitatea genelor implicate în reglarea răspunsului la stres, potențial prin modificări epigenetice.

Ritmul de Viață și Calitatea Somnului: Schimbările în ritmul de viață, inclusiv schimbările în ciclul circadian și perturbările în calitatea somnului, pot influența modificările epigenetice. Dezechilibrele în ritmul circadian pot afecta metilarea ADN-ului și modificările histonice în țesuturile care sunt regulate de ceasurile circadiene interne.

În general, factorii de mediu pot influența modificările epigenetice prin intermediul diferitelor mecanisme și căi de semnalizare, având un impact asupra sănătății și predispoziției la diverse boli. Înțelegerea modului în care factorii de mediu interacționează cu sistemul epigenetic poate oferi perspective noi în prevenirea și tratamentul bolilor și în promovarea sănătății umane.

Examinarea efectelor dietei, expunerii la substanțe toxice, stresului și poluanților asupra sănătății epigenetice evidențiază o interacțiune complexă între factorii de mediu și modificările epigenetice, care pot avea consecințe semnificative pentru sănătatea umană. Iată cum acești factori pot influența sănătatea epigenetică:

Dietă și Nutriție:

Metilarea ADN-ului: Dieta poate influența metilarea ADN-ului prin intermediul substanțelor nutritive și compușilor bioactivi. De exemplu, aportul de acid folic, vitamina B12 și alte substanțe importante pentru metionina, precum și epigallocatechin-3-galat (EGCG) din ceaiul verde, poate modula activitatea enzimelor implicate în metilarea ADN-ului.

Modificările Histone: Anumiți compuși alimentari, cum ar fi resveratrolul din vinul roșu, pot influența modificările histonice, inclusiv acetilarea histonilor, care poate afecta expresia genelor implicate în reglarea inflamației și a metabolismului.

Expunerea la Substanțe Toxice: Metilarea ADN-ului și Modificările Histone: Substanțele toxice din mediu, cum ar fi metalele grele, pesticidele și poluanții atmosferici, pot afecta metilarea ADN-ului și modificările histonice. De exemplu, expunerea la benzen și alte hidrocarburi aromatice

poli-ciclice (HAP-uri) poate modula metilarea ADN-ului în genele implicate în detoxifierea xenobioticelor și repararea ADN-ului.

Interacțiunea cu Factorii Nutriționali: Unele substanțe toxice pot interacționa cu factorii nutriționali, cum ar fi acizii grași omega-3, putând perturba echilibrul epigenetic.

Stresul: Metilarea ADN-ului și Modificările Histone: Stresul cronic poate influența metilarea ADN-ului și modificările histonice în cadrul sistemului nervos central și în alte țesuturi, afectând expresia genelor implicate în răspunsul la stres și în reglarea emoțiilor.

Interacțiunea cu Dieta: Dieta poate influența răspunsul la stres și modularea modificărilor epigenetice induse de acesta. De exemplu, consumul de alimente bogate în antioxidanți poate contracara efectele stresului oxidativ asupra epigeneticii.

Poluanții Ambientali:

Metilarea ADN-ului și Modificările Histone: Expunerea la poluanții din aer, apă și sol poate influența metilarea ADN-ului și modificările histonice, afectând astfel expresia genelor implicate în reglarea inflamației, detoxifierea și răspunsul imun.

Efectele asupra Sănătății Reproductive: Anumiți poluanți, cum ar fi ftalații și bisfenolul A (BPA), pot afecta modificările epigenetice în celulele germinale și pot avea consecințe asupra sănătății reproductive și a dezvoltării embrionare.

În general, dieta, expunerea la substanțe toxice, stresul și poluanții pot afecta sănătatea epigenetică prin intermediul unor mecanisme complexe și interconectate. Înțelegerea modului în care acești factori de mediu influențează modificările epigenetice poate contribui la dezvoltarea de strategii de prevenție și intervenție pentru promovarea sănătății umane.

Modificările epigenetice joacă un rol crucial în răspunsul și adaptarea organismelor la schimbările de mediu. Ele permit organismelor să-și regleze expresia genelor în funcție de cerințele și condițiile mediului înconjurător. Iată o discuție asupra importanței modificărilor epigenetice în răspunsul la mediu și adaptarea la schimbările de mediu. Flexibilitatea răspunsului la mediu: Modificările epigenetice permit celulelor și organismelor să-și ajusteze răspunsul la variațiile mediului. Aceasta înseamnă că, în fața unui mediu în schimbare, celulele pot activa sau dezactiva anumite gene pentru a răspunde adecvat la noile condiții. Reglarea expresiei genelor în timpul dezvoltării: Modificările epigenetice sunt esențiale în reglarea procesului de dezvoltare a organismelor. Ele controlează expresia genelor implicate în diferite etape ale dezvoltării, permițând formarea și diferențierea celulelor în funcție de semnalele mediului înconjurător.

Adaptarea la stres: Modificările epigenetice sunt implicate în răspunsul la stres, inclusiv stresul biologic și stresul extern. Ele pot regla expresia genelor implicate în gestionarea stresului oxidativ, inflamației și alte căi de semnalizare implicate în răspunsul la stres.

Interacțiunea cu factorii de mediu: Modificările epigenetice sunt influențate de diferiți factori de mediu, cum ar fi nutriția, expunerea la substanțe toxice, stresul și alți poluanți. Acești factori pot perturba echilibrul epigenetic și pot influența sănătatea și funcționarea organismelor.

Ereditatea epigenetică: Modificările epigenetice dobândite în timpul vieții unui individ pot fi transmise urmașilor săi prin intermediul celulelor germinale. Aceasta înseamnă că experiențele și expunerile la mediu ale unui individ pot influența sănătatea și fenotipul descendenților săi prin intermediul schimbărilor epigenetice.

În concluzie, modificările epigenetice sunt esențiale pentru adaptarea organismelor la schimbările de mediu și pentru reglarea expresiei genelor în funcție de cerințele mediului înconjurător. Înțelegerea acestor procese epigenetice este crucială pentru dezvoltarea de strategii de prevenție și intervenție în tratarea bolilor și promovarea sănătății umane în fața variabilității mediului.

Epigenetica și Susceptibilitatea la Boli. Epigenetica și susceptibilitatea la boli sunt concepte interconectate care explorează modul în care modificările epigenetice ale materialului genetic pot influența riscul indivizilor de a dezvolta anumite boli. Epigenetica se referă la studiul modificărilor în expresia genelor care nu implică schimbări în secvența ADN-ului în sine, ci mai degrabă la modul în care genele sunt activate sau dezactivate prin intermediul modificărilor chimice ale histonilor și metilarea ADN-ului. Susceptibilitatea la boli se referă la predispoziția unui individ de a dezvolta anumite afecțiuni sau boli în funcție de factorii genetici, mediul înconjurător și stilul de viață. Modificările epigenetice pot afecta această susceptibilitate la boli prin intermediul diferitelor mecanisme:

Reglarea expresiei genelor: Modificările epigenetice pot influența activitatea genelor implicate în diverse procese biologice, cum ar fi metabolismul, răspunsul imun, inflamația și repararea ADN-ului. O dereglementare a expresiei acestor gene poate crește susceptibilitatea la boli, cum ar fi cancerul, bolile metabolice, tulburările imune și bolile neurologice.

Interacțiunea cu factorii de mediu: Factorii de mediu, cum ar fi dieta, expunerea la substanțe toxice, stresul și poluanții, pot perturba echilibrul epigenetic și pot influența susceptibilitatea la boli. De exemplu, expunerea la substanțe toxice din mediu poate modula metilarea ADN-ului și modificările histonice, crescând riscul de apariție a bolilor.

Ereditatea epigenetică: Modificările epigenetice dobândite în timpul vieții unui individ pot fi transmise descendenților săi prin intermediul celulelor germinale. Aceasta înseamnă că experiențele și expunerile la mediu ale unui individ pot influența susceptibilitatea la boli a urmașilor săi prin intermediul schimbărilor epigenetice.

Adaptarea la schimbările de mediu: Modificările epigenetice permit organismelor să-și ajusteze răspunsul la mediu și să se adapteze la schimbările de mediu. Cu toate acestea, modificările epigenetice în răspunsul la mediu pot deveni dezechilibrate și pot contribui la apariția bolilor în condiții de mediu adverse.

Epigenetica și susceptibilitatea la boli sunt interconectate într-un mod complex și dinamic. Înțelegerea modului în care modificările epigenetice influențează susceptibilitatea la boli poate contribui la dezvoltarea de strategii de prevenție și intervenție în tratarea bolilor, precum și la promovarea sănătății umane în fața variabilității mediului.

Analiza impactului modificărilor epigenetice asupra susceptibilității individuale la diverse boli aduce în prim-plan o conexiune profundă între modificările epigenetice și riscul de dezvoltare a anumitor afecțiuni. Modificările epigenetice pot influența susceptibilitatea la boli într-o varietate de moduri, iar această analiză explorează aceste aspecte:

Reglarea expresiei genelor implicate în patogeneza bolilor: Modificările epigenetice pot afecta expresia genelor asociate cu diverse boli, inclusiv cancerul, diabetul, bolile cardiovasculare, bolile neurodegenerative și bolile autoimune. De exemplu, silențierea genelor supresoare de tumori prin hipermetilarea promotorilor lor poate crește susceptibilitatea la cancer.

Interacțiunea cu factorii de mediu: Modificările epigenetice pot fi modulate de factori de mediu precum dieta, expunerea la substanțe toxice, stresul și poluanții. Acești factori pot perturba echilibrul epigenetic și pot crește susceptibilitatea la diverse boli. De exemplu, expunerea la toxine ambientale poate perturba metilarea ADN-ului și modificările histonice, contribuind astfel la dezvoltarea bolilor.

Predispoziția genetică și ereditatea epigenetică: Modificările epigenetice pot fi moștenite și pot influența susceptibilitatea la boli în rândul descendenților. Astfel, un individ poate fi predispus genetic la anumite afecțiuni, iar modificările epigenetice pot amplifica această susceptibilitate. De exemplu, modificările epigenetice la nivelul genei BRCA1 pot crește riscul de cancer la sân la persoanele cu predispoziție genetică.

Răspunsul la tratament: Modificările epigenetice pot influența răspunsul la tratament în cazul diferitelor boli. De exemplu, modificările epigenetice pot determina sensibilitatea sau rezistența la terapiile anticancerigene sau pot influența eficacitatea tratamentului pentru bolile neurologice sau bolile

autoimune. Potențialul biomarkerilor epigenetici: Modificările epigenetice pot servi ca biomarkeri pentru diagnosticul, prognosticul și monitorizarea bolilor. Detectarea acestor modificări în țesuturi sau lichide corporale poate oferi informații valoroase despre riscul individual de dezvoltare a anumitor boli și poate ghida selecția tratamentului adecvat.

Analiza impactului modificărilor epigenetice asupra susceptibilității individuale la diverse boli arată că aceste modificări epigenetice pot juca un rol semnificativ în determinarea riscului de boli și în răspunsul la tratament. Înțelegerea acestui aspect poate oferi noi perspective în diagnosticul, prevenirea și tratamentul diferitelor afecțiuni, conducând astfel la îmbunătățirea sănătății și a calității vieții.

Examinarea legăturilor dintre epigenetică și apariția bolilor cronice, inclusiv cancerul, bolile cardiovasculare, diabetul și tulburările neurologice, dezvăluie o interconexiune complexă între modificările epigenetice și patogeneza acestor afecțiuni. Iată cum epigenetica este asociată cu fiecare dintre aceste boli:

Cancerul:

Modificările epigenetice, cum ar fi hipermetilarea promotorilor genelor supresoare de tumori și hipometilarea regiunilor regulatorii ale oncogenelor, sunt frecvente în cancer.

Aceste modificări epigenetice pot contribui la inițierea și progresia cancerului, afectând expresia genelor implicate în controlul ciclului celular, apoptoză, repararea ADN-ului și metastază.

Epigenetica este implicată și în rezistența la tratamentul cancerului, prin modificarea sensibilității la agenții terapeutici, cum ar fi citostaticele și terapiile țintite.

Bolile Cardiovasculare:

Modificările epigenetice pot influența dezvoltarea bolilor cardiovasculare, inclusiv ateroscleroza, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă.

De exemplu, metilarea anormală a genelor implicate în metabolismul lipidelor și inflamație poate crește riscul de ateroscleroză și boli coronariene.

Modificările epigenetice pot regla, de asemenea, expresia genelor implicate în funcția endotelială, tensiunea arterială și răspunsul la stres, contribuind la patogeneza bolilor cardiovasculare.

Diabetul:

Modificările epigenetice pot juca un rol important în dezvoltarea diabetului de tip 2 prin influențarea sensibilității la insulină și secreției de insulină.

De exemplu, hipermetilarea promotorului genelor implicate în secreția de insulină în celulele beta pancreatice poate reduce expresia acestor gene, contribuind la insulinorezistență și diabet.

Epigenetica poate regla, de asemenea, expresia genelor implicate în metabolismul glucozei, homeostazia energetică și inflamație, toate fiind implicate în patogeneza diabetului.

Tulburările Neurologice:

Modificările epigenetice sunt asociate cu o gamă largă de tulburări neurologice, inclusiv boala Alzheimer, boala Parkinson, tulburările de spectru autist, depresia și schizofrenia.

Aceste modificări pot afecta expresia genelor implicate în dezvoltarea și funcționarea sistemului nervos, incluzând diferențierea neuronală, plasticitatea sinaptică, inflamația și stresul oxidativ.

Epigenetica poate, de asemenea, influența răspunsul la tratament în cazul tulburărilor neurologice, precum și riscul de progresie a bolii și severitatea simptomelor. Epigenetica este strâns legată de apariția bolilor cronice, inclusiv cancerul, bolile cardiovasculare, diabetul și tulburările neurologice, influențând expresia genelor implicate în patogeneza acestor afecțiuni. Înțelegerea acestei legături poate deschide noi căi pentru diagnosticul, prevenirea și tratamentul acestor boli, conducând la îmbunătățirea sănătății și a calității vieții.

Utilizarea profilurilor epigenetice în diagnosticul și prognosticul bolilor deschide noi perspective în medicina personalizată și precisă, oferind informații valoroase despre starea individuală de sănătate și riscul de dezvoltare a anumitor afecțiuni. Iată o discuție asupra acestui subiect:

Diagnosticul bolilor:

Profilurile epigenetice pot fi utilizate pentru diagnosticul precoce și precis al diferitelor afecțiuni, inclusiv cancerul, bolile cardiovasculare, diabetul și tulburările neurologice.

Identificarea modificărilor epigenetice caracteristice specific pentru anumite boli poate servi ca biomarkeri utili pentru detectarea precoce a bolii și diferențierea între subtipurile de afecțiuni, ceea ce poate facilita un tratament mai prompt și mai eficient.

De exemplu, analiza metilării ADN-ului în lichidele corporale, cum ar fi sângele sau saliva, poate furniza informații importante despre riscul individual de a dezvolta cancer sau alte afecțiuni.

Prognosticul bolilor:

Profilurile epigenetice pot oferi informații utile pentru prognoza evoluției bolii și a rezultatelor terapeutice.

Anumite modificări epigenetice pot fi asociate cu un prognostic mai favorabil sau mai nefavorabil pentru anumite afecțiuni. De exemplu, un profil epigenetic specific poate indica o sensibilitate mai mare sau o rezistență la anumite terapii, ceea ce poate ghida deciziile clinice și tratamentul adecvat.

Monitorizarea răspunsului la tratament:

Profilurile epigenetice pot fi utilizate pentru monitorizarea eficacității tratamentului și a progresiei bolii în timpul terapiei.

Modificările epigenetice care răspund la tratament sau care prezintă schimbări semnificative în timp pot servi ca markeri de monitorizare a progresiei bolii și a răspunsului la tratament, permițând ajustarea terapiei în funcție de nevoile individuale ale pacientului.

Medicina personalizată:

Utilizarea profilurilor epigenetice în diagnostic și prognostic permite o abordare mai personalizată a îngrijirii pacienților, luând în considerare variațiile individuale în răspunsul la tratament și evoluția bolii.

Această abordare poate contribui la optimizarea terapiei și la reducerea efectelor secundare asociate cu tratamentele ineficiente sau nepotrivite.

În concluzie, utilizarea profilurilor epigenetice în diagnosticul și prognosticul bolilor reprezintă o abordare promițătoare în medicina modernă, oferind informații esențiale despre starea individuală de sănătate și riscul de dezvoltare a afecțiunilor. Integrarea acestor informații în practica clinică poate îmbunătăți managementul bolilor și calitatea vieții pacienților, contribuind astfel la avansarea medicinei personalizate și precise.

Epigenetica în Medicina Personalizată. Epigenetica joacă un rol esențial în dezvoltarea medicinei personalizate, oferind informații cruciale despre variabilitatea individuală în răspunsul la tratament și susceptibilitatea la diverse afecțiuni. Prin înțelegerea modificărilor epigenetice specifice asociate cu diferitele condiții medicale, putem identifica biomarkeri epigenetici care să servească drept indicii importante pentru diagnostic, prognostic și selecția tratamentului. Astfel, epigenetica completează și extinde înțelegerea noastră asupra patogenzei bolilor, oferind o perspectivă mai precisă și mai detaliată asupra modului în care factorii genetici și de mediu interacționează pentru a influența sănătatea individuală. Progresul rapid în tehnologiile de secvențiere și analiză epigenetică a deschis noi oportunități pentru diagnosticul și tratamentul personalizat al bolilor. Profilurile epigenetice individuale pot furniza informații esențiale despre predispoziția la boli, răspunsul la tratament și progresia bolii în timp. Aceste informații pot fi utilizate pentru dezvoltarea de teste de diagnostic mai precise și pentru identificarea terapiilor personalizate care să ofere cele mai bune șanse de succes pentru fiecare pacient. De exemplu, analiza metilării ADN-ului poate identifica subgrupuri de pacienți care ar beneficia cel mai mult de anumite terapii sau care ar putea prezenta un risc mai mare de progresie a bolii, permițând astfel abordări terapeutice mai eficiente și mai orientate. În timp ce epigenetica oferă promisiuni considerabile pentru medicina personalizată, este important să se țină cont și de implicațiile

etice și sociale ale utilizării acestei tehnologii în practica medicală. Utilizarea profilurilor epigenetice în diagnostic și tratament poate ridica întrebări legate de confidențialitatea datelor, drepturile pacienților și discriminarea genetică. De asemenea, există preocupări legate de accesibilitatea și echitatea în utilizarea acestor tehnologii, mai ales în contextul în care costurile și resursele necesare pentru analiza epigenetică pot fi semnificative. Prin urmare, este esențial să se dezvolte politici și reglementări adecvate pentru a aborda aceste probleme și pentru a asigura că beneficiile epigeneticii în medicina personalizată sunt realizate într-un mod responsabil și echitabil, în beneficiul tuturor pacienților și al societății în ansamblu. Epigenetica reprezintă o componentă esențială a medicinei personalizate, oferind oportunități noi și promițătoare pentru diagnosticul și tratamentul individualizat al bolilor. Cu toate acestea, este important să se abordeze și să se gestioneze cu atenție implicațiile etice și sociale ale utilizării acestei tehnologii, pentru a asigura că beneficiile sale sunt realizate într-un mod etic și echitabil.

Examinarea posibilităților de diagnostic și tratament bazate pe profiluri epigenetice individuale reprezintă o direcție promițătoare în medicina personalizată, oferind o abordare mai precisă și mai eficientă în îngrijirea pacienților. Iată câteva modalități în care epigenetica poate fi utilizată în diagnosticul și tratamentul personalizat:

Diagnostic precoce și precis:

Profilurile epigenetice individuale pot fi utilizate ca biomarkeri pentru diagnosticul precoce și precis al diferitelor afecțiuni, inclusiv cancerul, bolile cardiovasculare, diabetul și tulburările neurologice.

Identificarea modificărilor epigenetice specifice asociate cu anumite boli poate permite detectarea afecțiunilor în stadiile incipiente, când tratamentul este cel mai eficient.

Prognoză și prognostic:

Analiza profilurilor epigenetice poate oferi informații prognostice importante despre evoluția bolii și răspunsul la tratament.

Identificarea anumitor modele epigenetice asociate cu un prognostic favorabil sau nefavorabil poate ajuta la anticiparea cursului bolii și la dezvoltarea unor strategii de tratament personalizate.

Selectarea tratamentului optim:

Profilurile epigenetice individuale pot ghida selecția tratamentului optim pentru fiecare pacient în parte.

Identificarea modificărilor epigenetice care influențează sensibilitatea la anumite terapii poate permite personalizarea tratamentului în funcție de caracteristicile unice ale fiecărui pacient.

Monitorizarea răspunsului la tratament:

Epigenetica poate fi utilizată pentru monitorizarea eficacității tratamentului și a progresiei bolii în timpul terapiei. Schimbările în profilurile epigenetice în timpul tratamentului pot servi ca markeri de răspuns la terapie și pot indica necesitatea ajustării tratamentului în funcție de evoluția bolii.

Medicina preventivă și predictivă:

Utilizarea profilurilor epigenetice individuale poate permite identificarea indivizilor cu un risc crescut de a dezvolta anumite afecțiuni.

Aceste informații pot fi utilizate pentru dezvoltarea de strategii preventive personalizate și pentru intervenții timpurii, astfel încât să se minimizeze riscul de apariție a bolilor sau să se întârzie debutul acestora.

În concluzie, examinarea posibilităților de diagnostic și tratament bazate pe profiluri epigenetice individuale deschide noi orizonturi în medicina personalizată, permițând o abordare mai precisă și mai eficientă în îngrijirea pacienților. Integrarea epigeneticii în practica clinică poate contribui la îmbunătățirea diagnosticului, prognosticului și tratamentului diferitelor afecțiuni, conducând astfel la o medicină mai precisă și mai personalizată.

Utilizarea epigeneticii în practica medicală ridică o serie de probleme etice și sociale importante, care trebuie luate în considerare înainte de implementarea largă a acestei tehnologii. Iată câteva dintre aceste aspecte:

Confidențialitatea datelor: Datele epigenetice ale pacienților sunt extrem de sensibile și pot dezvălui informații despre predispoziția la anumite boli, răspunsul la tratament și chiar despre istoricul familial. Protejarea confidențialității acestor date este esențială pentru a preveni abuzurile, discriminarea și încălcarea vieții private a pacienților.

Discriminarea genetică: Utilizarea profilurilor epigenetice în diagnosticul și prognosticul bolilor ar putea duce la discriminare genetică, în care persoanele identificate cu un risc crescut de a dezvolta anumite afecțiuni sunt discriminate în ceea ce privește accesul la asigurări de sănătate, locuri de muncă sau alte oportunități sociale.

Autonomia pacientului: Pacienții ar trebui să aibă dreptul de a decide asupra utilizării informațiilor epigenetice în diagnostic și tratament. Este important ca pacienții să fie informați cu privire la beneficiile și riscurile asociate utilizării epigeneticii și să le fie acordată opțiunea de a accepta sau respinge testele epigenetice și recomandările terapeutice derivate din acestea.

Echitatea în accesul la tehnologie: Costurile și resursele necesare pentru analiza epigenetică pot fi semnificative, ceea ce ar putea duce la o inegalitate în accesul la această tehnologie. Este important să se asigure că beneficiile epigeneticii sunt accesibile tuturor pacienților, indiferent de statutul lor socio-economic.

Impactul asupra familiei: Informațiile epigenetice obținute despre un individ pot avea și implicații pentru membrii familiei acestuia. De exemplu,

descoperirile despre predispoziția la boli ereditare pot afecta întreaga familie din punct de vedere emoțional, social și economic.

Reglementarea și supravegherea: Utilizarea epigeneticii în practica medicală necesită reglementare și supraveghere adecvată pentru a asigura că este utilizată în mod responsabil și etic. Standardele și ghidurile etice ar trebui să fie stabilite pentru a orienta cercetarea, diagnosticul și tratamentul epigenetic.

În concluzie, utilizarea epigeneticii în practica medicală aduce atât beneficii cât și provocări etice și sociale. Este esențial ca aceste aspecte să fie luate în considerare și abordate în mod corespunzător pentru a asigura că epigenetica este utilizată în beneficiul pacienților și al societății în ansamblu, respectând în același timp principiile etice fundamentale și drepturile individuale.

Perspective și Direcții Viitoare. Cercetarea în domeniul epigeneticii a evoluat rapid în ultimii ani și prezintă perspective fascinante pentru viitor, având un impact semnificativ asupra sănătății umane. Iată câteva perspective viitoare în cercetarea epigeneticii și impactul său potențial:

Identificarea și validarea biomarkerilor epigenetici: Cercetarea continuă pentru identificarea și validarea biomarkerilor epigenetici asociate cu diverse afecțiuni, cum ar fi cancerul, bolile cardiovasculare, diabetul și tulburările neurologice. Acești biomarkeri pot fi utilizați pentru diagnosticul precoce și precis al bolilor, prognosticul evoluției acestora și monitorizarea răspunsului la tratament.

Medicina personalizată și tratamentul individualizat: Dezvoltarea de strategii de medicină personalizată bazate pe profilurile epigenetice individuale, care permit selecția tratamentului optim pentru fiecare pacient în funcție de caracteristicile sale unice. Aceasta ar putea duce la îmbunătățiri semnificative în eficacitatea terapiei și în reducerea efectelor secundare asociate cu tratamentele ineficiente sau nepotrivite. Intervenții preventive și terapeutice: Utilizarea cunoștințelor epigenetice pentru dezvoltarea de intervenții preventive și terapeutice care să vizeze corectarea modificărilor epigenetice anormale asociate cu diverse afecțiuni. Aceste intervenții ar putea include modificări ale dietei și stilului de viață, utilizarea de medicamente care vizează epigenetica și terapii inovatoare, cum ar fi terapia genică și terapia celulară.

Înțelegerea interacțiunilor gene-mediu: Epigenetica oferă oportunități unice pentru înțelegerea modului în care factorii de mediu interacționează cu genomul uman pentru a influența sănătatea și boala. Cercetarea continuă în această direcție ar putea dezvălui mecanisme epigenetice implicate în adaptarea la mediu și răspunsul la factorii de stres, precum și identificarea factorilor de mediu care pot influența modificările epigenetice și sănătatea umană.

Terapia epigenetică: Dezvoltarea de terapii epigenetice care vizează corectarea anormalităților epigenetice asociate cu diverse afecțiuni. Aceste terapii pot include inhibitori ai enzimelor de modificare a histonelor, agenți de demetilare a ADN-ului și alte tehnici inovatoare care vizează epigenetica pentru a restabili expresia normală a genelor și funcția celulară.

În ansamblu, cercetarea în domeniul epigeneticii prezintă un potențial imens pentru îmbunătățirea sănătății umane prin dezvoltarea de noi strategii de diagnostic, tratament și prevenție, care să țină cont de variabilitatea individuală și de influența factorilor de mediu asupra sănătății și bolii. Integrarea epigeneticii în practica medicală ar putea revoluționa modul în care abordăm și tratăm diverse afecțiuni, conducând la îmbunătățiri semnificative în calitatea vieții și speranța de viață a indivizilor.

Studiul epigeneticii continuă să fie extrem de important în promovarea sănătății umane și îmbunătățirea calității vieții datorită multiplelor sale implicări în sănătate și boală. Evidențierea importanței continue a acestui domeniu este crucială din următoarele motive:

Înțelegerea mecanismelor bolilor: Epigenetica ne permite să înțelegem mai bine modul în care modificările epigenetice contribuie la dezvoltarea și progresia bolilor. Studiul epigeneticii poate dezvălui mecanismele moleculare implicate în diverse afecțiuni, facilitând identificarea de noi ținte terapeutice și dezvoltarea de tratamente mai eficiente.

Medicina personalizată: Epigenetica oferă o abordare personalizată în diagnosticul și tratamentul bolilor, luând în considerare variația individuală în modificările epigenetice. Prin identificarea profilurilor epigenetice individuale, putem adapta tratamentul pentru a se potrivi nevoilor și caracteristicilor unice ale fiecărui pacient, ceea ce poate îmbunătăți semnificativ eficacitatea terapeutică.

Prevenția și intervenția timpurie: Cunoștințele epigenetice pot fi utilizate pentru dezvoltarea de strategii preventive și intervenții timpurii în bolile complexe. Identificarea modificărilor epigenetice asociate cu riscul crescut de boală poate permite intervenții preventive personalizate, care să prevină sau să întârzie debutul bolii și să îmbunătățească prognosticul.

Gestionarea factorilor de mediu: Epigenetica ne ajută să înțelegem modul în care factorii de mediu influențează modificările epigenetice și sănătatea umană. Această înțelegere poate avea consecințe importante în promovarea sănătății prin identificarea factorilor de mediu nocivi și dezvoltarea de strategii pentru reducerea expunerii la aceștia sau pentru corectarea efectelor lor epigenetice negative. Progresul în terapiile epigenetice: Studiul epigeneticii alimentează dezvoltarea de terapii epigenetice inovatoare, care vizează corectarea anormalităților epigenetice asociate cu diverse afecțiuni. Aceste

terapii au potențialul de a revoluționa tratamentul bolilor și de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

În ansamblu, continuarea studiului epigenetic este esențială pentru progresul în medicină și pentru îmbunătățirea calității vieții. Aplicarea cunoștințelor epigenetice în practica medicală poate aduce beneficii semnificative în diagnosticul, tratamentul și prevenția bolilor, conducând la o sănătate mai bună și la o viață mai lungă și mai sănătoasă pentru indivizi.

Impactul mediului climatic asupra riscurilor mutațiilor epigenetice.

Știința eredității (prin genetică și epigenetică) contribuie din ce în ce mai mult la explicarea modului în care a apărut viața și la elucidarea drumului pe care materia vie l-a parcurs în evoluția sa. Este unanim recunoscut că mecanismele eredității sunt universale. Organismele cresc și se dezvoltă normal numai dacă zestrea ereditară nu suferă intervenții dăunătoare.

Ori, progresul tehnic, ai cărui martori suntem, modificând mediul ambiant, poate avea influențe negative dacă cel care dirijează complicatele mecanisme industriale, sau beneficiază de produsele lor sub cele mai diferite aspecte, nu posedă și cunoștințe trainice despre ereditate.

Variabilitatea este sursa principală a evoluției speciilor. Se disting două categorii de modificări ereditare:

– Modificări apărute în urma recombinării materialului genetic, a cromozomilor și genelor, fără schimbări calitative sau cantitative în zestrea ereditară, cunoscute sub denumirea de variabilitate combinativă;

– Modificări condiționate de restructurarea cantitativă sau calitativă a cromozomilor și genelor, denumite și mutații.

Mutațiile au mecanism propriu cromozomic și molecular.

În funcție de natura modificării, mutațiile se împart în trei grupe:

A. Mutații condiționate de modificarea numărului de cromozomi sau mutații de genom;

B. Mutații apărute în urma restructurării cromozomilor, fără modificarea numărului acestora - mutații cromozomice;

C. Mutații care afectează structura chimică a genelor - mutații genice sau punctiforme.

După natura factorilor care le provoacă, mutațiile mai pot fi clasificate în mutații:

I. Mutații spontane;

II. Mutații induse (artificiale);

După celulele în care au loc în:

1. Mutații generative;

2. Mutații somatice, după utilitatea lor pentru specia la care au apărut.

Iar pentru om în:

- a. Mutații utile;
- b. Mutații negative;
- c. Mutații indiferente;
- d. Mutații letale;
- e. Mutații subletale;
- f. Mutații accidentale; etc.

Factorii de risc ai mediului sunt de mai multe feluri și sunt grupați după cum urmează:

- Factori naturali
- Factori antropogeni

Factorii de risc naturali sunt:

- De origine cosmică;
- De origine telurica – terestră.

În cazul factorilor de risc naturali de origine cosmică sunt:

- Radiațiile cosmice Van Allen;
- Praful Cosmic;
- Radiația de fond a universului;
- Radiațiile solare:
- 1. Radiația infraroșie/ calorică /termică;
- 2. Radiația ultravioletă;
- 3. Radiația electromagnetică;
- 4. Radiația X;
- 5. Radiațiile produse de exploziile solare.

Factorii de risc naturali de origine telurica – terestră sunt:

- Aerul cu toxinele, microorganismele și particulele materiale aflate în suspensie;
- Apa cu toxinele, microorganismele și particulele aflate în suspensie;
- Locurile geopatogene și radiații emanate de zăcămintele radioactive;
- Noxele eliminate de vulcani;
- Fenomenele meteo-climatice;
- Fenomene geofizice – cutremure, fenomene telurice;
- Microorganisme, microbi, virusi, rickettsii, viermi , ciuperci,etc;

Factorii antropogeni sunt:

- Noxele industriale;
- Radiațiile electromagnetice – radio, radar, televiziune, telefonie mobilă, instalații de radionavigație, cuptoare și alte instalații cu microunde;
- Zgomotul;
- Pesticide;
- Ierbicide;
- Insecticide;

- Expunerea la radiații ionizante – Radiații „X”, Radiații nucleare ionizante;
- Mâncarea;
- Bauturile alcoolice și cele care conțin produși chimici periculoși;
- coloranți, îndulcitori, sare cu impurități, condimente și suplimente alimentare;
- Medicamentele;
- Drogurile.

Trebuie menționat că adaptabilitatea organismului uman a făcut ca și în cazul factorilor de risc geoclimatic (Fenomene meteo extreme, catastrofe naturale) să se manifeste o protecție realizată în timp prin selecție naturală epigenetică.

Astfel au rezultat grupuri de persoane imune la variația între anumite limite a factorilor de mediu și grupuri de persoane meteosensibile reactive sau foarte reactive la variația factorilor geoclimatici.

Frecvența crescândă a maladiilor ereditare în condițiile dezvoltării fără precedent a științei și tehnologiei impune găsirea de urgență a metodelor prin care să se evite alterarea prin mutații a patrimoniului ereditar.

Omul trebuie ferit de radiații ionizante și neionizante, examinările cu astfel de mijloace urmând a fi recomandate numai în cazul când pericolul bolii supuse diagnosticării este mai mare decât consecința genetică a radiației suportată de organism.

Se recomanda evitarea iradierii persoanelor tinere, iar pentru femeile gravide iradierea se interzice.

A doua categorie mare de factori mutageni o constituie substanțele chimice cu care omul poate intra în contact prin acțiunea profesiei sale precum și prin administrarea medicamentelor.

De aceea medicamentele trebuie administrate numai după recomandările medicului specialist.

Pesticidele întrebuintate în agricultură sunt incluse, de asemenea în lista factorilor mutageni. Desigur, în etapa actuală nu se poate renunța la combaterea chimică a dăunătorilor și buruienilor din culturile agricole.

Succesele geneticii pot permite însămânțarea de soiuri și hibrizi rezistenți, poate chiar, imuni la dăunători, iar combaterea buruienilor se va face prin metode din ce în ce mai științifice reducându-se mult pericolul poluării produselor agricole și implicit a celor alimentare.

Asa se face ca odată cu prima schiță a secvenței genomului uman în 2000, oamenii de știință au adunat în sfârșit instrumentele care au ghidat biochimia vieții. Prima lor sarcină a fost să înțeleagă și să manipuleze acea biochimie pentru a alunga boala.

Dar cum rămâne cu folosirea acestor cunoștințe pentru a face oamenii și mai buni, mai rapizi, mai puternici, mai inteligenți mai rezistenți la condițiile extreme de mediu și la schimbările climatice?

Dacă tehnologia genetică ar putea fi folosită pentru a stopa bolile, de ce să nu selectăm gene pentru a îmbunătăți capacitatea fizică, mentală și rezistența la factorii de risc ai mediului unei persoane?

Dacă cineva are bani și înclinație, s-ar putea să își programeze copiii să fie super-performanți și imuni la impactul negativ al riscurilor epigenetice și metabolice?

Dacă tehnologia este disponibilă, de ce să lăsăm evoluția umană în seama procesului lent și aleatoriu al selecției naturale, când în schimb putem crește beneficiile și viteza prin proiectarea activă a unui genom?

Generațiile succesive de copii îmbunătățiți ar putea chiar să se desprindă într-o nouă specie, diferită de oamenii obișnuiți pe care îi vedem astăzi, cu amestecul lor de avantaje și defecte. Acești oameni îmbunătățiți ar fi perfecți în totalitate și, în cele din urmă, ar putea chiar să concureze cu verii lor neîmbunătățiți până la dispariție.

Datorită tehnologiei genetice, am putea crea o nouă specie de oameni Homo sapiens 2.0 și, probabil, am putea pune capăt lui Homo sapiens.

Ce este posibil cu ajutorul modificărilor genetice?

În 1953, Francis Crick și James Watson au dat o adevărată lovitură biologiei moleculare, prin detalierea structurii moleculare a ADN-ului, molecula care codifică instrucțiunile pentru crearea unui organism viu.

Aceștia au spus că această moleculă dublă spirală este alcătuită din patru molecule de nucleotide (adenină, timină, guanină și citozină) într-o anumită secvență. Acestea erau legate în perechi de-a lungul ADN-ului - adenină cu timină, guanină cu citozină - și ținute în loc de o coloană vertebrală de molecule de fosfat și zahăr.

Aproape 50 de ani mai târziu, președintele Bill Clinton și prim-ministrul britanic Tony Blair au susținut o conferință de presă comună pentru a anunța că oamenii de știință au terminat secvențierea celor 3 miliarde de litere de nucleotide conținute într-un genomul uman.

A fost un moment uriaș.

Înțelegerea ADN-ului conținut într-o persoană este cheia pentru înțelegerea majorității, dacă nu a tuturor bolilor umane, inclusiv a cancerelor și a afecțiunilor neurodegenerative netratabile, cum ar fi Alzheimer. ADN-ul este, de asemenea, un factor important în gama de caracteristici fizice normale, cum ar fi înălțimea, capacitatea cognitivă, masa musculară, rata metabolismului și rezistența la impactul factorilor de mediu asupra selecției epigenetice.

Proiectul Genomul Uman a dezvăluit literele de bază și vocabularul cu care natura își scrie marile narațiuni ale vieții. În ultimii zece ani, oamenii de știință au încercat să dezlușească poveștile pe care ni le spun genele noastre. Vindecarea bolii este la un capăt al aplicațiilor posibile cu ajutorul acestor cunoștințe genetice.

La celălalt capăt se află îmbunătățirea sănătății oamenilor și scaderea până aproape de zero a riscurilor epigenetice și metabolice.

Cât de ușoară este modificarea genetică?

Ideea că ați putea să reprogramați genomul copilului dumneavoastră pentru a vă asigura că are cele mai bune trăsături posibile a fost piatra de temelie a speranțelor populare pentru tehnologia genetică.

„Când va fi posibilă eliminarea mutațiilor genetice dăunătoare din viitorul meu copil?” ați putea întreba. Și în timp ce faceți asta, de ce să nu-i oferi ochi albaștri și un număr crescut de fibre musculare cu contracții rapide, astfel încât să poată crește și deveni un sprinter vedetă?

Deocamdată, reprogramarea genetică este o muncă grea și rezultatele nu sunt garantate. Există multe motive tehnice: selectarea unei gene înseamnă că unul sau altul dintre părinți trebuie să aibă acea genă pentru început. Și dacă doriți un copil cu o anumită genă, ar trebui să creați câteva zeci de embrioni deodată și să îi selectați cumva pe cei cu genele cele mai potrivite. Această tehnică, numită diagnostic genetic preimplantare (PGD), este utilizată în combinație cu fertilizarea in vitro (FIV).

Cu toate acestea, dacă doriți să programați un întreg genom cu gene specifice, PGD este foarte greoi. Modificarea simultană a multor gene specifice ar necesita crearea de zeci (poate sute) de embrioni și apoi sortarea lor pentru a găsi o potrivire perfectă.

Gândiți-vă la numărul de ovule care ar fi irosit dacă ați dori să alegeți o mulțime de gene diferite pentru copilul dumneavoastră; și rețineți că, chiar dacă ați găsit un set perfect, șansele ca un embrion să crească la termen complet într-un ciclu de FIV nu sunt garantate.

În plus, înțelegerea noastră a genelor nu este deloc suficient de sofisticată pentru a fi atât de prescriptivă cu privire la tipurile de rezultate pe care le-ar putea cere un programator genetic. Bolile cauzate de un defect al unei singure gene sunt rare – un exemplu clasic este fibroza chistică, o afecțiune ereditară care poate determina înfundarea căilor respiratorii din plămâni cu mucus lipicios.

Oamenii de știință au subliniat că aceasta este cauzată atunci când ambele copii ale genei CFTR nu funcționează corect. Majoritatea bolilor au sute de gene implicate la diferite niveluri. Și pentru caracteristicile fizice, genele sunt doar o parte a imaginii, restul fiind determinat de factorii de mediu. A

avea genele pentru mușchii de sprint este util doar dacă te antrenezi suficient pentru a-i face să funcționeze.

O altă modalitate de a reprograma un genom este modificarea celulei germinale (ovulul sau sperma) unui părinte. Oamenii de știință pot deja să oprească acțiunea anumitor gene la animale în scopul cercetării, iar acest lucru se realizează prin modificarea celulelor liniei germinale. Tehnica este plină de pericole, totuși.

Aproximativ 15% dintre astfel de experimente testate pe șoareci s-au dovedit letale, iar un număr și mai mare produce dizabilități la animale. Multe gene au utilizări multiple la oameni — aceeași genă este asociată cu o creștere a coeficientului de inteligență (IQ), de exemplu, dar și cu o afecțiune musculară care îi poate lăsa pe cei care suferă într-un scaun cu rotile.

O modalitate mai promițătoare de a modifica expresia genelor este o tehnică care nu implică celule din linia germinală sau programarea fetoșilor. În schimb, folosește mecanismul natural al organismului pentru a decide care gene sunt active în ce celule și în ce măsură. Această metodă, numită epigenetică, este definită ca fiind modificările expresiei genelor care nu au nimic de-a face cu secvența ADN-ului.

Epigenetica poate schimba o gamă uriașă de lucruri într-un organism, de la forma florilor până la culoarea ochilor muștei de fructe.

O procedură implică atașarea unor molecule, numite grupări metil, la o anumită parte a unei gene. De fapt, gruparea metil reduce la tăcere acțiunea genei. Gruparea metil poate fi o adăugare temporară și poate fi chiar introdusă prin intermediul factorilor locali de mediu, inclusiv substanțe chimice sau alimente.

Problema modificărilor necontrolate și accidentale asupra sănătății umane.

Într-o zi, vom depăși obstacolele tehnologice. Imaginează-ți un viitor în care poți să alegi cum arată copiii dumneavoastră (desigur, pe baza, propriul dumneavoastră aspect), dacă sunt înalți sau scunzi, cât de bună este vederea lor, dacă vor fi sprinteri sau alergători de maraton, cât de inteligenți vor fi și dacă vor tinde spre bunătate sau spre egoism. Desigur, veți fi exclus deja orice gene care ar putea provoca boli.

Dacă aceste tehnologii devin disponibile, este greu de imaginat că oamenii nu le vor folosi. Lumea este un loc competitiv; orice avantaj pe care îl poți oferi copilului tău trebuie să merite, nu-i așa?

„Acesta a fost un punct de interes pentru mulți oponenți ai ingineriei genetice pe linie germinală, care se tem că va mări decalajul dintre cei care au și cei care nu au”, spune Nick Bostrom, filozof la Universitatea din Oxford și director al Institutului Viitorul Umanității.

„În prezent, copiii din casele bogate se bucură de multe privilegii legate de mediu, inclusiv acces la școli și rețele sociale mai bune. Se poate spune că aceasta constituie o inechitate față de copiii din casele sărace. Ne putem imagina scenariu în care astfel de inechități cresc mult mai mult datorită intervențiilor genetice pe care doar cei bogați și le pot permite, adăugând avantaje genetice la avantajele de mediu de care beneficiază deja copiii privilegiați. Am putea chiar să speculăm că membrii stratului privilegiat al societății care, în cele din urmă, se îmbunătățesc pe ei înșiși și pe urmașii lor până la un punct în care specia umană, în multe scopuri practice, se împarte în două sau mai multe specii care au din ce în ce mai puține în comun, cu excepția unei istorii evolutive comune.”

Acești oameni privilegiați din punct de vedere genetic, spune Bostrom, ar putea deveni supergenii fără vârstă, sănătoși, de o frumusețe fizică fără cusur, care sunt înzestrați cu un spirit scilipitor și un simț al umorului dezarmant de autoironie, radiind căldură, farmec empatic și încredere relaxată.

„Toți ceilalți ar rămâne așa cum sunt oamenii astăzi, dar poate privați de o parte din respectul de sine și suferind ocazional crize de invidie. Mobilitatea dintre clasele inferioare și cele superioare ar putea dispărea, iar unui copil născut din părinți săraci, lipsit de îmbunătățiri genetice, i-ar putea fi imposibil să concureze cu succes împotriva super-copiilor celor bogați. Chiar dacă nu a avut loc nicio discriminare sau exploatare a clasei inferioare, există totuși ceva tulburător în perspectiva unei societăți cu inegalități atât de extreme.”

Ar putea exista un scenariu în care să existe o tensiune atât de mare între cei îmbunătățiți și cei neîmbunătățiți, încât aceștia să ajungă la război?

Oare oamenii îmbunătățiți, cu puterea și intelectul lor superior, și-ar înrobi pur și simplu verii normali?

În ceea ce privește oamenii moderni, aceasta ar însemna sfârșitul.

Este probabil?

Înțelegerea noastră asupra genelor va continua să se îmbunătățească, iar oamenii de știință își vor îmbunătăți capacitatea de a modifica genetic oamenii. Se poate discuta despre cât de mult va fi posibil, dar nu prea are rost să pariem împotriva a ceea ce este în esență o problemă tehnologică. Întrebarea despre impactul său și potențialele consecințe apocaliptice pentru rasa umană modernă se rezumă la modul în care tehnologia este pusă la dispoziție, implementată și reglementată.

O modalitate de a preveni potențialele probleme este de a interzice orice. Acest lucru ar putea funcționa printre cei care respectă legea, dar dacă roadele îmbunătățirii genetice ar fi potențial mari, o piață neagră s-ar dezvolta în curând și societatea pe două niveluri ar evolua în continuare.

Bostrom sugerează opusul ca o modalitate de a stopa problemele. Pentru a contracara unele dintre tendințele de creștere a inegalității ale tehnologiei de

îmbunătățire, guvernele ar putea extinde accesul la tehnologie subvenționând-o sau oferind-o gratuit copiilor cu părinți săraci.

„În cazurile în care îmbunătățirea are externalități pozitive considerabile, o astfel de politică poate aduce beneficii tuturor, nu doar beneficiarilor subvenției”, spune el.

„În alte cazuri, am putea sprijini politica pe baza justiției sociale și a solidarității”.

Ceea ce ar putea suna ca o viziune prea roz asupra lumii. Dar pentru oricine mai cinic, Bostrom are un alt exemplu de ce îmbunătățirile genetice ar putea să nu fie pericolul pe care și-l imaginează pesimiștii, în special de ce un război între cei îmbunătățiți și cei neîmbunătățiți este foarte puțin probabil.

În prezent, cei mai înalți 90 la sută din populație ar putea, în principiu, să se unească și să omoare sau să înrobească restul de 10 la sută, mai mici, din rasa umană, spune el.

„Faptul că acest lucru nu se întâmplă sugerează că o societate bine organizată se poate ține unită chiar dacă conține multe coalitii posibile de oameni care împărtășesc anumite atribute, astfel încât, dacă s-ar unifica sub un singur steag, i-ar face capabili să-i extermină pe restul.”

Ar putea fi posibil să se folosească tehnologia genetică pentru a proiecta o nouă specie umană și, în cele din urmă, pentru a distruge oamenii originali, nemodificați. Singura modalitate de a preveni acest lucru este să sperăm că omenirea însuși nu este proiectată în căutarea perfecțiunii noastre.

Problema care ne interesează prin prisma impactului integral al riscurilor epigenetice și metabolice asupra sănătății umane este dacă stilul nostru de viață modern interferează cu selecția naturală?

Și care este rolul mediului și a factorilor de risc în această ecuație deosebit de complexă.

Datorită îmbunătățirii medicinei și a asistenței medicale, permitem răspândirea ADN-ului “nedorit”, cel care odată ar fi fost eliminat din fondul genetic uman prin evoluție?

Ar putea acest lucru să ducă la mari probleme pentru specia noastră?

O societate prosperă și fericită va avea nevoie de o mulțime de oameni inteligenți care se tratează reciproc cu respect. Aceștia vor avea grijă unii de alții și vor găsi modalități din ce în ce mai bune de a-și îmbunătăți soarta colectivă.

Genele care contribuie la sănătate și inteligență sunt lucruri bune și, dacă selecția naturală ar fi lăsată să-și facă treaba, acestea ar fi predominante în societate. Toate genele “rele” pentru boli, dizabilități sau deficiențe mintale ar trebui eliminate prin principiile descrise de Charles Darwin în secolul al XIX-lea. Dar tehnologia medicală a pus capăt acestui mecanism natural.

Chiar mai rău, genele care contribuie la trăsăturile mai preferabile în societate ar putea fi ele însele în pericol.

Dacă IQ-ul este determinat, într-o anumită măsură, de gene, iar persoanele cu un IQ ridicat nu au la fel de mulți copii ca cele cu puncte de IQ mai mici, inteligența la nivelul întregii populații va avea de suferit.

Dacă a fi bun cu ceilalți este parțial genetic, iar oamenii buni sunt în mod similar mai puțin reproducători decât verii lor răi, atunci genele „răului” ar putea deveni mai populare.

”În prezent, se pare că în unele locuri există o corelație negativă între realizările intelectuale și fertilitate”, spune Nick Bostrom, filozof și director al Institutului Future of Humanity de la Universitatea din Oxford.

”Dacă o astfel de selecție ar acționa pe o perioadă lungă de timp, am putea evolua într-o specie mai puțin cerebrală, dar mai fertilă, Homo philoprogenitus (“iubitor de mulți urmași”).

Ar putea ca genele “bune” să fie în cele din urmă înghițite de cele “rele” în rândul oamenilor?

În fața schimbărilor de mediu și riscurilor generate de modificarea continuă a habitatului suntem cu toții mutați.

Steve Jones, genetician la University College din Londra, crede că abilitatea noastră de a vindeca boli care înainte ne-ar fi ucis, modul în care ne deplasăm în lume și nivelul uriaș de control pe care îl deținem asupra corpului și mediului în care trăim au contribuit la răpirea puterii forțelor naturale ale evoluției.

Variațiile dintre oameni sunt determinate de mutațiile genetice. De fiecare dată când o celulă se divide, ADN-ul din interiorul ei poate suferi mutații. Majoritatea modificărilor nu au niciun efect general și nu sunt niciodată transmise copiilor. Dar, rareori, mutațiile pot schimba modul în care arată sau funcționează o anumită parte a corpului și, chiar mai rar, această schimbare este fatală. Pe măsură ce îmbătrânim, numărul de mutații se adună.

Procesul prin care o anumită mutație epigenetică devine mai frecventă într-o populație se numește selecție.

În ultimii 5.000 de ani, de exemplu, o genă pentru culoarea pielii a suferit o mutație care a dus la apariția unei persoane cu pielea albă, în loc de cea închisă la culoare.

Pielea albă, care are avantajul de a produce mai bine vitamina D din lumina soarelui, a devenit utilă celor care locuiesc în nordul Europei, unde era mai puțină lumină solară. Presiunea de selecție înseamnă că varianta genei albe apare la 99% dintre europeni, în timp ce 99% dintre africani mențin varianta de piele întunecată.

Darwin s-a exprimat foarte sumbru despre viitorul umanității, pe motiv că: “În civilizația noastră modernă selecția naturală nu avea niciun rol și cel

mai în formă nu supraviețuia. În civilizația modernă selecția naturală nu a avut rol și cel mai în formă nu a supraviețuit”.

Mutația și selecția epigenetică sunt materiile prime pentru evoluție, lucrurile pe care forțele aleatorii ale naturii le pot transforma în specii. Dar acolo unde, odată ce genele unei persoane au avut o influență completă asupra longevității, lăsându-i doar pe cei cu „cele mai bune” gene să supraviețuiască și să-și transmită ADN-ul, medicina modernă și stilul de viață au egalat terenul de joc, diminuând lucrurile cu care evoluția se poate juca.

Lipsa vitaminei D nu are nevoie de nicio remediare genetică astăzi; poate fi tratată cu ușurință cu suplimente alimentare. Mutațiile genetice pe care le colectăm pe măsură ce îmbătrânim s-ar putea să nu ne mai omoare pe măsură ce aflăm mai multe despre cum să le reparăm.

Acolo unde oamenii dintr-o parte a lumii ar fi putut fi distruși de o anumită infecție, medicamentele sau o reprojecție a mediului local pot salva vieți. Mai important, având în vedere că mutațiile genetice anterior periculoase pot supraviețui în mod curent și pot fi transmise copiilor, Jones se întreabă ce putere rămâne selecției naturale la oameni.

Avem însă o problema în mutația epigenetică prin distopia disgenică:

Disgenia, ideea că genele rele se răspândesc în populația noastră, a fost un termen inventat în anii 1970 de către fizicianul american și laureatul premiului Nobel, William Shockley.

Genele nedorite care duc la abateri de la ceea ce am putea numi „normal” se pot răspândi. Dar datorită ingineriei genetice și screening-ului, la fel vor fi și genele pentru trăsături dezirabile, cum ar fi capacitatea intelectuală, sănătatea fizică, longevitatea și protecția la factorii de risc epigenetici și metabolici naturali sau antropogeni spune Nick Bostrom.

„În orice caz, scala de timp pentru evoluția genetică naturală umană este mult prea mare pentru ca astfel de evoluții să aibă vreun efect semnificativ înainte ca alte evoluții să facă problema discutabilă ca și pericol iminent/imediat”.

“O gestionare științifică și responsabilă a factorilor de risc ce decurg din acțiunea mediului ambient și a habitatului pot reduce și chiar elimina influența acestora”.

“Factorii responsabili din domeniul sănătății și protecției mediului sunt responsabili cu identificarea limitarea și eliminarea acolo unde se poate a tuturor riscurilor și amenințărilor la adresa sănătății și integrității populației și la crearea unor condiții optime, propice pentru afirmarea plenară a ființei umane în toate domeniile integrându-se armonios cu natura în Biocenoza Terestră.

CAPITOLUL 2. RISCURILE METABOLICE CRESCUTE ȘI SĂNĂTATEA POPULAȚIEI

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, igienei 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, hormonali, ereditari, ai mediului ambiant. Preponderant cu riscuri majore metabolice sunt factorii determinanți ai sindromului metabolic, care sumar și selectiv denaturează sănătatea populației în întregime.

2.1. Hipertensiunea arterială ca factor cardiometabolic cu risc crescut asupra sănătății

În ce privește prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) la pacienții supraponderali, aceasta apare mult mai des decât în cazul greutatei corporale normale. Chiar și cu o astfel de afecțiune limită ca supraponderalitatea (IMC >25, dar <30 kg/m²), hipertensiunea apare de 2 ori mai des decât la persoanele cu un IMC normal [110]. În cazul obezității (IMC >30 kg/m²), 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 indicele 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 prostaciclinei 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 multidireționale 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).

2.2. Diabetul zaharat tip 2 – factor cu risc metabolic 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 2, 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 2 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 2 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 2. S-a constatat că toleranța alterată la glucoză anual se transformă în DZ de tip 2 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 2 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 2 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 2, 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 2. În același timp, se știe puțin despre etapele patogeniei DZ tip 2 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 2. 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 hipoglicemizante 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 2. Se știe că grăsimea brună și bej are proprietăți hipolipidemice și hipoglicemizante. 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 (Figura 1) [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 2 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.

2.3. Dislipidemiile ca componentă obligatorie a riscului metabolic

Posibilitatea reducerii riscului de a dezvolta tulburări ale metabolismului lipidic și glucidic și prevenirea dislipidemiei 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.

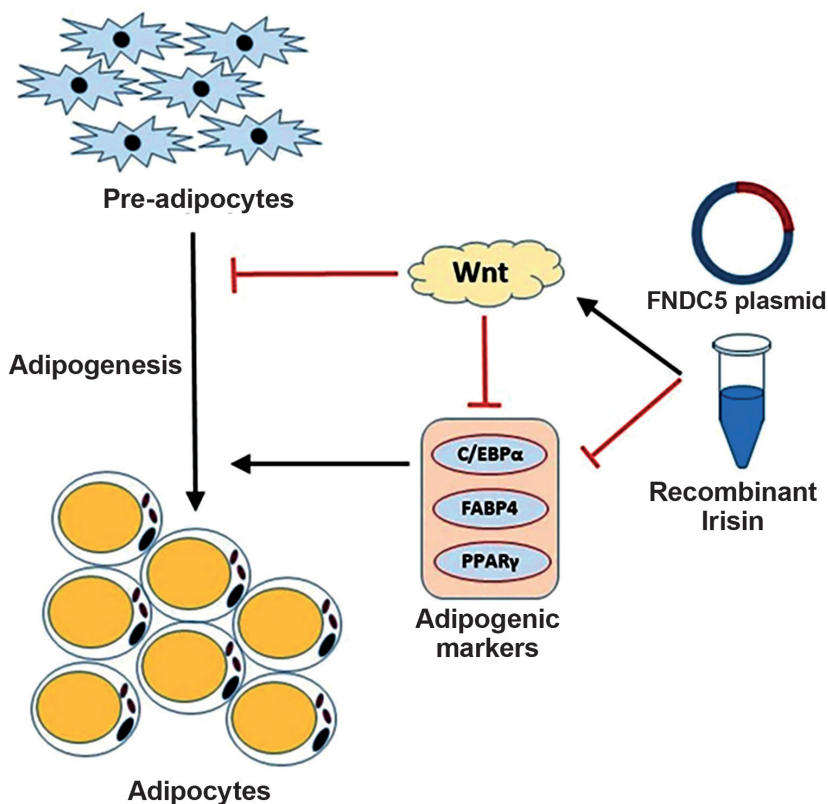


Figura 2.1. Diferențierea celulelor progenitoare de grăsime în adipocitele bej este controlată de hormonul local irisina [Ma Eun Bi, Sahar Namood E., Jeong Moon sup, and Huh Joo Young Irisin Exerts Inhibitory Effect on Adipogenesis Through Regulation of Wnt Signaling. Front Physiol. 2019; 10: 1085. doi: 10.3389/fphys.2019.01085]

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 metabolică 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 subjuga 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 colocalizate în mai mult de o sută de gene care sunt cheie pentru metabolismul lipidelor, inclusiv gene pentru sinteza acizilor grași, acetil-CoA carboxilază și proteina hepatică indusă de hormoni tiroidieni [368]. Expimarea 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.

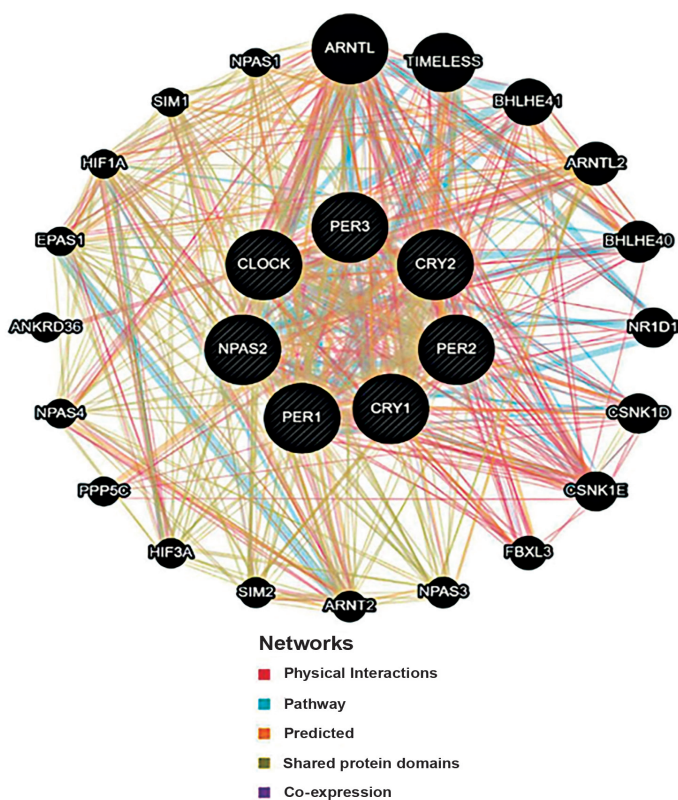


Figura 2.2. Rețele dense de interacțiunile genelor dintre CLOCK BMAL1, PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2 și NPAS2 în carcinomul hepatocellular (Physical Interactions – Interacțiuni fizice; Pathway – Calea; Predicted – Prevăzut; Shared protein domains – Domenii proteice partajate; Co-expression – Co-exprimare) [Ayan Durmus and Cagatay Ak Bioinformatic analysis of genetic changes CLOCK, BMAL1, CRY1, CRY2, PER1, PER2, PER3, and NPAS2 proteins in HCC patients. Hepatol Forum. 2023; 4(3): 108–117. doi: 10.14744/hf.2023.2023.0009]

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*Δ19 comportamintal 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*Δ19, animalele cu pierderea funcției genei *BMAL1* sunt, de asemenea, aritmice comportamintale 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), δ și γ), 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 gluconeogenază [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 nutriții 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. 3).

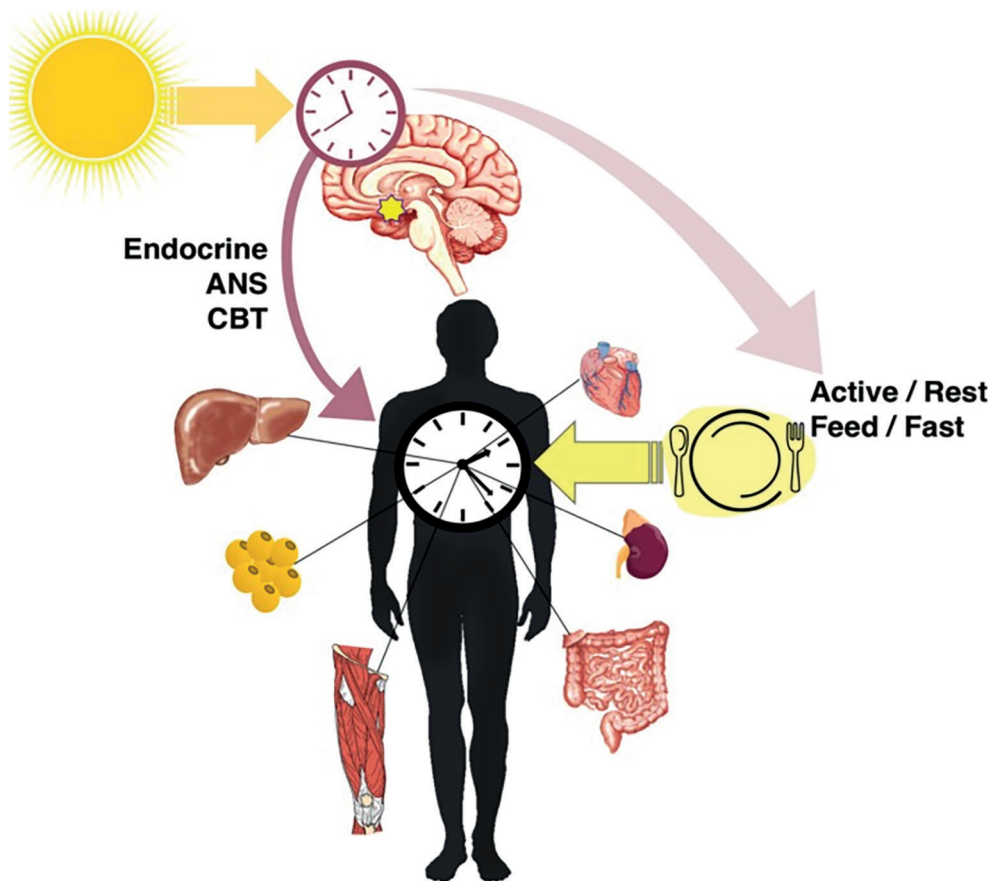


Figura 2.3. Reglarea și sincronizarea ceasului central al nucleului suprachiasmatic al hipotalamusului (SCN) și a ceasului periferic al țesuturilor (Endocrine – endocrin; ANS – sistem nervos autonom; CBT (core body temperature) – temperatura bazală a corpului; Active/Rest – activitate-odihnă; Feed/Fast – nutriție-foame) [Pickel Lauren and Sung Hoon-Ki Feeding Rhythms and the Circadian Regulation of Metabolism. Front. Nutr. Sec. Neuroenergetics and Brain Health. 2020; 7: doi.org/10.3389/fnut.2020.00039]

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 suprahialamic) 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 suprahialamic 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 inversiuni 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 întinericului) [217]. Tulburările cronice ale ritmurilor circadiene de activitate-odihnă și nutriție-înfometare și desincronia lor cu ritmul lumină-întineric 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 inefficientă 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 (somn). 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 nealiniere 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 (somn) 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 (sogn) [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 [6, 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 serviciilor 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 adiponectinei (AdipoR1, Ppck 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 adiponectinei, 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, îmbogății 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 (somm), 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].

2.4. Obezitatea ca factor de risc 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 patogeniza 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 endotoxemie 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 greutatei 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 (Figura 4).

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 viscerele, pentru calcularea cărora se utilizează indicele de masă corporală și indicatorii compoziției lipidice a sângelui. O creștere a indicelui obezității viscerele 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 gliceraldehid-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 2, 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 viscerele 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.

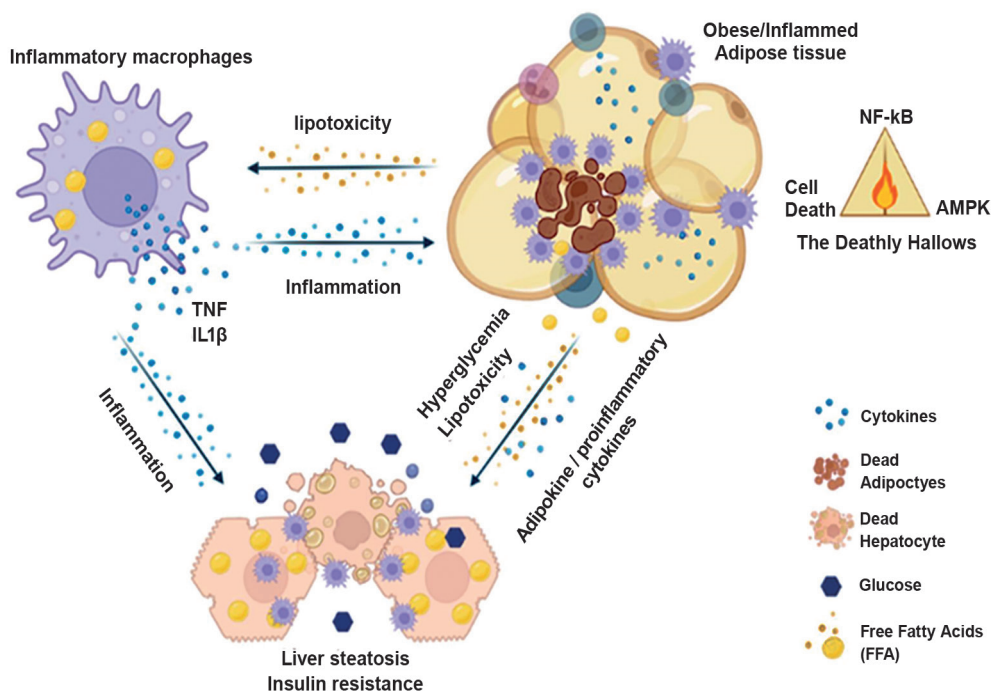


Figura 2.4. Obezitate, efecte lipotoxice și proinflamatorii

[Hildebrandt Ximena, Ibrahim Mohamed & Peltzer Nieves Cell death and inflammation during obesity: “Know my methods, WAT(son)”. Cell Death & Differentiation. 2023; 30: 279–292.]

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 receptorii 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 2 [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 plasmatice 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 2. 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 grăsimi 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 întregă 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, sistemul 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 efectează 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 dislipidemie 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 intestinului”. 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 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].

Principalii 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 zahararolitice, care metabolizează polizaharidele insolubile (fibre dietetice) (Figura 5). 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.

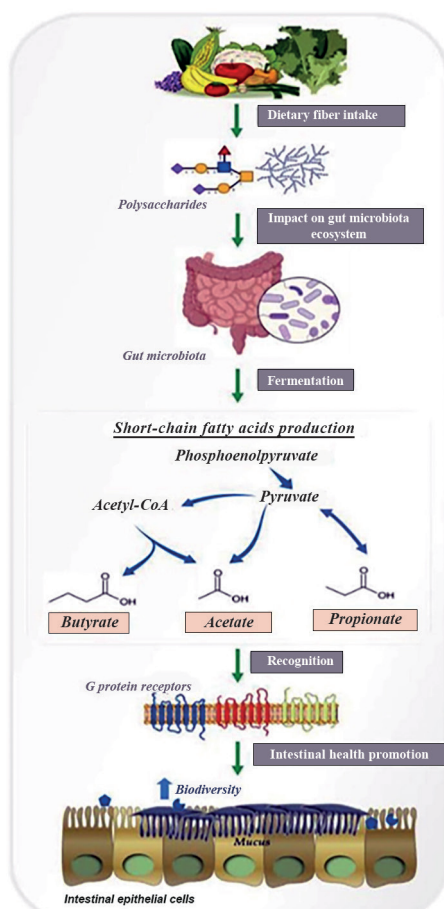


Figura 2.5. Implicarea microbiotei intestinale în degradarea polizaharidelor prin fermentație și promovarea sănătății intestinului [Álvarez-Mercado Ana I. and Plaza-Diaz Julio Dietary Polysaccharides as Modulators of the Gut Microbiota Ecosystem: An Update on Their Impact on Health. *Nutrients* 2022, 14(19), 4116; <https://doi.org/10.3390/nu14194116>]

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 endotoxinemie metabolică [158].

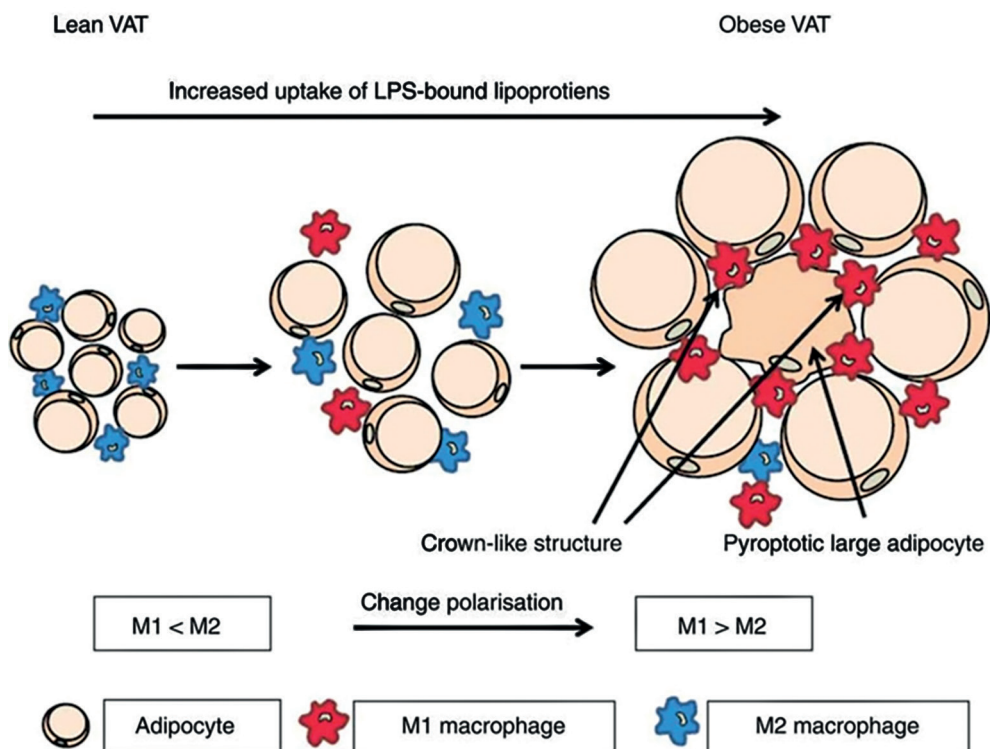


Figura 2.6. Activarea macrofagelor în țesutul adipos a lipopolizaharidelor din lipoproteinele de origine microbiotă [Hersoug Lars-Georg, Møller Peter and Loft Steffen Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. Published online by Cambridge University Press: 24 January 2018]

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 tunică epitelială a intestinului.

După intrarea în circulația sistemică, LPS se infiltrază 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 2 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/immunoglobulină 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]. Luată 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 microbiană (*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 translocarea 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 caloriilor din dietă, acumularea de grăsimi, modificări ale acțiunii insulinei), sau spre partea care protejează împotriva dezvoltării lor (întărirea barierei intestinale, limitarea translocării 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 patogenetic. 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 inconjurator. 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 mintală, 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 mintale 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 mintale 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 mintală 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 mintală, în care, cu toate acestea, există o scădere semnificativă a greutateii corporale (cu 7-20%). În cazul sindromului exploziv, starea mintală a pacienților se deteriorează, de asemenea, ceea ce, posibil, determină o complianță scăzută a pacientului și o dinamică ne semnificativă 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.

2.5. 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 2. 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 obezitității [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 biologic 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 nutriție, 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 obezitității 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 recrutați 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].

2.6. Stresul oxidativ – factor de risc cardio-cerebrovascular și 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 macromoleculilor 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 plasmatiche ale celulelor și în unele organite, 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 adenosin 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 $\alpha 1$ -antitripsină, $\alpha 2$ -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 ($\alpha 1$ -antitripsină) și un nivel crescut de $\alpha 2$ -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 malondialdehida, cât și produsele de peroxidare a proteinelor precum grupările carbonil. Nivelurile de glutatation total, oxidat și redus, ceruloplasmină și superoxidismutază 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 $TNF\alpha$, 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 enzimatice. Cele mai importante enzime antioxidante sunt superoxidismutaza, 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 glutatión 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, malondialdehida și 4-hidroxinonenala [189].

Principalele ținte ale stresului oxidativ sunt proteinele, lipidele și ADN/ARN, iar modificările aduse acestor molecule pot crește șansele de mutagenză. 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

tesuturile 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 (Figure 7).

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 mRNA 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].

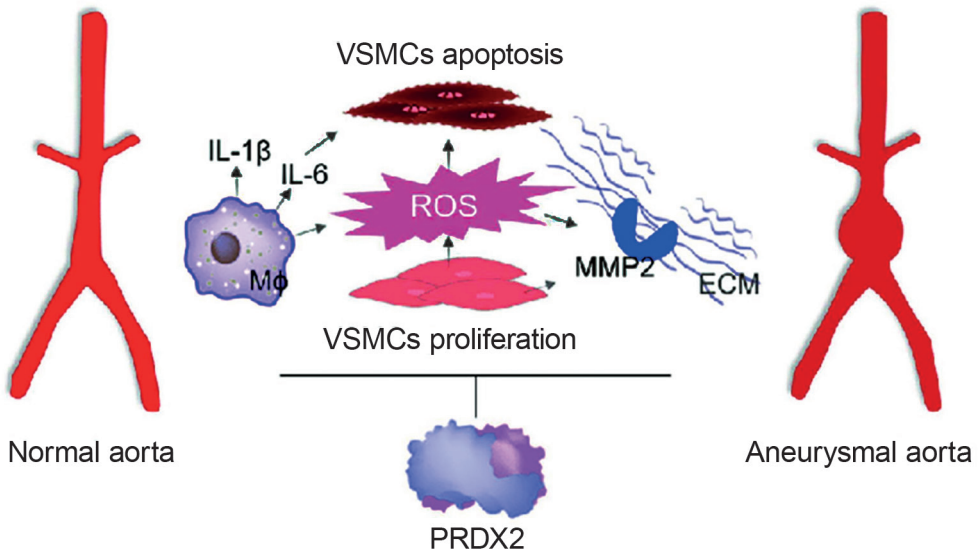


Figura 2.7. PRDX2 previne deteriorarea celulelor, stresul oxidativ, inflamația

[Jeong Se-Jin, Cho Min Ji, Ko Na Young, Kim Sinai, et al. Deficiency of peroxiredoxin 2 exacerbates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm. *Experimental and Molecular Medicine*. 2020; 52(9): 1587-1601. DOI:10.1038/s12276-020-00498-3]

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 2 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 cicloxigenaza (COX), lipoxigenaza (LOX) și NOS [251]. Inhibarea acestor enzime reduce producția de AA, prostaglandine, leucotriene și NO, care sunt unii dintre mediatorii inflamatori 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- κ B 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.

2.7. 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 2 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 macrofage [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 aterosclerotic [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 sanguine. 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 2, 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].

2.8. 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, endotelocitele 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 14C în ADN-ul genomic și calculul ratei de reînnoire [456]. Proliferarea și diferențierea de noi adipocite este reglementată de o rețea complexă, 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 regulator 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 atrofie 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].

CAPITOLUL 3. IMPACTUL FACTORILOR DE RISC METABOLIC MAJOR ASUPRA SĂNĂȚII POPULAȚIEI

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 966,6 în 2015 până la 1365,1 în 2019 cu o mică descreștere în 2020 la 1267,5.

Comparativ cu bolile aparatului circulator și bolile hipertensive, maladiile cerebro-vasculare au avut indici relativ uniformi 198,4 în 2015, 2020,0 în 2018, 219,3 în 2020 (Figura 3.1.).

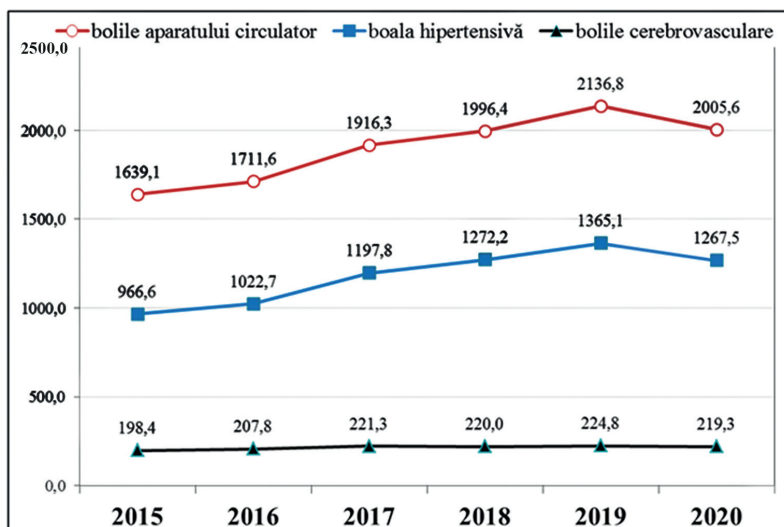


Figura 3.1. Prevalența prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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.).

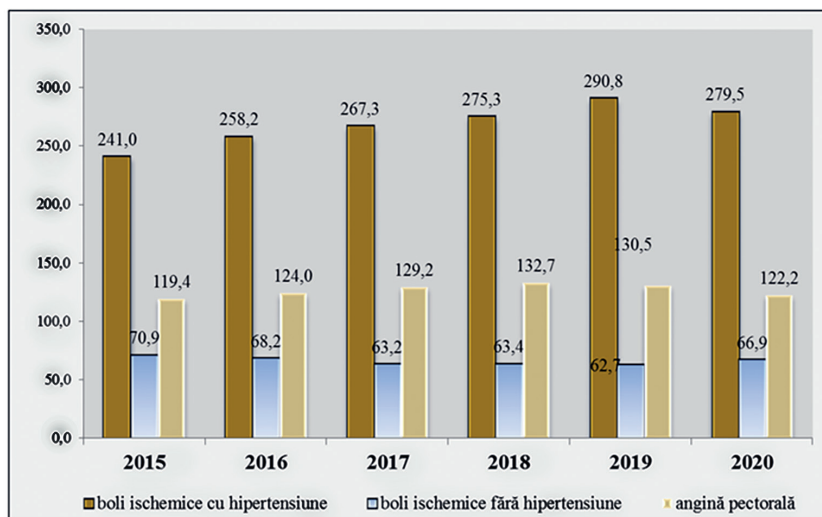


Figura 3.2. Prevalența prin cardiopatii ischemice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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.).

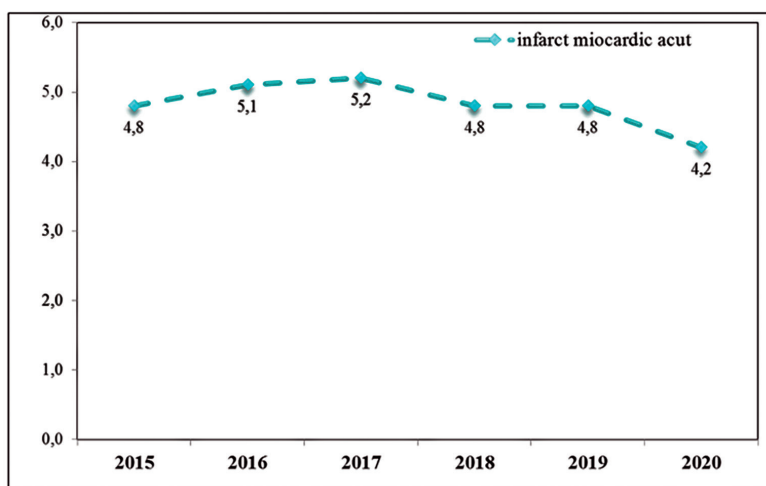


Figura 3.3. Prevalența prin infarct miocardic acut în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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.).

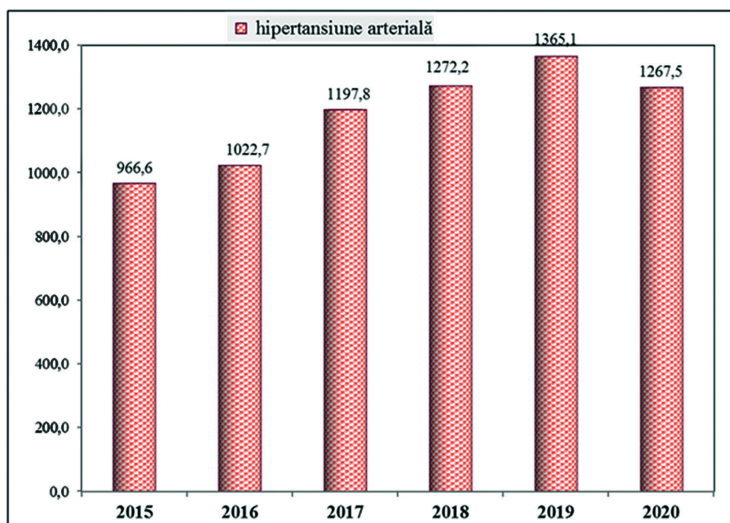


Figura 3.4. Prevalența prin hipertensiune arterială în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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.).

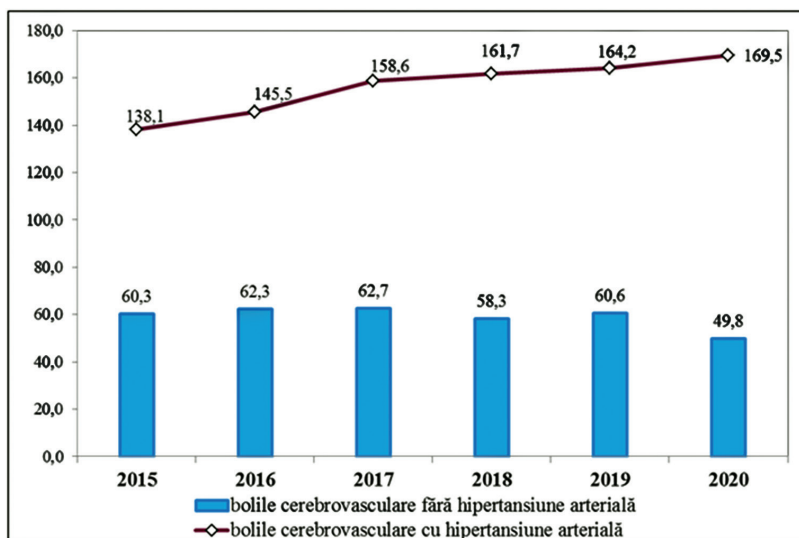


Figura 3.5. Prevalența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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.).

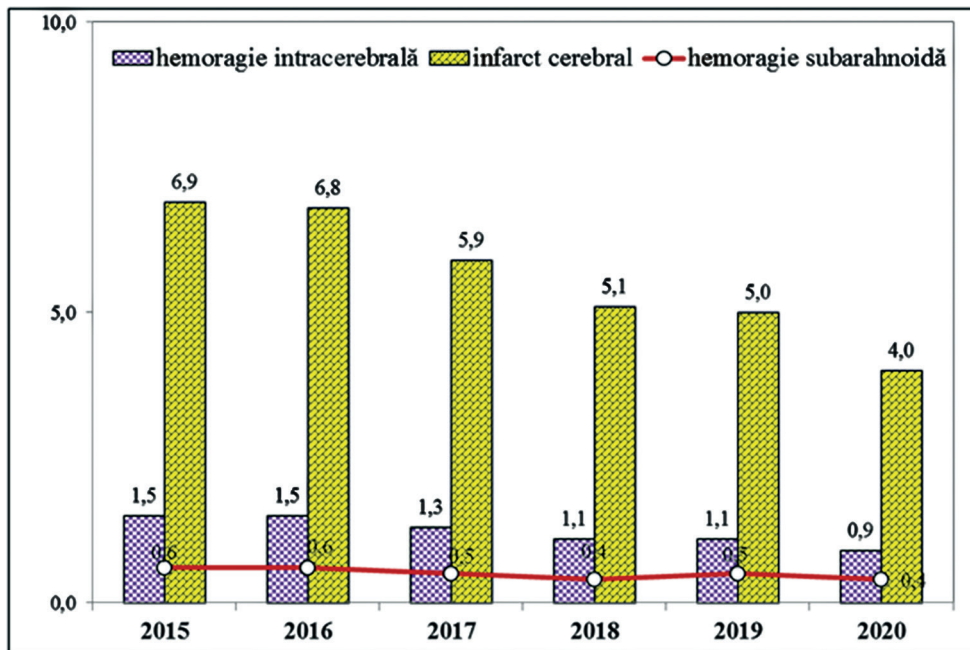


Figura 3.6. Prevalența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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.).

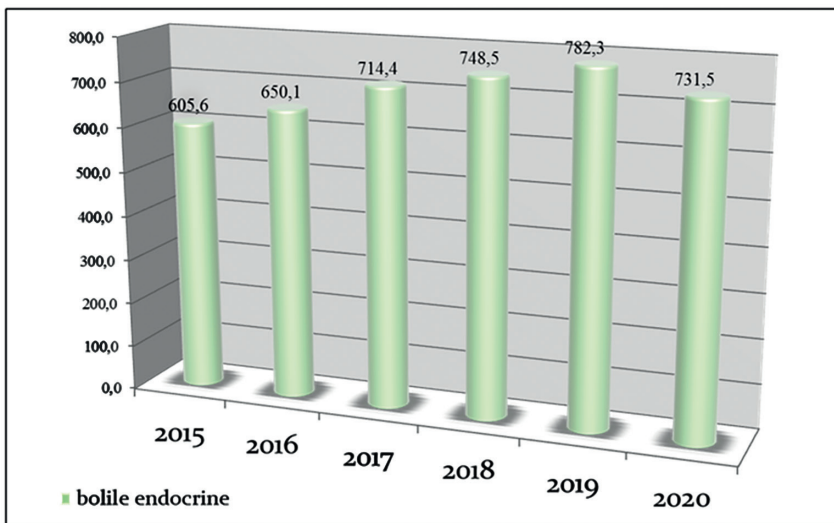


Figura 3.7. Prevalența prin bolile endocrino-metabolice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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 2 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].

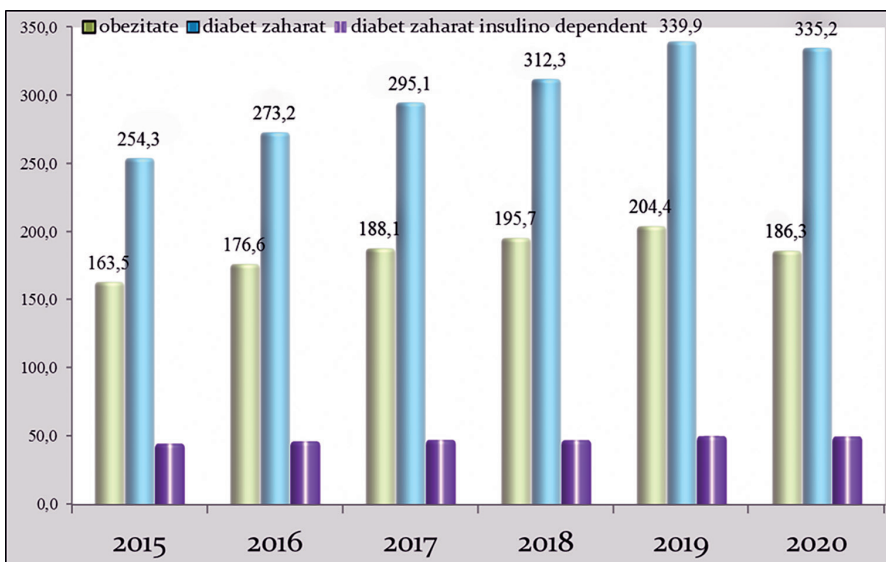


Figura 3.8. Prevalența prin diabet zaharat și obezitate în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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 (Tabelul 3.1).

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 $3,8\pm 0,4\%$ ($p<0,05$) (Tabelul 3.2.).

În zona de Sud RDD Sud se observă concludență de creștere a maladiilor 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 (Tabelul 3.3.). 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 3.4. 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) Tabelul 3.5.).

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 (Tabelul 3.6.).

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 (Tabelul 3.7.).

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 (Tabelul 3.8.) 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 (Tabelul 3.9.) 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].

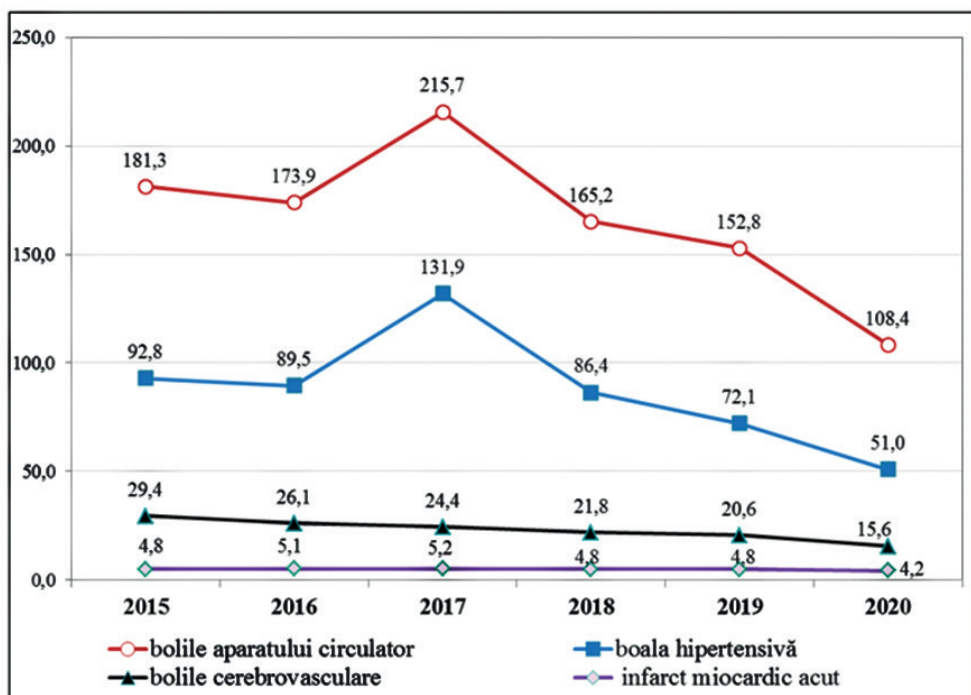


Figura 3.9. Incidența prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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.).

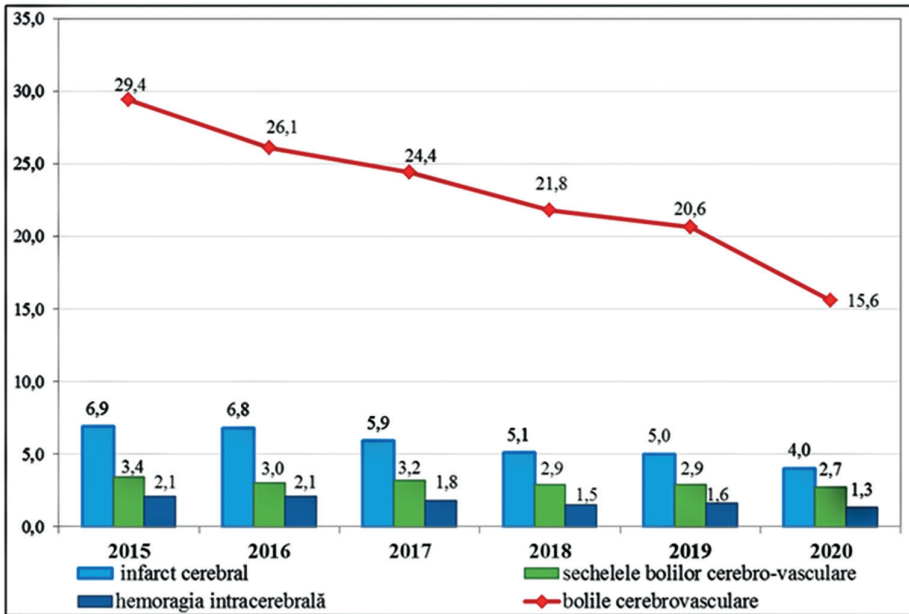


Figura 3.10. Incidența prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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].

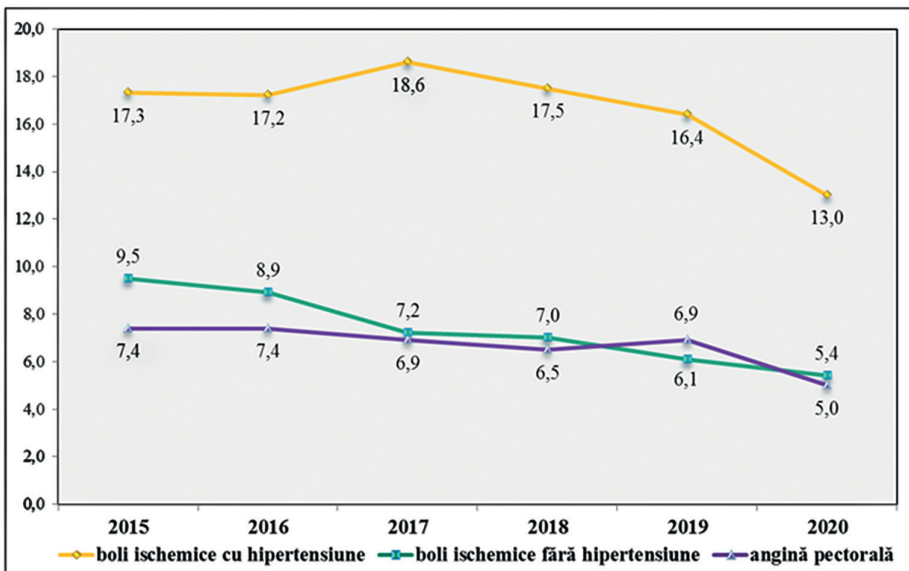


Figura 3.11. Incidența prin cardiopatii ischemice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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.).

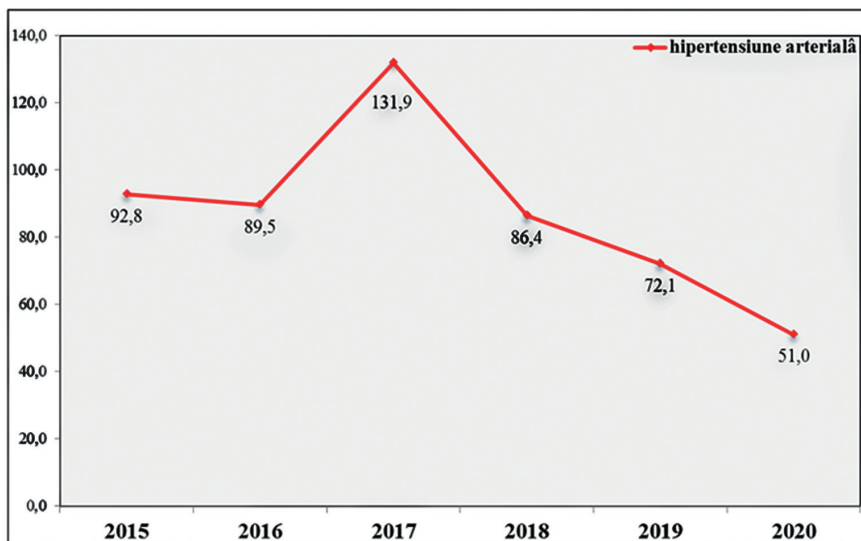


Figura 3.12. Incidența prin hipertensiune arterială în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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 (Tabelul 3.1.).

Incidența prin boala hipertensivă în 2015 – 32988 (92,8), iar în 2020 – 18086 (51,0) (Tabelul 3.2.).

Incidența prin boala ischemică a inimii însoțită de boala hipertensivă în 2015 – 6159 (17,3), în 2020 – 4604 (13,0) (Tabelul 3.3.).

Incidența prin boala ischemică a inimii neînsoțită de boala hipertensivă, în 2015 – 3367 (9,1), în 2020 – 1900 (5,4) (Tabelul 3.4.).

Incidența prin bolile cerebro-vasculare cu boala hipertensivă – 2015 – 6422 (18,1), în 2020 – 3785 (10,7) (Tabelul 3.5.).

Incidența prin bolile cerebro-vasculare fără boala hipertensivă, în 2015 – 4021 (11,3), în 2020 – 1738 (4,9) (Tabelul 3.6.).

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 (Tabelul 3.7.).

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 (Tabelul 3.8.).

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 (Tabelul 3.9.).

Incidența prin sechelele bolilor cerebro-vasculare – 2015 – 1205 (3,5) în 2020 – 940 (2,7) , micșorare cu 0,5 (Tabelul 3.10.).

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 2 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.).

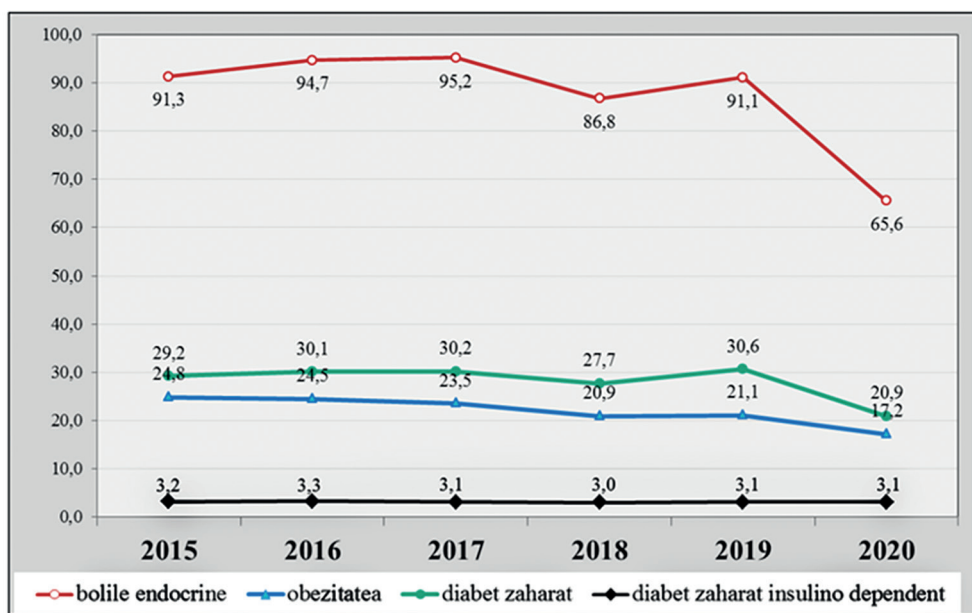


Figura 3.13. Incidența prin bolile endocrino-metabolice în Republica Moldova la 10 mii locuitori pe anii 2015-2020

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 $17,6 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$ (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 (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 (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 metabólico-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 (Tabelul 3.1.)

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].

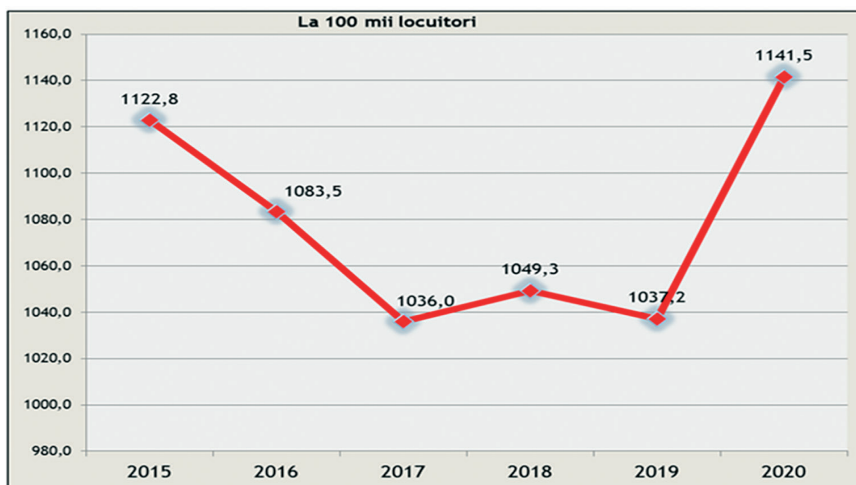


Figura 3.14. Mortalitatea generală a populației în Republica Moldova

3.3.2. Mortalitatea populației prin maladiile 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.).

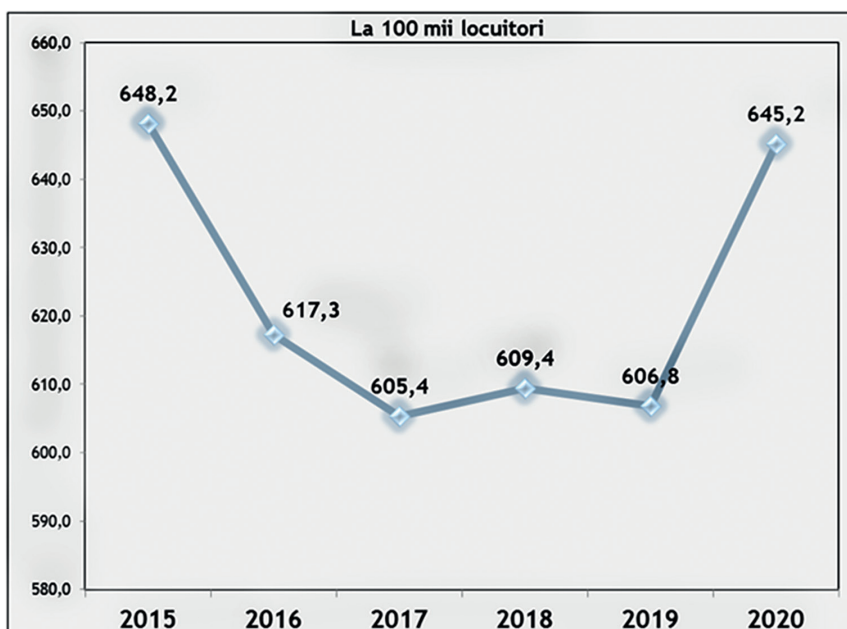


Figura 3.15. Mortalitatea prin bolile aparatului circulator în Republica Moldova

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.).

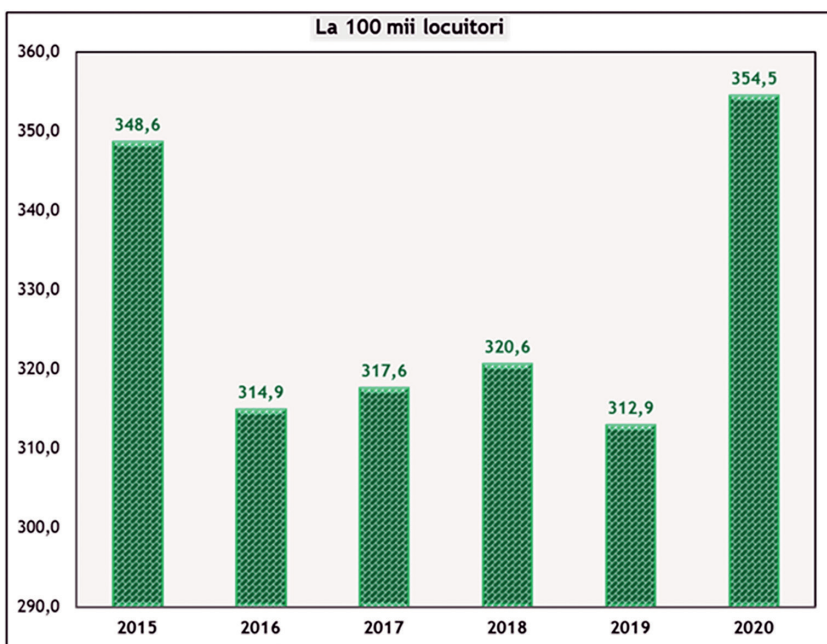


Figura 3.16. Mortalitatea prin cardiopatia ischemică în Republica Moldova

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.).

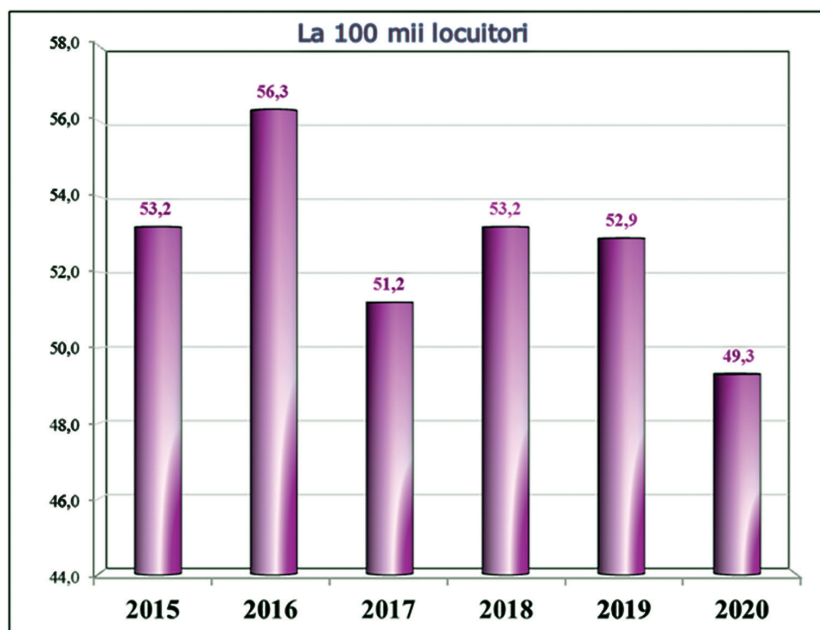


Figura 3.17. Mortalitatea prin infarctul miocardic acut în Republica Moldova

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.).

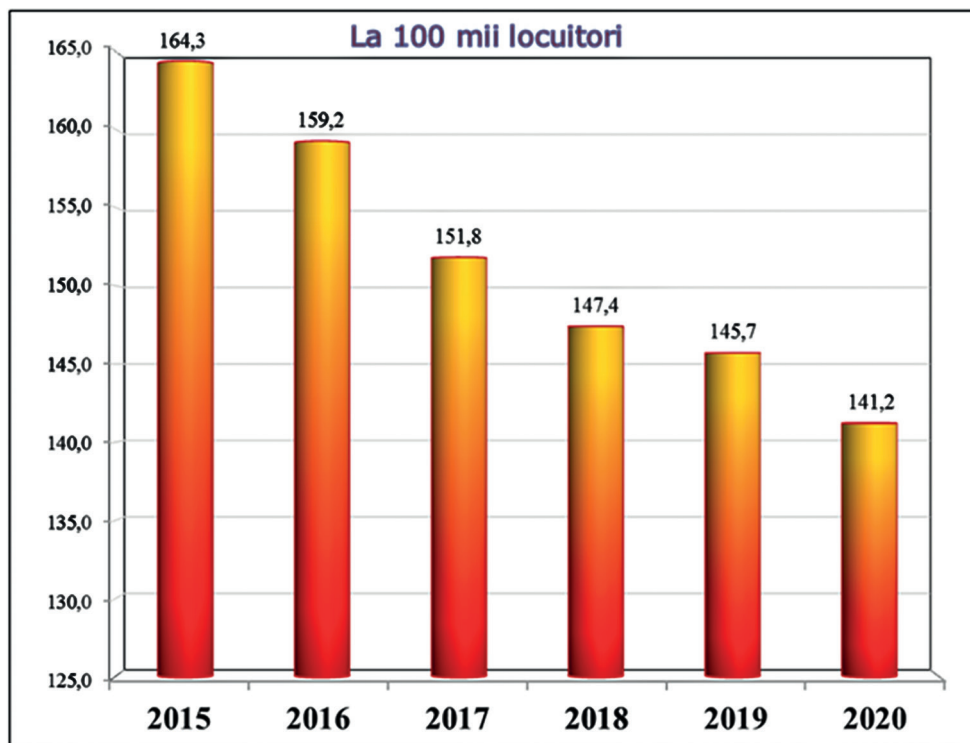


Figura 3.18. Mortalitatea prin bolile cerebro-vasculare în Republica Moldova

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.).

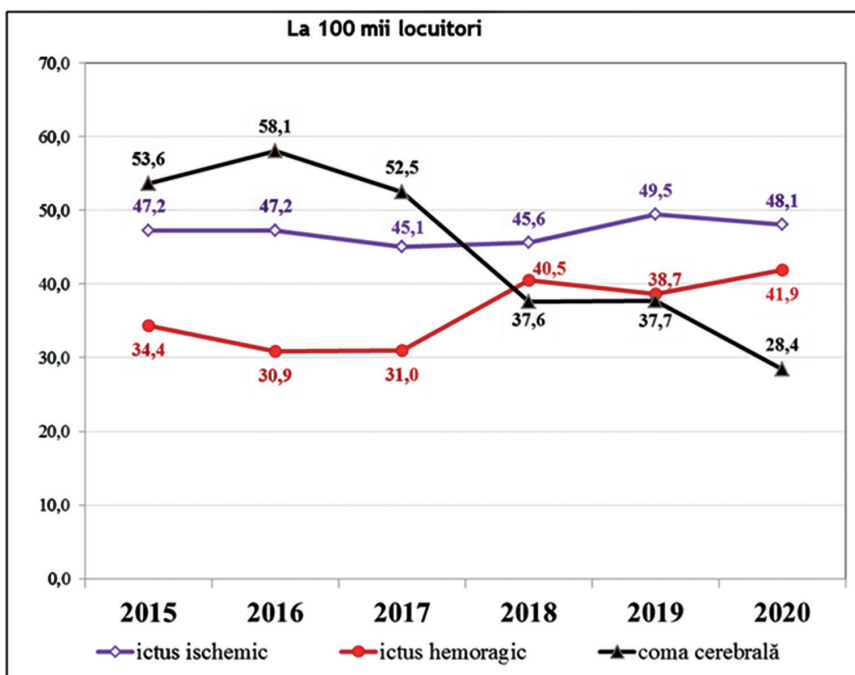


Figura 3.19. Mortalitatea prin accidentele cerebro-vasculare în Republica Moldova

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.).

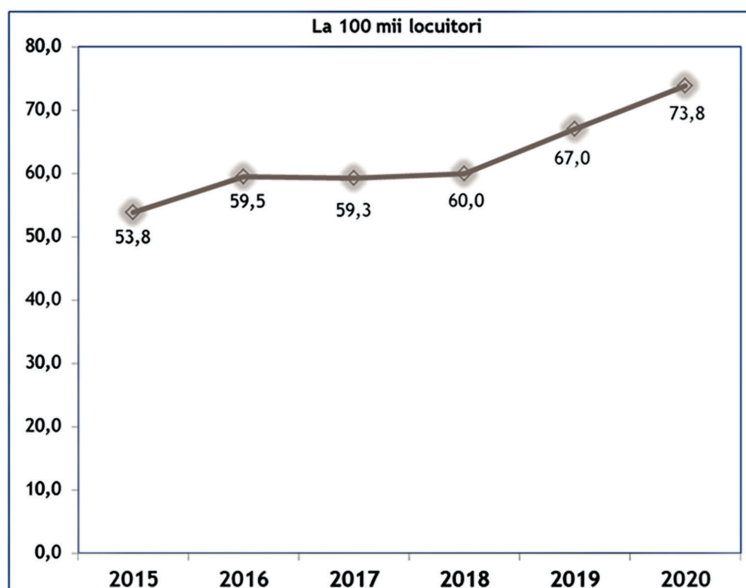


Figura 3.20. Mortalitatea prin hipertensiunea arterială în Republica Moldova

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.).

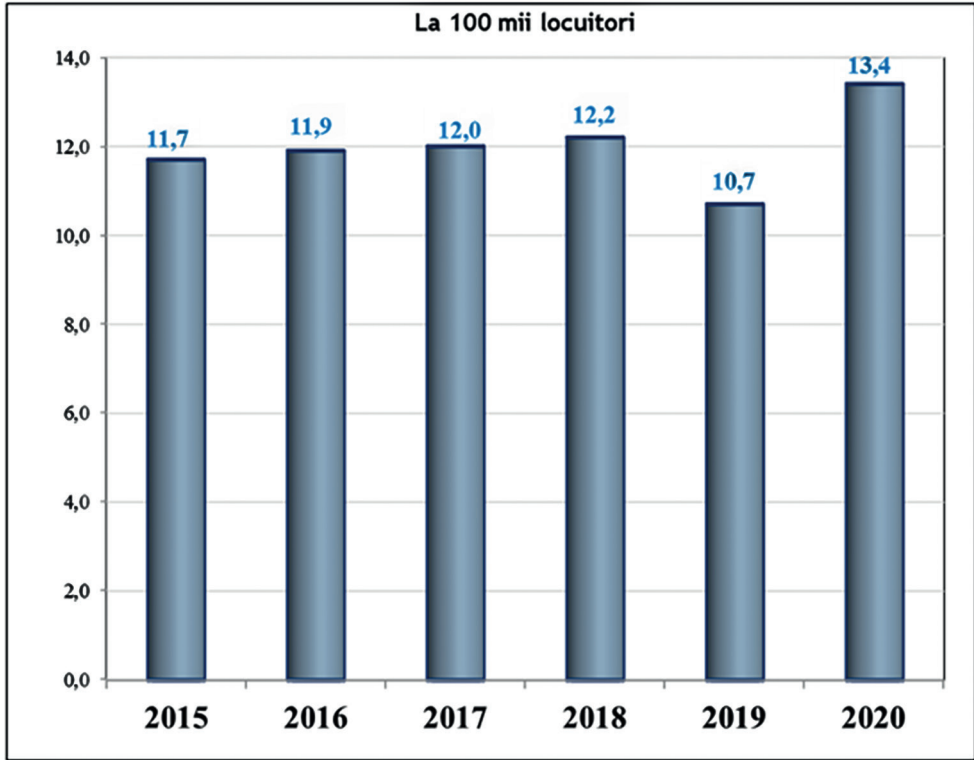


Figura 3.21. Mortalitatea prin boli endocrino-metabolice în Republica Moldova

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.).

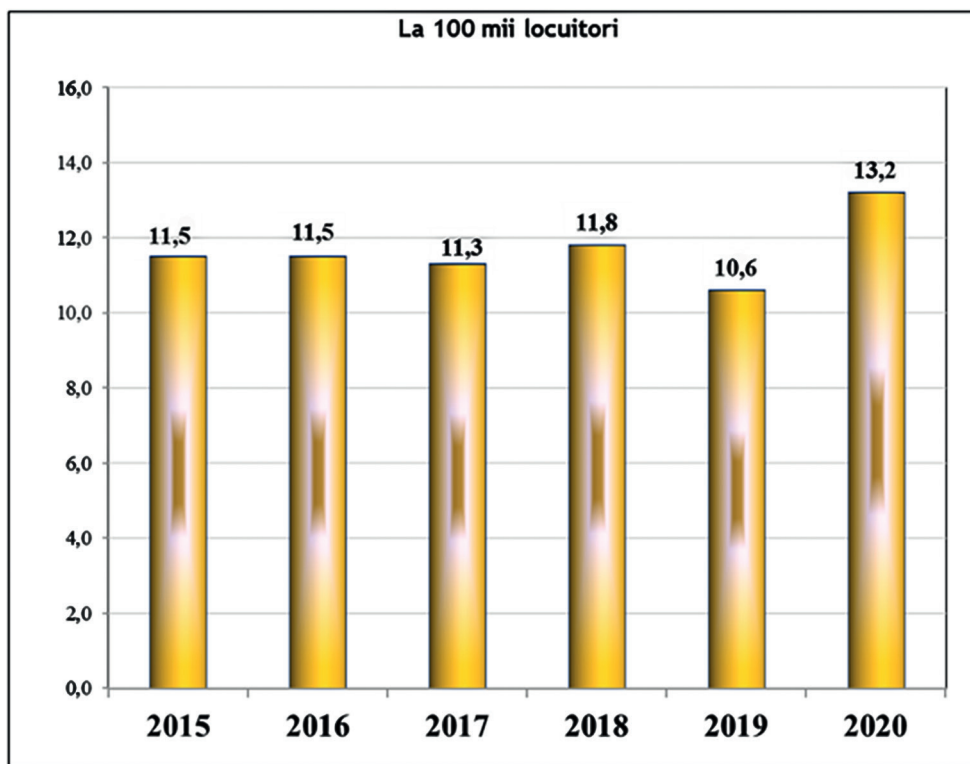


Figura 3.22. Mortalitatea prin diabetul zaharat în Republica Moldova

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 Găgăuzia”	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

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 Găgăuzia”	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 ne semnificativă (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 Găgăuzia”	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 Găgăuzia”	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 demonstrat 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 Găgăuzia”	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” indicii 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 Găgăuzia”	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 amortalității prin ictus ischemic de la 45,9 în 2015 până la 43,6 în 2020.

În RDD „Sud” s-a păstrat la nivelul aceluiași 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 Găgăuzia”	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 Găgăuzia”	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 Găgăuzia”	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 Găgăuzia”	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

CAPITOLUL 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 2, 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 autoperpersonală.

Omul este dirijat de concepțiile 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. Concepțiile 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 cafelele 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 2, 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 glucozooxidantă. 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 (îndispoziții, 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 2, 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 mld 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 2, 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 2). 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 întreagă clasă de substanțe: leptină, rezistină, angiotensinogen, interleukina 6 (IL-6), adipină etc., care sunt sintetizate în țesutul adipos alb. Metodele de combatere ar fi substanțele cu efect antiinflamator, care se conțin în țesutul adipos brun și bej prin convertirea țesutului alb și transformarea 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 2 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 2, care este inclus în grupul cu sindrom hiperglicemic. Se știe că această maladie se caracterizează prin afectarea sensibilității la insulină, care este sintetizată de celulele pancreasului.

Boala este însoțită de tulburări ale tuturor tipurilor de metabolism, inclusiv a celor de carbohidrați, lipidic, proteic și hidrosalin. Această situație duce la afectarea gravă a organelor interne și a sistemelor vitale ale organismului, reduce semnificativ calitatea vieții și are un efect negativ asupra capacității de muncă și a duratei vieții. Principalul pericol al bolii constă în dezvoltarea comei hiperglicemice care poate duce la afectări ireversibile a organismului ori chiar la deces [47, 49].

Baza patogeniei 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 dezvoltarea 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 optimale 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: necoresponderea alimentării particularităților metabolice ale individului din cauza lipsei unei abordări individuale și de echilibrare; supraalimentarea sau mănecarea 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 corpul 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 2, 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 medicinii de doar 10%. Aceast fapt anume și argumentează implementarea lui personalizată. Scopul acceptării și instalării unui SSV personificat și

biotipizat este menținerea sănătății fizice și psihice prin evitarea factorilor de risc care pot fi excluși din viața 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 simbiot, 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 epitelocitele colonice și schimbări în metabolismul microorganismelor [426]. Consecințele semnificative asupra sănătății individului, datorate dietei arată, de exemplu, că o dietă limitată în timp și însăși 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 mesclor 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 patogeneză 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-som), 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 manipularilor 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/Bacteroidetes 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 ritm circadian 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 constatat 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 2, 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 spălarea pe mâini, periajul 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 2; 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 asimptomatic, 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 alimentar, muncă-odihnă (veghe-somn), exercițiul fizic, evitarea obiceiurilor și deprinderilor nocive, monitorizarea masei corporale, a hipertensiunii arteriale, a colesterolului și glicemiei. Aceste sfaturi sunt incluse în breviarul individual al fiecărui subiect cu riscuri metabolice crescute. Important este crearea unui mediu de comunicare favorabil și cu emoții pozitive atât în familie, cât și la servicii sau cu persoanele cu care 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 personificat 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 sinteza gândirea logică reprezentarea spațială	79 (79%) 74 (74%) 91 (91%) 100 (100%)	87 (87%) 85 (85%) 94 (94%) 100 (100%)
Indicatori psiho-comportamentali (acuze): psihoafective neuro-vegetative senzitiv-senzoriale	63 (63%) 18 (18%) 32 (32%)	21 (21%) 11 (11%) 15 (15%)
Memoria de scurtă durată	87 (87%)	92 (92%)
Disomnii: adormire dificilă trezire frecventă oboseală la trezire visuri urâte	28 (28%) 62 (62%) 86 (86%) 18 (18%)	13 (13%) 38 (38%) 39 (39%) 11 (11%)
Depresie	22 (22%)	8 (8%)
Anxietate	24 (24%)	9 (9%)
Hipoactivitate	7 (7%)	3 (3%)
Hiperactivitate	4 (4%)	2 (2%)

Indicatori	Până la implementarea SVBP	După implementarea SVBP
Valoarea calorică (24 ore kkal): normostenic (normometabolic) astenic (hipermetabolic) hiperstenic (hipometabolic)	regim necontrolat regim necontrolat regim necontrolat	2000 kkal/24 ore 2200 kkal/24 ore 1800 kkal/24 ore
Masa corporală (kg)	87,4±1,92	76,3±1,11
Supraponderabilitate (%)	62 (62%)	70 (70%)
Obezitate (%): abdominală (%) gluteo-temorală (%)	38 (38%) 28 (28%) 10 (10%)	30 (30%) 21 (21%) 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 metabólico-circulatorii. Evaluarea nivelului de cunoștințe privind riscurile metabolice – hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip 2 și obezitatea s-a realizat pe un eșantion de 100 subiecți cu sindrom metabolic (bărbați – 48 (48%) și femei – 52%) cu vârsta medie de 59±1,6 ani).

Subiecții știu despre tulburările metabolice (20 (20%), despre HTA – 96 (96%), despre DZ tip 2 – 42(42%), despre obezitate – 100(100%). Informația

despre simptomele HTA – 52 (52%), despre DZ tip 2 – 31 (31%), despre obezitate – 100(100%), despre supraponderabilitate 26 (26%). Informația despre profilaxie – HTA – 61 (61%), DZ tip 2 – 57 (57%), obezitate – 63 (63%). Informația privind factorii de risc metabolic: HTA – 26 (26%), DZ tip 2 – 23 (23%), obezitate – 59 (59%). Informația despre daunele abuzurilor obiceiurilor nocive: alcool – 100 (100%), 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 igienisti, rude, alți bolnavi, filme etc (Tabelul 4.4.).

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

CAPITOLUL 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 direcționată. 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.:

rădăcina 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 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.

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-înalță – 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 crușăța, 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 rețetei 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 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. 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 ginko 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 largirea 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 largirea 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 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 au fost preparat produsul P-3. 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. 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 microbi 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 greutății, 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, biologice active, cu activitate de stimulare a creșterii și dezvoltării microflorei intestinale 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 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 vegetală pentru industria farmaceutică, 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 alumini (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 2 (DZ tip 2), 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) complementar la terapia de bază a nozologiilor diagnosticate de medicul de familie și confirmate de către Consiliul medical al instituției unde a fost internat. După administrarea SABA, complementar la tratamentul de bază, starea bolnavului s-a ameliorat. Obiectiv: indicii hemodinamici – tensiunea arterială s-a micșorat, de la 170/100 mmHg la 140/80 mmHg, 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 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-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. Testarea toxicității 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			
N r .	La începutul experimentului	La mijlocul experimentului	La sfârșitul experimentului (60 zile)
1	$4,2 \pm 0,01$	$4,2 \pm 0,01$	$5,8 \pm 0,01$
2	$3,8 \pm 0,02$	$6,3 \pm 0,02$	$5,6 \pm 0,01$
3	$4,4 \pm 0,04$	$7,0 \pm 0,02$	$5,9 \pm 0,02$
4	$3,1 \pm 0,05$	$4,4 \pm 0,03$	$5,5 \pm 0,02$
5	$4,0 \pm 0,02$	$6,0 \pm 0,01$	$5,5 \pm 0,04$
M±m	$3,9 \pm 0,02$	$5,58 \pm 0,01$	$5,66 \pm 0,03$
Grupul experimental			
1	$4,8 \pm 0,02$	$4,7 \pm 0,01$	$4,3 \pm 0,02$
2	$5,6 \pm 0,01$	$5,2 \pm 0,01$	$4,9 \pm 0,02$
3	$5,8 \pm 0,03$	$4,6 \pm 0,02^*$	$5,4 \pm 0,03$
4	$5,2 \pm 0,02$	$3,8 \pm 0,03^*$	$5,4 \pm 0,04^*$
5	$5,8 \pm 0,02$	$5,2 \pm 0,05$	$4,6 \pm 0,02^*$
M±m	$5,96 \pm 0,03$	$4,7 \pm 0,06^*$	$4,92 \pm 0,04$

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±0,9 ($p<0,05$).

Tabelul 5.6.

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

Loturile	Prepara-tul	Eritro-cite mln/μl	Cantitatea de hemoglobină g%	VSH mm/h	Numărul leucocite-lor
Lot martor	1	9,2±0,4	10,5±0,2	2,5±0,3	9,3±0,4
Lot experimental		9,3±0,7	11,8±0,8	2,3±0,7	9,4±0,8
Lot martor	2	9,2±0,7	10,4±0,8	2,5±0,4	9,3±0,5
Lot experimental		9,4±0,	11,9±0,9	2,4±0,9	9,5±0,9
Lot martor	3	9,2±0,4	11,7±0,8	2,4±0,7	9,3±0,4
Lot experimental		9,4±0,9	11,8±0,7	2,4±0,9	9,5±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 (nsegmentate 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, glutatationperoxidaza, superoxidismutaza, Mg, K, Zn, Cu, dialdehida malonică, hidroperoxidizii, HPLM izopr, HPLT izopr, HPLI hexan, HPLM hexan, HPLT 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%)*

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
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 parametri 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±0,3 la 0,84±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±0,82	119,0±1,39*
Eritrocite, *10 ¹²	3,91±0,08	4,2±0,16*
Leucocite, *10 ⁹	3,8±0,19	4,9±1,19*
Trombocite, *10 ³ /mL	181±0,0007	184±0,0008*
Neutrofile nesegmentate, *10 ⁹ /l	0,040 (2%)	0,09 (3%)*

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
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±11,4	51,2±3,9*
AST, u/L	69±9,9	54,6±6,1*
FA, u/L	31,8±1,9	30,9±1,1**
GGTP, u/L	21,24±1,9	19,1±3,8*
Bilirubina totală, mM/L	22,19±1,8	19,7±3,6
Bilirubina neconjugată	13,1±0,7	11,0±0,4*
Albumina, g/L	32,3±2,1	36,2 ±3,1*
Uree, mM/L	9,3±0,4	7,2±0,1*
Creatinina, mM/L	129±2,9	112±3,4*
Proteina totala, g/L	69,3±1,1	73,8±2,9*
α /fetoproteine, u/ml	5,73±0,2	7,9±0,4*
<i>Parametrii imunologici</i>		
IgM, mg/dL	1,06±0,05	0,91±0,009*
IgG	6,18±0,78	7,9±0,6*
IgA	0,94±0,19	1,8±0,4*
T limfocite (CD3+)	68,54±0,71	72,89±1,61*
T helperi (CD3+CD4+)	0,5±0,01(37%)	0,91±0,09(33%)*
Limfocite citotoxice (CB3+CD8)	0,3±0,06	0,5±0,09*
Indicele imunoreglator (CD3+CD4+/CD3+CD8)	1,6±0,04	2,4±0,19*
Interleuchine (IL)		
IL 1, pg/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, 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 2 și obezitate). Toate cele trei produse au avut o acțiune directă metabólico-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 \pm 0,11	1,88 \pm 0,03*
Taurina	5,12 \pm 0,06	5,27 \pm 0,16
Asparagina	4,27 \pm 0,67	3,82 \pm 0,55
Glutamina	20,90 \pm 2,12	24,10 \pm 2,31*
Ac. α -aminodipinic	0,21 \pm 0,02	0,11 \pm 0,03
Prolina	7,58 \pm 0,02	7,30 \pm 2,01
Citrulina	0,99 \pm 0,58	1,22 \pm 0,04
Ac. α -aminobutiric	0,81 \pm 0,47	0,70 \pm 0,05
Homocisteina	1,19 \pm 0,11	1,19 \pm 0,01
Metionina	1,39 \pm 0,22	1,29 \pm 0,03
Izoleucina	5,41 \pm 0,19	5,14 \pm 0,16
Leucina	7,64 \pm 0,49	7,99 \pm 0,07*
Tirozina	2,35 \pm 0,29	3,42 \pm 1,02
Fenilalanina	3,63 \pm 0,24	3,76 \pm 0,05
Ac. γ -aminobutiric	0,30 \pm 0,39	0,31 \pm 0,12
Ornitina	5,01 \pm 0,09	5,79 \pm 0,06
Lizina	9,78 \pm 0,01	11,11 \pm 0,06*
Histidina	5,47 \pm 0,39	6,89 \pm 1,97
Ureea	38,12 \pm 2,72	43,03 \pm 10,09
Amoniacul	75,69 \pm 6,48	52,69 \pm 4,32*
Σ AL	187,49 \pm 14,31	184,65 \pm 40,08
Σ IMA	302,61 \pm 16,91	379,61 \pm 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*

Aminoacizii liberi și derivații metabolismului azotat	Până la administrarea preparatului	După administrarea preparatului
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*
∑AL	189,33±15,40	194,64±41,18*
∑IMA	303,50±17,37	389,67±51,08*
∑AL neesențiali	102,37±5,83	109,81±43,10
∑AL esențiali	68,45±4,26	66,89±6,05
∑AL imunoactivi	85,05±1,06	78,55±10,35
∑AL glicogeni	88,36±7,14	77,76±5,47
∑AL cetogeni	29,10±3,72	33,51±4,20
∑AL proteinog.	170,82±10,03	176,70±19,57*
∑AL 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 ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) 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*
Σ AL	179,21±16,01	183,84±56,06
Σ IMA	301,41±17,49	336,35±11,05*
Σ AL neesențiali	101,80±14,98	106,61±33,10
Σ AL esențiali	67,80±3,97	66,80±4,29
Σ AL imunoactivi	84,70±0,97	78,20±8,39
Σ AL glicogeni	87,21±6,31	77,55±7,27
Σ AL cetogeni	28,60±2,48	30,49±3,68
Σ AL proteinog.	169,30±9,14	174,46±16,40
Σ AL cu sulf	13,91±0,97	12,97±3,32

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

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, 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 nesemnificativă ($p > 0,05$). Colesterolul, α -fetoproteinelor au avut o tendință și semnificație veridică ($p < 0,05$).

Sistemul de peroxidare a lipidelor – ceruloplasmina, catalaza, glutatión peroxidaza, superoxidismutaza a avut schimbări semnificative ($p < 0,05$). S-a observat și ameliorarea ionilor de Mg, K, Zn, Cu și a altor indici nesemnificativ ($p > 0,05$). Activitatea antioxidantă totală a crescut de la 1,33±0,17 la 1,56±1,08 ($p < 0,05$) [10, 27, 192, 245, 259, 278, 348].

Cercetările au deminstrat că preparatul P-2 a avut o acțiune benefică asupra metabolismului lipidelor. Indicii colesterolului, β -lipoproteinelor și trigliceridelor au scăzut, dar nesemnificativ ($p > 0,05$). 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, glutatiónperoxidaza 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 5.16.

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*
Glutationperoxidaza, 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 izopr, uc/ml	378,40±1,16	381,20±0,97*
HPLM izopr	443,80±1,14	446,80±1,14
HPLT izopr	442,09±1,32	443,10±1,29
HPLI hexan	71,10±1,15	72,30±1,42
HPLM hexan	72,40±0,12	75,10±0,18*
HPLT 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 ($p < 0,05$)

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*

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
Catalaza, mM/L	10,9±1,40	13,60±1,09*
Glutathionperoxidaza, 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 izopr, uc/ml	378,80±1,11	382,30±0,98*
HPLM izopr	443,80±1,14	446,40±1,16*
HPLT izopr	444,01±1,30	446,09±1,11*
HPLI hexan	71,30±1,12	72,40±1,49
HPLM hexan	72,90±0,12	76,10±0,26*
HPLT 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, glutathionperoxidaza, 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

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
<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
Glutationperoxidaza, 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 lipidiciI izopr, uc/ml	379,60±1,16	380,40±0,96
HPLM izopr	443,80±1,17	446,90±1,07*
HPLT izopr	441,08±1,29	444,08±1,09*
HPLI hexan	70,80±1,16	72,30±1,94
HPLM hexan	72,70±0,19	74,90±0,18*
HPLT 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 P-1, P-2, P-3 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 ($p < 0,05$).

CAPITOLUL 6. 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 6.1 și 6.2.).

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 6.1.

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 ⁹	3,87±0,09	4,30±0,24
Leucocite, *10 ³	3,70±0,29	4,90±1,29
Trombocite, *10 ⁹ /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*

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
Creatinina, mM/L	127,00±2,90	111,00±1,80*
Proteina totala, g/L	68,40±3,10	74,90±1,80
Colesterol, mM/L	4,51±0,12	3,90±0,11
β/lipoproteine, mmol/l	3,51±0,20	3,50±0,10
Trigliceride, mM/L	0,45±0,04	0,39±0,03
α /fetoproteine, u/ml	4,81±0,30	5,30±0,40
<i>Parametrii imunologici</i>		
IgM, mg/dL	1,09±0,02	1,09±0,008
IgG	6,28±0,71	7,90±0,80
IgA	0,91±0,14	1,90±0,40*
T limfocite (CD3+)	68,59±0,78	73,71±1,54*
T helperi (CD3+CD4+)	0,40±0,03 (38%)	0,91±0,04 (49%)*
Limfocite citotoxice (CB3+CD8)	0,30±0,02	0,60±0,04**
Indicele imunoreglator (CD3+CD4+/CD3+CD8)	1,50±0,06	2,50±0,15
Interleuchine (IL)		
IL 1, pg/MI ⁵	5,10±0,2	5,40±0,20
IL 6, pg/MI ⁴	9,60±0,30	9,80±0,40
IL 8, pg/MI ¹	17,00±0,200	17,10±0,30
IL 10, pg/MI ¹	9,30±0,10	9,39±0,30
<i>Sistemul de peroxidare a lipidelor</i>		
Ceruloplasmina, mg/dL	243,00±17,00	336,00±11,90*
Catalaza, mM/L	10,70±1,20	13,90±0,10*
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 izopr, uc/ml	378,70±1,11	378,80±1,41
HPLM izopr	444,70±1,11	445,80±1,09
HPLT izopr	444,02±1,29	449,70±1,12*
HPLI hexan	71,60±1,11	72,60±1,18
HPLM hexan	72,90±0,12	72,80±0,31

Parametrul	Grupul de cercetare	
	Până la începerea administrării preparatului	Sfârșitul administrării preparatului
HPLT 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 6.2.

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*
Gluciza, 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 6.3. și 6.4.).

Tabelul 6.3.

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

Aminoacizii liberi și derivații metabolismului azotat	Până la administrarea preparatului	După administrarea preparatului
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 6.4.

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)

6.1. 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 2 și hipertensiune arterială).

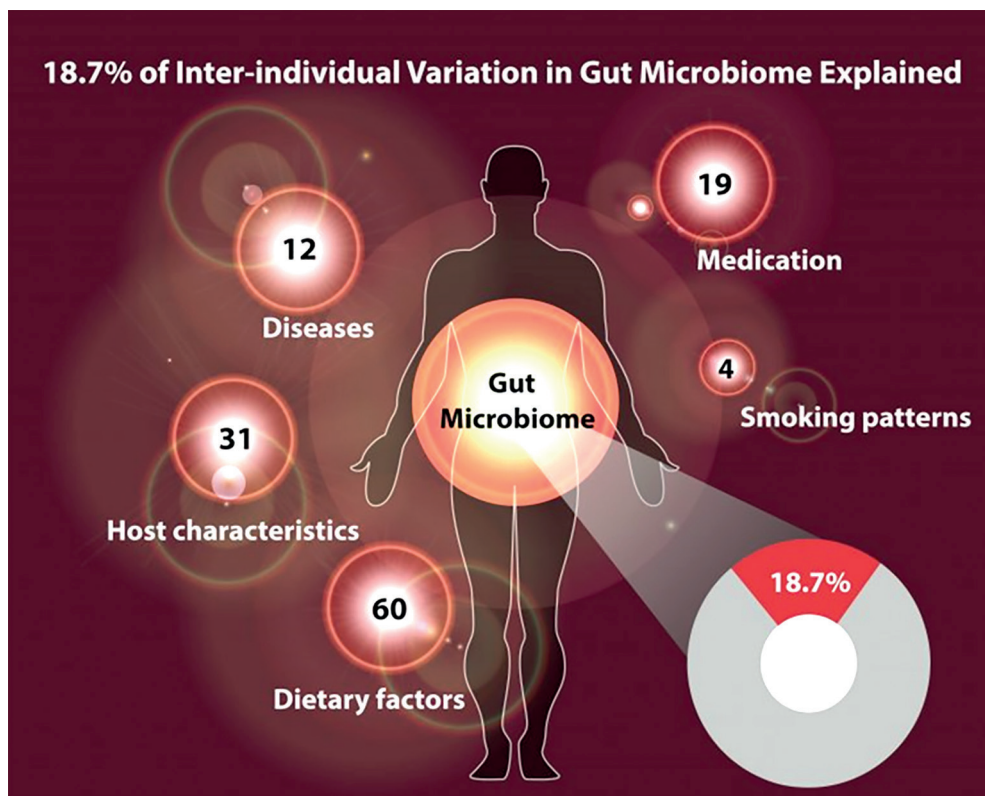


Figura 6.1. Explained variance of microbiome composition by different factors
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00394-017-1510-3.pdf>

Fenomenul microbiotic este o problemă relativ nouă, interdisciplinară, care face obiectul unui studiu din ce în ce mai aprofundat, dată fiind importanța sa în apariția bolilor psihosomatice cu incidență crescută și care determină în mare parte morbiditatea și mortalitatea populațională în plan global. Interesul crescut al cercetătorilor din diferite domenii ale biomedicinii este demonstrat de apariția în ultimele 2-3 decenii ale publicațiilor cu impact Scopus și

Pubmed. În 1997 erau publicate 51 articole cu genericul „microbiota”, în 2007- 389, iar în 2017 erau deja publicate 5851 [56, 72, 73, 74, 116].

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

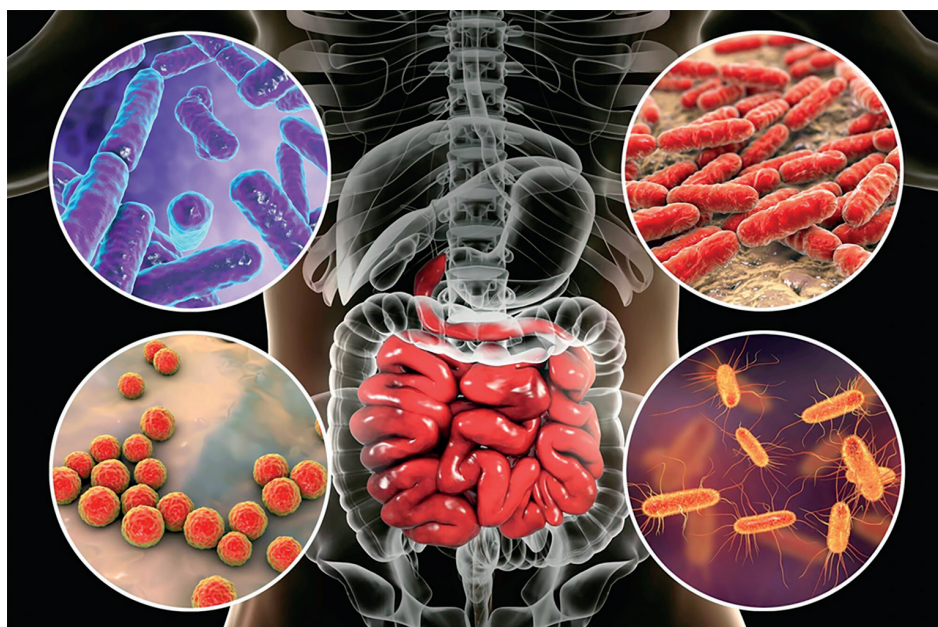


Figura 6.2. Intestinal microbiome.

<https://www.news-medical.net/health/Microbial-Dysbiosis-and-Colorectal-Cancer.aspx>

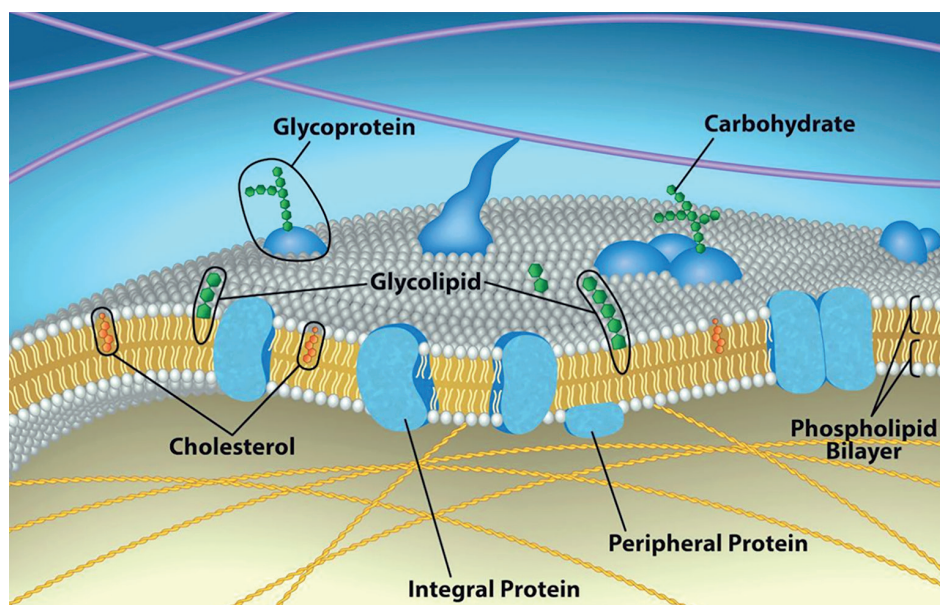


Figura 6.3. Modelul mozaic fluid al membranei plasmatic descrie membrana plasmatică ca o combinație fluidă de fosfolipide, colesterol și proteine. Carbohidrații atașați la lipide (glicolipide) și la proteine (glicoproteine) se extind de pe suprafața care este orientată spre exterior a membranei.

<https://www.telework.ro/ro/membrane-plasmatice-modelul-mozaic-fluid/>

Au fost examinați 18 subiecți cu tulburări metabolice (HTA, DZ tip 2, 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 6.5.).

Nivelul cantitativ al bacteriocenozei intestinale a avut o tendință de creștere a *Escherichia coli* atât la subiecții cu SM – de la 10^9 - 10^{10} (N- 10^7 - 10^8), cât și la cei cu COVID-19 – 10^9 - 10^{10} (N- 10^7 - 10^8). Indicii *Bifidobacterium bifidum* a avut o tendință de scădere la subiecții cu SM – 10^7 - 10^8 (N- 10^9 - 10^{10}), și 10^8 - 10^9 (N- 10^9 - 10^{10}) la subiecții în perioada post-COVID-19. Tendința de scădere s-a observat și la *Lactobacillus acidophilus* – la 10^6 - 10^8 (N- 10^7 - 10^9) pentru subiecții cu SM și 10^7 - 10^8 la subiecții cu sindromul post-COVID-19.

Tabelul 6.5.

Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare

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

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

1 – Subiecții cu SM (N=18, – bolnavi cu hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, obezitate)

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

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 6.6.

Indicii microorganismelor la subiecții lotului de cercetare cu diabet zaharat

Specia de microorganism	Subiecți sănătoși (25≥70 ani)	Subiecți cu diabet zaharat tip 2	P
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	10^9 - 10^{10}	10^7 - 10^8	<0,05
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10^7 - 10^9	10^5 - 10^6	<0,05
<i>Escherichia coli</i>	10^7 - 10^8	10^8 - 10^9	<0,05
<i>Enterococci</i>	10^6 - 10^7	10^6 - 10^7	<0,05

Tabelul 6.7.

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 6.8.

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 6.9.

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

6.2. 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 posedea 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, selectați 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 6.10.

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.

Tabelul 6.10.

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

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 hidroetanolică 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 soluție 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.

6.3. 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 greutății, 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 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 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 microflorei intestinale în perioada de reabilitare post-COVID-19 și efect imunostimulator în același timp, datorită selectării reușite a componentelor cantitative și calitative și care manifestă un sinergism.

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 2 (DZ tip 2), 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 glutationul, 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 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. Ne semnificativ 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.

CAPITOLUL 7. REPERE ȘTIINȚIFICE ALE CONCEPULUI DE SECURITATE UMANĂ

Securitatea Sănătății: este o ramură a securității naționale care se ocupă cu protejarea sănătății populației împotriva amenințărilor și riscurilor care pot afecta sănătatea publică, fie ele naturale, accidentale sau intenționate.

Riscurile Militare: acestea includ amenințări la adresa securității naționale care provin din operațiuni militare, conflicte armate sau utilizarea armelor și tehnologiilor militare. Riscurile militare pot afecta nu doar securitatea statului, ci și sănătatea și bunăstarea populației.

Arme Biologice și Chimice (ABC): sunt arme care utilizează agenți biologici sau chimici pentru a produce efecte distructive asupra oamenilor, animalelor sau plantelor. Aceste arme pot fi utilizate în scopuri militare pentru a distruge sau incapacita inamicul.

Epidemii și Pandemii: epidemia este o răspândire rapidă și extinsă a unei boli într-o anumită regiune sau comunitate, în timp ce pandemia este o epidemie care se răspândește pe o scară mult mai mare, afectând multiple țări și continente.

Schimbările Climatice și Securitatea: schimbările climatice pot afecta securitatea națională prin impactul lor asupra mediului, resurselor naturale și sănătății umane. Acestea pot contribui la creșterea riscului de conflicte și potențialul pentru destabilizare regională și globală.

Drepturile Omului în Situații de Conflict: include protecția și respectarea drepturilor fundamentale ale omului în timp de război și conflict armat, inclusiv dreptul la viață, accesul la asistență medicală și protecția împotriva torturii și tratamentului inuman sau degradant.

Bioetica în Cercetarea și Utilizarea Armelor Biologice și Chimice: acest concept examinează dilemele etice asociate cu cercetarea, dezvoltarea și utilizarea armelor biologice și chimice, abordând întrebări legate de proporționalitatea, necesitatea și impactul uman al acestor tehnologii distructive.

Cooperarea Internațională în Gestionarea Crizelor de Sănătate și Conflictelor Militare: aceasta implică eforturile internaționale de colaborare și coordonare pentru prevenirea și gestionarea crizelor de sănătate publică și a conflictelor militare, inclusiv schimbul de informații, resurse și expertiză între state și organizații internaționale.

Importanța Securității Sănătății în Contextul Riscurilor Militare este crucială din mai multe motive.

Protejarea Forțelor Armate: sănătatea și bunăstarea militarilor sunt vitale pentru eficacitatea operațiunilor militare. Asigurarea condițiilor sanitare adecvate, accesul la îngrijire medicală de calitate și protecția împotriva riscurilor pentru sănătate sunt esențiale pentru menținerea capacității operaționale a forțelor armate.

Prevenirea și Gestionarea Bolilor în Rândul Personalului Militar: în contextul operațiunilor militare, există riscuri crescute de răspândire a bolilor infecțioase datorită condițiilor de trai aglomerate, expunerii la agenți patogeni și contactului cu populații vulnerabile. Managementul eficient al sănătății militare contribuie la prevenirea și limitarea impactului acestor boli asupra personalului militar.

Protecția împotriva Armelor Biologice și Chimice: în fața amenințării armelor biologice și chimice, sănătatea militarilor și capacitatea de a răspunde rapid la astfel de amenințări sunt vitale. Echipamentele de protecție adecvate, antrenamentul și pregătirea pentru detectarea și gestionarea agenților biologici și chimici sunt esențiale pentru a proteja personalul militar și a minimiza pierderile.

Contribuția la Stabilizarea Situațiilor de Conflict și Reintegrarea în Societate: asigurarea accesului la servicii medicale și îngrijire pentru militarii răniți sau afectați de conflicte este esențială pentru recuperarea și reintegrarea lor în societate după încheierea operațiunilor militare. O infrastructură medicală robustă și programe eficiente de reabilitare pot contribui la reconstrucția și stabilizarea societăților afectate de conflicte.

Prevenirea Răspândirii Bolilor și Stabilizarea Zonelor Afectate de Conflict: îngrijirea sănătății în timpul conflictelor contribuie la prevenirea răspândirii bolilor infecțioase și a epidemiilor în rândul populației civile și militarilor. Astfel, se poate contribui la menținerea stabilității și securității în zonele afectate de conflict.

Astfel, securitatea sănătății în contextul riscurilor militare nu este doar o preocupare umanitară, ci și un element crucial al capacității operaționale și a securității naționale, având un impact direct asupra succesului și eficacității operațiunilor militare și asupra stabilității globale.

Evoluția conceptului de Securitate a Sănătății reflectă schimbările semnificative în percepția și abordarea sănătății în contextul securității naționale și globale. Această evoluție poate fi descrisă în câteva etape importante.

Originea Conceptului: ideea că sănătatea poate fi o problemă de securitate a apărut în contextul celui de-al Doilea Război Mondial, când riscurile pentru

sănătatea populației au devenit evidente în timpul conflictului. Astfel, guvernele au recunoscut că protejarea sănătății este esențială pentru puterea națională și pentru menținerea forței militare. Era Războiului Rece și Emfaza Biologismului care constă în faptul că în perioada Războiului Rece, interesul pentru securitatea sănătății a crescut odată cu dezvoltarea armelor biologice și chimice. Această perioadă a pus accentul pe prevenirea și gestionarea epidemiei, în special în context militar, de teama utilizării agresive a acestor arme.

Extinderea Conceptului După Războiul Rece: după încheierea Războiului Rece, conceptul de securitate a sănătății s-a extins pentru a include nu doar riscurile biologice și chimice, ci și alte amenințări pentru sănătatea globală, cum ar fi pandemiile, sărăcia, foametea și schimbările climatice. Era Post-11 Septembrie și Emphasisul pe Securitatea Sanitară Globală: Atacurile de la 11 septembrie 2001 și îngrijorările privind terorismul au condus la o creștere a atenției asupra securității sanitare globale. Această perioadă a fost marcată de eforturi concertate pentru consolidarea capacității de detectare și răspuns la amenințările biologice și pandemii la nivel global.

Securitatea Sănătății în Contextul Dezvoltării Durabile: în ultimii ani, conceptul de securitate a sănătății s-a asimilat cu conceptul de dezvoltare durabilă, recunoscând interconexiunile complexe dintre sănătatea populației, mediu și securitatea alimentară. Această abordare integrată evidențiază importanța protejării sănătății pentru menținerea stabilității și securității pe termen lung. În general, evoluția conceptului de securitate a sănătății reflectă recunoașterea tot mai mare a legăturii între sănătatea populației și securitatea națională și globală, subliniind importanța abordărilor integrate și cooperării internaționale în prevenirea și gestionarea amenințărilor la adresa sănătății.

Războaiele au avut întotdeauna un impact semnificativ asupra sănătății populației, atât în timpul conflictului, cât și în perioada post-conflict. Impactul asupra sănătății poate fi observat în diverse moduri.

Răniri și Morți Violente: în timpul conflictelor armate, populația este expusă la riscul de răniri și decese violente cauzate de armele de foc, explozii, bombe și alte forme de violență asociate războiului. Aceste traume pot duce la decese imediate sau la răniri grave, care pot necesita îngrijire medicală intensivă și reabilitare pe termen lung.

Distrugerea Infrastructurii Medicale: în timpul conflictelor, spitalele, clinicile și alte facilități medicale pot fi distruse sau deteriorate, ceea ce duce la diminuarea accesului populației la îngrijirea medicală. Acest lucru poate agrava problemele de sănătate existente și poate face mai dificilă furnizarea de asistență medicală adecvată celor răniți sau bolnavi.

Răspândirea Bolilor și Epidemiilor: conflictul poate crea condiții favorabile pentru răspândirea bolilor infecțioase, inclusiv a epidemiei.

Distrugerea infrastructurii de apă și salubritate, aglomerarea populației în tabere de refugiați și deplasările masive de populație pot facilita transmiterea bolilor precum diareea, tuberculoza sau malarile.

Traumele Psihologice și Impactul Mintal: conflictul poate provoca traume psihologice și probleme de sănătate mintală în rândul populației, inclusiv tulburări de stres post-traumatic, anxietate, depresie și alte tulburări de sănătate mintală asociate cu experiențele de violență și pierdere.

Efectele Pe Termen Lung Ale Armei și Substanțelor Toxice: utilizarea armelor chimice sau a munițiilor contaminate poate avea efecte devastatoare asupra sănătății populației și a mediului înconjurător, cu consecințe pe termen lung pentru sănătatea umană, inclusiv cancer, afecțiuni respiratorii și malformații congenitale.

Dislocarea și Pierderea Suportului Social: conflictul poate duce la dislocarea masivă a populației, creând tensiuni sociale și economice și destabilizând comunitățile. Această dislocare poate afecta în mod negativ accesul la resurse esențiale precum apă, hrană, adăpost și servicii medicale, contribuind la declinul stării de sănătate a populației. Războaiele au un impact devastator asupra sănătății populației, afectând nu doar corpul fizic, ci și bunăstarea mintală și socială. Pentru a minimiza acest impact și pentru a asigura protecția și îngrijirea adecvată a populației afectate, este crucială promovarea păcii, prevenirea conflictelor și reconstrucția post-conflictuală, însoțite de eforturi susținute pentru restabilirea infrastructurii medicale și sprijinirea serviciilor de sănătate în zonele afectate.

Dezvoltarea și utilizarea armelor biologice și chimice reprezintă o preocupare majoră în domeniul securității globale și al sănătății publice. Aceste arme sunt concepute să utilizeze agenți biologici sau chimici pentru a produce efecte devastatoare asupra oamenilor, animalelor sau plantelor. Iată câteva aspecte importante legate de dezvoltarea și utilizarea acestor arme.

Producerea Armelor Biologice și Chimice: aceste arme pot include o varietate de agenți biologici, cum ar fi bacterii, virusuri și toxine, sau substanțe chimice sintetice, cum ar fi gazele toxice și substanțele nervoase. Dezvoltarea acestor arme implică cercetare și tehnologie avansată, iar aceste tehnologii pot fi utilizate pentru a crea arme cu potențial distructiv semnificativ.

Scopurile și Motivațiile Utilizării: armele biologice și chimice pot fi utilizate în diverse scopuri, inclusiv în război pentru a incapacita sau distruge forțele inamice, pentru a provoca panică și teroare în rândul populației civile sau pentru a perturba economia și infrastructura unui stat. De asemenea, pot fi utilizate în atacuri teroriste sau în acțiuni de sabotaj.

Amenințarea Globală și Riscurile pentru Sănătate: utilizarea armelor biologice și chimice prezintă amenințări grave pentru sănătatea publică și

securitatea globală. Aceste arme pot provoca epidemii și pandemii, afectând milioane de oameni și pot avea un impact de lungă durată asupra mediului și a ecosistemelor. De asemenea, pot fi dificil de detectat și de gestionat, iar capacitatea lor de a se răspândi rapid și de a afecta mari populații este îngrijorătoare.

Reglementări Internaționale și Controlul Armelor Biologice și Chimice: există numeroase tratate și convenții internaționale care vizează controlul și interzicerea armelor biologice și chimice, cum ar fi Convenția asupra Interzicerii sau Limitării Utilizării Anumitor Arme Convenționale. Cu toate acestea, există îngrijorări cu privire la conformitatea și respectarea acestor tratate, precum și la posibilitatea de a fi încălcate de state sau actori non-statali. Prevenirea și gestionarea riscurilor asociate cu armele biologice și chimice necesită eforturi concertate la nivel global, inclusiv monitorizare și supraveghere continuă a potențialelor amenințări, cooperare internațională pentru schimbul de informații și resurse, dezvoltarea capacității de răspuns rapid și dezvoltarea de tehnologii și tratamente eficiente împotriva acestor arme.

Dezvoltarea și utilizarea armelor biologice și chimice reprezintă o amenințare semnificativă la adresa securității globale și a sănătății publice, iar abordarea lor necesită angajament și cooperare internațională pentru prevenirea și gestionarea riscurilor asociate.

Epidemiile și pandemiile reprezintă riscuri globale majore, având potențialul de a afecta grav sănătatea publică și stabilitatea economică și socială la nivel mondial. Iată câteva aspecte cheie legate de aceste fenomene.

O epidemie este o creștere bruscă și semnificativă a numărului de cazuri de o boală specifică într-o anumită regiune sau comunitate. Pandemia este o epidemie care s-a răspândit la nivel global, afectând multiple țări și continente. Epidemiile și pandemiile pot fi cauzate de diverse agenți patogeni, inclusiv virusuri, bacterii și alte microorganisme. Factori precum globalizarea, creșterea călătoriilor internaționale, urbanizarea și schimbările climatice pot contribui la răspândirea rapidă a bolilor și la intensificarea efectelor acestora.

Ele pot avea un impact semnificativ asupra sănătății publice, provocând o creștere a numărului de cazuri de boală, spitalizări și decese. Acestea pot suprasolicita sistemele de sănătate și pot duce la penurii de resurse medicale și la scăderea accesului la îngrijirea medicală pentru alte afecțiuni. Epidemiile și pandemiile pot avea un impact devastator asupra economiilor naționale și globale, prin întreruperea lanțurilor de aprovizionare, închiderea întreprinderilor și instituțiilor, pierderea locurilor de muncă și scăderea producției economice. De asemenea, pot contribui la creșterea sărăciei și inegalității sociale. Prevenirea și gestionarea epidemiei și pandemiei necesită o acțiune promptă și coordonată la nivel național și internațional. Aceasta

include monitorizarea și supravegherea bolilor, dezvoltarea capacității de diagnosticare și testare, promovarea igienei și distanțării sociale, implementarea măsurilor de izolare și carantină și dezvoltarea și distribuirea vaccinurilor și tratamentelor eficiente. Combaterea epidemiei și pandemiei necesită o colaborare strânsă între state, organizații internaționale, sectorul privat și societatea civilă. Schimbul de informații, resurse și experiență este esențial pentru gestionarea eficientă a acestor crize globale. Epidemiile și pandemiile reprezintă riscuri globale grave, iar prevenirea și gestionarea acestora necesită un răspuns coordonat și solidar între națiuni și între toate sectoarele societății. Investițiile în pregătirea și capacitatea sistemelor de sănătate, precum și în cercetarea și dezvoltarea de tehnologii medicale inovatoare, sunt vitale pentru a întări reziliența globală la astfel de amenințări.

Tehnologia și inovațiile au jucat și continuă să joace un rol semnificativ atât în domeniul războiului, cât și în cel al sănătății. Iată câteva aspecte importante legate de tehnologia și inovațiile în aceste domenii:

Operațiuni militare.

Tehnologiile avansate au dus la dezvoltarea de sisteme de armament mai precise, eficiente și distructive. Acestea includ dronele armate, rachetele de croazieră, sistemele de apărare antirachetă și tehnologia stealth.

Cibernetică și Război Electronic: cibernetica și războiul electronic au devenit componente semnificative ale arsenalului militar, cu atacuri cibernetice și operațiuni de război electronic utilizate pentru sabotaj, spionaj și perturbarea comunicațiilor și rețelelor inamice.

Inteligența Artificială (IA): inteligența artificială este utilizată în diverse aplicații militare, inclusiv în sistemele de analiză a datelor pentru luarea deciziilor, în robotica militară pentru autonomie și în dezvoltarea de tehnologii de recunoaștere și supraveghere.

Realitatea Virtuală și Realitatea Augmentată: aceste tehnologii sunt utilizate în scopuri de antrenament și simulare în domeniul militar, permițând soldaților să își îmbunătățească abilitățile și să experimenteze scenarii de luptă într-un mediu controlat.

În domeniul sănătății au apărut noi tehnologii avansate.

Telemedicina: tehnologia a revoluționat modul în care îngrijirea medicală este livrată și accesată, permițând consultări și diagnosticuri la distanță, monitorizarea pacienților și accesul la expertiză medicală în zone izolate sau cu resurse limitate.

Biotehnologia și Terapiile Genetice: biotehnologia a adus avansuri semnificative în tratamentul bolilor, inclusiv terapii genetice personalizate și modificări ale genomului pentru a trata afecțiuni precum cancerul și bolile genetice.

Imprimarea 3D în Medicină: tehnologia de imprimare 3D este utilizată pentru fabricarea de proteze personalizate, țesuturi și organe artificiale, facilitând chirurgiile complexe și reducând timpul și costurile asociate tratamentului medical.

Big Data și Analiza Predictivă: utilizarea datelor masive și a analizei predictive în domeniul sănătății poate identifica modele și tendințe în bolile și tratamentele medicale, permițând intervenții preventive și personalizate mai eficiente.

Dispozitive Wearable și Internetul Lucrurilor (IoT): dispozitivele purtabile și IoT-ul sunt utilizate pentru monitorizarea continuă a sănătății și activităților pacienților, permițând diagnosticarea precoce și gestionarea eficientă a afecțiunilor medicale.

În concluzie, tehnologia și inovațiile au impact profund atât în război, cât și în sănătate, contribuind la îmbunătățirea capacității operaționale și a eficienței în combaterea amenințărilor și îmbunătățirea calității vieții umane. Cu toate acestea, este important să se acorde atenție și aspectelor etice, de securitate și de reglementare asociate cu utilizarea acestor tehnologii în ambele domenii.

Schimbările climatice au un impact semnificativ asupra securității sănătății și a riscurilor militare în mai multe moduri.

Creșterea Temperaturilor și Răspândirea Bolilor Infecțioase: schimbările climatice pot contribui la extinderea arealului geografic al unor boli infecțioase, cum ar fi malaria și febra dengue, deoarece temperaturile mai ridicate și precipitațiile sporite pot crea condiții favorabile pentru transmiterea acestora de către vectori, cum ar fi țânțarii. Creșterea temperaturilor și intensificarea fenomenelor meteorologice extreme pot agrava poluarea aerului, ceea ce poate duce la creșterea cazurilor de afecțiuni respiratorii, cum ar fi astmul și bronșita.

Schimbările climatice pot afecta producția agricolă și disponibilitatea alimentelor, ceea ce poate duce la creșterea prețurilor alimentelor și la scăderea accesului la hrană adecvată pentru anumite comunități, contribuind la malnutriție și insecuritate alimentară.

Evenimente extreme asociate cu schimbările climatice, cum ar fi furtunile, inundațiile și seceta, pot cauza traume psihologice și probleme de sănătate mintală în rândul populației afectate, datorită pierderii de vieți, a distrugerii locuințelor și a mediului de trai.

Schimbările climatice pot intensifica competiția pentru resurse naturale, cum ar fi apa și terenurile agricole, ceea ce poate contribui la creșterea tensiunilor geopolitice și la potențiale conflicte între state și grupuri. Evenimentele meteorologice extreme, precum furtunile puternice sau inundațiile, pot afecta

infrastructura militară critică, cum ar fi bazele militare și facilitățile de stocare a armelor, afectând capacitățile operaționale și de apărare.

Schimbările climatice pot contribui la migrația forțată a populației, pe fondul creșterii nivelului apelor, degradării terenurilor agricole și pierderii resurselor naturale. Aceasta poate duce la instabilitate socială și la creșterea tensiunilor între grupuri etnice și culturale. Schimbările climatice reprezintă o amenințare semnificativă la adresa sănătății publice și a securității naționale, necesitând acțiuni urgente și coordonate la nivel global pentru reducerea emisiilor de gaze cu efect de seră, adaptarea la efectele climatice și consolidarea capacităților de răspuns la aceste amenințări.

Organismele și Organizațiile internaționale au un rol crucial în prevenirea și gestionarea crizelor de sănătate globală, având în vedere natura transfrontalieră a acestor amenințări și necesitatea unei abordări coordonate și colaborative. Iată câteva moduri importante în care aceste organizații își desfășoară rolul:

Organizațiile internaționale, precum Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC), monitorizează și supraveghează constant evoluția bolilor și a amenințărilor pentru sănătatea publică la nivel global și regional.

Organizațiile internaționale furnizează alerte timpurii și informații relevante despre amenințările emergente pentru sănătatea publică și coordonează răspunsul la aceste crize, inclusiv prin activarea și gestionarea mecanismelor internaționale de răspuns la urgențe de sănătate publică. Organizațiile internaționale facilitează colaborarea și schimbul de informații și resurse între state, organizații non-guvernamentale, sectorul privat și alte părți interesate, pentru a consolida capacitățile de răspuns la crizele de sănătate globală. Acestea oferă asistență tehnică și sprijin pentru construirea capacităților și consolidarea resiliabilității sistemelor de sănătate naționale în fața amenințărilor emergente pentru sănătatea publică. Organizațiile internaționale furnizează informații și ghiduri relevante pentru educația publică și conștientizarea riscurilor pentru sănătatea publică, pentru a promova comportamentele preventive și pentru a reduce panică și dezinformare în timpul crizelor de sănătate. Totodată, Organizațiile internaționale sprijină cercetarea și dezvoltarea de tehnologii și tratamente noi pentru combaterea bolilor emergente și a amenințărilor biologice, contribuind la îmbunătățirea capacităților de diagnostic, tratament și prevenire.

Prin aceste acțiuni și eforturi concertate, organizațiile internaționale joacă un rol esențial în protejarea sănătății publice și în gestionarea eficientă a crizelor de sănătate globală, contribuind la asigurarea securității și bunăstării populațiilor din întreaga lume.

Coordonarea între sectorul medical și cel militar în situații de urgență este esențială pentru a asigura un răspuns eficient și bine orchestrat la crizele de sănătate publică și la alte situații de urgență.

Sunt câteva aspecte cheie ale acestei coordonări.

Planificare și Pregătire Prealabilă: sectorul medical și cel militar trebuie să colaboreze în procesul de planificare și pregătire pentru situații de urgență, elaborând planuri operaționale comune, protocoale și proceduri pentru a face față diferitelor scenarii de criză.

Schimbul de Informații și Inteligență: este crucial să existe un flux de informații eficient între sectorul medical și cel militar pentru a monitoriza evoluția situației și pentru a lua decizii informate și rapide în timpul unei crize. Aceasta poate include schimbul de date despre cazurile de boală, stocurile de resurse medicale și alte informații relevante.

Gestionarea Resurselor și Logisticii: sectorul militar poate aduce resurse și capacități suplimentare în timpul unei crize, inclusiv personal medical, echipamente medicale specializate și transport militar pentru evacuarea pacienților sau distribuirea de ajutor umanitar. Coordonarea eficientă a acestor resurse este crucială pentru a maximiza eficacitatea răspunsului.

Sprijinirea Operațiunilor Medicale în Zone de Conflict sau Dezastre: în situații de conflict armat sau dezastre naturale, personalul medical militar poate oferi asistență și suport operațional pentru a acoperi nevoile medicale urgente ale populației afectate, lucrând împreună cu personalul medical civil și cu alte organizații umanitare.

Cooperarea în Cercetare și Dezvoltare: sectorul medical și cel militar pot colabora în domeniul cercetării și dezvoltării pentru a identifica și implementa soluții inovatoare pentru gestionarea crizelor de sănătate publică și pentru îmbunătățirea capacităților de răspuns la situații de urgență.

Comunicare și Relații Publice: este important ca sectorul medical și cel militar să comunice deschis și transparent cu publicul și mass-media în timpul unei crize, pentru a furniza informații precise, pentru a promova încrederea și pentru a îmbunătăți coordonarea și cooperarea la nivel comunitar. Prin coordonarea eficientă și colaborarea între sectorul medical și cel militar, se poate asigura un răspuns integrat și solidar la situații de urgență, contribuind la protejarea sănătății și siguranței populației în fața diferitelor amenințări și crize.

Există mai multe inițiative și acorduri internaționale care vizează controlul armelor biologice și chimice, precum și prevenirea utilizării acestora în războaie și conflict. Iată câteva dintre cele mai importante.

Convenția asupra Interzicerii sau Limitării Utilizării Anumitor Arme Convenționale (CCW). Adoptată în 1980, această convenție interzice sau limitează utilizarea anumitor tipuri de arme, inclusiv a armelor biologice

și chimice, precum și a munițiilor cu efecte excesiv de traumatizante sau a munițiilor incendiare în anumite circumstanțe.

Protocolul de la Geneva privind armele biologice. Acest protocol, care face parte din Convenția asupra Armele Biologice (BWC) adoptată în 1972, interzice dezvoltarea, producția și stocarea armelor biologice și bacteriologice, precum și utilizarea acestora în timpul războiului. Cu toate acestea, BWC nu prevede un mecanism de verificare și aplicare.

Convenția pentru Interzicerea Armelor Chimice (CWC). Adoptată în 1993 și intrată în vigoare în 1997, CWC interzice dezvoltarea, producția, stocarea și utilizarea armelor chimice și prevede distrugerea stocurilor existente sub supravegherea Organizației pentru Interzicerea Armelor Chimice (OPCW).

Protocolul de la Viena pentru Prevenirea, Suprimarea și Pedepsirea Tratarii Produselor Chimice ca Arme. Adoptat în cadrul Organizației pentru Interzicerea Armelor Chimice în 1993, acest protocol completează CWC prin interzicerea tratării produselor chimice sau a utilizării acestora ca arme chimice, indiferent de motiv.

Rezoluții ale Consiliului de Securitate al ONU. Consiliul de Securitate al ONU a adoptat mai multe rezoluții care solicită statelor să coopereze în prevenirea proliferării armelor biologice și chimice și în combaterea amenințărilor teroriste asociate cu acestea.

Există și alte inițiative internaționale și regionale care vizează controlul armelor biologice și chimice, precum și prevenirea utilizării acestora în acțiuni teroriste sau în conflicte, inclusiv prin intermediul Organizației pentru Interzicerea Armelor Biologice (BWC), Organizației pentru Securitate și Cooperare în Europa (OSCE) și Uniunii Europene (UE). În ciuda acestor inițiative și acorduri, există îngrijorări cu privire la respectarea lor și la proliferarea armelor biologice și chimice în rândul statelor și actorilor non-statali, ceea ce subliniază importanța eforturilor continue pentru controlul și limitarea acestor arme periculoase.

Există mai multe sisteme de supraveghere și detectare a amenințărilor biologice și chimice utilizate la nivel global pentru identificarea și monitorizarea agenților patogeni și substanțelor chimice toxice. Aceste sisteme sunt concepute pentru a detecta semnele precoce ale unei posibile amenințări și pentru a răspunde rapid la acestea. Iată câteva dintre aceste sisteme.

Sisteme de Supraveghere Epidemiologică: aceste sisteme monitorizează și analizează datele de sănătate publică pentru a detecta și urmări evoluția bolilor și a epidemiilor. Ele includ rețele de raportare a cazurilor de boală, sisteme de monitorizare a simptomelor și sindromelor, și programe de analiză a datelor pentru identificarea tendințelor și modelelor de răspândire a bolilor.

Rețele de Supraveghere a Vectorilor și a Vectorilor Transmitători de Boli: aceste rețele monitorizează populațiile de vectori, cum ar fi țânțarii și căpușele, și identifică potențialele riscuri de transmitere a bolilor, cum ar fi malaria, febra dengue și encefalita. Ele pot utiliza metode de colectare a eșantioanelor de insecte și de testare pentru agenți patogeni.

Sisteme de Monitorizare a Calității Aerului și a Mediului: aceste sisteme monitorizează concentrațiile de substanțe chimice toxice în aer, apă și sol și identifică potențialele surse de poluare. Ele pot include rețele de stații de monitorizare a calității aerului și sisteme de senzori portabile pentru măsurarea nivelurilor de poluare.

Sisteme de Detectare a Amenințărilor Biologice și Chimice în Securitatea Națională: aceste sisteme sunt utilizate în scopuri de securitate națională și apărare împotriva atacurilor cu arme biologice și chimice. Ele pot include tehnologii avansate de detectare a agenților patogeni și substanțelor chimice, precum și sisteme de supraveghere a frontierelor și infrastructurii critice.

Sisteme de Alertare Timpurie și Răspuns Rapid: aceste sisteme utilizează informații și date colectate de sistemele de supraveghere pentru a emite alerte timpurii și pentru a iniția măsuri de răspuns rapid în cazul unei amenințări biologice sau chimice. Ele includ sisteme de comunicații de urgență și protocoale de răspuns la urgențe pentru mobilizarea resurselor și coordonarea operațiunilor. Aceste sisteme joacă un rol crucial în protejarea sănătății publice și în gestionarea riscurilor asociate cu amenințările biologice și chimice, contribuind la identificarea precoce a amenințărilor și la luarea de măsuri de prevenire și răspuns rapid.

În ultimele decenii, progresele semnificative în domeniul cercetării medicale au condus la dezvoltarea unor vaccinuri și tratamente eficiente împotriva unei game variate de agenți patogeni, de la virusuri și bacterii până la paraziți și ciuperci. Aceste inovații reprezintă un pilon esențial în lupta împotriva bolilor infecțioase și în îmbunătățirea sănătății globale.

Un aspect cheie al acestei dezvoltări a fost înțelegerea mai profundă a biologiei și geneticii agenților patogeni, care a permis identificarea unor ținte precise pentru vaccinuri și tratamente. Utilizând tehnologii de ultimă oră, cum ar fi secvențierea ADN-ului și modificarea genetică, cercetătorii au reușit să dezvolte vaccinuri cu o eficacitate și siguranță sporite împotriva unor boli precum gripa, hepatita, rujeola și COVID-19. În plus, eforturile constante de cercetare au condus la descoperirea unor noi clase de medicamente antivirale, antibiotice și alte terapii care vizează specific agenții patogeni și modul lor de acțiune în organismul uman. Aceste tratamente au demonstrat capacitatea de a reduce severitatea bolilor infecțioase și de a îmbunătăți ratele de

supraviețuire pentru pacienți. Un alt aspect crucial în dezvoltarea vaccinurilor și tratamentelor este colaborarea strânsă între sectorul public și cel privat, precum și între instituțiile de cercetare, universități și organizații non-guvernamentale. Această colaborare a permis accesul la resurse și experiență extinse, accelerând ritmul descoperirilor și inovațiilor în domeniul medical.

Cu toate aceste progrese, există încă provocări semnificative în dezvoltarea vaccinurilor și tratamentelor împotriva unor agenți patogeni complexi și rezistenți la tratament, precum virusul HIV, virusul Zika și bacteriile rezistente la antibiotice. Totuși, angajamentul continuu pentru cercetare și inovație oferă speranță că aceste provocări pot fi depășite în viitorul apropiat. Dezvoltarea vaccinurilor și tratamentelor împotriva agenților patogeni reprezintă un domeniu vital al cercetării medicale, care contribuie la protejarea sănătății umane și la combaterea bolilor infecțioase la nivel global. Prin investiții continue în cercetare și colaborare internațională, comunitatea medicală poate continua să avanseze în lupta împotriva amenințărilor pentru sănătatea publică.

În cadrul mediului militar, unde operațiunile pot fi extrem de intense și condițiile de lucru pot fi dificile, utilizarea tehnologiei a devenit o componentă esențială pentru îmbunătățirea serviciilor medicale și pentru salvarea vieților. De la dispozitive portabile de diagnostic până la tehnologii de comunicație avansate, inovațiile tehnologice au revoluționat modul în care personalul medical acționează pe câmpul de luptă. Un aspect crucial al utilizării tehnologiei în serviciile medicale pe câmpul de luptă este portabilitatea și mobilitatea echipamentelor și dispozitivelor. Dispozitivele portabile de diagnostic, cum ar fi ultrasunetele de mână și ecografele portabile, permit personalului medical să efectueze evaluări rapide și non-invazive ale pacienților în orice locație, facilitând diagnosticul și tratamentul precoce al rănilor și afecțiunilor. În plus, tehnologiile de comunicare joacă un rol esențial în coordonarea eforturilor de răspuns medical pe câmpul de luptă. Sistemele de comunicații satelitare și rețelele de telecomunicații mobile permit transferul rapid și sigur al informațiilor medicale între personalul medical de pe teren și centrele de comandă și control, facilitând luarea deciziilor informate și coordonarea eficientă a resurselor.

Un alt aspect important este utilizarea realității augmentate (AR) și a realității virtuale (VR) în instruirea și pregătirea personalului medical militar. Aceste tehnologii permit simularea scenariilor de luptă și a situațiilor de urgență medicală într-un mediu sigur și controlat, oferind personalului medical posibilitatea de a exersa proceduri critice și de a-și îmbunătăți abilitățile înainte de a se confrunța cu situații reale pe teren. Pe lângă acestea, dezvoltarea tehnologiilor de telemedicină și roboților medicali autonomi

oferă oportunități semnificative pentru îmbunătățirea serviciilor medicale pe câmpul de luptă. Telemedicina permite consultări la distanță între medici și pacienți, reducând necesitatea deplasării personalului medical pe teren în zone periculoase, în timp ce roboții medicali autonomi pot fi utilizați pentru transportul echipamentelor medicale și pentru asistență în operațiunile de triaj și tratament. Utilizarea tehnologiei a devenit indispensabilă în îmbunătățirea serviciilor medicale pe câmpul de luptă, contribuind la diagnosticarea și tratamentul rapid al rănilor și afecțiunilor, la coordonarea eficientă a eforturilor de răspuns medical și la pregătirea adecvată a personalului medical pentru situații de urgență. Prin continuarea investițiilor în cercetare și dezvoltare tehnologică, se poate continua să se avanseze în această direcție, asigurându-se că personalul medical militar are acces la cele mai bune și mai avansate tehnologii pentru a-și îndeplini misiunea vitală de a proteja și a salva vieți pe câmpul de luptă.

Cercetarea și utilizarea armelor biologice și chimice ridică numeroase dileme etice și morale, deoarece aceste arme pot avea consecințe devastatoare asupra sănătății umane și asupra mediului înconjurător. În timp ce unele persoane susțin că aceste arme sunt necesare pentru apărare și descurajarea inamicului, alții consideră că dezvoltarea și utilizarea lor sunt inacceptabile din punct de vedere moral și umanitar. Una dintre principalele dileme etice este legată de proporționalitatea și necesitatea utilizării armelor biologice și chimice într-un conflict. Deși unii pot argumenta că aceste arme pot fi folosite pentru a preveni pierderile de vieți umane și pentru a pune capăt rapid unui conflict, alții consideră că riscul de a cauza suferință și moarte nedreaptă este prea mare pentru a fi justificat. Un alt aspect important este legat de capacitatea acestor arme de a provoca suferință și moarte la scară largă, inclusiv printre populația civilă și generațiile viitoare. Utilizarea armelor biologice și chimice poate crea efecte devastatoare asupra sănătății umane și a mediului înconjurător, care pot persista mult timp după încheierea unui conflict și pot afecta nevinovați și persoanele neimplicate. Există îngrijorări cu privire la posibilitatea ca aceste arme să cadă în mâinile teroriștilor și a altor actori non-statali, ceea ce ar putea duce la utilizarea lor în scopuri teroriste și la creșterea riscului de atacuri biologice și chimice împotriva populației civile. Trebuie să luăm în considerare impactul etic al cercetării în domeniul armelor biologice și chimice. În timp ce unele studii pot fi justificate prin scopul de a dezvolta modalități de prevenire și tratament a bolilor infecțioase, altele pot ridica întrebări cu privire la etica și moralitatea lor, mai ales atunci când implică experimente pe animale sau pe oameni. Este important să ne gândim cu atenție la implicațiile morale și umanitare ale acestor arme și să căutăm modalități de a promova pacea și securitatea internațională fără a recurge la

utilizarea lor. Prin respectarea normelor etice și prin angajamentul pentru dialog și cooperare internațională, putem contribui la construirea unui viitor mai sigur și mai pașnic pentru toți oamenii.

Accesul la asistență medicală în zonele de conflict este extrem de dificil și plin de provocări, deoarece astfel de zone sunt adesea caracterizate de violență, distrugere și instabilitate. În aceste medii tulburi, populația este expusă la riscuri imense pentru sănătate și este dificil să se asigure furnizarea serviciilor medicale esențiale.

În primul rând, infrastructura medicală poate fi distrusă sau grav afectată de conflicte armate, ceea ce face dificilă furnizarea și accesul la servicii medicale. Spitalele, clinicile și alte facilități medicale pot fi ținte directe ale atacurilor, iar personalul medical poate fi supus unui risc ridicat de rănire sau deces.

În plus, populația poate fi izolată și lipsită de acces la îngrijire medicală din cauza blocadelor și a barierelor impuse de părțile implicate în conflict. Aprovizionarea cu medicamente, echipamente medicale și alte resurse necesare poate fi, de asemenea, perturbată sau imposibilă din cauza restricțiilor de transport și a instabilității în zonele de conflict.

De asemenea, personalul medical este adesea supus la riscuri semnificative de securitate, deoarece lucrează în medii periculoase, expuse la atacuri și amenințări constante. Acest lucru poate duce la retragerea personalului medical din zonele de conflict sau la subrezirea capacităților acestora de a furniza asistență medicală adecvată.

Pe lângă acestea, accesul la asistență medicală poate fi limitat pentru grupurile vulnerabile, cum ar fi femeile, copiii și persoanele cu dizabilități, care pot fi afectate în mod disproporționat de conflict și pot avea nevoie de îngrijire medicală specializată și de protecție.

În ciuda acestor provocări, există organizații umanitare și agenții guvernamentale care lucrează neobosit pentru a furniza asistență medicală în zonele de conflict. Aceste organizații desfășoară eforturi pentru a deschide căi de acces sigure pentru personalul medical, pentru a livra ajutoare și resurse medicale și pentru a furniza îngrijiri de urgență și de recuperare pentru cei afectați de conflict. Acest subiect rămâne unul dintre cele mai mari și mai urgente probleme umanitare ale timpurilor noastre. Este esențial ca comunitatea internațională să acționeze concertat pentru a asigura furnizarea serviciilor medicale esențiale și pentru a proteja personalul medical și populația vulnerabilă în timpul conflictelor armate.

Protejarea personalului medical și a populației civile în situații de război reprezintă unul dintre principiile fundamentale ale dreptului internațional umanitar și o obligație morală a comunității internaționale. În timpul

conflictelor armate, personalul medical și civilii se confruntă cu riscuri grave pentru viață și integritate, iar asigurarea securității lor este esențială pentru menținerea umanității și respectarea drepturilor fundamentale ale omului.

Personalul medical, format din medici, asistente, paramedici și alte cadre sanitare, joacă un rol vital în furnizarea îngrijirii medicale celor răniți și bolnavi în timpul conflictelor. Cu toate acestea, personalul medical este adesea expus la atacuri și acte de violență în zonele de conflict, împiedicându-i să își îndeplinească rolul umanitar și să ofere îngrijire esențială celor în nevoie. Este imperativ să se respecte și să se protejeze personalul medical, conform prevederilor Convențiilor de la Geneva și altor tratate internaționale, și să se sancționeze ferm orice atacuri împotriva acestora. Populația civilă, care este adesea cel mai grav afectată în timpul conflictelor armate, trebuie să fie protejată și respectată conform dreptului internațional umanitar. Civili nu ar trebui să fie ținte ale violenței, iar facilitățile civile, cum ar fi școlile, spitalele și locuințele, ar trebui să fie protejate împotriva atacurilor și distrugerii. Este esențial să li se asigure civililor un tratament uman și respectuos și să li se permită accesul la asistență medicală și alte servicii esențiale în timpul conflictelor.

Pentru a proteja personalul medical și populația civilă în situații de război, este necesar să se întreprindă acțiuni concrete la nivel internațional, național și local. Aceste acțiuni pot include monitorizarea respectării drepturilor omului și a dreptului internațional umanitar, investigarea și sancționarea celor responsabili pentru încălcările grave ale acestor norme, furnizarea de asistență umanitară și medicală și facilitarea accesului la aceasta în zonele de conflict, precum și sensibilizarea și educarea cu privire la respectarea drepturilor omului și a legilor umanitare internaționale. Prin angajamentul comun și acțiunea concertată, putem contribui la reducerea suferinței și a pierderilor de vieți omenești în timpul conflictelor armate și la promovarea păcii și a drepturilor omului în întreaga lume.

CAPITOLUL 8. DOCTRINA SĂNĂTĂȚII ȘI SECURITĂȚII UMANE: FUNDAMENTE ȘI PERSPECTIVE

Introducere în Doctrina Sănătății și Securității Umane (DSSU)

Definirea conceptelor cheie: sănătate, securitate și amenințări ale existenței umane.

Evoluția și importanța DSSU în contextul global actual.

Fundamentele Sănătății Umane (SU)

Aspecte biologice, psihologice și sociale ale sănătății umane.

Determinanții principali ai sănătății, inclusiv factorii genetici și epigenetici, mediul înconjurător, stilul de viață și accesul la servicii de sănătate.

Implicațiile politicilor de sănătate asupra securității umane.

Amenințări la adresa Sănătății și Securității Umane

Epidemii și pandemii: studii de caz și analiza riscurilor.

Factorii care conduc la amenințările sănătății umane: schimbările climatice, războaiele și conflictele, migrația și globalizarea.

Biosecuritate și amenințările biologice ale sănătății și securității umane.

Rolul guvernelor, organismelor și organizațiilor internaționale și ale societății civile în gestionarea amenințărilor și provocărilor la adresa sănătății umane.

Mijloacele de prevenire, depistare și control (monitorizare) a bolilor și a altor riscuri la adresa sănătății și securității umane.

Importanța colaborării internaționale în abordarea acestor provocări.

Perspectivă și abordări

Tendențe emergente în domeniul sănătății și securității umane.

Implicațiile tehnologiei, digitalizării și inteligenței artificiale asupra securității și sănătății umane (SSU).

Sfaturi și strategii pentru dezvoltarea și implementarea politicilor și practicilor eficiente în domeniul sănătății și securității umane.

Acest concept își propune să ofere o înțelegere cuprinzătoare a problemelor și soluțiilor legate de sănătatea și securitatea umană, adresându-se atât specialiștilor din domeniu, cât și publicului larg interesat direct de aceste teme critice pentru viitorul societății.

Doctrina Sănătății și Securității Umane este fundamentală pentru înțelegerea complexității și importanței acestei strategii în lumea

modernă. Ea reprezintă un domeniu vast și interdisciplinar, care studiază intersecția dintre sănătatea umană și securitatea globală. În esență, această doctrină abordează modalitățile în care sănătatea individului și sănătatea populației pot fi amenințate, precum și strategiile și politicile necesare pentru a preveni, gestiona și contracara aceste amenințări.

Sănătatea umană nu poate fi redusă doar la absența bolii, ci reprezintă un concept amplu, care include starea de bine fizic, mintal și social al individului. Acest aspect cuprinzător al sănătății este esențial în **DSSU**, deoarece recunoaște că sănătatea este influențată de numeroși factori, inclusiv mediu, educație, acces la servicii medicale și condiții socio-economice optime.

Pe de altă parte, securitatea umană se referă la protejarea vieții și a drepturilor fundamentale ale indivizilor, precum și la promovarea stabilității sociale și economice. În cadrul **DSSU**, securitatea umană este privită din perspectiva amenințărilor, care pot afecta sănătatea și bunăstarea indivizilor și comunităților. Originea doctrinei poate fi identificată în contextul evoluției societății umane și al schimbărilor geopolitice. Cu toate, că aceste preocupări au existat de-a lungul istoriei, abordarea lor sistemică și integrată a devenit mai pronunțată în secolul XXI, odată cu creșterea globalizării și recunoașterea impactului transnațional al amenințărilor la adresa sănătății.

În lumea modernă, sănătatea și securitatea umană sunt esențiale pentru dezvoltarea durabilă și menținerea păcii și stabilității globale. Amenințările și provocările la adresa sănătății, cum ar fi pandemiile, bolile transmisibile și schimbările climatice, pot avea efecte devastatoare asupra indivizilor și comunităților, dar și în întregime asupra tuturor statelor lumii.

Prin urmare, **DSSU** oferă un cadru strategic pentru identificarea și gestionarea acestor amenințări, promovând colaborarea între state, organizații și organisme internaționale și societățile civile.

Sănătate. Sănătatea poate fi definită ca o stare de bine fizic, mintal și social, și nu doar absența bolii sau a infirmității. Este un concept amplu care include nu numai aspectele fiziologice ale funcționării corpului uman, ci și bunăstarea mintală și emoțională, capacitatea de adaptare la schimbările de mediu și de a face față situațiilor de stres, precum și interacțiunile sociale pozitive și benefice.

Securitate umană. Securitatea umană se referă la protejarea vieții și a drepturilor fundamentale ale indivizilor și comunităților, precum și la promovarea stabilității sociale și economice. Este o abordare care se concentrează pe necesități și preocupări umane într-o varietate de domenii, inclusiv sănătatea, siguranța alimentară, mediul înconjurător, securitatea economică și personală, și nu în ultimul rând respectarea drepturilor omului.

Amenințările sănătății umane. Amenințările umane sunt factori sau evenimente care pot pune în pericol sănătatea indivizilor sau a comunităților.

Acestea pot fi de natură biologică, chimică, fizică, sau socială și pot include, printre altele, boli infecțioase, poluarea mediului, schimbările climatice, conflictele armate, sărăcia și lipsa accesului la servicii de sănătate. Amenințările la adresa sănătății umane pot fi locale, regionale sau globale și pot avea consecințe grave asupra sănătății publice și a securității umane în întregime.

Aceste definiții sunt esențiale pentru înțelegerea conceptelor fundamentale din domeniul sănătății și securității umane și vor sta la baza studierii ulterioare a acestor teme în cadrul doctrinei date.

Istoria **DSSU** poate fi urmărită încă din antichitate, când preocupările legate de sănătate și securitate erau strâns legate de supraviețuirea și stabilitatea comunităților umane în formare. În era modernă, conceptul de sănătate și securitate umană a devenit tot mai relevant odată cu creșterea complexității problemelor umanității, cum ar fi schimbările climatice, urbanizarea rapidă, globalizarea și creșterea riscului de pandemii.

Organizațiile internaționale precum **Organizația Mondială a Sănătății (OMS)** și **Organizația Națiunilor Unite (ONU)** au jucat un rol crucial în promovarea **DSSU** prin elaborarea politicilor și strategiilor la nivel global.

În prezent, trăim într-o lume caracterizată de schimbări rapide și interconectivitate crescută, ceea ce duce la provocări și amenințări ale sănătății și securității ei. Globalizarea a facilitat răspândirea rapidă a bolilor și a altor amenințări la adresa speciei umane, iar schimbările climatice au avut un impact semnificativ asupra sănătății populaționale și a ecosistemelor naturale.

Tehnologiile emergente, precum bionanotehnologia și inteligența artificială ca și computerizarea și digitalizarea ultraaccelerată, pot oferi atât oportunități enorme pentru îmbunătățirea sănătății, cât și riscuri și provocări noi, cum ar fi securitatea cibernetică și bioetica în medicină și cercetarea medicală.

Politicile și strategiile din domeniu SSU devin tot mai complexe și interconectate, necesitând o abordare integrată și cooperarea între state, organizații internaționale, sectorul privat și societatea civilă. În contextul global actual, doctrinele sănătății și securității umane reprezintă un instrument esențial pentru a înțelege și a aborda provocările și amenințările complexe cu care se confruntă omenirea. Ele sunt fundamentale pentru promovarea sănătății și bunăstării umane într-o lume în continuă schimbare și pentru asigurarea unui viitor mai sigur și mai sănătos pentru toți.

Aspectele biologice, psihologice și sociale ale sănătății umane reprezintă trei dimensiuni interconectate care contribuie la starea generală de bine a individului și a comunității. Înțelegerea și abordarea acestor aspecte

sunt esențiale pentru promovarea unei sănătăți holistice și pentru prevenirea și tratarea eficientă a bolilor. Iată o descriere mai detaliată a fiecărei dimensiuni:

Aspecte biologice.

Aspectele biologice ale sănătății umane se referă la funcționarea organismului și la interacțiunile sale cu mediul înconjurător. Acest aspect include aspecte precum genetica, funcționarea organelor și a sistemelor corporale, precum și capacitatea de adaptare a organismului la schimbările de mediu și la stres. Nutriția adecvată, exercițiul fizic regulat și somnul suficient sunt factori biologici cheie care influențează starea de sănătate a individului. Maladiile cronice cum sunt diabetul, hipertensiunea arterială și bolile cardiovasculare sunt adesea rezultatul unor dezechilibre biologice și necesită o abordare integrată pentru gestionarea lor eficientă.

Aspecte psihologice.

Aspectele psihologice ale sănătății umane se referă la starea mintală și emoțională a individului și la modul în care aceasta influențează sănătatea generală și calitatea vieții. Aceste aspecte includ sănătatea mintală, care cuprinde aspecte precum stresul, anxietatea, depresia, reziliența și echilibrul emoțional. Relațiile interpersonale sănătoase, satisfacția în muncă și capacitatea de a face față schimbărilor și provocărilor de viață sunt factori psihologici esențiali pentru starea de bine a individului.

Aspecte sociale.

Aspectele sociale ale sănătății umane se referă la impactul relațiilor sociale, al mediului social și al factorilor socio-economici asupra sănătății și bunăstării individului și a comunității. Aceste aspecte includ accesul la servicii de sănătate, nivelul de educație, statutul socio-economic, apartenența la grupuri sociale și comunitare și suportul social garantat. Inegalitățile socio-economice, discriminarea și lipsa suportului social pot avea un impact negativ asupra sănătății umane și pot contribui la disparitățile în sănătate observate în diferite grupuri de populație.

În ansamblu, sănătatea umană este rezultatul unei interacțiuni complexe între aspectele biologice, psihologice și sociale. Abordarea sănătății umane trebuie să fie holistică și să ia în considerare aceste aspecte interconectate pentru a promova starea de bine și pentru a preveni și trata eficient bolile.

Determinanții principali ai sănătății prezintă factorii, care influențează în mod semnificativ starea generală de sănătate a individului și a comunității. Acești determinanți pot fi clasificați în mai multe categorii, printre care se numără factorii genetici, mediul înconjurător, stilul de viață și accesul la servicii de sănătate. Iată o descriere mai detaliată a fiecărui determinant:

Factorii genetici.

Factorii genetici se referă la moștenirea genetică pe care individul o preia de la părinți și care poate influența predispoziția sa la anumite afecțiuni și boli.

Anumite boli cronice – diabetul, bolile cardiace și unele tipuri de cancer pot avea o componentă genetică puternică.

Deși moștenirea genetică nu poate fi modificată, este important să se înțeleagă riscurile asociate anumitor gene și să se ia măsuri preventive sau de gestionare a riscurilor.

Mediul înconjurător:

Mediul înconjurător include următorii factori: aerul, apa, solul, poluarea, expunerea la substanțe toxice și condițiile de habitat și ocupaționale.

Calitatea mediului înconjurător poate avea un impact semnificativ și major asupra sănătății. De exemplu, expunerea la poluarea aerului poate crește mult riscul de boli respiratorii și cardiovasculare.

Îmbunătățirea calității mediului înconjurător prin măsuri precum reducerea emisiilor de poluanți și protejarea resurselor naturale poate contribui esențial la promovarea sănătății populației.

Stilul de viață.

Stilul de viață al unei persoane, inclusiv alimentația, nivelul de activitate fizică, regimul somn-veghe, consumul de alcool și fumatul, joacă un rol crucial în determinarea sănătății sale generale.

Adoptarea unui stil de viață sănătos, care include o dietă echilibrată, exerciții fizice regulate, evitarea consumului excesiv de alcool și renunțarea la fumat, poate reduce riscul de boli cronice și ameliora starea de sănătate.

Accesul la servicii de sănătate.

Accesul la servicii de sănătate de calitate este esențial pentru promovarea sănătății și prevenirea și tratarea bolilor.

Accesul la servicii medicale, medicamente, servicii de îngrijire primară și de urgență, precum și la servicii de diagnostic și tratament adecvate, poate face diferența între viață și moarte în anumite situații.

Disponibilitatea și accesibilitatea la servicii de sănătate pot varia semnificativ între diferite regiuni și comunități, ceea ce poate contribui la decalaje și inegalități în asigurarea sănătății.

Determinanții principali ai sănătății umane sunt factori complecși și interconectați care influențează în mod semnificativ starea de sănătate a individului și a comunității. Abordarea acestor determinanți în mod integrat și cooperant este esențială pentru promovarea sănătății, a speranței de viață și a bunăstării umane în întreaga lume.

Politica de sănătate poate avea implicații semnificative asupra securității umane, influențând în mod direct și indirect capacitatea indivizilor și a comunităților de a-și menține și îmbunătăți starea de sănătate și bunăstare. Iată câteva dintre principalele implicații ale politicilor de sănătate asupra securității umane.

Politicile de sănătate eficiente sunt cruciale pentru prevenirea și gestionarea pandemiilor și a altor amenințări la adresa sănătății publice, cum ar fi epidemiile transmisibile. Investițiile în supravegherea epidemiologică, vaccinare, educație în domeniul sănătății și capacitățile de intervenție pot reduce răspândirea bolilor și pot proteja sănătatea și securitatea populației.

Politicile de sănătate pot contribui la consolidarea rezilienței sistemelor de sănătate, permițându-le să facă față și să se adapteze rapid la situații de criză și schimbare.

Investițiile în infrastructură medicală, resurse umane în domeniul sănătății, tehnologii medicale și sisteme de informare și comunicare pot spori capacitatea sistemelor de sănătate de a răspunde la grave amenințări în sănătate.

Politicile acestea pot contribui și la reducerea inegalităților în sănătate, asigurând accesul echitabil la servicii medicale și abordând factorii sociali, economici și structurali, care influențează starea generală de sănătate a diferitelor grupuri de populație. Promovarea unei sănătăți echitabile poate consolida coeziunea socială și poate contribui la stabilitatea și securitatea comunităților și societății în ansamblu.

Ele pot contribui de asemenea la consolidarea capacităților de răspuns la catastrofe naturale, conflicte armate și alte situații de urgență care pot afecta sănătatea și bunăstarea omului. Dezvoltarea planurilor de pregătire și răspuns la situații de urgență, instruirea personalului medical și asigurarea accesului la resursele necesare pot salva vieți și pot minimiza impactul negativ al unor astfel de factori.

Studiile de caz și analiza riscurilor legate de epidemii și pandemii sunt instrumente esențiale în înțelegerea și gestionarea acestor amenințări grave la adresa sănătății publice. Acestea oferă oportunitatea de a examina istoricul, cauzele, evoluția și impactul acestor evenimente și de a identifica strategii și măsuri eficiente de prevenire și răspuns. Iată câteva exemple de studii de caz și aspecte ale analizei riscurilor legate de epidemii și pandemii:

Studii de caz despre pandemia de gripă spaniolă din 1918.

Pandemia de gripă spaniolă este una dintre cele mai devastatoare pandemii din istoria modernă, care a avut un impact enorm asupra sănătății și societății umane. Studiile de caz asupra acestei pandemii pot analiza răspândirea virusului, factorii care au contribuit la extinderea rapidă a bolii, impactul asupra diferitelor grupuri de populație și eficacitatea măsurilor de control și prevenire.

Analiza riscurilor asociate cu pandemia de gripă aviară H5N1 și H7N9.

Virusurile gripale aviare, cum ar fi H5N1 și H7N9, prezintă un risc crescut de pandemie pentru oameni și animale. Analiza riscurilor legate de aceste

tulpini de virus gripal poate evalua potențialul de transmitere de la animale la oameni, gradul de virulență și eficacitatea vaccinurilor și tratamentelor disponibile.

Studii de caz despre pandemia de HIV/SIDA.

Pandemia de HIV/SIDA a avut un impact devastator asupra sănătății globale și a comunităților afectate. Studiile de caz privind pandemia de HIV/SIDA pot examina modul în care virusul a fost transmis, efectele sociale și economice ale bolii și eforturile de prevenire, tratament și gestionare a acesteia.

Analiza riscurilor legate de pandemia de COVID-19.

Pandemia de COVID-19 a ilustrat vulnerabilitățile sistemelor de sănătate și impactul social și economic al unei pandemii totale. Analiza riscurilor legate de COVID-19 poate evalua răspândirea virusului, mortalitatea și morbiditatea asociate, capacitățile sistemelor de sănătate de a face față presiunii, eficacitatea măsurilor de control și prevenire și impactul asupra economiilor și societății. În cadrul acestor studii de caz și analize de risc, este esențial să se ia în considerare factori precum transmiterea virusului, severitatea bolii, vulnerabilitățile populațiilor afectate, resursele disponibile și eficacitatea măsurilor de prevenire și răspuns. Aceste informații sunt vitale pentru dezvoltarea politicilor și strategiilor eficiente de prevenire și gestionare a epidemiilor și pandemiilor pe viitor.

Schimbările climatice, războaiele și conflictele, migrația și globalizarea sunt factori importanți care pot contribui la amenințări la adresa sănătății umane. Iată cum fiecare dintre acești factori poate influența starea de sănătate a indivizilor și a comunităților:

Schimbările climatice pot avea numeroase efecte asupra sănătății umane, inclusiv creșterea temperaturilor, frecvența și intensitatea fenomenelor meteorologice extreme (cum ar fi furtunile și valurile de căldură), creșterea nivelului mării și modificările în distribuția bolilor transmisibile.

Creșterea temperaturilor poate duce la îmbolnăviri legate de căldură, deshidratare și exacerbara bolilor cronice, în timp ce fenomenele meteorologice extreme pot provoca daune materiale, accidente și traume.

Schimbările în distribuția bolilor transmisibile, cum ar fi malaria și febra dengue, pot afecta negativ sănătatea populațiilor vulnerabile și pot solicita resursele sistemelor de sănătate.

Războaiele și conflictele armate pot avea un impact devastator asupra sănătății umane prin distrugerea infrastructurii sanitare, perturbarea furnizării de alimente și apă potabilă, migrarea forțată și creșterea incidenței bolilor infecțioase. Populațiile aflate în zone de conflict sunt expuse riscului de traume, leziuni și decese violente, precum și riscului de boli mintale, cum ar

fi stresul post-traumatic și depresia. Accesul limitat la servicii de sănătate, evacuările forțate și perturbarea accesului la alimente și apă pot duce la creșterea morbidității și mortalității, în special printre copii și persoanele vulnerabile.

Migrația poate fi determinată de o varietate de factori, inclusiv schimbările climatice, conflictele armate, persecuția politică, sărăcia și lipsa oportunităților economice. Migrația poate avea efecte semnificative asupra sănătății umane, inclusiv riscuri asociate cu călătoriile periculoase, condițiile precare de trai, stresul psihologic și expunerea la boli infecțioase. Migranții și refugiații sunt adesea vulnerabili la lipsa accesului la servicii de sănătate, discriminare și exploatare, ceea ce poate afecta negativ starea lor de sănătate și bunăstare.

Globalizarea poate contribui la răspândirea rapidă a bolilor transmisibile, precum și la creșterea expunerii la riscuri asociate cu produsele alimentare și medicamentele, poluarea mediului și schimbările în stilurile de viață. Călătoriile internaționale facilitează răspândirea bolilor infecțioase, iar comerțul internațional poate introduce riscuri asociate cu alimentele contaminate sau produsele contrafăcute. Globalizarea economică poate avea, de asemenea, efecte negative asupra sănătății, prin creșterea inegalităților sociale și economice și prin expunerea la riscuri asociate cu muncile periculoase sau exploatare. Schimbările climatice, războaiele și conflictele, migrația și globalizarea pot contribui la amenințări la adresa sănătății umane prin diverse mecanisme și efecte. Abordarea acestor amenințări necesită o abordare integrată și cooperativă la nivel național și internațional, care să abordeze atât cauzele subiacente, cât și impactul lor asupra sănătății și bunăstării umane.

Biosecuritatea se referă la protejarea vieții și sănătății umane, a mediului și a economiei împotriva amenințărilor biologice. Aceste amenințări pot fi diverse și pot include agenți patogeni, toxine, substanțe chimice periculoase, organisme modificate genetic și alte riscuri biologice care pot avea un impact negativ asupra sănătății și securității umane. Iată câteva exemple de amenințări biologice și importanța biosecurității în abordarea acestora.

Unele boli infecțioase, cum ar fi gripa aviară, SARS (Sindromul Respirator Acut Sever), Ebola și Zika, pot apărea brusc sau reapărea într-un mod amenințător pentru sănătatea publică. Biosecuritatea joacă un rol esențial în identificarea și monitorizarea acestor boli infecțioase, în prevenirea răspândirii lor și în gestionarea eficientă a focarelor.

Terorismul biologic implică folosirea intenționată a agenților patogeni sau a toxinelor pentru a provoca boli sau decese la oameni, animale sau plante.

Biosecuritatea este esențială pentru detectarea și prevenirea actelor de terorism biologic și pentru dezvoltarea capacităților de răspuns rapid și eficient în cazul unor astfel de incidente.

Armele biologice sunt sisteme concepute pentru a utiliza agenți biologici, precum bacterii, virusi sau toxine, pentru a produce efecte morbide sau letale asupra populației sau a forțelor militare. Biosecuritatea este crucială în prevenirea proliferării și utilizării armelor biologice, precum și în dezvoltarea capacităților de detectare, diagnosticare și răspuns la un atac cu arme biologice.

Progresele în tehnologia biologică, inclusiv în domeniul manipulării genetice și al biotehnologiei, ridică preocupări legate de riscurile potențiale asociate cu crearea și eliberarea accidentală sau intenționată a organismelor modificate genetic sau a agenților patogeni. Biosecuritatea laboratoarelor este esențială pentru a preveni accidentele, eliberările accidentale sau furturile de materiale biologice și pentru a asigura gestionarea sigură și controlată a acestor riscuri. În fața acestor amenințări biologice, dezvoltarea și implementarea măsurilor de biosecuritate adecvate sunt cruciale pentru protejarea sănătății și securității umane. Aceste măsuri pot include supravegherea epidemiologică, dezvoltarea capacităților de detectare și diagnosticare, pregătirea și instruirea personalului medical, gestionarea sigură a substanțelor biologice și a toxinelor, precum și cooperarea internațională în domeniul prevenirii și combaterii amenințărilor biologice.

Gestionarea amenințărilor la adresa sănătății umane necesită o abordare integrată și colaborativă care implică guvernele, organizațiile internaționale și societatea civilă. Fiecare dintre aceste entități joacă un rol distinct și esențial în identificarea, prevenirea, pregătirea și răspunsul la amenințările la adresa sănătății umane. Iată cum contribuie fiecare dintre aceste părți la gestionarea acestor amenințări:

Rolul guvernelor.

Guvernele au responsabilitatea principală de a proteja sănătatea și securitatea cetățenilor lor și de a gestiona riscurile asociate cu amenințările la adresa sănătății umane. Acestea pot dezvolta și implementa politicile și reglementările necesare pentru prevenirea și gestionarea bolilor, pentru asigurarea accesului la servicii de sănătate de calitate și pentru coordonarea răspunsului la situații de urgență și pandemii. Guvernele pot aloca resurse financiare și umane pentru a sprijini eforturile de cercetare, pregătire și intervenție în domeniul sănătății publice și pot colabora cu alte state și organizații internaționale pentru a aborda amenințările transfrontaliere.

Rolul organismelor și organizațiilor internaționale.

Organizațiile internaționale, cum ar fi Organizația Mondială a Sănătății (OMS), Organizația Națiunilor Unite (ONU) și alte agenții specializate, au un rol crucial în coordonarea eforturilor la nivel global pentru gestionarea amenințărilor la adresa sănătății umane. Aceste organizații pot furniza orientări, expertiză tehnică și asistență tehnică pentru statele membre în dezvoltarea

și implementarea politicilor și măsurilor de sănătate publică. Ele pot facilita schimbul de informații, bune practici și resurse între statele membre și pot mobiliza sprijinul internațional în situații de urgență și pandemii.

Rolul societății civile.

Societatea civilă, inclusiv organizațiile non-guvernamentale (ONG-uri), grupurile comunitare și activiștii pentru sănătate publică, joacă un rol important în sensibilizarea și mobilizarea populației în ceea ce privește riscurile și amenințările la adresa sănătății umane. Aceste organizații pot aduce în atenția guvernelor și a organizațiilor internaționale problemele de sănătate publică, pot promova educația și conștientizarea, pot oferi sprijin comunităților afectate și pot influența politicile și deciziile publice în domeniul sănătății. Prin implicarea activă a societății civile în procesul decizional și de gestionare a riscurilor la adresa sănătății, se poate asigura o abordare mai cuprinzătoare și mai inclusivă a problemelor de sănătate publică.

În ansamblu, colaborarea între guverne, organizații internaționale și societatea civilă este esențială pentru gestionarea eficientă a amenințărilor la adresa sănătății umane. Prin coordonarea eforturilor și resurselor, aceste părți pot lucra împreună pentru a identifica și aborda riscurile, pentru a proteja sănătatea și securitatea populației și pentru a promova bunăstarea și prosperitatea globală.

Prevenirea, detectarea și controlul bolilor și altor riscuri la adresa sănătății și securității umane implică o serie de mijloace și strategii integrate care sunt esențiale pentru protejarea populației și gestionarea amenințărilor. Iată câteva dintre aceste mijloace și măsuri:

Vaccinarea.

Vaccinarea este una dintre cele mai eficiente modalități de prevenire a bolilor infecțioase și de reducere a răspândirii lor. Programele de imunizare eficiente, care asigură acoperirea vaccinală adecvată a populației, pot contribui la eradicarea sau controlul bolilor precum poliomielita, rujeola și varicela.

Igienă și sănătate publică.

Promovarea igienei personale și colective, cum ar fi spălatul regulat al mâinilor, igiena alimentației și igiena locuinței, poate reduce răspândirea bolilor infecțioase. Programele de sănătate publică pot educa populația despre practici igienice și pot oferi resurse și suport pentru îmbunătățirea igienei personale și comunitare.

Controlul epidemiologic.

Supravegherea epidemiologică implică monitorizarea continuă a incidenței, prevalenței și distribuției bolilor și a altor riscuri pentru sănătatea publică. Datele colectate prin supravegherea epidemiologică permit identificarea timpurie a focarelor de boli, identificarea tendințelor și evaluarea eficacității măsurilor de control și prevenire.

Diagnostic și tratament precoce.

Accesul la servicii de sănătate de calitate, inclusiv la servicii de diagnosticare și tratament precoce, este crucial pentru gestionarea eficientă a bolilor și pentru reducerea complicațiilor și mortalității asociate. Diagnosticul rapid și tratamentul adecvat pot preveni răspândirea bolilor și pot îmbunătăți prognosticul pacienților.

Măsuri de izolare și carantină.

Izolarea și carantina pot fi utilizate pentru a controla răspândirea bolilor contagioase, limitând contactul între persoanele infectate și persoanele sănătoase. Aceste măsuri pot fi aplicate la nivel individual, comunitar sau la nivelul întregii populații în funcție de gravitatea și natura bolii.

Gestionarea resurselor și infrastructurii medicale.

Asigurarea unei infrastructuri medicale adecvate, inclusiv a spitalelor, echipamentelor medicale și a personalului medical calificat, este esențială pentru a gestiona eficient situațiile de urgență și pentru a oferi îngrijire adecvată pacienților afectați.

Colaborare și coordonare între actorii relevanți.

Colaborarea și coordonarea între guverne, organizații internaționale, societatea civilă, sectorul privat și alte entități relevante sunt cruciale pentru abordarea eficientă a riscurilor la adresa sănătății și securității umane. Schimbul de informații, resurse și expertiză poate consolida capacitățile de prevenire, detectare și control și poate îmbunătăți reziliența sistemelor de sănătate. Prin implementarea acestor mijloace și măsuri, împreună cu angajamentul și cooperarea între toți actorii relevanți, este posibil să se reducă riscurile și amenințările la adresa sănătății și securității umane și să se promoveze o stare de bine și prosperitate pentru toți.

Colaborarea internațională este crucială în abordarea provocărilor legate de sănătate și securitate umană din mai multe motive.

Răspândirea globală a amenințărilor: multe dintre provocările legate de sănătate și securitate umană, cum ar fi pandemiile, bolile infecțioase transmisibile și schimbările climatice, nu cunosc granițe și pot afecta populații din întreaga lume. Colaborarea internațională este esențială pentru a monitoriza și răspunde la aceste amenințări la nivel global.

Schimbul de informații și expertiză: colaborarea între state și organizații internaționale facilitează schimbul de informații, date și expertiză în domeniul sănătății și securității umane. Acest schimb de cunoștințe poate îmbunătăți înțelegerea comună a problemelor și poate contribui la dezvoltarea și implementarea unor strategii mai eficiente de prevenire și răspuns.

Consolidarea capacității.

În multe țări, în special în cele mai sărace sau mai puțin dezvoltate, resursele și capacitățile pentru abordarea problemelor de sănătate și securitate

umană pot fi limitate. Colaborarea internațională poate sprijini aceste țări în consolidarea capacităților lor, prin intermediul asistenței tehnice, resurselor financiare și transferului de tehnologie.

De asemenea, colaborarea poate facilita dezvoltarea unor programe și inițiative comune de cercetare și inovare, care pot contribui la îmbunătățirea diagnosticului, tratamentului și prevenirii bolilor.

Răspuns coordonat la situații de urgență.

În situații de criză sau de urgență, cum ar fi pandemiile sau dezastrelor naturale, coordonarea și colaborarea între state și organizații internaționale sunt cruciale pentru asigurarea unui răspuns eficient și bine coordonat. Prin schimbul de resurse, personal medical și echipamente, precum și prin coordonarea eforturilor de intervenție și ajutor umanitar, colaborarea internațională poate salva vieți și poate reduce impactul negativ al situațiilor de urgență.

Promovarea păcii și stabilității.

Colaborarea internațională în domeniul sănătății și securității umane poate promova cooperarea și încrederea între state și poate contribui la consolidarea păcii și stabilității la nivel global. Prin abordarea comună a problemelor de sănătate și securitate umană, statele pot depăși diferențele politice și pot lucra împreună pentru a proteja bunăstarea și securitatea populațiilor lor.

În ultimii ani, s-au conturat diverse tendințe emergente în domeniul sănătății și securității umane, reflectând evoluțiile tehnologice, sociale și de mediu din întreaga lume. Aceste tendințe pot influența modul în care gestionăm riscurile și amenințările la adresa sănătății umane și pot orienta politicile și practicile în acest domeniu. Iată câteva dintre tendințele emergente semnificative:

Digitalizarea și tehnologiile inovatoare.

Avansarea în domeniul tehnologiei digitale și al comunicațiilor au transformat modul în care furnizăm și accesăm serviciile de sănătate. Telemedicina, telesănătatea și aplicațiile mobile de sănătate sunt tot mai utilizate pentru diagnosticul, tratamentul și monitorizarea sănătății, oferind acces la servicii de sănătate în zonele izolate sau subacoperite și creând noi oportunități de îngrijire personalizată.

Medicina personalizată și genomica.

Avansurile în tehnologiile genomice și analiza datelor au deschis noi perspective în domeniul medicinei personalizate.

Prin secvențierea genetică și analiza datelor biologice, putem înțelege mai bine predispozițiile genetice la boli și putem dezvolta tratamente și terapii mai eficiente și personalizate pentru pacienți.

Schimbările climatice și sănătatea globală.

Schimbările climatice au un impact tot mai evident asupra sănătății umane, contribuind la creșterea incidenței bolilor infecțioase, a valurilor de căldură, a poluării aerului și a catastrofelor naturale. Adaptarea la schimbările climatice și reducerea emisiilor de gaze cu efect de seră sunt esențiale pentru protejarea sănătății umane și a ecosistemelor înconjurătoare.

Pandemii și amenințări biologice.

Pandemia de COVID-19 a subliniat vulnerabilitățile sistemelor de sănătate și a evidențiat importanța pregătirii și răspunsului la amenințările biologice. Creșterea mobilității populației, urbanizarea accelerată și defrișarea pădurilor pot amplifica riscurile de apariție a altor pandemii și epidemii în viitor.

Inegalități în sănătate și accesul la servicii de sănătate.

Inegalitățile sociale, economice și de acces la servicii de sănătate rămân o provocare majoră în multe țări și comunități. Pandemia de COVID-19 a exacerbate inegalitățile existente, evidențiind nevoia de a aborda disparitățile în accesul la serviciile de sănătate și de a promova o acoperire universală și echitabilă în domeniul sănătății.

Aceste tendințe emergente în domeniul sănătății și securității umane necesită o abordare proactivă și cooperativă din partea guvernelor, organizațiilor internaționale, societății civile și sectorului privat pentru a răspunde la provocările și oportunitățile asociate și pentru a promova sănătatea și bunăstarea populațiilor din întreaga lume.

Impactul tehnologiei, digitalizării și inteligenței artificiale asupra securității și sănătății umane este semnificativ și în continuă creștere, oferind atât oportunități considerabile, cât și provocări complexe. Iată câteva dintre implicațiile acestor domenii asupra sănătății și securității umane:

Progrese în medicină.

Telemedicina și telesănătatea utilizează tehnologiile digitale pentru a oferi acces la servicii de sănătate la distanță, inclusiv consultări medicale, monitorizare medicală și îngrijire la domiciliu.

Aceste tehnologii pot îmbunătăți accesul la îngrijirea medicală, în special în comunitățile izolate sau în zonele rurale, și pot reduce necesitatea deplasării pacienților la unitățile sanitare tradiționale.

Date și analiză predictivă.

Tehnologiile digitale permit colectarea, stocarea și analiza datelor de sănătate în volume mari, ceea ce oferă oportunități pentru identificarea modelului și tendințelor în sănătatea populației.

Analiza datelor de sănătate poate facilita identificarea precoce a bolilor, a factorilor de risc și a nevoilor de sănătate, permițând intervenții preventive mai eficiente și personalizate.

Medicina personalizată și genomică.

Inteligența artificială și analiza datelor genomice au deschis noi perspective în domeniul medicinei personalizate.

Prin interpretarea datelor genetice și a altor date de sănătate, se pot dezvolta terapii și tratamente mai eficiente și personalizate, adaptate la profilul genetic și nevoile individuale ale pacienților.

Roboți și asistenți virtuali.

Utilizarea roboților și a asistenților virtuali în îngrijirea medicală poate îmbunătăți eficiența și accesibilitatea serviciilor de sănătate.

Acești asistenți pot fi utilizați pentru monitorizarea pacienților, livrarea medicamentelor, asistența în procedurile medicale și pentru furnizarea de informații și suport pacienților.

Securitatea datelor și confidențialitatea.

În timp ce tehnologiile digitale aduc beneficii semnificative în domeniul sănătății, ele ridică și preocupări legate de securitatea datelor și confidențialitatea informațiilor medicale sensibile.

Protejarea datelor de sănătate și asigurarea securității cibernetice sunt cruciale pentru a preveni accesul neautorizat și utilizarea incorectă a informațiilor medicale.

Dependența și accesibilitatea.

Există riscul ca dependența excesivă de tehnologie să conducă la disparități în accesul la servicii de sănătate, în special în rândul populațiilor marginalizate sau vulnerabile.

Este important să se asigure că tehnologiile digitale sunt accesibile și echitabile și că sunt implementate într-un mod care să respecte drepturile și demnitatea tuturor pacienților.

Dezvoltarea și implementarea politicilor și practicilor eficiente în domeniul sănătății și securității umane necesită o abordare strategică și colaborativă, care să țină cont de diversitatea nevoilor și contextelor locale. Iată câteva sfaturi și strategii care pot fi utile în acest sens:

Analizarea și conștientizarea nevoilor și riscurilor.

Începeți prin efectuarea unei analize detaliate a nevoilor și riscurilor specifice comunității sau populației pe care intenționați să o serviți. Identificați principalele amenințări la adresa sănătății și securității umane și evaluați impactul acestora asupra populației, inclusiv factorii care contribuie la aceste amenințări și vulnerabilitățile existente.

Consultarea și implicarea părților interesate.

Implicați părțile interesate relevante, inclusiv guvernele locale, organizațiile non-guvernamentale, sectorul privat, comunitățile și populația în procesul de dezvoltare a politicilor și practicilor. Asigurați-vă că abordați

diversitatea perspectivelor și că luați în considerare nevoile și preocupările tuturor părților interesate implicate.

Stabilirea obiectivelor clare și realiste.

Stabiliți obiective specifice, măsurabile, realizabile, relevante și limitate în timp pentru politicile și practicile propuse. Asigurați-vă că obiectivele sunt aliniate cu nevoile și prioritățile identificate și că sunt susceptibile de a produce rezultate tangibile și durabile.

Promovarea prevenției și intervenției timpurii.

Acordați o atenție deosebită prevenirii și intervenției timpurii în domeniul sănătății și securității umane. Investiți în programe și inițiative care vizează prevenirea bolilor și a altor riscuri, educarea și conștientizarea populației și identificarea precoce a problemelor de sănătate.

Promovarea colaborării și parteneriatelor.

Dezvoltați parteneriate și colaborări între diferite entități și sectoare relevante, inclusiv între guverne, organizații non-guvernamentale, sectorul privat și comunități. Colaborarea poate îmbunătăți eficiența și eficacitatea politicilor și practicilor și poate facilita schimbul de resurse, expertiză și sprijin între părțile implicate.

Monitorizarea și evaluarea constantă.

Implementați sisteme eficiente de monitorizare și evaluare pentru a urmări progresul în atingerea obiectivelor stabilite și pentru a identifica oportunitățile de îmbunătățire. Utilizați datele și informațiile obținute din monitorizare și evaluare pentru a adapta și ajusta politicile și practicile în funcție de nevoile și schimbările din teren.

Asigurarea resurselor adecvate.

Alocați resurse suficiente și adecvate pentru implementarea și susținerea politicilor și practicilor în domeniul sănătății și securității umane. Asigurați-vă că resursele sunt utilizate în mod eficient și echitabil și că sunt direcționate către prioritățile identificate și cele mai urgente.

Prin adoptarea acestor sfaturi și strategii și prin angajamentul ferm față de promovarea sănătății și securității umane, este posibil să se dezvolte și să se implementeze politici și practici care să îmbunătățească calitatea vieții și să asigure un mediu sigur și sănătos pentru toți.

BIBLIOGRAFIE

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 Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”*, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 310-311. ISBN 978-9975-56-935-4.
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). În: *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. În: *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. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013, 3(48), pp. 92-93. ISSN 1729-8687.
33. GAVRILIUC, M. Toleranța ischemică cerebrală. În: *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., BACALĂM, L. Conduita perioperatorie la paciențele cu cancer al glandei mamare și Diabet Zaharat tip 2. 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 microbian 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., GLOBALA, 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.
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 *SCIENCE 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 биомаркера 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 гипертензии у молодых мужчин с ожирением*: Дис. канд. мед. наук. 2009. 128 с.
96. ЗЕЛИНСКИЙ, Б.А. *Синдром «Х»: клинично-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. МАЛЫЦЕВ, 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 SIENCE 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-лимфообластах 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-фиброзизирующей 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 / vgramn798.
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-й 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.
 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/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., JUCOVSKI, 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., JUCOVSKI, 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/edrv/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 Tehnologien*. 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. CAROBBIO, 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., PANDIPERUMAL, 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. CYPRESS, 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/nu1112704.
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.jcjd.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: *Kardiologija*. 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, RADAK, 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-KOPAELI, 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., BICHIR-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 son 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-Schmiedeberg's 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 Française)*. 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 (DEPLAN) 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., MIDDELBECK, 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, J., 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., CEREIJO, 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, R.M., FORSYTH, C.B., GREEN, S.J., ENGEN, P.A., 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. SMITH, M. R., ROBB, C. S. (Eds.). (2019). *Military Medical Ethics for the 21st Century*. Springer.
446. ROBERTS, L., & HOFFMAN, S. J. (Eds.). (2020). *War and Health: The Medical Consequences of the Wars in Iraq and Afghanistan*. Oxford University Press.
447. Institute of Medicine. (1999). *Protecting Our Forces: Improving Vaccine Acquisition and Availability in the U.S. Military*. National Academies Press.
448. Association of Military Surgeons of the United States. (2016). *Military Preventive Medicine: Mobilization and Deployment, Volume 1*. Oxford University Press.
449. Leaning, J., Bartels, S., & Mowafi, H. (Eds.). (2012). *War and Public Health*. Oxford University Press.
450. World Health Organization. (2017). *Health Aspects of Chemical and Biological Weapons*. World Health Organization.
451. United Nations. (2019). *Protection of Civilians in Armed Conflict*. United Nations.
452. 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.
453. 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.
454. 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.
455. 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.
456. 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.

457. 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.
458. 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.
459. 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.
460. 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.
461. 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.
462. 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.
463. 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.
464. 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.
465. 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.
466. 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.
467. 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.
468. 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.

469. 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.
470. 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.
471. 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.
472. 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.
473. 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.

Format 70x100/16
Coli de tipar: 18,75
Tiraj: 50 ex.

Tipografia „Căpătină Print” SRL
str. Columna, 170
Chișinău, Republica Moldova