**ION MEREUȚĂ, ANATOL BACIU, EMIL SÎRBU,
VASILE FEDAȘ, VLADIMIR CARAUȘ,
GHENADIE ROTARU**

SĂNĂTATEA CREIERULUI ÎN ERA CONTEMPORANĂ

CHIȘINĂU • 2025

CZU: 612.82:616.89=135.1=111
S 19
DOI: https://doi.org/10.52692/scec

Aprobat de Consiliul Stiintific al IFS al USM, Proces verbal nr. 2 din 6 februarie 2025 Consiliul Științific al AȘM, Centrului Medical Academic, Proces verbal nr. 3 din 30 ianuarie 2025.

Verificarea antiplagiat: Raport de similitudini prin Sistemantiplagiat.ro, data raportului: 12/4/2024.

Universitatea de Stat din Moldova
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie
Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țîbîrnă" din Republica Moldova
Centrul Medical Academic „Reviva Med"
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu" din Republica Moldova
SA Intervenții în Atmosferă din România

Autori:

***Mereuță Ion**, acad., prof. univ., Președinte al AȘM „Gheorghe Țîbîrnă"din RM, prof. univ. Catedra Oncologie, USMF "N.Testemițanu", Director IFS, Universitatea de Stat din Moldova, Director General CMA „Reviva Med", Republica Moldova.*

***Baciu Anatol,** doctor habilitat în stiinte biologice, specialist în neurofiziologie, cerc. șt. superior IFS USM, elecroneirofiziolog CMA „Reviva Med", acad. al AȘM „Gheorghe Țîbîrnă" din RM, Republica Moldova.*

***Sîrbu Emil,** doctor in stiinte biologice, specialist în epigeneză, Director General SAIA România, acad. AȘM „Gheorghe Țîbîrnă" din RM, România.*

***Fedaș Vasile,** doctor habilitat în științe medicale, prof. ULIM, specialist în MSV, acad. al AȘM „Gheorghe Țîbîrnă", din RM, Republica Moldova.*

***Carauș Vladimir,** doctor în stiinte biologice, Director RxD CMA „Reviva Med", acad. AȘM „Gheorghe Țîbîrnă" din RM, Republica Moldova.*

***Ghenadie Rotaru,** doctor în științe medicale, Director medical CMA „Reviva Med", acad. AȘM „Gheorghe Țîbîrnă" din RM, Republica Moldova.*

Recenzenți:

***Groppa Stanislav,** dr hab. șt. med., prof. univ., acad. al AȘM, acad. al AȘ Medicale din România, acad. AȘM „Gheorghe Țîbîrnă" din RM, Republica Moldova.*

***Duca Gheorghe,** dr hab. șt. chim, acad. al AȘM, acad. al AȘ a României, acad. al AȘM „Gheorghe Țîbîrnă" din RM, Republica Moldova.*

***Ojovan Vitalie,** dr. hab. în filosof., Directorul Centrului Sănătatea Creierului USMF „N. Testemițanu", Republica Moldova.*

***Constantin Ionescu-Tîrgoviște,** prof. univ., acad. a Academiei Române, specialist în fiziologie și medicină, România.*

Culegere și machetare computerizată: ***Poleacova Lilia***

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII
DIN REPUBLICA MOLDOVA

Sănătatea creierului în era contemporană / Ion Mereuță, Anatol Baciu, Emil Sîrbu [et al.]. – Chișinău : [S. n.], 2025 (Căpăţînă-Print). – 586 p. : fig.

Tit. pe cop., text paral.: lb. rom., engl. – Bibliogr.: p. 546-585 (620 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-5-86654-353-3.

612.82:616.89=135.1=111

S 19

ISBN 978-5-86654-353-3

© Ion Mereuță, Anatol Baciu, Emil Sîrbu,
Vasile Fedaș, Vladimir Carauș,
Ghenadie Rotaru

„Creierul uman a fost mereu în atenția științei continuând să rămână marea enigmă a vieții”

Ion Mereuță

Monografia se dedică academicianului Victor VOICU – personalitate academică, și emblematică a științei, medicinii, farmacologiei și culturii românești, pentru tot sprijinul științific și metodologic acordat savanților basarabeni.

C U P R I N S

LISTA ABREVIERILOR **9**

PREFAȚĂ **13**

1. SĂNĂTATEA CREIERULUI ÎN ERA CONTEMPORANĂ: PROVOCĂRI ȘI PERSPECTIVE **16**

2. NECESITATEA DEZVOLTĂRII NEUROPROTECTIEI ȘI NEUROREABILITĂRII PENTRU SĂNĂTATEA CREIERULUI ... **25**

2.1. Importanța primordială a sistemului de schimb de gaze din organism pentru funcționalitatea, adaptabilitatea și performanța sa **25**

2.2. Combinarea antrenamentului de forță (anaerobic) cu o alimentație optimizată este o modalitate fiziologică de echilibrare a plasticității musculare și a țesutului adipos **31**

2.3. Bioritmicitatea circadiană a vegherii active și a somnului recuperator este o cerință strictă a activității individuale zilnice. **37**

2.4. Factorii de mediu – declanșatori ai remodelării adaptative a sistemelor organismului sau potențiali dăunători în caz de suprasolicitări. **41**

2.5 Alimentația ecologică ca o modalitate de a furniza materiale de construcție de calitate pentru mecanismele de neuroprotecție și neuroreabilitare **47**

2.6. Integrarea senzorio-motorie și optimizarea biomecanicii mișcării – factori determinanți pentru o activitate individuală zilnică productivă **48**

2.7. Inovații tehnologice pentru depistarea manifestărilor de oboseală mintală și fizică și optimizarea activității individuale zilnice **58**

2.8. Organizarea planificată a mediului de activitate zilnică a promotorului la locul de muncă, în instituția de învățământ și în timpul activităților de recreere și reabilitare **60**

3. PROGRAM DE NEUROPROTECȚIE ȘI NEUROREABILITARE ÎN MODELE EXPERIMENTALE **68**

3.1. Testările Pasului 1 din programul de neuroprotecție și neuroreabilitare, asigurând un schimb funcțional suficient de gaze în organism **70**

3.2. Testările Pasului 2 al programului de neuroprotecție și neurorea bilitare, care asigură extinderea limitelor neuroplasticității prin optimizarea activității zilnice și a dietei **107**

3.3. Testările Pasului 3 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care vizează extinderea limitelor neuroplasticității prin echilibrarea ritmurilor circadiene 123
3.4. Testările Pasului 4 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, caracterizat prin includerea adaptogenilor derivați din plante în alimentația zilnică 141
3.5. Elaborarea conceptuală Pasul 5 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe includerea în alimentația zilnică a produselor agricole ecologice 166
3.6. Testările Pasului 6 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, inclusiv echilibrarea și integrarea senzoriomotorie 172
3.7. Elaborarea conceptuală a Pasului 7 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe aplicarea realizărilor ingineriei biomedicale 227
3.8. Elaborare conceptuală şi testările Pasului 8 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care necesită introducerea bioinspirației și biofilizării tehnologiilor de proiectare a mediului . 240
4. ADAPTABILITATEA ȘI CĂILE DE MENȚINERE A SĂNĂTĂȚII CREIERULUI 261
5. SĂNĂTATEA CREIERULUI ȘI BENEFICIILE ADAPTOGENELOR 264
5.1. Importanța sănătății creierului în menținerea homeostazei organismului 264
5.2. Rolul mecanismelor antioxidante și antiinflamatoare în contracararea stresului oxidativ…..... 266
5.3 Neuroprotecția și prevenirea bolilor neurodegenerative cu ajutorul adaptogenilor…..... 268
5.4. Studii clinice și dovezi stiințifice ……..... 269
5.5. Perspectiva terapiei personalizate cu adaptogeni ……..... 270
5.6. Recanalizarea creierului: aspecte științifice și terapii naturale….. 272
5.7. Concept medical inovativ: sistem integrat de terapie personalizată și biotipizată 274
POSTFAȚĂ……..... 278
BIBLIOGRAFIE..... 546

TABLE OF CONTENTS

LIST OF ABBREVIATIONS **285**

PREFACE **289**

1. BRAIN HEALTH IN THE CONTEMPORARY ERA: CHALLENGES AND PERSPECTIVES **292**

2. THE NECESSITY OF DEVELOPING NEUROPROTECTION AND NEUROREHABILITATION FOR BRAIN HEALTH **300**

2.1. The Primary Importance of the Body's Gas Exchange System for Functionality, Adaptability, and Performance **300**

2.2. Combining Strength Training (Anaerobic) with an Optimized Diet as a Physiological Means of Balancing Muscle Plasticity and Adipose Tissue **306**

2.3. Circadian Biorhythmicity of Active Wakefulness and Restorative Sleep as a Strict Requirement for Daily Individual Activity **312**

2.4. Environmental Factors – Triggers of Adaptive Remodeling of Body Systems or Potentially Harmful Under Overload Conditions **316**

2.5. Organic Nutrition as a Means of Providing Quality Building Materials for Neuroprotection and Neurorehabilitation Mechanisms **322**

2.6. Sensorimotor Integration and Biomechanics Optimization – Determining Factors for Productive Daily Individual Activity **323**

2.7. Technological Innovations for Detecting Mental and Physical Fatigue and Optimizing Daily Activity **332**

2.8. Planned Organization of the Daily Activity Environment at the Workplace, Educational Institutions, and During Recreational and Rehabilitation Activities **334**

3. NEUROPROTECTION AND NEUROREHABILITATION PROGRAM IN EXPERIMENTAL MODELS **341**

3.1. Step 1. Testing in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Ensuring Sufficient Functional Gas Exchange in the Body **343**

3.2. Step 2. Testing in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Expanding Neuroplasticity Limits Through Optimized Daily Activity and Diet **379**

3.3. Step 3. Testing in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Aiming to Expand Neuroplasticity Limits by Balancing Circadian Rhythms 394
3.4. Step 4. Testing in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Characterized by the Inclusion of Plant-Derived Adaptogens in Daily Nutrition 412
3.5. Conceptual Development of Step 5 in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Based on the Inclusion of Organic Agricultural Products in Daily Nutrition 435
3.6. Step 6. Testing in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Including Sensorimotor Balancing and Integration 441
3.7. Conceptual Development of Step 7 in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Based on the Application of Biomedical Engineering Achievements 493
3.8. Conceptual Development and Testing of Step 8 in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Requiring the Introduction of Bioinspiration and Biofilization in Environmental Design Technologies 506
4. ADAPTABILITY AND WAYS TO MAINTAIN BRAIN HEALTH 527
5. BRAIN HEALTH AND THE BENEFITS OF ADAPTOGENS 529
5.1. The Importance of Brain Health in Maintaining Body Homeostasis 529
5.2. The Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Mechanisms in Counteracting Oxidative Stress 531
5.3. Neuroprotection and Prevention of Neurodegenerative Diseases Using Adaptogens 534
5.4. Clinical Studies and Scientific Evidence 534
5.5. The Perspective of Personalized Therapy with Adaptogens 535
5.6. Brain Recanalization: Scientific Aspects and Natural Therapies 537
5.7. Innovative Medical Concept: Integrated Personalized and Biotyped Therapy System 539
AFTERWORD 543
BIBLIOGRAPHY 546

LISTA ABREVIERILOR

5-HT-ergic	Serotoninergic
ACh-ergic	Aceticholinergic
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder
ADN	acid dezoxiribonucleic
agrEPR	reticul endoplasmatic agranular
Akt	serin treonin protein kinaza
AMPK	kinaza activată de adenozin monofosfat
AN	acizi nucleici
AP	Potențiale de acțiune
ApoE	apolipoproteina E
ARC	nucleul arcuat
ARNm	acid ribonucleic cu matrice
AVC	accident vascular cerebral
BDNF	factor neurotrofic derivat din creier
BMR	rata metabolică bazală
CAC	celulelor angiogenice circulante
cAMP	adenozin monofosfat ciclic
cdk-4	kinaza 4 dependentă de ciclină,
cnIC	nucleul central al tuberculilor inferiori
CREB	legarea elementului de răspuns AMP ciclic CREB,
CRH-ergic	Corticotropin-releasing hormonergic
CVF	capacităţi vitale forţate
CVLM	caudal ventrolateral medulla
Cygb	Citoglobina
DA	Dopamină
DA-ergic	Dopaminergic
DG	girusul dentat
DMH	nucleul dorsomedial al hipotalamusului
D_{NA}	densitatea optică a ADN-ului acizilor nucleici
DR	miez de sutură dorsală

DRd	dorsal raphe nucleus
DRN	nucleus raphe dorsalis
EaSI	Ocuparea Forței de Muncă și Inovare Socială
ECoG	Electrocorticogramă
EEG	Electroencefalogramă
EGF	factorul de creștere epidermic,
EHpG	electrohipocampogramă
EMG	examenul electromiografic
EPC	celule progenitoare endoteliale
EPO	Eritropoietină
F/VC	indiciu de respiraţie rapidă suprafacială
FCC_{efort}	frecvenţa contracţiilor cardiace
FGF21	factorului de creștere a fibroblastelor de bază 21
FSE+	Fondului Social European Plus
FSH	hormoni foliculo-stimulatori
FSM	fluxul sanguin al mușchilor
GABA	acid gamma-aminobutiric
GAS	sindromul General de Adaptare
GDNF	factorul neurotrofic derivat din linia celulelor gliale
gEPR	reticul endoplasmatic granular
GFAP	proteina acid fibrilare gliale
HBO_2	oxigenare hiperbară
HIF	factorul inductibil al hipoxiei
HIF-1-alfa	factorul 1-alfa inductibil de hipoxie
HPLC	cromatografie lichidă de înaltă performanță
HRV	heart rate variability
HVA	acid homovanilic
IARC	Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului
IGF-I	factorul de creștere asemănător insulinei I
LC	Locus coeruleus
LHA	aria laterală a hipotalamusului
LIF	inhibarea leucemiei
LIP	lactate inflection point
LPO	peroxidarea lipidelor

LTP	Potențarea pe termen lung
M1	neocortexul motor primar
MA-ergic	Monoaminergic
MAG	Glicoproteina asociată mielinei
MAO-B	monoaminoxidaza-B
MEK	Metil-etil-cetonă
MIBK	Metil izobutil cetonă
Nacc	nucleus accumbens
NE	Norepinefrină (noradrenalină)
NEAT	Termogeneza non-exercițială
NE-ergic	Norepinefrinergic
non-REM	non-rapid eye movement
NTS	nucleus tractus solitarii
Ocl	Organoclorurati
ODD	Obiectivele de Dezvoltare Durabilă
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OP	pesticide organofosfate
OSA	apnee obstructivă în somn
Particule RNP	particule ribonucleoproteice
PCNA	antigenul nuclear celular proliferant
PeFLH	perifornical area in the posterior lateral hypothalamus
PFC	cortexul prefrontal
PIA	Programul Individual de Adaptare
$RCSO_2$	cerebral oxigen saturation
REM	mișcarea rapidă a ochilor (rapid eye movement)
RM	rata metabolică
ROS	reactive de oxigen
RTN	retrotrapezoid nucleus
S1	neocortexul senzorial primar
SABA	suplimentul alimentar biologic activ
SFC	sindromul de oboseală cronică
SN	substanța neagră
SOD	Superoxid-dismutaza
SPD	tulburarea procesării senzoriale

SpO_2	saturaţia oxigenului din sângele periferic
TDEE	totalul consumului zilnic de energie
TEF	efect termic al alimentelor
Trk	kinaza transmembranară
VC	volumul curent
VEGF	factorului de creștere endotelial vascular
VLPO	nucleii preoptici ventrolaterali
VT	tidal volume
VTA	ventral tegmental area

PREFAȚĂ

Pierderea resurselor umane sau a capitalului uman, atât din punct de vedere cantitativ, cât și calitativ, este deosebit de relevantă pentru toată lumea, inclusiv pentru Republica Moldova, pe baza unor statistici alarmante privind schimbările demografice, depopularea așezărilor, creșterea morbidității și mortalității, precum și apariția unor semne de degradare a ecosistemelor terestre, costiere și acvatice. De exemplu, în 1989 s-a stabilit deja, că aproximativ 35 de milioane de cetățeni SUA au dizabilități fizice sau mintale care interferează cu activitățile lor zilnice. Peste 9 milioane dintre acești oameni sunt atât de grav afectați încât nu pot lucra, nu merg la școală sau nu pot gestiona o gospodărie. Dizabilitatea este considerată cea mai mare problemă a populației umane, chiar și în țările dezvoltate socio-economic. Multe aspecte importante din punct de vedere medical, social și economic atrag atenția asupra necesității de a dezvolta un program național eficient de prevenire a dizabilităților. Pe măsură ce numărul de oameni care supraviețuiesc în condiții de mediu și pun viața în pericol crește, aspectele legate de calitatea vieții trebuie luate în considerare mai pe deplin în deciziile agențiilor guvernamentale. Necesitatea intensificării căutării unor strategii eficiente de prevenire a dizabilității este subliniată și de o populație care îmbătrânește. Potrivit raportului Băncii Mondiale în Moldova, ponderea bătrânilor până în 2060 ar putea crește semnificativ și va ajunge la 30%. De exemplu, în Statele Unite ale Americii până în 2020, erau 51,4 milioane de oameni de peste 65 de ani, ceea ce reprezintă 17,3% din populație, comparativ cu 31,7 milioane și 12,7% în 1990. Moldova cheltuiește 10 la sută din PIB pe sectorul „Sănătății". Această pondere este comparabilă cu cea din țările dezvoltate, dar aceste costuri nu duc la o populație mai sănătoasă. Pe lângă faptul, că scăderea capacității de muncă a populației are un impact puternic asupra PIB-ului, tratamentul și îngrijirea pacienților cu dizabilități fizice și psihice reprezintă un element major de cost în politicile publice. De exemplu, în Statele Unite ale Americii aceste costuri se ridică la 149,4 miliarde de dolari. Este imperativ necesară dezvoltarea unei baze științifice fundamentale, testarea în experiment și aplicarea în *screening*-ul stării de sănătate a creierului persoanelor cu activități profesionale în anumite condiții ale mediului şi a unei abordări tehnologice b azate pe exerciții senzoriale-motorii în condiții optimizate pentru a preveni maladiile neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson) si altele.

Autorii, folosind ipoteza de cercetare, urmând cu strictețe un program sistematic de proiectare și organizare a locului de muncă și a mediului de

locuinţă, de planificare a activităților zilnice și de asigurare a unei diete optimizate din alimente ecologice, sprijină în mod semnificativ proprietățile neuroprotectoare ale rețelelor neuronale cerebrale de reglementare, mecanismele neuroendocrine, endocrine și imunomodulatoare și de menținere a vitalității și functionalității creierului.

Studiul sănătății creierului a evoluat semnificativ în ultimele decenii, odată cu progresele realizate în neuroștiințe, farmacologie și tehnologiile emergente. Creierul uman, această structură complexă și adaptabilă, este supus unor provocări constante generate de ritmul accelerat al vieții moderne, expunerea la stres și impactul factorilor de mediu. În acest context, abordările terapeutice menite să protejeze, să optimizeze și să regenereze funcțiile cerebrale sunt de o importanță crucială.

Un aspect esențial al cercetării contemporane este integrarea inteligenței artificiale în neurologie și neurofarmacologie. Modelele predictive bazate pe inteligența artificială permit o înțelegere mai profundă a mecanismelor neurodegenerative, facilitând identificarea timpurie a tulburărilor cognitive și dezvoltarea unor terapii personalizate. Algoritmii avansați sunt utilizați pentru analiza vastelor baze de date din neuroștiințe, accelerând descoperirea unor noi molecule cu potențial terapeutic și optimizând selecția tratamentelor. Inteligența artificială sprijină designul și testarea noilor medicamente neuroactive, contribuind la o eficiență crescută a procesului de dezvoltare farmacologică.

Din perspectiva unui savant farmacolog, farmacoterapia modernă pentru sănătatea creierului se bazează pe mecanisme de acțiune din ce în ce mai specifice, vizând procesele neuroinflamatorii, stresul oxidativ și disfuncțiile neurotransmițătorilor. Clasa nootropicelor, incluzând substanțe precum piracetamul, modafinilul sau semaglutida cu efecte emergente în neuroprotecție, a demonstrat beneficii în menținerea funcției cognitive și în prevenirea declinului neurodegenerativ. Pe lângă acestea, inhibitorii de acetilcolinesterază, antagoniștii receptorilor nmda și terapiile bazate pe neurotrofine deschid noi direcții pentru tratamentul bolilor Alzheimer, Parkinson și al altor afecțiuni neurologice.

Un domeniu de interes crescut în farmacologie este reprezentat de adaptogeni, substanțe naturale capabile să îmbunătățească capacitatea organismului de a face față stresului și să susțină homeostazia neurochimică. Plante precum *Rhodiola rosea, Panax ginseng* sau *Withania somnifera* au demonstrat efecte neuroprotectoare, modulând axa hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană și reducând impactul negativ al stresului cronic asupra creierului. Adaptogenii nu doar că optimizează răspunsul la stres, dar pot îmbunătăți neuroplasticitatea, sprijinind recuperarea funcțiilor cognitive în condiții de suprasolicitare mentală.

Corelat cu acest concept, adaptabilitatea neurocognitivă este esențială pentru sănătatea pe termen lung a creierului. Creierul uman are o capacitate extraordinară de a se reorganiza structural și funcțional ca răspuns la stimuli interni și externi. Această neuroplasticitate poate fi potențată printr-o combinație de factori, exercițiu fizic și mental, nutriție optimizată, expunere la medii cognitive stimulante și intervenții farmacologice specifice. Strategii precum terapia genică, administrarea de peptide neurotrofice și modularea microbiomului intestinal devin direcții promițătoare în menținerea sănătății cerebrale.

Abordarea sănătății creierului necesită o viziune multidisciplinară, integrând progresele din neuroștiințe, farmacologie și tehnologie. Inteligența artificială accelerează descoperirile în acest domeniu, farmaceuticele inovatoare oferă soluții tot mai personalizate, iar adaptogenii și strategiile de optimizare a adaptabilității cognitive deschid noi orizonturi pentru prevenirea și tratarea patologiilor neurologice. Această lucrare reprezintă o contribuție valoroasă la înțelegerea și promovarea sănătății creierului, un deziderat fundamental al medicinei contemporane.

Consider că monografia de față deschide noi abordari și propune mecanisme de adaptabilitate pentru menținerea Sănătății Creierului.

Victor VOICU
Prof., acad.
al Academiei Române

1. SĂNĂTATEA CREIERULUI ÎN ERA CONTEMPORANĂ: PROVOCĂRI ȘI PERSPECTIVE

Sănătatea mintală este importantă în fiecare etapă a vieții – copilărie, adolescență și maturitate – și este definită de un nivel psihologic al stării de bine caracterizat de funcționalitatea ființei umane în condiții satisfăcătoare ale adaptării emoționale, comportamentale, biologice și sociale. Sănătatea mintală oferă unei persoane capacitatea de a se bucura de viață, de a identifica un echilibru între activitățile, trăirile zilnice și eforturile de adaptare psihologică în contextul propriului sistem de valori.

În conformitate cu Organizația Mondială a Sănătății (OMS) sănătatea mintală include „starea de bine subiectivă, sentimentul de autoeficacitate, autonomie, competență, dependența între generații, autoactualizarea potențialului intelectual și emoțional, printre altele". OMS prevede continuitate în starea de bine a ființelor umane care este cuprinsă în manifestarea abilităților lor, în capacitatea de a face față stresului în condiții normale de viață, de muncă productivă și contribuția în comunitatea lor. Cu toate acestea, diferențele culturale, evaluările subiective și teoriile profesionale concurente pot aduce puncte de vedere diferite a modului de definire și abordare a conceptului de "sănătate mintală". Sănătatea Creierului cuprinde aspecte fiziologice, biologice si funcționale ale creierului, incluzând și prevenirea bolilor neurodegenerative (Alzheimer si Parkinson), optimizarea funcțiilor cognitive (memorie, atenție, învățare), menținerea integrității neuronale și sprijinirea neuroplasticității. Acesta se referă la starea generala a creierului ca organ. Sănătatea mintală se axează preponderent pe starea emoțională și socială a persoanei. Ea include gestionarea stresului, relațiile interumane si capacitatea de adaptare. Ea este o componentă a sănătății creierului, este o subcategorie a sănătății creierului, iar o abordare integrală ar trebui să includă ambele perspective pentru a obține o stare de bine generală.

O persoană care are probleme de sănătate și comportament se poate confrunta cu stresul, depresia, anxietatea, probleme de relație, durere, dependență, dificultăți de învățare, tulburări de dispoziție, sau alte probleme psihologice. La gestionarea problemelor de sănătate pot ajuta consilieri, psihoterapeuți, antrenori de viață, psihologi, practicieni în asistența medicală sau medici, conform calificărilor și metodelor profesionale specifice.

Factori care contribuie la problemele de sănătate mintală și a creierului sunt: factorii biologici, genetici sau care țin de chimia creierului, experiențele

de viață, cum ar fi traume sau abuz, antecedente de probleme de sănătate mintală în familie etc.

Semnele de avertizare timpurie care pot evidenția faptul, că o persoană prezintă riscul unei probleme de sănătate mintală sunt cunoscute tulburări de alimentație, se mănâncă prea mult sau prea puțin, tulburări ale somnului, se doarme prea puțin sau prea mult, somnul este agitat, există o tendință de izolare față de oameni și/sau activitățile uzuale, lipsă de energie, senzația că nu există nimic important sau nimic nu contează în viață, dureri inexplicabile, senzația de neajutorat sau lipsa speranței, se observă o creștere a consumului de tutun, alcool sau droguri, senzația de confuzie, pierderi de memorie, marginalizare, furie, supărare, îngrijorare, teamă etc, relații încordate cu familia și prietenii, experimentarea de modificări grave ale dispoziției care cauzează probleme în relații, apar gânduri și amintiri persistente care creează disconfort.

Modalitățile de a menține o stare pozitivă de sănătatea mintală a creierului includ: obținerea de ajutor profesionist, dacă este nevoie de astfel de ajutor, socializarea cu alte persoane, atitudine pozitivă, activități fizice, ajutorul oferit celorlalți, program sănătos de somn, dezvoltarea abilităților de adaptare etc. Creierul uman reprezintă centrul funcțiilor cognitive, emoționale și fiziologice, fiind supus unor provocări considerabile în contextul erei contemporane. Stresul cronic, tehnologia digitală, alimentația dezechilibrată și poluarea sunt factori care influențează negativ sănătatea creierului. Dezvoltarea tehnologică rapidă și schimbările socio-economice au transformat modul în care trăim și muncim. Aceste transformări au generat beneficii semnificative, dar și o serie de riscuri pentru sănătatea mentală și neurologică. Sănătatea creierului în era contemporană necesită o abordare multidisciplinară pentru a identifica factorii nocivi și a promova strategii eficiente de prevenție.

1. Stresul cronic și ritmul accelerat al vieții

Stresul cronic, determinat de volumul mare de muncă, competiția constantă și nesiguranța financiară, afectează funcțiile cognitive și emoționale. Cortizolul, hormonul eliberat în condiții de stres, poate avea efecte neurotoxice asupra hipocampului, regiunea responsabilă de memorie și învățare.

2. Suprautilizarea tehnologiei digitale si IA

Expunerea prelungită la ecrane și dispozitive electronice influențează negativ concentrarea, somnul și interacțiunile sociale. De asemenea, studiile sugerează că utilizarea excesivă a tehnologiei poate duce la modificări structurale în creier, precum scăderea volumului materiei cenușii în anumite zone.

3. Alimentația dezechilibrată

Dieta modernă, bogată în zahăr, grăsimi saturate și alimente procesate, contribuie la inflamația cronică, care afectează negativ funcțiile creierului.

Lipsa nutrienților esențiali, precum omega-3, vitaminele B și antioxidanții, poate accelera declinul cognitiv.

4. Poluarea mediului

Expunerea la poluarea aerului, hidrocarburi aromatice si policiclice, benspiren, oxid de fier, cadmiu, plumb, dioxid de sulf, oxizi de azot, particule in suspensie, monoxid de carbon, dioxine si furanisid, metale grele și substanțe chimice toxice este asociată cu un risc crescut de boli neurodegenerative, precum Alzheimer și Parkinson. Particulele fine din aer pot traversa bariera hematoencefalică, provocând inflamație și stres oxidativ.

Astfel, pot apare unele perspective și soluții precum ar fi:

Promovarea unui stil de viață echilibrat: Adoptarea unor obiceiuri sănătoase, precum activitatea fizică regulată, tehnici de gestionare a stresului și un program de somn adecvat, poate contribui la menținerea sănătății creierului.

Educația digitală: Promovarea utilizării conștiente a tehnologiei digitale, limitarea timpului petrecut în fața ecranelor și implementarea pauzelor regulate sunt esențiale pentru reducerea impactului negativ al tehnologiilor înalte asupra creierului.

Optimizarea alimentației: Consumul unei diete echilibrate, bogate în legume, fructe, pește gras, nuci și semințe, poate susține sănătatea creierului. Suplimentele alimentare pot fi utilizate în cazurile de deficiență nutrițională.

Reducerea expunerii la poluare: Politicile publice orientate spre reducerea poluării mediului și implementarea de măsuri de protecție individuală, cum ar fi purtarea măștilor și utilizarea purificatoarelor de aer pot avea un impact pozitiv asupra sănătății creierului.

Sănătatea creierului este un aspect esențial al bunăstării generale, iar provocările contemporane necesită intervenții integrate. Prin adoptarea unui stil de viață sănătos, utilizarea responsabilă a tehnologiei și reducerea expunerii la factori nocivi, putem proteja creierul și promova o viață mai echilibrată și armonioasă.

Concluzionăm unele aspecte si argumente ce țin de sănătatea creierului în era contemporană:

1. Importanța sănătății creierului pentru bunăstarea generală:

Creierul este centrul de control al tuturor funcțiilor corporale, cognitive și emoționale. Un creier sănătos contribuie la o performanță intelectuală optimă, o stare emoțională stabilă și o funcționare fiziologică echilibrată.

Afecțiunile neurologice sau mentale afectează calitatea vieții, capacitatea de a munci și relațiile sociale, subliniind legătura directă dintre sănătatea creierului și bunăstarea generală.

2. Provocările contemporane necesită intervenții integrate:

Stresul cronic: Poate deteriora structurile creierului responsabile de memorie și învățare. Gestionarea stresului prin tehnici de relaxare și mindfulness este esențială.

Impactul tehnologiilor digitale: Utilizarea responsabilă a tehnologiei previne tulburările de concentrare și somn, îmbunătățind sănătatea mintală.

Poluarea și dieta modernă: Reducerea expunerii la toxine și optimizarea alimentației contribuie direct la prevenirea inflamațiilor și la susținerea funcțiilor cognitive.

3. Adoptarea unui stil de viață sănătos:

Activitatea fizică regulată stimulează neurogeneza și eliberează endorfine, reducând stresul și îmbunătățind sănătatea mintală.

Un somn adecvat sprijină regenerarea neuronală și echilibrul hormonal, fiind fundamental pentru funcțiile cognitive și emoționale.

4. Utilizarea responsabilă a tehnologiei:

Limitarea timpului petrecut în fața ecranelor reduce oboseala mintală și previne complicațiile.

5. Creșterea expunerii la stres cronic:

Ritmul accelerat al vieții moderne, competiția intensă și presiunile financiare determină o creștere a nivelului de stres, care afectează direct funcțiile cognitive, cum ar fi memoria, concentrarea și luarea deciziilor. Gestionarea stresului prin tehnici precum meditația, yoga sau respirația controlată este esențială pentru sănătatea creierului.

6. Impactul tehnologiilor digitale:

Suprautilizarea dispozitivelor electronice influențează negativ concentrarea, creativitatea și somnul. În plus, utilizarea excesivă poate duce la sindromul de oboseală digitală și la izolarea socială. Este necesară o utilizare responsabilă a tehnologiei pentru a preveni aceste efecte.

7. Alimentația modernă dezechilibrată:

Dieta contemporană, bogată în alimente procesate, zaharuri și grăsimi nesănătoase contribuie la inflamații cronice care afectează sănătatea creierului. O alimentație bogată în antioxidanți, omega-3 și vitamine esențiale poate susține funcțiile cognitive și poate reduce riscul de boli neurodegenerative.

8. Expunerea crescută la poluare:

Poluarea aerului și expunerea la substanțe toxice reprezintă factori majori care afectează sănătatea creierului. Acestea pot crește riscul de boli precum Alzheimer, Parkinson și alte afecțiuni neurologice. Reducerea poluării prin măsuri individuale și politici publice este crucială.

9. Declinul interacțiunilor sociale:

Izolarea socială, accentuată de tehnologia modernă și schimbările stilului de viață afectează sănătatea mintală și emoțională. Relațiile sociale puternice stimulează funcțiile cognitive și reduc riscul de depresie și anxietate.

10. Promovarea unui stil de viață activ:

Activitatea fizică regulată are un impact pozitiv asupra creierului, îmbunătățind neurogeneza, circulația sângelui și sănătatea mintală. Este un factor-cheie pentru menținerea funcțiilor cognitive optime.

11. Rolul somnului în regenerarea creierului:

În era contemporană, tulburările de somn sunt tot mai frecvente din cauza stresului și a utilizării excesive a dispozitivelor electronice. Un somn de calitate sprijină regenerarea neuronală și consolidarea memoriei, fiind esențial pentru sănătatea creierului.

Perspectiva unui creier sănătos în era modernă se bazează pe o serie de factori care integrează stilul de viață, tehnologia, mediul și educația. Iată câteva direcții promițătoare:

Prevenirea și intervenția timpurie

Diagnosticarea precoce a afecțiunilor neurologice și mintale, prin tehnologia avansată, cum ar fi imagistica cerebrală și inteligența artificială, poate contribui la prevenirea declinului cognitiv.

Programele de educație privind sănătatea mintală pot ajuta populația să recunoască semnele timpurii ale stresului cronic, anxietății sau depresiei.

Tehnologia ca aliat pentru sănătatea creierului

Utilizarea aplicațiilor pentru meditație, antrenament cognitiv și management al stresului oferă soluții practice pentru menținerea sănătății mintale.

Realitatea virtuală (VR) și inteligența artificială (AI) pot fi integrate în terapiile cognitive și de reabilitare neurologică.

Avansurile în nutriție și suplimente

O mai bună înțelegere a nutrigenomicii (interacțiunea dintre gene și nutriție) permite recomandări personalizate pentru menținerea funcțiilor cognitive.

Dezvoltarea suplimentelor inovatoare, precum nootropicele, promite îmbunătățirea performanțelor cognitive fără efecte adverse.

Promovarea unui stil de viață sănătos

Creșterea conștientizării privind importanța somnului, activității fizice și gestionării stresului aduce beneficii pe termen lung pentru sănătatea creierului.

Programele de educație publică axate pe sănătatea creierului pot schimba comportamentele nesănătoase, cum ar fi consumul excesiv de alimente procesate sau utilizarea abuzivă a tehnologiei.

Reducerea impactului poluării asupra creierului

Politicile de mediu care reduc poluarea aerului, expunerea la metale grele și substanțele toxice pot avea un impact semnificativ asupra sănătății neurologice.

Promovarea zonelor verzi în orașe poate reduce stresul psihologic și îmbunătăți sănătatea mintală.

Îmbunătățirea educației digitale

Educația privind utilizarea conștientă a tehnologiei poate contribui la reducerea timpului petrecut în fața ecranelor, protejând sănătatea creierului.

Tehnologiile moderne pot fi utilizate pentru dezvoltarea unor rutine sănătoase, prin funcții de monitorizare a somnului, activității fizice și sănătății mintale.

Inovații în tratamentul afecțiunilor neurologice

Cercetările avansate în neuroștiințe deschid noi perspective pentru tratarea bolilor neurodegenerative, cum ar fi Alzheimer și Parkinson.

Terapia genică și medicina regenerativă (inclusiv utilizarea celulelor stem) promit soluții pentru repararea și regenerarea țesutului neuronal deteriorat.

Construirea unei comunități mai sănătoase și conectate

Relațiile sociale solide sunt un factor protector pentru sănătatea creierului. Perspectivele moderne pun accent pe crearea unor comunități care susțin bunăstarea mintală prin interacțiuni sociale pozitive.

Integrarea programelor de sănătate mentală la locul de muncă ajută angajații să își mențină echilibrul emoțional și să își gestioneze mai bine stresul.

Un creier sănătos în era modernă poate fi menținut printr-o combinație de tehnologie avansată, schimbări de comportament, politici publice eficiente și educație, toate orientate spre bunăstarea mintală și cognitivă. Totodată, Problemele de sănătate mintală sunt frecvente de aceea ajutorul este oferit sub diferite forme de profesioniști, organizații sau instituții. Persoanele cu probleme de sănătate mintală pot obține o stare de bine prin intermediul ajutorului de specialitate și multe dintre aceste persoane se pot recupera complet. Deși creierul primește prin intermediul vascularizației sale foarte bogate o mare cantitate de substanțe plastice si energetice, materia prima a creierului o reprezintă totuși informația. Spre deosebire de toate celelalte aparate si organe, care s-au specializat in prelucrarea substanțelor si a energiei, creierul s-a specializat în prelucrarea (procesarea) informațiilor, care sunt absolut necesare pentru reglarea organelor interne si a comportamentului uman într-un mediu foarte variabil. Organele de simț și receptorii interni s-au specializat in sesizarea si recepționarea informațiilor; creierul s-a specializat în prelucrarea informațiilor primite si in transmiterea deciziilor rezultate spre diferite aparate și organe. Astfel, întregul organism a devenit de fapt un extrem de complicat sistem de comunicații, de-a lungul căruia circulă o cantitate foarte mare de informații necesare reglării tuturor organelor si a comportamentului uman. Cu toate că prin sistemul de comunicații al organismului uman se

transmit foarte multe informații moleculare, genetice, endocrine si imunitare (transportate de sistemul circulator) – informații care contribuie la autoreglarea proceselor biologice – informațiile nervoase transportate de sistemul nervos joacă un rol foarte important în funcționarea organismului. Ele contribuie la integrarea tuturor aparatelor și organelor și la reglarea comportamentului uman într-un mediu foarte variabil si, de multe ori, chiar foarte ostil, așa cum este mediul de viață al omului contemporan. De aceea, creierul caută să recepționeze și să prelucreze cât mai multe informații pentru a putea adapta cât mai bine comportamentul organismului la modificările care au loc în mediul înconjurător. Societatea în care trăim astăzi este caracterizata de creșterea exponențiala a producției de informații si a mijloacelor de transmitere in masa a informațiilor respective. Astfel, omul contemporan este asaltat din toate părțile de o masa tot mai mare de informații. De aceea, orice activitate ar desfășura, omul contemporan trebuie sa recepționeze si sa prelucreze o cantitate tot mai mare de informații, atât la locul de munca, cat si in timpul liber, când ar trebui de fapt sa se odihnească. Când ajunge acasă, obosit de la serviciu, unde a trebuit sa prelucreze o cantitate foarte mare de informații si sa suporte stresul profesional in continua creștere, omul contemporan este asaltat de telefoane, de ziare, de cărti, de reviste, de radio și televizor, care îl inunda cu știri dintre cele mai stresante.

Apoi el lucrează pe calculator si navighează pe Internet, perioada in care creierul lui, in loc sa se odihnească, continua sa recepționeze si sa prelucreze o cantitate foarte mare de informații.

Deoarece omul trăiește astăzi intr-o societate informațională caracterizata nu numai de modificări extrem de rapide ale stilului de viață, ale alimentației, ale vestimentației, ale modului de odihna și de relaxare și de creșterea exponențială a producției de informații și a mijloacelor de comunicare in masa, creierul a ajuns să fie cel mai solicitat organ. După o lunga perioada de timp, în care pentru a-și asigura existența, omul trebuia să desfășoare o activitate fizică foarte intensă, care solicita mai ales sistemul muscular și aparatul cardiovascular, progresul tehnico-stiintific a dus, prin intermediul mecanizării si al automatizării, la reducerea efortului fizic, dar la creșterea efortului neuropsihic. Omul contemporan nu mai trebuie sa depună astăzi eforturile fizice istovitoare pe care le depuneau bunicii noștri, dar indiferent ce activitate ar desfășura, el trebuie sa recepționeze și să prelucreze o cantitate mult mai mare de informații, ceea ce nu este prea ușor de suportat. Daca am compara creierul cu un calculator electronic, atunci ar trebui să subliniem în mod obligatoriu faptul ca, spre deosebire de calculatorul electronic, care prelucrează informații absolut neutre, creierul este un calculator sentimental, care conferă tuturor informațiilor pe care le primește o anumită coloratură

afectivă. Pentru creier nu exista informații absolut neutre, ci doar informații plăcute si neplăcute. În creierul uman exista niște centri ai plăcerii și un sistem de recompensă-pedeapsă care îl face sa caute informațiile plăcute si sa evite informațiile neplăcute. Informațiile neplăcute îl pot îmbolnăvi pe om mai ușor decât informațiile plăcute. Deși nici cele plăcute nu sunt lipsite de un oarecare pericol.

Deoarece creierul are o capacitate limitata de recepționare și de prelucrare a informațiilor, suprasolicitarea informațională va putea duce la apariția unor tulburări, asa cum ar fi oboseala, iritabilitatea, anxietatea, depresia, tulburările de somn, cefaleea, palpitațiile, tahicardia, amețeala, durerile toracice, durerile abdominale, grețurile, vărsăturile, diareea, crampele musculare, frisoanele, transpirația, ticurile și altele, pe care noi le-am încadrat în sindromul de agresiune informațională, sau stres informațional. În strânsă legătură cu problemele determinate de suprasolicitarea informațională, mai apar problemele determinate de stresul oxidativ. Acesta este determinat de apariția radicalilor liberi de oxigen care au o acțiune distructiva asupra organismului. După cum se știe, 98% din oxigenul inhalat este utilizat in procesele de oxido-reducere. Însă 2% din oxigenul inhalat este transformat in radicali liberi de oxigen care sunt extrem de agresivi si ataca membranele celulare si ADN-ul. De aceea, radicalii liberi de oxigen sunt implicați în foarte multe boli inflamatorii, în cancer și în procesul de îmbătrânire. Pentru a se putea apăra de efectele nocive ale radicalilor liberi, organismul dispune de o serie de mecanisme antioxidante, așa cum ar fi glutationul si coenzima Q10. De aceea, organele care au un metabolism foarte activ, asa cum ar fi inima, rinichii și ficatul, conțin o cantitate mai mare de coenzimă Q10. Inima conține 114 mcg/g, rinichii 66 mcg/g și ficatul 54 mcg/g de țesut. Însă creierul, deși are un metabolism foarte activ, nu conține decât 13 mcg/g de țesut, cantitate care scade și ea după vârsta de 20 de ani. De aceea, cea mai mare nevoie de substanțe antioxidante aduse de alimente ar avea-o creierul.

O serie întreagă de factori interni si externi, așa cum ar fi efortul fizic, metabolismul, poluarea, toxicele, alcoolul si stresul psihic pot duce la creșterea producției de radicali liberi de oxigen, ceea ce ar crește nevoia de antioxidante ale creierului, care ar putea fi aduse de alimentele care conțin vitamina C, A, E, polifenoli și seleniu.

Pentru a putea prelucra numeroasele informații pe care le primește, creierul are nevoie de anumite substanțe plastice si energetice, cu ajutorul cărora să-și mențină structura sa extrem de complicată și să-și asigure energia necesară funcționării sale.

Aproximativ 60% din masa creierului este formata din grăsimi complexe, din fosfolipide si acizi grași esențiali omega 3, care sunt cei mai abundenți

în creier și care derivă din acidul alfa-linoleic, care se găsește în pește, în fructele de mare și în unele plante.

Omul modern consuma însă mai ales acizi grasi omega 6. În mod normal, raportul dintre acizii grași omega 3 și acizii grași omega 6 ar trebui să fie 1/1. Datorită faptului că omul modern consumă foarte mulți acizi grași omega 6, raportul celor două categorii de acizi grași este 1/20. Pe de altă parte, omul modern consumă foarte mulți acizi grași trans, obținuți prin prelucrarea la cald a uleiurilor vegetale, care nu au nici ei o acțiune prea favorabilă asupra creierului.

De asemenea, pentru a putea funcționa normal, creierul are nevoie de anumiți aminoacizi necesari pentru sinteza unor mediatori sinaptici, care intervin în transmiterea informațiilor de la un neuron la altul, așa cum ar fi tirozina, din care se sintetizează noradrenalina și dopamina, sau triptofanul, precursori ai serotoninei.

Dar pe lângă substanțele plastice absolut necesare pentru susținerea structurii sale extrem de complicate, creierul mai are nevoie și de anumite substanțe energetice, deoarece, pentru a putea prelucra informațiile pe care le primește, neuronii consumă de două ori mai multă energie decât celulele somatice. De aceea, deși nu reprezintă decât 2% din greutatea organismului, creierul consumă 20% din cantitatea de energie pe care o produce organismul.

Și, ceea ce este foarte important, spre deosebire de celulele somatice, care consumă atât glucide, cât și lipide, creierul nu poate consuma decât glucide. El consumă 50% din glucoza transportată de sânge. Pe de alta parte, el nu are nici un fel de rezerve de substanțe energetice, depinzând total de glucoza adusă de sânge. De aceea, scăderea glicemiei este resimțită în primul rând de creier. În sfârșit, pe lângă lipide, proteine si glucide, creierul mai are nevoie și de anumite vitamine, cum ar fi vitaminele din grupul B, care intervin în metabolismul lipidic, de vitaminele A, C si E care au un rol antioxidant, precum și de anumite substanțe minerale, cum ar fi seleniul, magneziul și zincul, care intervin în foarte multe procese enzimatice și au, de asemenea, un rol antioxidant.

La aceste și la multe alte probleme ne vom opri în prezenta lucrare.

2. NECESITATEA DEZVOLTARII NEUROPROTECȚIEI ȘI NEUROREABILITĂRII PENTRU SANATATEA CREIERULUI

2.1. Importanța primordială a sistemului de schimb de gaze din organism pentru funcționalitatea, adaptabilitatea și performanța sa

Emisia de dioxid de carbon în atmosferă datorită activității umane (producția de energie, traficul de transport, industrializarea și urbanizarea) atinge proporții catastrofale. Metodele avansate de cercetare ale NASA oferă dovezi convingătoare ale unei creșteri anuale a concentrației de CO_2, CO și alte gaze toxice în atmosferă, în combinație cu o scădere a gradului de oxigenare a atmosferei, oceanelor și apelor interioare. Adaptarea obiectelor vii se realizează în raport cu un anumit tip de activitate funcţională, dar şi cu mediul în care se desfăşoară activitatea vitală. Pentru o persoană, șederea și activitatea în mediul acvatic are și o valoare adaptativă determinantă, iar uneori mediul acvatic este locul său de muncă, ca, de exemplu, printre scafandri. Activitatea de muncă a scafandrilor, pregătirea sportivă și militară în condiții acvatice, turismul acvatic reprezintă o provocare serioasă, uneori extremă, pentru abilitățile funcționale ale unei persoane moderne [77, 109, 222, 488]. Are deja o istorie bogată și este implementată pe scară largă în practica clinică și de reabilitare metoda de medicină restaurativă bazată pe oxigenarea hiperbară (HBO_2). HBO_2 reprezintă o parte de măsuri terapeutice sau de menţinere a sănătății bazată pe impactul fizic specific asupra organismului uman. Efectul HBO_2 asupra fluxului sanguin cerebral se dovedește a fi supresor, adică vasoconstrictor și nu este propice angiogenezei [233]. Prezintă un interes deosebit faptul, că creierul cetaceelor (*Cetacea*) și al pinnipedelor (*Pinnipedia*), fiind chemosensibil şi vulnerabil la lipsa de oxigen, se dovedește a fi absolut viabil în timpul unor scufundări atât de lungi și dese la adâncimi mari în mediul acvatic. Combinația de deficiență de oxigen cu exces de dioxid de carbon se dovedește a fi un factor perturbator puternic, potențial capabil să inducă adaptare, stres, patologie și deces [137]. Toți acești factori reprezintă circumstanțe agravante suplimentare care trebuie luate în considerare la adaptare. Menținerea capacității funcționale a centrelor cerebrale în astfel de condiții extreme este asigurată de mecanisme de adaptare unice. Adaptarea la hipoxie duce la creșterea saturației de oxigen în timpul perioadei de repaus prin facilitarea funcției de ventilație și a chemoreflexelor și la reducerea tonusului simpatic asociat cu hipoxie. Sistemul nervos central

și creierul în special sunt foarte sensibile la cele mai mici modificări ale schimbului de gaze şi funcţionalitatea respiraţiei externe şi interne.

Îndeplinirea atribuţiilor de serviciu în mediul acvatic poate fi asociată cu o respirație insuficientă și inadecvată pe fondul rezistenței respiratorii crescute; suprasolicitare fizică a organismului [39, 315].

S-a demonstrat, că fluxul sanguin cerebral regional, volumul sanguin și rata de metabolizare cerebrală a oxigenului consumat sunt direct legate de implementarea funcțiilor creierului. Hipoxia și hipercapnia sunt stimuli senzoriali alternativi pentru reacțiile hemodinamice în formațiunile structurale ale creierului. Răspunsul adaptiv sau plasticitatea elementelor celulare ale centrilor de control nervos ca răspuns la scăderi semnificative ale aportului de oxigen este, de asemenea, asigurată de lansarea biosintezei diferiților factori cu greutate moleculară mare semnificativi funcțional. Proteină globină se sintetizează în centrele de control ale creierului împreună cu expresia citoglobinei ca răspuns la așa-numitul „stres oxidativ". Hipocampul, talamusul, hipotalamusul etc sunt tocmai centrele unde se află inducerea sintezei neuroglobinei (NGB) [85]. O expresie crescută a NGB se observă în neuroni *in vitro* în condiții de hipoxie sau aport insuficient de oxigen, precum și, de exemplu, în ischemia cerebrală focală *in vivo*. Atât inducerea biosintezei NGB, cât și efectul său neuroprotector prezintă specificitate, în special în raport cu hipoxia în comparație cu alți factori de stres. Fără îndoială, expresia NGB este inductibilă de hipoxie, iar declanșarea acestei expresii asigură în cele din urmă viabilitatea și supraviețuirea neuronilor în condiții hipoxic-ischemice. Expresia NGB este puternic intensificată de condițiile de hipoxie (hipoxemie) și reoxigenare postanoxică. Supraviețuirea neuronilor poate fi asigurată și prin activarea altor reacții de apărare, cum ar fi „calea de transducție a kinazei reglată extracelular". Stimulul hipoxic este principalul factor determinant în reglarea expresiei genelor sensibile la hipoxie, cum ar fi, de exemplu, gena neuroglobinei (NGB). Diferențele dintre neuroglobină și citoglobină (Cygb) ca răspuns la lipsa aportului de oxigen sugerează, că aceste două globine pot juca roluri diferite în menținerea viabilității creierului în condiții hipoxice sau postischemice. În același timp, se găsește un răspuns reglator al expresiei mioglobinei (Mb) în mușchii șobolanilor și șobolanilor aluniță, ceea ce sugerează funcții similare ale Mb și NGB. Globinele tisulare oferă o toleranță pronunțată la acțiunea hipoxiei naturale ecologice, de exemplu, la speciile de mamifere, cum ar fi șobolanul aluniță. Acest lucru este în concordanță cu conceptul rolului citoprotector presupus al globinelor NGB și Cygb, pe care le au în condiții patologice hipoxice/ischemice, inclusiv. În ciuda diferitelor efecte secundare ale stărilor hipoxice, hipoxemice și hipercapnice, este de maximă importanță ca astfel de stări să fie un declanșator puternic al răspunsului adaptativ.

Studii recente confirmă faptul că neurogeneza în țesutul nervos din hipocamp este îmbunătățită prin acțiunea hipoxiei *in vitro*. Se dovedește că hipoxia hipobară periodică promovează apariția celulelor progenitoare endogene, ceea ce duce la formarea de noi neuroni tineri în hipocampul animalelor mature [6, 104, 208]. Hipoxia intermitentă este asociată cu efecte asemănătoare antidepresivelor la o varietate de specii de animale, inclusiv testul de înot forțat, stresul moderat pe termen lung sau testul de suprimare a hrănirii. Există dovezi, că hipoxia intermitentă stimulează neurogeneza prin îmbunătățirea expresiei BDNF în celulele hipocampului. Interesant este efectul antidepresiv al hipoxiei și creșterea proliferării celulare induse de hipoxie. Expunerea periodică, în care episoadele repetate de hipoxie hipobară sau normobară sunt intercalate cu perioade de normoxie, a fost folosită mult timp pentru antrenarea piloților, alpiniștilor și sportivilor. Astfel de efecte hipoxice sunt chiar folosite pentru tratamentul și prevenirea bolilor la om, ca, de exemplu, hipertensiunea arterială, boala coronariană, boala Parkinson și leucemia mieloidă acută.

Hipoxia periodică determină proliferarea celulelor progenitoare în hipocamp, care se termină cu formarea de neuroni tineri în girusul dentat (DG) la animalele mature. S-a demonstrat că diverse leziuni sau ischemie ale creierului stimulează și neurogeneza în așa-numitele regiuni neuroproliferative ale creierului unei persoane mature, ale factorului de creștere asemănător EGF care leagă heparina (HB-EGF). HB-EGF aparține familiei factorilor de creștere epidermică (EGF) și se găsește în neuronii din creier. Expresia HB-EGF este crescută după expunerea la un stimul hipoxic sau lezarea ischemică asupra formațiunilor de reglare nervoasă în care este indusă neurogeneza, prin urmare, asupra proceselor de potențare pe termen lung (LTP) și formarea memoriei în structurile hipocampului. Există acum dovezi, că calea de semnalizare BDNF-TrkB este importantă nu numai pentru dezvoltarea și menținerea integrității sistemelor vasculare nervoase și coronariene. Cu toate acestea, aceeași cale de semnalizare BDNF-TrkB joacă un rol important în formarea unor neoplasme maligne (carcinogeneză) [361]. S-a dovedit, că îmbunătățirea expresiei TrkB ca răspuns la leziunea cerebrală ischemică experimentală este strâns legată, în mod specific, de hipoxia tisulară. În perioada perinatală la mamifere, epuizarea biosintezei HIF-1-alfa poate duce la moartea fătului.

După cum se știe deja: condițiile hipoxice sau lipsa de oxigen în sângele care curge declanșează biosinteza HIF-1-alfa, care, la rândul său, inițiază expresia anumitor gene țintă. După o astfel de inițiere începe biosinteza factorilor care asigură viabilitatea și supraviețuirea celulelor și țesuturilor în astfel de condiții. Factorii nou sintetizați includ, printre altele, enzimele necesare pentru glicoliză. HIF-1-alfa inițiază, de asemenea, expresia așa-

numitului factor de creștere a endoteliului vascular (VEGF), care prevede implementarea mecanismelor de angiogeneză (proliferarea sistemului vascular și creșterea densității acesteia în anumite formațiuni alimentate cu sânge). Ca urmare, gradul de vascularizare a zonelor care se confruntă cu un deficit de oxigen și aport de sânge este semnificativ crescut. S-a demonstrate, că HIF-1-alfa acționează prin legarea la elemente care reacționează în mod specific cu HIF-1-alfa, se localizează în promotori și includ secvența NCGTG. Biosinteza HIF-1-alfa este declanșată și la efectuarea complexelor de exerciții de anduranță, când gradul de consum de oxigen prevalează asupra livrării de oxigen. HIF-1-alfa este considerat factorul de transcripție reactiv primar în condiții de adaptare la așa-numitul stres hipoxic. Principalele direcții de acțiune ale HIF-1-alfa sunt asigurarea producției de energie anaerobă în celule şi inducerea și menținerea angiogenezei și eritropoiezei. Mișcările voluntare efectuate modulează producția de factori neurotrofici (neurotrofine) în formațiunile nervoase. Neurotrofinele, la rândul lor, activează modificări ale neuroplasticității. De exemplu, în măduva spinării lombare, exercițiile fizice (alergarea) determină o expresie crescută a genei pentru factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF) și receptorul său de transducere (TrkB). BDNF afectează procesele de eliberare a neurotransmițătorilor la nivelul terminalelor nervoase prin transmițătorul sinaptic – sinapsina I. Exercițiul fizic are potențialul de a menține și restabili nivelul sinapsinei I în măduva spinării. Activitatea fizică conține capacitatea potențială de a menține și de a modula funcțiile centrilor nervoși și de a le compensa în cazul unei leziuni structurale [112, 333, 334, 482]. Datorită efectului său benefic asupra centrilor nervoși, activitatea fizică permite menținerea unui nivel suficient de activitate cognitivă și motrică la persoanele în vârstă, promovează recuperarea cu succes după afectarea traumatică a formațiunilor nervoase și induce neurogeneza. Acest efect al activității fizice se datorează, în special, inducerii selective a producției de neurotrofine în anumiți centri ai creierului și măduvei spinării. Aceste observații, împreună cu dovezi că BDNF este un modificator puternic al excitabilității neuronale și transmisiei sinaptice sugerează că este un efector cheie al neuroplasticității dependente de experiență.

Chiar și până de curând, neurogeneza a fost înțeleasă ca un proces unic pentru perioadele prenatale și postnatale timpurii de dezvoltare, cu excluderea oricărei regenerări neuronale în creierul matur. Hipoxia intermitentă produce, de asemenea, efecte asemănătoare antidepresivelor la diferite specii de animale, inclusiv testul de înot forțat, testul de stres ușor pe termen lung sau testul de suprimare a hrănirii. Există dovezi că hipoxia periodică activează expresia BDNF în hipocamp. Diverse leziuni sau ischemie cerebrală stimulează neurogeneza în așa-numitele zone neuroproliferative ale creierului uman matur [339, 482]. În sistemul nervos central sunt activate

și mecanisme neuroprotectoare care asigură viabilitatea centrilor de control pentru deprinderi senzoriale și motorii în dinamica antrenamentului fizic sau a activității de muncă bazate pe scufundarea în mediul acvatic [173]. Circulaţia sanguină cerebrală nu numai global, ci și regional crește semnificativ în timpul exercițiilor de scufundare pentru apnee și, în principal, datorită scăderii corespunzătoare a rezistenței vasculare cerebrale [214]. Există o ipoteză, că neuronii din creierul focilor sunt foarte toleranți la hipoxie [235]. O creștere a concentrației de CO_2 în sânge este, de asemenea de o importanță nu mică pentru declanșarea și punerea în aplicare a răspunsului adaptiv al centrilor de reglare nervoase la schimbările aportului lor de sânge. Hiperoxia și oxigenarea excesivă a sângelui duc la o îngustare a vaselor cerebrale în timp ce hipoxia, dimpotrivă, provoacă dilatarea și creșterea fluxului sanguin cerebral. Se crede că reacția vasoconstrictivă a creierului la sesiunile de oxigenare hiperbară este de natură adaptativă, protejând creierul de pătrunderea excesului de oxigen în el în procesul de adaptare a tonusului vascular al creierului la hipoxie sau antrenamentul aerobic. Hipoxemia poate apărea în condiții de consum normal sau mai mare decât normal de oxigen din țesut, de exemplu, în timpul exercițiilor aerobe intense [180]. Efectul hipercapniei asupra organismului depinde de rata, durata și gradul de creștere a concentrației de dioxid de carbon din sânge și țesuturi. Pentru a implementa un program sistemic de neuroprotecție, neuroreabilitare și prevenire a neurodegenerării este important să se definească clar caracteristicile „Cascadei ischemice”. Ischemia, care se formează în cazul deteriorării alimentării cu sânge a țesutului nervos declanșează „Cascada ischemică”. Stările ischemice din creier sunt însoțite de o creștere a activității enzimatice catalitice. Activitatea catalitică crescută caracterizează un astfel de fenomen precum autofagia. Activitatea catepsinelor în condiții fiziologice este limitată la compartimentele lizozomale, unde catepsinele sunt implicate în transformarea proteinelor prin degradarea proteinelor inutile în aminoacizi [454]. Activitatea enzimatică crescută a catepsinei D servește ca biomarker al activității lizozomale. Acțiunea factorilor de stres patogeni, de exemplu, ischemia cerebrală globală, induce eliberarea de catepsine în citoplasmă, unde își desfășoară intens acțiunea proteolitică și pot contribui la degradarea celulară directă [163, 454]. Catepsina B este un declanșator al caspazelor proinflamatorii în absența reperfuziei tisulare. Interesant e că inhibarea activității catepsinei are un efect neuroprotector în accidentul vascular cerebral experimental, ceea ce indică participarea catepsinelor la procesele neurodegenerative. Există dovezi că degradarea lizozomală este un declanșator pentru cascade specifice de reacții care includ activarea caspazelor proinflamatorii. In zilele 3 și 7 după leziunea hemoragică, cel mai mare număr de celule catepsină D-pozitive la locul perihematomal sunt neurogliale, deși unele dintre celulele catepsinei D+ sunt aparent neuroni. O astfel de creștere

a expresiei catepsinelor, adică a activităţii enzimatice proteolitice în celulele nervoase și neurogliale ca urmare a unei schimbări semnificative a fluxului sanguin cerebral sub influența hipoxiei, ischemiei și hemoragiei intracerebrale poate fi utilizată ca un marker biologic al proceselor neurodegenerative și un indicator al activării apoptozei [261, 383].

Răspunsurile adaptative primare de care au novoie sportivii în timpul ședерii lor la altitudine includ în primul rând o creștere a cantității de eritropoietină (EPO) în celulele roșii din sânge. Ajustări importante non-hematologice de înălțime există și în populația de atleți de elită, cum ar fi capacitatea de tamponare crescută și îmbunătățirea potențială a economiei de exercițiu, precum și răspunsuri genetice extinse la factorul 1-alfa inductibil de hipoxie (HIF-1-alfa) [265]. Există șase teme principale de intervenție nutrițională, care trebuie luate în considerare. Modificările în cerințele de macronutrienți și lichide ale sportivilor de înaltă altitudine ar trebui luate în considerare din două perspective: (1) impactul direct al unui mediu hipoxic asupra proceselor fiziologice care afectează metabolismul și aportul zilnic, utilizarea și pierderea de macronutrienți și lichide [399]. Astfel de studii raportează o scădere a biosintezei proteinelor și o creștere a necesarului de proteine, precum și modificări ale energiei, CHO și *turnover*-ului fluidelor. Hipoxia și umiditatea scăzută a aerului, caracteristice mediului în condiții de mare altitudine contribuie și ele la creșterea gradului de pierdere de lichide de către organism în repaus și în timpul efortului. Adaptarea cronică la exercițiile aerobe extinde semnificativ capacitățile morfologice și funcționale ale sistemului respirator, care, în special, se manifestă sub forma unei creșteri a suprafeței alveolare și a difuziei pulmonare [259].

Aşadar, utilizarea periodică a intensității maxime a exercițiilor aerobe ne permite să furnizăm rapid și eficient oxigen mușchilor activi și altor celule și țesuturi implicate în formarea unei urme structurale sistemice de adaptare. Antrenamentul aerobic contribuie la dezvoltarea miocardului, care se manifestă sub forma unei creșteri a dimensiunii și volumului ventriculului stâng și, ca urmare a volumului debitului cardiac. Cursul de antrenament aerobic are un efect atât de semnificativ asupra activității cardiace, încât se caracterizează prin dezvoltarea hipertrofiei miocardului activ. Analiza histologică a mușchiului cardiac adaptativ a manifestat o creștere a gradului de vascularizare a lui. Antrenamentul aerobic are ca urmare, de asemenea, o creștere mai lentă a ritmului cardiac. Creșterea rezervelor de mioglobină: mioglobina este responsabilă pentru extragerea oxigenului din celulele roșii din sânge pentru livrarea acestuia în mitocondriile celulei musculare. Creșterea consumul maxim de oxigen (VO_2max) ne permite să sporim cantitatea de oxigen care poate fi absorbită de sistemul respirator, transportat de sistemul circulator și utilizat de sistemul muscular pentru a produce ATP cu efecte

ergonomice. Punctul de inflexiune lactat (*Lactate Inflection Point, LIP*) este crescut: LIP este punctul de cea mai mare intensitate la care există un echilibru între producția de lactat și eliminarea acestuia din sânge. Adaptarea anaerobă cronică în antrenament se manifestă printr-o hipertrofie musculară: mărirea dimensiunii și creștere a dimensiunii fibrelor musculare datorită numărului de miofibrile ca și a filamentelor proteice de actină și miozină, ce permite o producție avansată de rezistenţă și forță.

2.2. Combinarea antrenamentului de forță (anaerob) cu o alimentație optimizată este o modalitate fiziologică de echilibrare a plasticității musculare și a țesutului adipos

Este semnificativ faptul, că nivelul expresiei genelor și concentrația proteinei BDNF cresc odată cu creșterea intensității și volumului antrenamentului de forță aerobă și anaerobă. Volumul antrenamentului este produsul duratei fiecărei sesiuni de exerciții cu frecvența acestor sesiuni, ca urmare, obținem volumul antrenamentului pentru o anumită perioadă de timp. Această creștere a expresiei genelor și a concentrației proteinei BDNF poate fi detectată chiar și la 3 luni după sesiunile zilnice de antrenament fizic sub formă de alergare, de exemplu, arătând nici o epuizare a biosintezei. Efectul exercițiului aerob asupra biosintezei factorului neurotrofic este evident chiar și atunci când se exercită doar jumătate din întreaga perioadă de încărcare. Interesant este că după utilizarea precoce a exercițiilor fizice, expunerea secundară ulterioară la exerciții determină reinducerea expresiei BDNF, care este echivalentă cu cea care apare de obicei numai după câteva săptămâni. Această reinducere rapidă a exprimării BDNF prin exercițiul secundar sugerează, că exercițiul asigură formarea memoriei neuroplastice inițiată prin inducerea prealabilă a biosintezei BDNF. Datele permit dezvoltarea în continuare a programelor de exerciții în scopul recuperării și reabilitării [336].

Factorul sinapsina I este un mediator sinaptic („mediator") care mediază efectul BDNF asupra plasticității sinaptice a celulelor nervoase, în special, asupra proceselor de eliberare a neurotransmițătorilor în terminalele nervoase. Exercițiile fizice aerobice și anaerobe, precum și exercițiile intelectuale și emoționale sunt potențial capabile să restabilească nivelul sinapsinei I în centrele de control ale măduvei spinării, redus dintr-un motiv sau altul [225]. Deci, un nivel de fundal crescut al activității neuromusculare în timpul dezvoltării individuale și un aport suficient de macro- și micronutrienți sunt o condiție necesară pentru menținerea unei productivități suficiente a biosintezei BDNF și a altor neurotrofine pentru potențarea plasticității neuronale în centrele de control al activității motorii. BDNF administrat la centrele de control deteriorate ale măduvei spinării, declanșează creșterea regenerativă a țesutului nervos și stimulează activitatea efectorului (executorului), adică

activitatea contractilă a mușchilor scheletici. BDNF este un efector cheie al plasticității neuronale dependente de experiență, așa-numita plasticitate neuronală dependentă de experiență sau de activitate. Sinapsina I, GAP-43, CREB par să medieze acțiunea BDNF, jucând un rol major în mecanismele prin care BDNF modifică plasticitatea neuronală și sinaptică [225, 366]. GAP-43 este prezent pe scară largă în țesutul nervos și anume în timpul intensificării creșterii terminalelor axonale. El joacă un rol cheie în mecanismul pentru creșterea eficientă a axonului, eliberarea neurotransmițătorilor și formarea urmelor de memorie și de învățare. CREB este cel mai manifestat factor de transcripție din celulele creierului care este necesar pentru formarea cu succes a diferitelor tipuri de memorie. Factorul CREB este important pentru orientarea în spațiu, învățarea spațială de succes și probabil joacă un rol important în procesul de asigurare a rezistenței neuronilor la condiții de posibil AVC (în stările pre-accident vascular cerebral). Acțiunea neurotrofinelor depinde de prezența receptorilor pe celulele țintă și de activitatea lor funcțională suficientă. Acțiunea neurotrofinelor este mediată de receptori care aparțin familiei tirozin-kinazei transmembranare (Trk). Se dezvoltă și se consolidează maturizarea neuronilor din anumiți centri nervoși de control. Tehnica analizei imunohistochimice a permis să se confirme în mod repetat că, atunci când se efectuează exerciții fizice atât la subiecți antrenați, cât și la subiecți neantrenați (animale de laborator), imunoreactivitatea pozitivă (+) – BDNF în celulele de la nivelul segmentelor măduvei spinării este localizată în principal în corpul (soma) neuronilor motori ventrali. O reacție imunohistochimică pozitivă (+) – BDNF se manifestă și în fibrele nervoase senzoriale din coarnele dorsale din substanța gelatinoasă, care vin la sistemul nervos central de la periferie și purtând un influx senzorial [179, 366]. Analiza țesutului nervos al centrelor de control motor folosind Western blot a confirmat, că nivelul proteinei sinapsina I la subiecții antrenați a fost semnificativ mai mare decât cel la subiecții neantrenați [110].

Așadar, exercițiile fizice măresc expresia genelor care codifică moleculele ce asigură de fapt plasticitate neuronală în creier și maduva spinării. Testarea de laborator a schimbărilor în producția de BDNF poate fi folosită cu succes ca un indice al reactivității centrelor de control nervos la stresul fizic, cognitiv sau emoțional. Efectul declanșator al exercițiilor senzoriale și motorii asupra biosintezei factorilor neurotrofici este evident. La fel de important e că, după utilizarea precoce a exercițiului, ulterior, expunerea secundară la efort să determine reinducerea exprimării BDNF, ceea ce este echivalent cu inducerea acestuia, care de obicei apare numai după câteva săptămâni de antrenament. Această reinducere rapidă a expresiei BDNF prin exercițiul secundar sugerează, că exercițiul promovează formarea și consolidarea urmelor de memorie. Programe de exerciții personalizate sunt necesare pentru asigurarea

cea mai bună a dezvoltării individuale, abilităților plastice ale centrilor nervoși pentru controlul activităţilor senzoriale și motorii. Îmbogățirea activității motorii a unui organism în curs de dezvoltare determină în mod obiectiv formarea unui răspuns mai adaptat la diferite condiții de mediu și la posibile leziuni ale structurilor creierului și măduvei spinării. Este evident că exercițiile voluntare, antrenamentul aerobic sub formă de mers, alergare, înot, canotaj, antrenarea abilităților de coordonare a poziției corpului în spațiu și locomoția acestuia, precum și exercițiile de forță anaerobă cresc plasticitatea neuronală a creierului și a coloanei vertebrale. Întrucât, efectuarea unui complex de exerciții voluntare dozate, dimpotrivă, promovează declanșarea locală a expresiei genelor, biosinteza factorilor de creștere, inclusiv factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF) [419] și îmbunătățește neurogeneza și angiogeneza la hipocamul matur. Alături de factorii de mediu și de activitatea individuală, alimentaţia zilnică este, de asemenea, un factor de mediu care afectează plasticitatea țesuturilor, în special a țesutului cerebral și, în special, neurogeneza în hipocampul matur. Producția de energie aerobă de către aparatul mitocondrial al celulelor și țesuturilor, care lucrează activ este realizată, după cum se știe, ca rezultat al transportului de protoni prin membrana interioară a mitocondriilor. Fluxul de protoni are o contribuție semnificativă la consumul energetic, reprezentând aproximativ 20-30% din rata metabolică bazală (*Basal Metabolic Rate, BMR*). Cantitatea de respirație nelegată în țesutul adipos brun este afectată de proteina UCP-1, hormonii tiroidieni și leptină [92, 204, 447]. Evident, dietele stricte în calorii provoacă un lanț de transformări adaptative care previn și mai mult pierderea în greutate și mențin echilibrul metabolismului energetic și plastic. La scurt timp după încetarea dietei restrictive și a programului de exerciții adaptative, indicele de masă corporală revine adesea la valorile înregistrate înainte de începerea dietei. Mai mult decât atât, această sporire a masei corporale se realizează în principal datorită adăugării unei proporții de țesut adipos în compoziția corporală [150, 447, 266, 345].

Pentru asigurarea energetică și plastică a unor limite suficiente de adaptare și formarea unei urme structurale sistemice, diverși factori de creștere proveniți din diferite țesuturi au o importanță decisivă. Astfel, funcția biologică a factorului de creștere a fibroblastelor de bază 21 (FGF21), ca și reglator al metabolismului a fost raportată pentru prima dată de cercetătorii de la laboratoarele de cercetare Lilly, recunoscute internațional. Factorul de creștere FGF21 este o hepatokină și este codificată de gena FGF21. Efectul terapeutic al factorului FGF21 este explicat prin rolul său metabolic pleiotrop al FGF21 găsit în multe celule și țesuturi țintă, cum ar fi țesutul adipos, țesutul hepatic, pancreas și nucleul hipotalamic. Se poate concluziona, că FGF21 acționează ca un factor cheie de reglare pentru a asigura limite suficiente de

adaptare la acțiunea factorilor de stres de diferite modalități. Efectul benefic al factorului FGF21 este de a limita progresia lezării și trecerea la diferite procese patologice. Rezultatele metabolice benefice după consumul unei diete cu restricții calorice nu sunt asociate cu inducerea FGF21. Cu toate acestea, supraalimentarea cu un aport excesiv de nutrienți afectează, de asemenea, expresia și biosinteza factorului FGF21. O creștere a capacității de adaptare a organismului (adaptabilitatea) stă la baza formării rezistenței acestuia la stres sau rezistență nespecifică, ceea ce reduce probabilitatea apariției patologiilor, a îmbătrânirii premature și a mortalității precoce ca răspuns la acțiunea factorilor perturbatori sau a stimulilor din complexele diferitelor exerciții din organism și dezvoltă „*Sindromul de adaptare generală*" (*General Adaptation Syndrome, GAS*) conform conceptului dr. Hans Selye [9]. Este deosebit de important că baza sindromului general de adaptare să se formeze din nou și să se consolideze conexiunile nervoase și neuroendocrine. Consolidarea noilor conexiuni nervoase este asigurată în primul rând de plasticitatea sinaptică, adică capacitatea de a restructura conexiunile interneuronale și neuromusculare (contacte). Plasticitatea sinaptică este înțeleasă ca o serie întreagă de transformări structurale și funcționale care stau la baza formării potențării pe termen lung (LTP) [11, 290, 359]. Antrenamentul de forță (anaerobic) induce o cascadă complexă de procese adaptative care se desfășoară la nivel molecular și celular. Rezultatul lansării și implementării unei astfel de cascade de evenimente cheie, rezultatul căruia este o schimbare calitativă și cantitativă a plasticității centrilor de control nervos, precum și a altor structuri ale aparatului neuromuscular. Una dintre neurotrofinele cheie, BDNF, se pare că stă la baza proceselor moleculare centrale și periferice care asigură plastic metabolismul energetic și, în general, homeostazia. Antrenamentul de forță (anaerobic), ca și antrenamentul aerobic, are un efect asupra organismului însoțit de un salt brusc al nivelurilor BDNF [151]. Se presupune că BDNF care circulă în sânge este de origine centrală și periferică. Este posibil ca exercițiul să crească temporar nivelul de BDNF în sânge, activând procese celulare precum biosinteza, absorbția și degradarea [129, 170].

Experții definesc neuroplasticitatea ca fiind capacitatea elementelor celulare ale sistemului nervos central de a se adapta la condițiile de mediu în schimbare, de a rezista la deteriorare și de a capta noi informații prin modificarea conexiunilor nervoase și a funcțiilor acestora. Neurotrofinele susțin neuroplasticitatea dependentă de activitate. Neurotrofinele au atras o atenție atât de mare a cercetătorilor care urmăresc un obiectiv principal pentru a găsi noi modalități de tratare și prevenire a unor astfel de procese neurodegenerative nedorite, precum și a altor tulburări metabolice. Efectul neurotrofinelor asupra plasticității sinaptice este asigurat de elementele metabolismului energetic. În timp ce se află la periferie neurotrofinele sunt

implicate în procesele metabolice, crescând nivelul de oxidare a lipidelor în mușchii scheletici prin protein-kinaza activată de adenozin monofosfat (AMPK) [86]. Antrenamentul de forță (anaerobic) poate fi, tocmai, mijlocul care menține funcţionalitatea sistemului neuromuscular și, în special, a creierului și a măduvei spinării. Conform datelor actuale, exercițiile regulate de forță îmbunătățesc punerea în aplicare a funcțiilor de comandă ale creierului și ale măduvei spinării și reduce riscul de boli neurodegenerative ale creierului, cum ar fi boala neurodegenerativă Alzheimer și alte forme de demență. Cercetătorii îşi pun întrebarea: cum își are exercițiul fizic efectul magic asupra centrilor creierului și măduvei spinării. S-a constatat că antrenamentul de forță (anaerobic) prin acțiunea neurotrofică a BDNF stimulează implementarea proceselor neuroregenerative, inclusiv formarea de noi neuroni (neurogeneza). Creșterea nivelului de BDNF cauzată de antrenamentul fizic de forță (anaerobic) este, într-un fel, un garant al prevenirii deteriorării celulelor nervoase existente, precum și al maturizării altora noi. Nivelul BDNF se nivelează la 30 de minute după sfârșitul antrenamentului și apoi, după 1 oră, scade sub nivelul de bază. Există o presupunere că scăderea nivelului de BDNF din sânge după o sesiune de antrenament fizic se datorează faptului, că creierul îl captează prin creșterea trecerii sale prin bariera hemato-encefalică și intrarea în sistemul nervos central [238]. Un motiv bun pentru necesitatea urgentă de a folosi antrenamentul de forță (anaerobic) şi a îmbunătăți funcția creierului este, de asemenea, faptul că o persoană obișnuită începe să piardă celule din centrele creierului și țesutului nervos deja la vârsta de treizeci de ani. Sindroame precum boala Alzheimer și boala Parkinson sunt associate cu moartea celulelor nervoase și cu o reducere semnificativă a proporției lor relative în țesutul nervos. Prin urmare, o creștere a biosintezei BDNF indusă de antrenamentul de forță (anaerobic) poate preveni sau încetini progresia acestor boli. Antrenamentul fizic de forță (anaerobic) nu numai crește producția de BDNF în creier, ci și la periferie în mușchiul scheletic. Există percepția că antrenamentul de forță asigură în principal crearea de mai multă masă musculară, dar puțină atenție este acordată faptului că antrenamentul de forță remodelează în primul rând centrii nervoși de control. Factorii neurotrofici, cu efect inductiv, declanșează și mențin procesele de biosinteză nu numai în centrii nervoși, ci și în aparatul neuromuscular, asigurându-le astfel statutul morfofuncțional ridicat. O astfel de acțiune a neutrofinelor poate fi considerată adaptogenă, regenerativă, determinând plasticitatea sistemului neuromuscular care asigură funcțiile locomotorii. Neurotrofinele modulează nu doar supraviețuirea și viabilitatea neuronilor senzoriali proprioceptivi și motoneuronilor, ci și dezvoltarea și diferențierea mioblastelor și fibrelor musculare [155].

Este semnificativ faptul că expresia genelor, biosinteza neurotrofinelor și a receptorilor acestora sunt îmbunătățite în timpul dezvoltării și diferențierii celulelor musculare, în special în stadiile incipiente ale dezvoltării individuale a organismului. Nu există nicio îndoială că producția adecvată de neurotrofine în aparatul neuromuscular asigură formarea și dezvoltarea acestuia la copii și adolescenți. Mai mult, procesele de regenerare, restaurare și reabilitare într-un organism matur sunt și ele determinate într-un anumit fel de activitatea neurotrofinelor [129]. Tulburările de alimentație reprezintă o problemă critică de sănătate publică globală. Dintre aceste tulburări, principalele sunt: malnutriția, supraalimentarea, obezitatea și bolile neinvazive legate de alimentație. În rândul elevilor de diferite categorii de vârstă din țări dezvoltate, proporția copiilor, adolescenților și bărbaților tineri cu obezitate variază de la 14 la 20%. Programele de stat, în primul rând, notează cheia, care determină importanța nutriției și combinarea acesteia cu activitatea fizică în instituțiile de educație. La scară globală funcționează Programul Alimentar Mondial care, în special, prevede asigurarea obligatorie a unei alimentații echilibrate și adecvate populației de diferite categorii de vârstă. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și diverse alte organisme, care determină politica de sănătate publică și educație necesită o reducere a includerii grăsimilor trans în dietă [1].

Adunarea OMS solicită statelor membre să pună în aplicare de urgenţă "Planul cuprinzător de nutriție a mamei, sugarului și copilului mic" și "Platforma globală de monitorizare a alimentaţiei" pentru a-și atinge obiectivele globale pentru întreaga populație umană de pe planetă. Proporția copiilor subdezvoltați este destul de mare la scară globală și, prin urmare, reprezintă o țintă principală. Prevenirea excesului de masa corporală și a obezității la copii și adolescenți este una dintre problemele numărul 1 de pe Planetă. 100 de țări membre OMS au convocat o Comisie care a elaborat o serie de recomandări menite să prevină obezitatea la copii și adolescenți. OMS depune eforturi pentru a monitoriza și analiza situația de pe Planetă pentru 6 obiective principale vizate. În multe țări cu venituri mici și medii, politica de sănătate publică vizează prevenirea cu orice preț a cazurilor de alimentație precară, pentru a preveni subdezvoltarea generației tinere, morbiditatea prematură a populației adulte, dizabilitățile și mortalitatea vârstnicilor. Refuzul unei politici țintite de „Nutriție sănătoasă" duce la consecințe negative grave asupra situației socio-economice din țară, capacității de muncă și capacității de apărare a populației acesteia. Inflamația hipotalamusului este unul dintre mecanismele de bază ale tulburărilor de reglare fiziologică normală a energiei homeostatice și a echilibrului plastic. O dietă cu un indice ridicat de carbohidrați și lipide este cel mai probabil principalul factor comportamental și ecologic, care are o contribuție semnificativă la dezvoltarea proceselor inflamatorii la nivelul hipotalamusului și la dezvoltarea unor consecințe

severe asupra metabolismului energetic și plastic. Insuficienţa răspunsului neuronal la semnalele de *feedback* negative din patul circulator (leptina, insulina) în cazul acumulării țesutului adipos excesiv, rezistența la leptina și rezistența la insulină agravează răspunsurile inflamatorii ale celulelor, tocmai din cauza excesului de grăsime viscerală. O consecință periculoasă a excesului de lipide tisulare care nu sunt potrivite pentru depozitarea lor este lipotoxicitatea. Acumularea de grăsime viscerală determină un efect lipotoxic asupra hipotalamusului, a cărui inflamație închide un cerc vicios, agravând perturbarea mecanismelor neuroendocrine de reglare a echilibrului metabolic. În cazul acumulării țesutului adipos excesive hipotalamusul devine insensibil la leptină și insulină, ceea ce indică o deteriorare a reglării echilibrului energetic de către hipotalamus [123, 242, 297, 377].

2.3. Ritmicitatea circadiană a vegherii active și a somnului recuperator este o necesitate strictă a activității individuale zilnice

Exista mai multe ipoteze cu privire la funcţia de refacere şi reparaţie a somnului. Una dintre ele sugerează, că perioadele de somn sunt necesare pentru inducerea și întreținerea proceselor care asigură plasticitatea neuronală a centrilor de control ai sistemului nervos [448]. Capacitatea centrilor nervoși de a-și crește plasticitatea le permite să își îndeplinească funcțiile de control la un nivel nou, mai optimizat, prin remodelarea principalelor elemente ale formării lor structurale interne și creșterea capacității de adaptare la influențele stresante. Rolul somnului în creșterea plasticității neuronale poate avea mai multe fațete și poate include procesele de declanșare și menținere a exprimării genelor factorilor semnificativi funcțional, precum și reactivarea ansamblurilor neuronale în timpul somnului post-exercițiu [198, 337, 378]. Este important că privarea de somn, parțială sau totală, afectează implementarea proceselor de învățare și formarea memoriei. Procesul de învățare depinde puternic de starea funcțională a structurilor hipocampale și de succesul potențării pe termen lung (LTP, LTP) în neuronii hipocampului. Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF), proteina de legare a fosforilării cAMP (CREB) și protein-kinaza II dependentă de calciu-calmodulină (CAMKII) sunt modulatori cheie ai proceselor de învățare care depind de starea funcțională a hipocampului și de succesul pe termen lung de potențare în celulele sale [65, 304]. BDNF este implicat în asigurarea plasticității sinaptice prin: (1) reglarea ramificării și remodelării axonale, dendritice; (2) sinaptogeneza la terminalele axonale ramificate; (3) îmbunătățirea eficienței transmisiei sinaptice; (4) facilitarea maturării funcționale a sinapselor excitatorii și inhibitorii. [66, 303].

Învățarea spațială sau învățare contextuală induce expresia ARNm BDNF în hipocamp. Hipocampul este implicat în asimilarea de noi informații. BDNF influențează biosinteza și fosforilarea sinapsinei I. Astfel, sinapsina

I este un criteriu pentru evaluarea efectului BDNF asupra mecanismului de transmitere sinaptică. După privarea de somn sau stare de veghe forţată, expresia ARNm a BDNF, sinapsinei I și CREB este atenuată. Nivelul de ARNm BDNF din hipocamp corelează pozitiv cu durata episoadelor de somn non-REM, cu proporția relativă a somnului non-REM și a somnului REM, precum și cu modificări ale duratei întregii perioade de somn. Modificările nivelului de ARNm BDNF corelează negativ cu proporția relativă a stării de veghe. Nivelul ARNm al sinapsinei I, CREB se corelează semnificativ cu aceiași indicatori ai ciclului veghe-somn [87, 88, 143, 144, 182, 262, 349, 358, 365]. Gradul de biosinteză CREB este crescut după perioadele de trezire comparativ cu perioadele de somn. Efectul de trezire asupra sistemului nervos central (privarea totală de somn pe termen scurt timp de 8 ore) duce la o creștere a nivelului de ARNm BDNF în neuronii anumitor zone ale cortexului cerebral. Trezirea selectivă în decursul somnului REM timp de 6 ore suprimă biosinteza proteinei BDNF în cortexul cerebelos și în centrele trunchiului cerebral [138, 139, 281]. Privarea selectivă de somn REM este dăunătoare învățării și memoriei spațiale. Aceste consecințe nefavorabile se bazează pe modificări ale nivelului de expresie genică a factorilor neurotrofici cheie în neuronii hipocampului [138, 174, 217, 309]. Ciclul obișnuit somn-veghe este cel mai evident model de 24 de ore al comportamentului omului, iar ciclul somn-veghe implică un set foarte complex de interacțiuni, care la rândul lor implică multe circuite neuronale neurotransmițători și hormoni, dintre care nici unul nu este exclusiv pentru generarea somnului [142, 250, 299, 316].

Principalele structuri ale creierului și sistemele de neurotransmițători implicate în ciclul somn-veghe sunt prezentate în creierul matur [116]. În stare de veghe, neuronii orexinergici (cunoscuți și sub denumirea de hipocretină) din hipotalamusul lateral proiectează și excită diverse populații de neuroni, care promovează trezirea din creierul posterior și mezencefal, inclusiv neuronii monoaminergici (MA-ergici) care eliberează histamină [90], dopamină, norepinefrină și serotonină; neuroni colinergici din creierul posterior care eliberează acetilcolină și un grup important de neuroni larg răspândiți care produc glutamat [76, 111, 132, 136, 444]. Activarea acută a axei stresului contribuie și la reglarea procesului somn-veghe, promovând trezirea și suprimând somnul. În timpul stării de veghe, neuronii MA-ergici proiectează (linia întreruptă) și inhibă nucleii preoptici ventrolaterali (VLPO). În timpul somnului, factorii circadieni și homeostatici de somn activează neuronii VLPO, care eliberează neurotransmițătorii acid gamma-aminobutiric (GABA) și galanină în terminalele lor [296]. Acești neuroni se declanșează în timpul somnului proporțional cu impulsul lor homeostatic. În timpul somnului REM, neuronii MA-ergici rămân inhibați, în timp ce neuronii colinergici (ACh-ergici) se activează. Neuronii REM-On se proiectează în

măduva spinării și provoacă paralizie musculară (atonie) [292]. Mai mult, nivelul de pierdere a atoniei poate prezice dezvoltarea bolii Parkinson. Interacțiunile complexe asociate cu generarea somn-veghe sunt în condiții normale reglate de doi factori endogeni numiți proces homeostatic (Procesul S), care este îmbunătățit de starea de veghe și procesul circadian (Procesul C) [141]. Mecanismele care stau la baza unor astfel de modificări pervazive în expresia genelor în emisferele cerebrale nu sunt pe deplin înțelese [295]. Un alt aspect este, că expresia genelor în neuronii corticali este indusă de acțiunea sistemelor neuromodulatoare, care au proiecții larg răspândite în formațiunile nervoase. Activitatea de descărcare a neuronilor în aceste sisteme modulatoare crește în starea de veghe și scade în starea de somn. Dimpotrivă, afectarea neurotoxică a sistemului neurotransmițător serotoninergic (5-HT-ergic) nu afectează în niciun fel expresia acestor gene. Cele mai cunoscute gene, a căror expresie scade după epuizarea rezervelor de norepinefrină (NE) de către neurotoxina DSP-4, pot fi grupate în mai multe categorii funcționale. Aceste categorii includ genele factorilor, care reglează plasticitatea neuronală, transducția semnalului, metabolismul energetic și lipidic, precum și răspunsul celulelor la distres [119, 376]. Cursul ceasului biologic intern depinde strict de semnalele de periodicitate din mediul extern. Astfel de semnale erau numite „*zeitgeber*-ii" (din germanul „*zeitgeber*" – „*darea de timp*"). *Zeitgeber*-ii sunt indicatori fizici ai trecerii timpului și permit astfel ajustarea ceasului biologic intern sau, dimpotrivă, desincronizarea [342]. Regimul zilnic de lumină, factorii sociali, aportul alimentar, alternanța muncii și recreerea joacă rolul *zeitgeber*-ilor. Totuși, factorii sociali și alternanța muncii și recreerii sunt *zeitgeber*-ii relativ slabi în comparație cu lumina solară. Munca în ture de noapte este larg reprezentată în multe industrii, în special în cele în care se desfășoară un proces continuu de producție sau serviciu. Efectele adverse asupra corpului uman ale muncii în ture includ o astfel de deteriorare pe termen scurt, cum ar fi scăderea gradului de vigilență, calm și, ca urmare, eficiență insuficientă a muncii. Regimul de muncă și recreere este un factor al mediului și al activității individuale în acesta, care afectează mecanismele fundamentale ale reglării nervoase și neuroendocrine a activității somatice și autonome a organismului, în strictă concordanță cu bioritmul zilnic (cotidian) [72, 249, 420]. O schimbare bruscă de fază datorată activității crescute de muncă în întuneric în timpul turelor de noapte este supusă echilibrării și corectării lente și necesită mai multe cicluri repetitive, care stau la baza stării de tranziție a desincroniei circadiane. Consecințele sunt severe și conduc adesea la tulburări cardiovasculare și gastroenterologice, obezitate, diabet, infertilitate și unele forme de cancer [170, 307]. Reacțiile comportamentale și fiziologice ale corpului animal din modelul experimental sunt similare cu cele observate la lucrători și angajați în ture de noapte [347]. Perioada

de 8 ore de activitate forțată în timpul fazei normale de repaus duce la o schimbare a ritmurilor circadiene ale expresiei genei *c-Fos*, modulează ritmul expresiei genei *PER1* în nucleul arcuat (ARC) și nucleul dorsomedial al hipotalamusului (DMH), separând acest sistem de sistemul suprachiasmatic și nucleii paraventriculari, care este strâns implicat în mecanismele de reglare a ritmului circadian. Femeile cu diferite ocupații, care lucrează în ture au, de asemenea, un risc potențial de cancer de sân [64, 118,147, 193, 196].

O creștere semnificativă a riscului de a dezvolta carcinogeneză a țesutului mamar este observată în rândul asistentelor medicale, care îndeplinesc atribuții de serviciu în timpul nopții și de gărzi non-stop [350,351]. Expunerea la iluminare artificială în timpul lucrului sau în turele de noapte este considerată oficial un potențial cancerigen profesional pe baza scăderii nivelurilor de melatonină, atunci când acestea ar trebui să atingă maximul [367]. Printre principalele categorii profesionale se numără lucrătorii întreprinderilor din industria ușoară (textile și încălțăminte), personalul medical, însoțitorii de bord, operatorii și dispecerii transportului terestru, naval și aerian, precum și angajații centrelor de urgență, pompierii. Relații strânse între disfuncția circadiană și dezvoltarea cancerului uman, prognosticul și tratamentul au fost deja caracterizate anterior [172, 187, 374, 380]. Creșterea incidenței cancerului de sân la femeile expuse noaptea la lumină în timpul activităților de producție și de serviciu se datorează unui risc crescut de îmbolnăvire profesională. Corelația dintre activitățile profesionale pe timp de noapte și expunerea la iluminat artificial și gradul de risc de carcinogeneză la nivelul glandei mamare este cea mai evidentă la munca periodică extinsă în ture de noapte în timp de peste 20 de ani [159, 213, 284, 325, 354]. La prezentarea Rapoartelor IARC din 2019, numele acestui cancerigen a fost schimbat în „Munca în ture de noapte". Clarificarea despre natura nocturnă a muncii și a serviciului a subliniat semnificația de bază a perturbării ritmului circadian din cauza activității crescute în întuneric, ceea ce implică utilizarea sporită a luminii artificiale [213]. Iluminarea artificială exterioară folosită noaptea poate fi asociată cu degenerarea neoplazică a prostatei și a țesutului mamar, în special la tineri și la femeile aflate în premenopauză [69, 83, 169, 360]. Tulburări de ritm circadian somn-veghe și, în special, la modificări dăunătoare ale structurii și calității somnului contribuie la accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, sindrom metabolic și oncogeneză [116, 313]. Aceste sisteme complexe de reglare a expresiei genelor sunt strâns legate de procesele fiziologice cheie din corpul uman: ciclul somn-veghe [369], neuroplasticitate, ritmuri epigenomice [286], axele reglatoare neuroendocrine, ton vegetative, imunitatea, circulația sângelui și activitatea cardiacă [120, 293], activitatea microbiomului [8, 121, 418], precum și procesele de îmbătrânire [255] și oncogeneză [135, 187, 197, 227, 229, 371, 374, 393]. Cronobiologia

unui individ modulează metabolismul la nivel celular și tisular, determină preferințele individuale de nutrienți, iar aportul alimentar, la rândul său, influențează ritmurile circadiene printr-o serie de mecanisme dependente de disponibilitatea nutrienților și de starea oxidativă [257, 294, 348]. Oscilatorii circadieni periferici oferă feedback oscilatorului central prin indicatori de timp secundari endogeni (*zeitgeber*-ii), cum ar fi aportul alimentar, digestia și absorbția nutrienților, activitatea fizică zilnică și fluctuațiile temperaturii corpului [257, 256]. Teoria cronobiologică sugerează, că femeile care lucrează sau îndeplinesc sarcini oficiale în timpul nopții lor biologice prezintă un risc crescut de cancer [193, 246, 254].

2.4. Factorii de mediu – declanșatori ai remodelării adaptative a sistemelor organismului sau potențiali dăunători în caz de suprasolicitări

Supraantrenarea (suprasolicitarea) induce o îngustare a limitelor de adaptabilitate și protecție datorită dezvoltării oboselii la nivelul structurilor de reglare nervoase centrale. În mod obiectiv, consecințele oboselii centrale permit utilizarea, de exemplu, a electroencefalografiei și a analizei spectrale ulterioare a acesteia, așa-numitele potențiale DC (unde-*omega*). Analiza undelor-*omega* pentru evaluarea oboselii centrale a fost propusă deja în anii 1930 ai secolului trecut, dar este puțin mediatizată în presa mondială. Într-adevăr, amplitudinea normală integrată a undelor-*omega* variază de la 0 la 46 miliVolți, ceea ce reflectă activitatea suficientă a sistemelor de activare a trezirii creierului. O astfel de activitate EEG (în „zona verde") indică faptul că performanța antrenamentului fizic sau mintal este favorabilă și poate fi continuată. O scădere a amplitudinii sub „zero" (<0 miliVolt, în „zonă portocalie sau roșie") reflectă oboseala nervoasă centrală din diverse motive: suprasolicitare informațională sau emoțională, supraantrenament fizic, precum și nutriția și administrarea medicamentelor. Pragul anaerob este, de asemenea, denumit pragul lactat, deoarece reflectă punctul critic în care nivelul de acid lactic crește în sânge [84, 124,134,174, 183, 184, 215, 375]. Pentru a facilita o ridicare a pragului anaerob, se recomanda așa numita "Munca pe intervale intermitentă". Un echilibru optimizat se manifestă ca un nivel de lactat din sânge bine reglat care poate fi determinat cu ușurință, datorită ingineriei biomedicale moderne. Monitorizare (*screening*-ul) repetată periodic face posibilă urmărirea evoluției proceselor adaptative declanșate de antrenamentul aplicat pentru a corecta programul individual de adaptare [55]. Efectuând sistematic complexe de diverse antrenamente în cadrul Programului individual de adaptare (PIA), un individ dobândește experiență în recunoașterea propriei supraantrenări ca și primele semne ale ei și îngustarea limitelor de adaptare. Supraantrenamentul induce, de asemenea, pierderea motivaţiei şi poftei de mâncare. Transformările morfologice din

periferie se caracterizează printr-o creștere a numărului de leziuni la nivelul fibrelor musculare, ligamentelor, tendoanelor și articulațiilor.

O condiție prealabilă pentru prevenirea sindromului de supraantrenament este includerea unor perioade de recreere adecvată în programul individual de adaptare, adică în alternarea corespunzătoare a antrenamentului și relaxării. Regimul zilnic de muncă și odihnă (recreere) trebuie aliniat cu ceasul biologic intern individual. Toți acești centri nervoși reglatori și neuroendocrini sunt ținte ale influențelor stresante din mediul extern, precum și a hormonilor de stres din mediul intern. Hipocampul joacă un rol-cheie de coordonare în furnizarea de mecanisme de adaptare, învățare, formare a memoriei și experiență acumulată. Aşadar, receptorii pentru factorul de creștere asemănător insulinei I (IGF-I) și insulină se află în hipocamp. Neuronii hipocampali răspund la insulina circulantă pentru o coordonare foarte precisă a eliberării moleculelor transportoare de glucoză către membranele celulare [171, 175, 231, 301, 441]. Procesele adaptative din organism, declanșate de factori perturbatori ai mediului sau mediului intern, predomină în faza de rezistență a reacției de stres și se desfășoară, în primul rând, la nivelul sistemelor de reglare. Teoria sindromului general de adaptare evidențiază mecanismele de reglare bazate pe procese neuroendocrine. S-a constatat, că insuficiența influenței ascendente CRH-ergice asupra părților superioare ale creierului contribuie la dezvoltarea unui astfel de sindrom neurodegenerativ precum boala Alzheimer. În centrul urmei structurale sistemice, formată la nivelul centrelor de control ale creierului în dinamica sindromului general de adaptare, se consolidează (fixează) conexiunile nervoase nou formate. Consolidarea noilor conexiuni nervoase este asigurată în primul rând de plasticitatea sinaptică. Plasticitatea sinaptică este înțeleasă ca un număr de transformări structurale și funcționale care caracterizează potențarea pe termen lung (LTP) [11, 12, 439]. Factorii neurotorfici sunt implicați în mecanismele de reglare a sindromului general de adaptare care acționează la nivelul centrelor de control ale cortexului cerebral, hipocampusului, amigdalei, talamusului și hipotalamusului. Rolul BDNF și al receptorilor săi TrkB este considerat dovedit în procesele de asigurare a plasticității sinaptice în timpul învățării și formării memoriei [151, 230]. Cauzează îngrijorare faptul că sindromul post-traumatic, precum și distres de diferite naturi, pot iniția polimorfismul Val66Met (valină-66-metionină) în molecula BDNF. Investigarea mecanismelor de inițiere a polimorfismului cu un singur nucleotid, de exemplu, în cazul sindromului post-traumatic asociat cu distresul psihoemoțional, are o importanță excepțională pentru identificarea potențialilor factori de risc pentru apariția patologiei, dezvăluirea mecanismelor patogenezei și oprirea bolii. Mediul ambiant al unui organism viu poate transmite o influență puternică asupra activităţii vitale şi funcţionalităţii sistemelor sale. Modul în care mediile diferite influențează

activitatea şi funcţionalitatea este studiat parțial în domeniul cercetării stresului. Răspunsul la acțiunea factorilor perturbatori sau a stimulilor din complexele diferitelor exerciții din organism dezvoltă „Sindromul de adaptare generală”. Antrenamentul de forță (anaerobic) induce o cascadă complexă de procese adaptative care se desfășoară la nivel molecular și celular. Una dintre neurotrofinele cheie, BDNF, se pare că stă la baza proceselor moleculare centrale și periferice care asigură plastic, metabolismul energetic și, în general, homeostazia [129, 170]. Experții definesc neuroplasticitatea ca fiind capacitatea elementelor celulare ale sistemului nervos central de a se adapta la condițiile de mediu în schimbare, de a rezista la deteriorare și de a capta noi informații prin modificarea conexiunilor nervoase și a funcțiilor acestora. Neurotrofinele susțin neuroplasticitatea dependentă de activitate, acționând prin căi de semnalizare asupra neuronilor, determinându-i să supraviețuiască, să se diferențieze și să crească. De aceea, neurotrofinele au atras atenția atât de mare a cercetătorilor care urmăresc un obiectiv principal: găsirea de noi modalități de tratare și prevenire a unor astfel de procese neurodegenerative nedorite, precum și a tulburărilor metabolice. Efectul neurotrofinelor asupra plasticității sinaptice este asigurat de elementele metabolismului energetic în timp ce la periferie neurotrofinele sunt implicate în procesele metabolice, crescând nivelul de oxidare a lipidelor în mușchii scheletici prin protein-kinaza activată de adenozin monofosfat (AMPK).

Oamenii care își îndeplinesc sarcinile militare sunt adesea expuși factorilor de mediu extremi și forțați să se adapteze la aceștia. De exemplu, stresul termic, care apare la îndeplinirea sarcinilor profesionale în condiții de temperatură extremă și umiditate ambientală, este o problemă acută constantă pentru personalul militar [328]. Consecințele periculoase ale adaptării termice incomplete sau inadecvate pot deveni, în general, fatale în caz de insolație și o încălcare critică a funcțiilor fiziologice. Așadar, pentru a asigura succesul în operațiunile militare și pentru a menține funcţionalitatea corpului militar, este necesară dezvoltarea unei metode de creștere a performanței mintale şi fizice a acestora prin extinderea limitelor de neuroplasicitate şi adaptare la căldură sau frig [128, 146]. Insolația sau șocul termic apare din cauza incapacității corpului de a disipa căldura în exces, adică pierderea de căldură. Actualmente, în special în armată, efectele nocive ale insolației sunt mai ușor de prevenit decât de tratat. Există un așa-numit efect termic al alimentelor (TEF), care include toată energia care este consumată în procesul de ingerare a alimentelor, absorbția acestora, metabolismul și rezervarea nutrienților din alimentele consumate. Compoziția macronutrienților din dietă determină efectul termic al alimentelor, ce reprezintă aproximativ 10% din totalul consumului zilnic de energie (TDEE). La indivizii cu aport energetic limitat, termogeneza non-exercițială (componenta NEAT) este redusă și poate rămâne suprimată pentru

careva timp după ce apare tranziția la o dietă nerestricționată. Adaptarea fiziologică și abilitățile energetice ale organismului, în limitele lor critice, determină lărgimea gamei de condiții optime de mediu pentru activitatea sa de viață. O astfel de condiționalitate poate fi descrisă sub forma așa-numitei „curbe de performanță", a cărei formă este interpretată în contextul mecanismelor fiziologice adaptative la nivel de organism și celular.

O serie de factori de mediu asociați cu activitatea individuală zilnică și stilul de viață occidental, caracterizat prin utilizarea unei diete bogate în calorii, hipokinezie în combinație cu stresul psiho-emoțional, contribuie împreună la un dezechilibru. Miokinele (citokinele derivate din celulele musculare) ar putea să aibă un efect antiinflamator și să stimuleze modificările adaptative ale metabolismului tisular. „*Adaptogen*" este un termen care, conform definiției lui Nikolai Vasilyevich Lazarev, poate fi aplicat plantelor care exercită o acțiune ce vizează „creșterea rezistenței nespecifice a organismului, a adaptabilității acestuia și a rezistenței la stres". Una dintre aceste plante este *Eleutherococcus senticosus*, ai cărui rizomi conțin glicozide (eleuterozidă B – siringină; eleuterozidă AM; fridilină și izofraxidină). *Rhodiola rosea* („rădăcina de aur", *Rhodíola rósea*) este cunoscută pentru proprietățile sale de inhibare a creșterii și dezvoltării celulelor canceroase. În plus, ideea de utilizare a medicamentelor eficiente care ar putea îmbunătăți activitatea cognitivă și fizică a unei persoane a fost dezvoltată în timpul celui de-al Doilea Război Mondial pentru a fi utilizate de piloți și echipajele submarine [308]. Primele publicații ale rezultatelor unui studiu al proprietăților stimulatoare și tonice ale unui extract din planta *Schisandra chinensis* au apărut în reviste militare publicate în Uniunea Sovietică. V.K. Arseniev a scris despre importanța „rădăcinii magice a vieții" pentru viața populației din China, Coreea și Regiunii Ussuriysk a Rusiei, i.e. ginseng (*Panax ginseng*). În anii 1950-60, s-a continuat dezvoltarea ideilor privind utilizarea preparatelor adaptogene din plante pentru a crește productivitatea muncii și capacitatea de a supraviețui în condiții extreme stresogene ale mediului ambiant. Autorul conceptului adaptogen, care demonstrează posibilitatea utilizării anumitor compuși chimici de origine vegetală pentru „creșterea rezistenței nespecifice a organismului la stres", este considerat toxicologul Nikolai Vasilyevich Lazarev, care l-a formulat în 1947. Conceptul adaptogen se bazează şi pe teoria lui Hans Selye a „*Sindromului general de adaptare*". Studiul plantelor care au un efect adaptogen a devenit un domeniu independent al științelor biomedicale. I.I. Brekhman, N.V. Dardymov și N.K. Fruentov, continuând să dezvolte ideile lui N.V. Lazarev, au proclamat că „adaptogenii sunt agenți siguri care cresc în mod nespecific rezistența la factorii nocivi din punct de vedere fizic, chimic, biologic și psihic (stresori), oferind un efect de normalizare indiferent de starea patologică". Adaptogenii

în combinație cu antrenamentele fac posibilă o mai bună adaptare la sarcini grele în timpul pregătirii și participării la Jocurile Olimpice, în cursul formării deprinderilor militare și al zborului în spațiu, precum și la activitățile zilnice de muncă [428]. Acțiunea adaptogenă are ca scop nu blocarea răspunsului la stres, ci atenuarea acestuia pentru a preveni epuizarea aparatului secretor neuroendocrin al hipotalamusului și endocrin al glandelor suprarenale. În sport se folosesc suplimentele, creatina, glutamatul și alți agenți ergogeni, care asigura obținerea unui rezultat sportiv mai mare. Adaptogenii în combinație cu antrenamentul fizic produc, printre altele, modularea centrelor de control care coordonează cursul răspunsului la stres. Efectul adaptogen se caracterizează și prin prezența unei cantități suficiente de antioxidanți. Metabolismul plastic ar trebui să asigure remodelarea cu succes a structurii și funcției, care stau la baza adaptării, potrivit lui F.Z. Meerson: formarea unei urme structurale sistemice adaptative. Menținerea unui nivel suficient de testosteron în organism este un moment cheie pentru dezvoltarea țesutului muscular și implementarea proceselor reparatorii în dinamica sarcinilor pe corp. Suferința fizică și psihică suprimă producția acestui hormon, îi slăbește efectul și, în general, suprimă funcționarea sistemului reproducător, precum și a sistemului imunitar (efect imunosupresor). Adaptogenii au un efect protector asupra mecanismelor de biosinteză a testosteronului, facilitând adaptarea la condiții stresante. Într-o combinație sinergică cu diferite exerciții fizice, adaptogenii își arată cel mai bun efect asupra dezvoltării calităților de rezistență, forță și viteză, coordonarea abilităților senzoriale și motorii și concentrarea atenției. Efectul adaptogenilor, care asigură o creștere a capacităților fizice ale organismului, a fost dovedit în studiul extractelor din următoarele specii de plante: *Rhodiola rosea; Eleutherococcus senticosus; Schizandra chinensis; Panax ginseng*. Există și alte specii de plante care pot fi, de asemenea, atribuite subgrupului de adaptogeni: *Rubus coreanus; Pseudosasa japónica; Chines bamboo; Anoectochilus formosanus; Camellia sinensis; Allium sativum*. Extracte din aceste plante, cum ar fi erkang au un effect, care vizează creșterea rezistenței mintale, a gradului de concentrare a atenției și a dezvoltării fizice [201]. Combinarea antrenamentului fizic și mintal (intelectual) cu consumarea adaptogenilor contribuie la obținerea de rezultate înalte, atât în sport, cât și în munca de zi cu zi, precum și în procesul de învățare. Este important ca mecanismul de acțiune al adaptogenilor să difere de mecanismul efectului pe care îl au diferite tipuri de stimulente, de exemplu, amfetaminele. Deci, cu utilizarea stimulentelor, un salt în creșterea performanței fizice la caii de curse este însoțit de căderea ulterioară a acestuia și de dezvoltarea oboselii. Întrucât, o combinație de exerciții fizice cu utilizarea adatogenilor (*Rhodiola rosea*, *Eleutherococcus senticosus* sau *Acathopanax*) determină o capacitate de lucru constantă bună, iar performanța fizică medie

maximă nu este însoțită de minimul acesteia. I.I. Brekhman și N.V. Dardymov în anii 1960 a susținut, că utilizarea adaptogenilor în combinație cu exercițiul crește rezistența fizică și mintală, rezistența la forță, rezistența la stresare și reduce oboseala pe fundalul unei concentrări și precizie îmbunătățite [185].

Pentru a crește productivitatea biosintezei ATP, sursele alternative de energie sunt incluse în lucrare. Distresul excesiv induce o creștere a peroxidării lipidelor (sistemul LPO) și formarea de radicali liberi în țesuturile active; prin urmare, un mecanism adaptogen, protector oferă și un efect antioxidant. Extractul de viță de vie de magnolie chinezească (*Schisandra chinensis*) poate produce un efect antioxidant puternic. În lucrările sale A.G. Panossian și G. Wikman, folosind extracte de *Rhodiola rosea, Eleutherococcus senticosus, Schisandra chinensis* și *Panax ginseng*, au încercat să studieze efectul adaptogen al acestora asupra performanței fizice. Se produce un efect adaptogen pronunțat al medicamentelor în combinație cu antrenamentul, și anume asupra metabolismului energetic și plastic în grupele musculare active ale sistemului musculo-scheletic [128]. Animalele de laborator aflate sub influența adaptogenului arată capacitatea de a rămâne active mai mult timp în timpul testului de înot fără semne de oboseală. Extractul de rădăcină de *Eleutherococcus senticosus* prezintă, de asemenea, capacitatea de a oferi o durată crescută de înot la animalele de laborator (șobolani). Unii cercetători au studiat separat efectul adaptogen al componentei active a salidrozidei (2 (hidroxifenil) etil beta-D-glucopiranozid) extract de *Rhodiola rosea*. Acest ingredient activ este cunoscut a fi un agent protector al eritrocitelor împotriva stresului oxidativ. Efectul adaptogen al salidrozidei din extractul de *Rhodiola rosea* se manifestă ca o creștere a rezistenței la stres și o întârziere a apariției oboselii. Chiar și o singură doză de extract de *Rhodiola rosea* la animalele de laborator (șobolani) este capabilă să producă efecte stimulatoare, antidepresive și anxiolitice [258]. Efectul antiinflamator al adaptogenilor, manifestat pe un fundal de protecție împotriva stresului se observă atunci când se efectuează antrenamentul de forță (anaerobic), iar efectul adaptogen are ca scop prevenirea deteriorarii și repararea țesutului muscular și scăderea nivelului de creatinina kinază [459]. Extractul de Chaga conține multe minerale și o enzimă – superoxid dismutază (SOD), datorită căreia are un efect antioxidant puternic. Prezența unor astfel de substanțe biologic active în extractul de chaga determină efectul protector care protejează molecula de ADN de deteriorarea oxidativă. Compuși activi din plantele adaptogene au un efect puternic asupra expresiei genelor care codifică neurohormonii care modulează procesele de neuroprotecție a reacțiilor vitale și homeostatice. Substanțele bioactive adaptogene de origine vegetală afectează reglarea a 88 din cele 3516 gene care asigură activitatea căilor de semnalizare adaptivă ca răspuns la factorii de stres. Plantele adaptogene ca și melatonina activează

căile de semnalizare adaptive și reglează expresia genelor: UCN, GNRH1, TLR9, GP1BA, PLXNA4, CHRM4, GPR19, VIPR2, RORA, STAT5A, ZFPM2, ZNF396, FLT1, MAPK10, MERTK, PRKCH. Una dintre aceste plante este *Rhodiola rosea* („rădăcina de aur") cunoscută pentru proprietățile sale de a inhiba creșterea și dezvoltarea celulelor canceroase. În total, peste 70 de specii de plante sunt descrise ca adaptogene. Cu toate acestea nu este încă clar, care mecanisme moleculare oferă efectele lor de vindecare și adaptogene asupra organismului. Efectul tonic al *Panax ginseng* a fost descris în antichitate în secolul I î.Hr. în China. *Panax ginseng* a fost folosit în China de 2000 de ani pentru a îmbunătăți *qi*-ul și vitalitatea. Cel mai standardizat extract din *Panax ginseng* este G115, care conține 4% ginsenozidă. Până în prezent, efectul adaptogen al extractului de *Panax ginseng* nu a fost investigat în cercetările științifice de bază efectuate la om. La animalele de laborator (șoareci) s-a constatat că efectul adaptogen al *Panax ginseng* (preparatul G115) este asociat cu o creștere a densității rețelei capilare și cu dezvoltarea aparatului mitocondrial în mușchii scheletici activi. Activitatea funcțională a glandei tiroide și producția de triiodotironină, tetraiodotironină sunt induse atunci când se utilizează un extract din corpul vegetal Ashwagandha (*Withania somnifera*). În plus, extractul oferă modificări favorabile în activitatea contractilă a mușchilor inimii și normalizarea nivelului de colesterol, precum și menținerea fertilității și a activității reproductive, a hematopoiezei și a stării funcționale a sistemului imunitar, reducând pregătirea convulsivă și manifestarea convulsiilor. Acest spectru larg de acțiune este completat de faptul, că extractul din Ashwagandha promovează vindecarea rănilor, ameliorând durerile de spate și paralizia unilaterală (hemiplegie). S-a putut găsi o corelație pozitivă și negativă între timpul aflat în poziție sau pe șezute și intensitatea activității fizice efectuate, pe de o parte și riscul de mortalitate în rândul supraviețuitorilor cancerului de colon rectal, pe de altă parte. Programul de antrenamente induce o varietate de transformări adaptive în transcriptom și proteomul mușchilor scheletici și cardiaci. Ca urmare a unor astfel de transformări, se modifică structura și funcțiile celulelor musculare somatice și ale cardiomicitelor [323, 341].

2.5. Alimentația ecologică ca o modalitate de a furniza materiale de construcție de calitate pentru mecanismele de neuroprotecție și neuroreabilitare

Termenul "pesticide" cuprinde o mare varietate de compuși, incluzând insecticide, fungicide, erbicide, rodenticide, moluscicide, nematicide, regulatori de creștere a plantelor și altele. În țările din prima lume, s-a observat că o dietă care conține fructe și legume proaspete depășește cu mult riscurile potențiale ale consumului de reziduuri foarte scăzute de pesticide

din cultură. Un număr tot mai mare de dovezi arată, că consumul regulat de fructe și legume reduce riscul multor tipuri de cancer, hipertensiune arterială, boli de inimă, diabet, accident vascular cerebral și alte boli cronice. Lewis şi colab. au pus în dezbatere beneficiile nutriționale ale merelor și afinelor în dieta SUA și au concluzionat, că concentrațiile lor mari de antioxidanți acționează ca agenți de protecție împotriva cancerului și a bolilor de inimă. Lewis a atribuit dublarea producției de afine sălbatice și creșterea ulterioară a consumului în principal a utilizării erbicidelor care au îmbunătățit controlul plantelor [402]. Grupurile cu risc ridicat expuse la pesticide includ lucrătorii, formulatorii, pulverizatoarele, mixerele, încărcătorul și muncitorii agricoli. În timpul producției și formulării, probabilitatea apariției pericolelor poate fi mai mare, deoarece procesele utilizate sunt nesigure. Într-un cadru industrial, lucrătorii sunt expuși unui risc crescut deoarece lucrează cu o varietate de substanțe chimice toxice, inclusiv pesticide, materii prime, solvenți toxici și purtători inerți. Studiile au manifestat că peste 90% din probele de apă și pește din toate cursurile de apă au conținut unul sau mai multe pesticide. Pesticidele au fost găsite în toate probele din râurile mari cu influențe mixte de utilizare a terenurilor agricole și urbane și în 99 la sută din probele din râurile urbane [356].

Poluarea apelor subterane cu pesticide este o problemă de nivel mondial. Potrivit USGS, în apele subterane au fost găsite cel puțin 143 de pesticide diferite și 21 de produse de transformare, inclusiv pesticide din toate clasele chimice majore. Efectele expunerii la pesticide din mediu asupra unei game de afecțiuni neuropsihiatrice pun în dezbateri mecanismele patologice care stau la baza lor. Raportul de risc pentru dezvoltarea bolii Alzheimer a fost puțin mai mare pentru expunerea la pesticide organofosfate (OP) (HR = 1,53, 95% CI, 1,05–2,23) decât la organoclorurați (OCl) (HR = 1,49, 95% CI, 0,99–2,24), după ajustarea pentru unele variabile, inclusiv genotipul Apolipoproteinei E (ApoE) [142]. În mod similar, un studiu caz-control recent a observat o creștere de 3,8 ori a metabolitului OCl DDE în serul pacienților cu AD (n = 79) în comparație cu participanții martori (n = 86).

2.6. Integrarea senzorio-motorie și optimizarea biomecanicii mișcării – factori determinanți pentru o activitate individuală zilnică productivă

Capacitatea unui organism de a se adapta la condițiile de mediu în schimbare oferă o varietate de forme și funcții ale sistemelor biologice observate în Natura vie și este, de asemenea, cheia pentru păstrarea biodiversității ecosistemelor. Mai mult, limitele de distribuție a reprezentanților speciilor în ecosistem și răspunsurile acestora la schimbările climatice depind de flexibilitatea remodelării adaptative a activității fiziologice a organismului în dinamica fluctuațiilor de condiții de mediu din optime la extreme [140]. O astfel de

explozie de activitate, cauzată de o combinație de antrenament fizic cu dietă, aduce o contribuție semnificativă la reglarea echilibrului metabolismului energetic și plastic, comportamentul alimentar (apetitul), Regimul de Muncă și Recreere. Proiecțiile senzoriale nervoase, care urcă din țesutul adipos ajung la formațiunile trunchiului cerebral, nucleii hipotalamici, în special, celulele neurosecretoare ale nucleului paraventricular și regiunea preoptică a hipotalamusului [17]. Aceste proiecții formează probabil o buclă de *feedback* între elementele senzoriale ale țesutului adipos și centrele de reglare neuroendocrină a menținerii homeostaziei. Stimularea somatosenzorială modifică sensibilitatea țesuturilor și a centrilor nervoși la insulină asociată cu efectul asupra funcției endocrine a pancreasului [106]. Cu toate acestea, receptorii de insulină sunt prezenți în sistemul nervos periferic, iar semnalizarea insulinei stimulează creșterea neuriților și regenerarea neuronilor senzoriali. Modificările, variațiile dietelor utilizate la efectuarea exercițiilor fizice de forță aerobă și anaerobă afectează semnificativ starea metabolismului energetic și plastic, tendința de schimbare a profilului lipidic. În stadiul de rezistență, organismul are nevoie de un sprijin semnificativ, inclusiv de sprijin nutrițional sub forma unui aport optim de substrat energetic și de material de construcție pentru restructurarea plastică a structurilor implicate în formarea "Urmei structurale adaptative" [417, 489].

Dezvoltarea tehnologiei de neuromodulație oferă un efect din ce în ce mai direcționat asupra centrilor nervoși și livrarea agenților farmaceutici către structurile țintă. Diverse modele de impulsuri asigură stimularea sau suprimarea activității nervoase de reglare. Dezvoltarea tehnologiei de neuromodulație oferă un efect din ce în ce mai direcționat asupra centrilor nervoși și livrarea agenților farmaceutici către structurile țintă. Elena Rozhkova [2021] a demonstrate, că nanoparticulele servesc ca o sursă de lumină internă. Combinația multimodală a diverșilor factori naturali de mediu în tehnica de neuromodulație și imunomodulare produce un efect puternic asupra plasticității nervoase şi a mușchilor scheletici. Un stimul aversiv („neplăcut") poate fi, de asemenea, codificat de către neuronii DA-ergici printr-o pauză a impulsurilor lor tonice [148]. Stimulii aversivi din mediu, potențial capabili să provoace dezgust, modulează diferit activitatea sistemului DA-ergic în diferite zone ale creierului. Actele motorii în ciclul somn-veghe induc activitatea de descărcare corespunzătoare cu o anumită frecvență în neuronii DA-ergici. Acțiunea neuromodulatoare a neuronilor ACh-ergici din prosencefalul bazal este asigurată de proiecția lor directă în cortexul cerebral. Consecințele sunt severe și conduc adesea la tulburări cardiovasculare și gastroenterologice, obezitate, diabet, infertilitate și unele forme de cancer. Procesele de neurogeneză sunt asigurate de mecanisme, care acționează cu participarea factorilor neurotrofici. Factorii neurotrofici sunt o

familie de molecule care joacă un rol decisiv în mecanismele de asigurare a supraviețuirii și diferențierii neuronilor în timpul dezvoltării individuale, precum și menținerea plasticității neuronale şi sinaptice pe tot parcursul vieții [157]. Există o serie de mecanisme care sunt realizate cu participarea diferitelor molecule de semnalizare, cum ar fi neurotransmițătorii, diverse neuropeptide, factorii de creștere prin care neurogeneza este declanșată, reglată și contribuția acesteia la menținerea plasticității neuronale în cursul vieții individuale este furnizată [158]. Glicoproteina asociată mielinei (MAG) și proteina membranară Nogo-A, secretat de celulele neurogliale are efect neuroprotector. Creierul nou-născuților este cel mai vulnerabil și mai sensibil la influențele pozitive sau negative ale factorilor mediului ambiant, nu doar cei care nu au legătură cu alimentația (stresor de orice natură, lipsa suportului social) [277], dar și cele care au legătură directă cu alimentația.

Transformările neuroplastice afectează tracturile cortico-spinale și corticobulbare, care proiectează unii axoni către nucleii puțului. Descoperirea acestor mecanisme se bazează pe studii fundamentale ale neuroplasticității și neurodegenerării neuronilor DA-ergici și este necesară urgent pentru prevenirea, tratamentul și reabilitarea în cazul bolii Parkinson. Fluxurile acestor semnale de sus fac posibilă coordonarea poziției echilibrate necesare a corpului în spațiu. Transformările neuroplastice din cerebel fac posibilă efectuarea de activități integrative și de procesare (prelucrare) atunci când se obţin informații multisenzoriale, care vin în el prin diferite căi senzoriale ale analizatorilor vizuali și de sunet, de la proprioceptori (din piele, articulații, ligamente, tendoane, mușchi scheletici) şi din centrele nervoase superioare – creierul [130, 385]. Riscul crescut de Alzheimer este inerent, în special, la subiecții obezi de vârstă mijlocie. Toate aceste mecanisme au un efect dăunător și anume asupra plasticității țesutului nervos și sunt implicate în neuropatologia bolii Alzheimer [278]. Este necesară menținerea optimă a metabolismului celular în neuroni și neurogliocite şi pentru diferențierea celulară și consolidarea conexiunilor interneuronale. Prin corectarea naturii alimentaţiei în combinație cu activitatea cotidiană, este posibilă îmbunătățirea fiziologică a formării și dezvoltării structurale și funcționale a centrilor creierului și măduvei spinării. Pe exemplul țesuturilor creierului și măduvei spinării este evident, că centrii de reglare nervoasă sunt cei mai susceptibili la stimuli multisenzoriali în perioadele de dezvoltare intrauterină și postnatală timpurie. Având un grad scăzut de specificitate a funcțiilor în stadiile incipiente de dezvoltare, aceste formațiuni sunt capabile să se recupereze destul de bine după leziuni, timp ce un grad ridicat de diferențiere structurală și funcțională este atins deja la vârsta adultă.

Așadar, declanșarea unei perioade critice sau sensibile în formare, dezvoltare sau reabilitare este marcată de o creștere pronunțată a nevoilor

metabolice din cauza costurilor mari de energie și plasticitate. Pentru formarea și consolidarea capacității de comunicare a neuronilor câmpului CA1 ai hipocampului, este important să se asigure un suport metabolic adecvat pentru procesele de sinaptogeneză, care determină complexitatea ulterioară a rețelei dendritice [189, 289, 322, 326, 404, 425]. De exemplu, o perioadă de dendritogeneză rapidă în neuronii hipocampali este prefigurată de utilizarea sporită a energiei și a materialului plastic, declanșarea expresiei genei transportoare de fier, expresia genelor factorilor de creștere și formarea proprietăților lor bioelectrice. Principiile generale fundamentale ale unor astfel de mecanisme pentru dezvoltarea plasticității și dependența acesteia de furnizarea de nutrienți, oxigen și excreția metaboliților sunt probabil similare pentru alte zone ale creierului. O rată metabolică de bază ridicată formează o cerere semnificativă pentru livrarea la timp către țesuturile în curs de dezvoltare, în primul rând oxigen, glucoză, aminoacizi, fier, zinc etc. Furnizarea de nutrienți în anumite regiuni ale creierului, în special cele care au nevoie, depinde de momentul administrării substratului, de doza acestuia și de durata perioadei de livrare către țesut. Deficiența nutrienților care susțin metabolismul fundamental și plasticitatea țesuturilor duce la disfuncția acută a lor. Lipsa aprovizionării cu zinc însoțește de obicei o slăbire a proceselor de biosinteză a proteinelor, ceea ce agravează și dezechilibrul metabolismului plastic. Este important ca, pe lângă efectele neurocognitive, neuromusculare, o deficiență în furnizarea de micronutrienți poate provoca patogeneza psihopatologiilor la subiecții maturi [203]. Deficiența de fier în aportul metabolic al creierului fetal și nou-născut este asociată cu o încălcare semnificativă a integrității conexiunilor neuronale, pe fondul unei expresii slăbite a genelor pentru factorii de plasticitate sinaptică (Profilin 1 și Profilin 2; Cofilin-1, BDNF și SDF-1) [91]. O dietă cu deficit de fier în stadiile incipiente de dezvoltare, influenţează volumetria hipocampusului [234, 394]. Ca o consecință a slăbirii din cauza deficienței de fier în nutriție a expresiei genelor și a biosintezei factorilor proteici ai plasticității tisulare, și anume în hipocamp, la subiecții maturi, se constată tulburări ale memoriei spațiale în timpul trecerii labirintului [156]. Mai mult, deficiența de fier în dietă în perioada critică induce dereglarea permanentă a genelor de plasticitate sinaptică, inclusiv prin modificări epigenetice ale cromatinei. Intervențiile dietetice sunt inductori de mediu și modulatori eficienți ai formării și consolidării proprietăților plastice, în special a țesutului nervos. Complexul hipocampal este una dintre formațiunile extrem de sensibile ale creierului, care răspunde la factorii de mediu, activitatea individuală și dieta [1, 78]. Pentru asigurarea stabilă metabolică a acestor interacțiuni, contactul strâns cu rețelele vasculare sanguine locale este important. Acest contact cu patul circulator promovează livrarea de nutrienți și stimuli biochimici din mediul

sistemic către mediul neurogen [168]. Cu toate acestea, restricția calorică a alimentelor provoacă un stres moderat, care de fapt pare a fi benefic pentru plasticitatea țesuturilor. Legile Mecanicii au început să se aplice în cunoașterea activității locomotorii a animalelor și oamenilor. Prima analiză matematică tridimensională (3D) a biomecanicii mersului uman a fost realizată de Wilhelm Braüne și studentul său Otto Fischer în 1891. Mișcarea membrelor la mers sau alergare înainte este un pendul sub influența gravitației. Apoi mersul este un avans sau literalmente o cădere înainte, reținută de masa corpului aruncată pe membrul de susținere pe măsură ce se avansează. „Părintele Bioingineriei" Herrmann von Helmholtz (1821-1894) în timp ce era militar a abordat cunoașterea Biomecanicii corpului uman și a aprovizionării sale cu energie prin aplicarea pe scară largă și descoperirea legilor Termodinamicii și Electrodinamicii, opticii și acusticii. A fost construit un aparat de către Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne (de Boulogne, 1806-1875), care permite efectuarea stimulării neuromusculare și, de asemenea, el a dezvoltat și descris tehnica de utilizare a electrozilor pielii de suprafață. În 1861, în a doua ediție a cărții sale „Paraplégie Hypertrophique de l'enfance de cause cérébrale", Duchenne a descris un tânăr cu forma de distrofie musculară care îi poartă acum numele. Charles Darwin (1809-1892) a reprodus fotografiile obținute de G. Duchenne în cartea sa „The Expression of the Emotions in Man and Animals". Etapa modernă de dezvoltare a Biomecanicii este caracterizată prin aplicarea teoriei „Controlul mișcării pe mai multe niveluri", inclusiv a locomoției umane, elaborate de către Nikolai Alexandrovich Bernstein (1896-1966). Această teorie a pus bazele dezvoltării de noi principii în procesele de înțelegere a activității vitale a corpului uman. Conceptul lui N.A. Bernstein despre rezolvarea problemelor motorii a stat la baza activității mintale umane și a deschis calea studierii conștiinței la niveluri superioare, a locului și a rolului ei în activitatea locomotorie. Dezvăluirea mecanismelor de formare, structură și soluție a diferitelor sarcini motorii este, de asemenea, un merit la fel al lui N.A. Bernstein. Au fost formulate principalele prevederi teoretice ale ciberneticii corpului uman. Conceptul şi ideea lui de a rezolva problemele motorii a stat la baza activității mintale umane. Teoriile lui N.A. Bernstein despre coordonarea mișcărilor, fără de care este imposibil să ne imaginăm Biomecanica modernă au fost scrise şi editate. În ultimele decenii, Ariel S. Vitenzon a efectuat studii unice despre Biomecanica și Neurofiziologia mersului tipic al pacienților cu diferite boli ale sistemului musculo-scheletic și ale sistemului nervos central [363, 364]. Pe baza acestor studii, s-a propus conceptul „Compensarea defectelor motorii și reglarea activității musculare în timpul mersului patologic". Alături de necesitatea vitală a exercițiului fizic există și pericolul latent de transformări morfofuncționale stresante (maladaptative) în aparatul neuromuscular din

cauza supraantrenamentului sau suprasolicitării. Poziția incorectă a corpului, postura proastă creează premise pentru dezvoltarea oboselii cronice, sindroame dureroase, transformări degenerative în celule și țesuturi și apoi patogeneza. Cifoza emergentă în coloana vertebrală este potențial capabilă să provoace demielinizarea fibrelor nervoase în principalele tracturi ascendente (senzoriale) și descendente (motorii) ale măduvei spinării [126, 384, 387]. Părintele fondator al Medicinei ocupaţionale Bernardino Rammazzini (1633-1714) a susținut, că prevenţia este mult mai importantă decât terapia („O uncie de prevenţie echivalează cu o liră de tratament"). Lucrarea sa nemuritoare despre bolile profesionale „De Morbis Artificum Diatriba" („Bolile muncitorilor") a identificat pericolele pentru sănătate. Funcționalitatea la locul de muncă se află sub influența determinantă a factorilor de mediu ambiant în interacţiunea lor cu abilităţile mintale şi somatice individuale, precum și a naturii activităților educaționale, ocupaţionale (fizice sau intelectuale) [200]. Regimul de temperatură la locul de muncă din cauza schimbărilor climatice globale şi nivelului de siguranță pentru angajații cu un grad avansat de risc pentru sănătate sunt adesea ignorate atunci când se analizează dezvoltarea economică și, în special, eficacitatea activităților zilnice și productivitatea muncii [224]. Anumite țări ar putea pierde până la câteva procente din PIB-ul lor anual, ceea ce s-ar estima la câteva miliarde de dolari [297]. Importanța factorilor socio-demografici, ocupaţionali, morfofuncționali și psihologici pentru păstrarea sănătății fizice și mintale este în creştere actualmente [189]. Pentru dezvoltarea durabilă a unei țări industrializate este importantă nu numai dezvoltarea capacităților umane, ci și interacțiunea armonioasă a factorului uman cu infrastructura de producție în curs de elaborare, de exemplu, cu robotica, care este aplicabilă și în tratamentul cu recuperare. Strategiile axate pe consolidarea potențialului resurselor umane creează bazele pentru inovarea economică și creșterea Capitalului Uman, care este crucială pentru încheierea de acorduri simbiotice, organizarea unei producții perfecte și, ca urmare, ascensiunea economiei naționale. Din punct de vedere educațional, este necesară pregătirea personalului angajabil și pregătit pentru apărare şi dezvoltarea Programelor de Cercetare și Dezvoltare. Există o relație strânsă între condițiile mediului ambiant ocupațional și Performanța Economică cu Dezvoltarea Durabilă. Dacă pierderea procentuală a „orelor de lucru productive" reduce PIB-ul anual în toate țările, ele vor fi sumar substanțiale.

Au fost depistate legăturile strânse dintre schimbările climatice, securitatea umană, sănătatea publică, riscuri și vulnerabilități în dezvoltarea economică [145, 200]. Organizația Internațională a Muncii (ILO) și Fundația Europeană pentru Îmbunătățirea Vieții și Muncii se străduiesc în mod constant să monitorizeze tendințele globale în schimbarea condițiilor de muncă și a

furnizării de servicii. Regimul non-stop persistă în îndeplinirea atribuțiilor militare, asistența medicală, instituțiile militare medicale și de urgență, la lucrătorii şi angajaţii din transportul aerian, naval și terestru, pe platformele petroliere offshore și stațiile de explorare geologică, în industrii şi afaceri hoteliere etc. [177]. În timpul recreerii pe parcursul somnului, deși consumul energetic și procesele digestive sunt reduse, apar diferite alte procese importante, inclusiv regenerarea celulelor, eliminarea toxinelor, exprimarea citokinelor proinflamatorii, consolidarea memoriei și procesarea informațiilor de către creier. Răspândirea cancerului de sân în societatea umană are un impact socio-economic la scară globală în continuă creştere. Cu 1,67 milioane de cazuri raportate în 2012, este al doilea cel mai frecvent diagnosticat tip de cancer din Lume [96, 153]. În 1969, Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (IARC) a inițiat un program de evaluare a pericolului cancerigen al compușilor chimici pentru organismul uman, implicând publicarea de monografii evaluate critic în anumite domenii. Grupul de Lucru al Raportului Agenției Internaționale pentru Cercetare a Cancerului (IARC) a revizuit rezultatele studiilor privind cancerul la persoanele care îndeplinesc munci pe timp de noapte, inclusiv la cei cu zboruri transoceanice cu schimbarea bruscă a fuselor orare, precum și studii experimentale la animale de laborator expuse devierilor fazelor de ritm circadian lumină-întuneric și somn-veghe. Revizuirea efectuată de acest grup de lucru a fost prima ghidată de preambulul Raportului IARC şi reactualizat în 2019 în Programul pentru Ocuparea Forței de Muncă și Inovare Socială (EaSI) al Uniunii Europene. Pentru perioada 2021–2027, programul EaSI a devenit unul dintre structurile Fondului Social European Plus (FSE+).

Potrivit lui Mary Reilly (1961), Terapia Ocupațională poate fi considerată cea mai mare idee medicală a secolului al XX-lea. Terapeuții ocupaționali lucrează adesea cu pacienți și clienți care au probleme de sănătate mintală, dizabilități, consecințe ale rănilor și tulburări morfofuncționale ale sistemelor senzoriale și neuromusculare [95, 433]. Proporția masei musculare la subiecții sănătoși scade odată cu vârsta, ceea ce poate duce adesea la scăderea performanței fizice și la scăderea calității vieții. Este important ca la persoanele cu sarcopenie, concentrația de adipokine antiinflamatorii să fie redusă pe fondul nivelurilor crescute de adipokine proinflamatorii. Consecințele sunt agravate de faptul, că acumularea de țesut adipos visceral și ectopic contribuie la progresia carcinogenezei, accelerând proliferarea și creșterea agresivității celulelor tumorale prin remodelarea micromediului canceros [463]. În Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare este important să se țină cont de faptul, că fluxul senzorial proprioceptiv este strict specializat și diferențiat, datorită distribuției semnalelor de-a lungul diferitelor căi somatosenzoriale ascendente. Prin urmare, neuronul „termic” nu răspunde la

răcirea pielii sau la atingere, de exemplu, deoarece nu există încălzirea pielii. Modalitatea specifică a neuronilor somatosenzoriali este asigurată de receptorii somatosenzoriali specializați și de conexiunile interneuronale centrale în zonele de integrare a semnalului. Stimulii tactili care variază în timp produc senzații mai complexe, cum ar fi senzația de deplasare a unui obiect, fluturarea unui obiect (20 până la 50 Hz) sau vibrația lui (100 până la 300 Hz). Există un concept conform căruia carcinomul cu celulele Merkel se dezvoltă anume din celulele Merkel. Acest fenomen extrem de nedorit a atras atenția multor cercetători. Carcinomul acesta este o formă rară, dar în curs de dezvoltare agresivă de cancer de piele, care este dificil de răspuns la diferite tipuri de tratament. Calea reflexogenă, declanșată de efectele de natură fizico-chimică asupra pielii, mușchilor, articulațiilor, tendoanelor, are o importanță decisivă pentru integrarea senzorio-motorie ulterioară. În studiile fundamentale s-a constatat, că chiar și un singur distress psihoemoțional acut inițiază un eșec în procesarea semnalizării senzoriale din mediu ambiant, slăbirea mecanismelor de integrare senzorio-motorie și, ca urmare, complicarea coordonării fine a actelor somatomotorii. Astfel de consecințe ale distresului psihoemoțional agravează realizarea mecanismelor de învățare și memorie.

Acțiunea distresului psihoemoțional se regăsește la nivelul receptorilor de glutamat din zonele de contacte sinaptice dintre neuronii cortexului cerebelos. În rezultatul contactelor intercelulare şi neurotransmisiilor ele sunt remodelate în regiunile presinaptice și postsinaptice, care reprezintă expresia reală a neuroplasticității. În regiunea presinaptică, aceasta are loc la nivelul schimbului, eliberării și recaptării neurotransmițătorului, iar în regiunea postsinaptică – la nivelul receptorilor și canalelor ionice [74, 157, 188, 389]. Distresul psihoemoțional în decursul activităţii zilnice sporește expresia genelor GluR2 în celulele stelate ale cortexului cerebelos și în asociere cu prelungirea întârzierii curenților de ioni sinaptici. Contribuția mintală este în principal o componentă emoțională, cognitivă, intelectuală. Efectul mintal centrifugal se reflectă, desigur, nu numai asupra reacțiilor somatice, ci și asupra activității sistemului nervos autonom, reglării neuroendocrine și endocrine și a stării sistemului imunitar. Astfel de oportunități se deschid doar atunci când se folosesc metode sensibile, adecvate de evaluare calitativă și cantitativă a reacțiilor mintale și fizice. Fibromialgia este o dovadă clară a relației strânse dintre centrii nervoși superiori implicați în mecanismele distresului psihoemoțional și formațiunile somatice executive periferice. Mai mult, în 73-88% din cazuri, femeile suferă de fibromialgie pe fondul distresului emoțional. La persoanele care suferă de sindromul Parkinson, când coordonarea fină a mișcărilor precise este afectată, starea de distres psihoemoțional provoacă un mers tocat și amorțeală („îngheț”). Anxietatea și depresia au un efect similar asupra motilității somatice. Acest efect al stărilor

mintale asupra motilității somatice se bazează pe așa-numitul bloc motor [269]. Anxietatea generalizată este adesea însoțită de creșterea tonusului muscular în anumite zone ale corpului, dar care nu provoacă hipersensibilitate. În această stare, desincronoza se manifestă între schimbările somatice și percepția lor individuală. Indivizii cu manifestări de anxietate reacţionează mai puţin labil şi flexibil la orice stimul şi semnale. Interacțiunile psihovegetative pe fondul distresului psihoemoțional se caracterizează prin manifestarea iritabilității și furiei (42%); oboseală (37%); pierderea interesului, motivației și energiei (35%); dureri de cap (32%); deteriorarea apetitului (17%); greutate în stomac (24%); slăbirea sau afectarea funcțiilor reproductive (11% din cazuri). Sindromul General de Adaptare (GAS) sau răspunsul la condiţiile stresogene ale mediului ambiant (factorii de mediu perturbatori), care reprezintă o stare funcțională și este ancorată evolutiv în organism pentru a asigura coordonarea adecvată și optimă a interacțiunilor dintre două sisteme: un sistem integral al organismului și sistemul din mediul său. Relația strânsă dintre rezultatele procesării fluxului senzorial ascendent cu starea emoțională a individului poate fi dovedită printr-un exemplu precum Tulburarea procesării senzoriale (SPD) din copilărie. Se dovedește că acest sindrom, bazat pe disfuncția integrării senzoriale, este caracterizat de un răspuns emotional-comportamental [288, 382]. Crește semnificativ ponderea tulburărilor și patologiilor psihosomatice în rândul copiilor, adolescenților și tinerilor aflați în pregătire (formare) în diverse instituții de învățământ. Printre aceste tulburări se regăsesc cele morfofuncționale somatice și vegetative pronunțate [495]. Astfel de oportunități se deschid numai atunci când se folosesc metode sensibile, adecvate de evaluare calitativă și cantitativă a reacțiilor mintale, psihosomatice și psihovegetative.

Datele de diagnostic ale tulburărilor psihosomatice la adolescenți indică faptul că simptomele caracteristice sunt mai des întâlnite la fete. O cascadă de reacții care remodelează plasticitatea țesuturilor într-un mod fiziologic natural poate fi declanșată de stimularea somatosenzorială cu stimuli fizici de diverse modalități. Stimularea reflexogenă este cea mai semnificativă atunci când este combinată cu plante medicinale, dietă adecvată, exerciții fizice și psihoterapie. Utilizarea practică a diferitelor stimulări reflexogene somatosenzoriale asigură acțiunea mecanismelor de reglare a echilibrului energetic, homeostaziei metabolice și mecanismelor antiinflamatorii. Producția de factori fiziologic activi (candidatul supresor tumoral 5, TUSC5 și sinucleina-γ), în funcție de gradul de manifestare a obezității, prezintă o co-expresie neobișnuit de mare în celulele adipoase (adipocite) și neuronii senzoriali. Receptorii de insulină sunt prezenți în sistemul nervos periferic, iar semnalizarea insulinei stimulează creșterea neuriților și regenerarea neuronilor senzoriali. Procesele de îmbătrânire în neuronii diferitelor formațiuni cerebrale se caracterizează

și prin agregarea și acumularea anumitor markeri celulari. Interesant este, că boala Alzheimer însoțită de slăbirea memoriei, oboseală crescută, tulburări de vorbire, apatie emoțională crescută, tulburări de comportament, confuzie de gânduri [252, 260]. Compușii chimici, regăsiți în celulele nervoase și gliale ale centrilor nervoși, și însuși faptul sporirii biosintezei lor, sunt, în primul rând, interesanți pentru că sunt un indicator clar al cursului proceselor degenerative sau regenerative. Datorită acestui efect stimulativ asupra producției de hormon de creștere grelina este implicată în mecanismul de reglare a transformărilor plastice ale țesutului nervos, muscular, iar acest mecanism este realizat cu participarea centrilor neurosecretori ai hipotalamusului. Mecanismele compensatorii și adaptative au o anumită limită a rezervelor funcționale și, prin urmare, a stării de adaptare, de exemplu, la hipoxie cu stres excesiv și intens, şi poate fi înlocuită cu o etapă de epuizare, ducând la tulburări funcționale, metabolice și structurale pronunțate, până la cele ireversibile. Analiza ultrastructurii a făcut posibilă clasificarea neuronilor în funcție de natura modificărilor distructive ale acestora: 1) celule cu o citoplasmă ușoară, o scădere a numărului de organite, un nucleu deteriorat, distrugerea focală a citoplasmei; 2) celule cu osmofilie crescută a nucleului și a citoplasmei, care este însoțită de modificări în aproape toate componentele neuronului; 3) celule cu o creștere a numărului de lizozomi, ceea ce indică și o creștere a activității catabolice. În celulele neurogliale, modificările distrofice pot fi de asemenea detectate utilizând analiza ultrastructurală. În astrocite, numărul de granule osmiofile întunecate de glicogen crește. Se constată o creștere a proliferării oligodendrocitelor, sporește și numărul de sateliți gliali. În celulele neurogliei satelit, sunt evidente modificări ale ultrastructurii mitocondriilor – ele sunt umflate și lipsite de criste; creşte şi dimensiunea lizozomilor și numărul de incluziuni lipidice. Hipoxia excesivă, care acționează pentru o lungă perioadă de timp, este cunoscută pentru a încetini procesele neuroregenerative [343]. Mișcările voluntare efectuate modulează producția de factori neurotrofici (neurotrofine) în formațiunile nervoase. Factorii neurotrofici, la rândul lor, activează modificări ale neuroplasticității. BDNF afectează procesele de eliberare a neurotransmițătorilor la nivelul terminalelor nervoase prin transmițătorul sinaptic – sinapsina I. Datorită efectului său benefic asupra centrilor nervoși, activitatea fizică permite menținerea unui nivel suficient de activitate cognitivă și motrică la persoanele în vârstă, promovează recuperarea cu succes după afectarea traumatică a formațiunilor nervoase și induce neurogeneza. Efectul activității fizice se datorează, în special, inducerii selective a producției de neurotrofine în anumiți centri ai creierului [320] și ai măduvei. Cu toate acestea, rămâne neclar modul în care inducerea selectivă de efort a producției de neurotrofine modulează caracteristicile critice ale plasticității neuronale. S-a demonstrat că BDNF, livrat în zonele afectate

ale măduvei spinării declanșează creșterea regenerativă a țesutului nervos și poate stimula activitatea contractilă a mușchilor scheletici. Aceste observații, împreună cu dovezile, că BDNF este un promotor puternic al excitabilității neuronale și transmisiei sinaptice sugerează, că BDNF este un efector cheie al neuroplasticității dependente de experiență. Acțiunea neurotrofinelor este mediată de receptori, care aparțin familiei tirozin-kinazei transmembranare (Trk). Pentru a media acțiunea BDNF se folosește traductorul de semnal primar, TrkB. Este posibil să se detecteze o corelație strânsă între gradul de creștere a nivelurilor de ARNm BDNF și distanța pe care o parcurge subiectul. Neurogeneza a fost înțeleasă ca un proces unic pentru perioadele prenatale și postnatale timpurii de dezvoltare. Procesul de neurogeneză este asigurat de mecanisme, care funcționează cu participarea factorilor neurotrofici şi care sunt o familie de molecule cu un rol critic important în supraviețuirea și diferențierea neuronilor în timpul dezvoltării individuale, precum și în menținerea plasticității neuronale de-a lungul vieții. Timpul petrecut în poziție șezut/culcat în timpul stării de veghe se corelează pozitiv cu modificările gradului de oxidare a grăsimilor normalizate de masa slabă în compoziția corporală. Impactul negativ al factorilor de stres necontrolați în dinamica performanței muncii și activităților educaționale anulează somnul și, ca urmare, devine dăunător, îngustează limitele de adaptabilitate și crește riscul proceselor neurodegenerative. Cercetătorii norvegieni au furnizat dovezi suplimentare pentru efectul bullying-ului asupra severității crescute a insomniei în timp, fără efecte reciproce ale insomniei asupra riscului de agresiune [75, 125, 317, 318, 449]. Totuși, efectul tulburărilor cronice de somn poate apărea mai târziu, de exemplu, după o perioadă de cel puțin 6 luni. O descoperire în industria producției și utilizării dispozitivelor neuromodulatoare poate fi inspirată de situații respective [14, 162, 346]. Robert G. Heath a observat, că stimularea unor structuri specifice creierului profund oferă un efect analgezic puternic.

2.7. Inovații tehnologice pentru depistarea manifestărilor de oboseală psihică și fizică și optimizarea activității individuale zilnice

Vitalitatea și capacitatea de lucru a organismului uman și animal, bazată pe abilități suficient de bune pentru a menține o postură adecvată, a mișca corpul în spațiu, a efectua orice act motor productiv și coordonat este asigurată de aparatul neuromuscular. Aparatul neuromuscular și, ca urmare, activitatea motrică, insuficiența funcțională și tulburările reflexe senzorio-motorii, duc la patologii (atrofie, paralizie etc.) din cauza proceselor degenerative. Prin urmare, este nevoie urgentă de surse tehnice de diagnosticare a celor mai precoce manifestări ale tulburărilor funcționale induse de procesele degenerative. Problema acută semnificativă din punct de vedere social și

economic a păstrării și creșterii capacității de muncă a cetățenilor, creșterea productivității muncii și asigurarea competitivității produsului finit poate fi rezolvată într-un mod nepopular. Acest mod de rezolvare a problemei se caracterizează prin Bioinspirația producției și orice altă activitate umană cotidiană. Bioinspirația va aduce toate activitățile de producție umană într-o formă amiabilă și armonioasă cu mediul. Crearea de mijloace bioinspirate de mecanizare, automatizare și robotizare va oferi găsirea și extinderea limitelor adaptării umane în procesele de producție, servicii și activități educaționale, va crește nivelul de siguranță la locul de muncă și productivitatea ei. Bioinspirația diferă de biomimetism prin faptul, că biomimetismul urmărește să reproducă cu acuratețe desenele materialelor biologice. Cercetarea și dezvoltarea bioinspirată reprezintă o întoarcere la originile clasice ale științei bazată pe observarea funcțiilor uimitoare pe care le îndeplinesc organismele. Cea mai intrigantă funcție îndeplinită de obiectele vii este locomoția (deplasarea sau navigarea corpului în spațiu) și, bineînțeles, reglarea nervoasă, coordonarea, optimizarea metabolică biomecanică a întregii activități motorii a organismelor de origine animală [145]. Caracteristicile sunt destul de perfecte: limite largi de adaptare și neuroprotecție, optimizarea locomoției, alimentației, eficiența activității motorii și, în general, viabilitatea în mediul specific, eficiența, manevrabilitatea și adaptabilitatea ridicate. Dispozitivele de inginerie bioinspirate preprezintă un potențial de asigurare și adaptare a activității de muncă în mediu extremal al constructorilor hidrotehnici, scafandrilor și constructorilor de nave [344]. Progresul tehnicii de "Captare a mișcării" („Motion Capture") face posibilă studierea în detaliu, supunerea acesteia unei analize amănunțite și simularea la calculator a modelelor biomecanice ale diferitelor acte locomotorii din sistemele vii. Un studiu detaliat și modelarea computerizată 2D și 3D a biomecanicii locomoției umane stimulează dezvoltarea tehnologiei programelor de antrenament sportiv și de reabilitare. Tehnologiile informaționale, datorită îmbunătățirii *software*-ului modern, fac posibilă crearea unui model tridimensional din ce în ce mai realist al oricăror acte motorii, inclusiv expresii faciale în timp real. Modelele de Sisteme Biologice obținute deschid posibilități absolut noi în dezvoltarea programelor de corectare, optimizare și adaptare a activităților zilnice umane în funcție de condițiile de mediu în schimbare. Un astfel de progres este posibil în prezența sistemelor de biosenzori perfecți echipate cu detectoare artificiale (senzori) și dispozitive de acționare (centre de control a acțiunilor motorii). Astfel de sisteme de biosenzori joacă rolul principal în colectarea informațiilor despre mediu, procesarea acestora și generarea de semnale de comandă pentru corectarea sofisticată a acțiunilor în funcție de modificările poziției corpului în spațiu (când centrul de greutate se deplasează corpul cade sau se întoarce).

Sistemele biosenzoriale moderne sunt bioinspirate de activitatea reflexă proprioceptivă și de aparatul vestibular al sistemelor vii.

Modelele biomecanice de proiectare a manevrabilității sporite la depășirea obstacolelor folosind un sistem de senzori (detectori) sunt utilizate nu numai în dezvoltarea dispozitivelor bioinspirate, ci și în îmbunătățirea programelor de reabilitare. Cele mai avansate modele până în prezent, create de centrul de cercetare și producție Boston Dynamic sau de Corporația germană „FESTO". FESTO lucrează împreună cu Institute, Universități și Companii de dezvoltare în programul "*Bionic Learning Network*". Produsele bioingineriei asigură extinderea limitelor de adaptare umană la sarcini crescute și prevenirea transformărilor neurodegenerative în structurile supuse suprasolicitarii care pot fi asigurate prin crearea unor modele de „*Mână de lucru*" („*Working Hand*") aplicabile în tehnologia de fabricație a manipulatoarelor care funcționează delicat și cu precizie microscopică. Sistemul de control al mișcării unui astfel de modelul „*Mână de lucru*" se bazează pe percepția și procesarea fluxurilor de semnal din electromiografia mușchilor mâinii umane. Tehnologiile pentru crearea fibrelor musculare artificiale fac posibilă modificarea semnificativă a aprovizionării cu energie și a performanței efectorilor și asigură dezvoltarea exoscheletelor, care sunt solicitate pentru activități de reabilitare. Utilizarea manipulatoarelor flexibile oferă oportunități mari atunci când lucrăm cu obiecte fragile de diferite forme. Optimizarea și eficiența unui anumit model bioinspirat artificial este cu atât mai mare cu cât ajungem la o înțelegere mai profundă a aparatului de operare viu al mișcării (locomoției) [149].

Aşadar, problemele de mediu agravate de natură globală, schimbările climatice, problemele sociale şi geopolitice pot fi rezolvate, inclusiv prin introducerea Bioinspirației și Biofiliei în toată activitatea creativă umană. Potențialul Bioinspirației și Biofiliei abia începe să se dezvolte pe calea creării de materiale din ce în ce mai armonioase, biocompatibile, dispozitive și tehnologii optimizate, productive, convenabile și consumatoare de energie, precum și proiecte de construcții civile și industriale, care vor schimba mediul.

2.8. Organizarea planificată a mediului de activitate zilnică a promotorului la locul de muncă, în instituția de învățământ și în timpul activităților de recreere și reabilitare

În 2009, Adunarea Generală a ONU a proclamat 22 aprilie Ziua Internațională a Pământului. Postulând că Planeta Pământ și ecosistemele sale sunt casa noastră comună, trebuie, prin urmare, să ne străduim să armonizăm cu Natura pentru a realiza un echilibru între nevoile economice, sociale și de mediu ale generațiilor prezente și viitoare. Armonizarea vieții comunității umane cu Natura asigură sustenabilitatea ecosistemelor şi societăţii. În Japonia, de exemplu, un program extins de cercetare a fost

numit „*Programul de cercetare a armonizării cu Natura”*, care a fost inițiat și implementat de Centrul pentru Studii de Biologie, de Mediu și Ecosisteme (NIES, Japonia). Cinci proiecte includ un astfel de program menit să asigure biodiversitatea, să înțeleagă mecanismele fundamentale ale interacțiunilor în ecosisteme și să descopere modalități inovatoare de conservare a acestora. Rezultatele programului sunt introduse în gestionarea ecosistemelor și a bazinelor hidrografice, tehnologii pentru conservarea speciilor rare de floră și faună, procesele de încheiere a acordurilor și îmbunătățirea legislației. Un alt program, implementat de Universitatea din Tokyo, creează o societate în armonie cu Natura și își propune să stăpânească influența pădurilor din Japonia și nu numai. Secretarul general al ONU, António Guterres, a remarcat la un briefing la nivel înalt la Consiliul de Securitate că, fără o gestionare eficientă a resurselor noastre de apă, riscăm să exacerbăm disputele dintre comunități, sectoare și chiar să creștem tensiunile între națiuni. Apa ar trebui să rămână un motiv de cooperare, nu de conflict [205]. Resursele de apă trebuie alocate în mod echitabil și rațional. Problema asigurării accesului la apa potabilă există deja în multe regiuni ale planetei.

În secolul XXI Conceptul de Securitate s-a transformat dintr-unul militarist în unul de mediu (ecologic), economic, social și politic. Degradarea mediului ambiant: poluarea atmosferei şi corpurilor de apă, apariţia ploilor acide, distrugerea spațiilor verzi și reducerea biodiversităţii reprezintă o amenințare imensă pentru mediu şi populaţie. Prevenirea răspândirii (pandemiei) etno-naționalismului, xenofobiei, discriminării rasiale și a oricărei alte discriminări, a războaielor ideologice, a provincialismului, a stratificării și polarizării comunității umane este principala sarcină a sectorului securității sociale. A apărut o nevoie urgentă de dezvoltare, diseminare și consolidare a unei culturi a siguranței în societate [200]. Procesul educațional din instituțiile de învățământ este un mijloc real și eficient de educare a membrilor viitoarei societăți. Orice formă de comportament al unui individ social este puternic influențată de mediul creat în timpul vieții cotidiene: în familie, școală, într-un colectiv sau grup de muncă, sau într-un loc public. Realizările moderne în domeniul cercetării și dezvoltării Științelor Vieții – Neurofiziologiea, Psihofiziologia etc., demonstrează, că pentru îmbunătățirea sistemului educaţional și al formării profesionale sunt necesare mari eforturi inovatoare bazate, în primul rând, pe crearea unui mediu, care promovează funcționalitatea și adaptabilitatea mintală și fizică, ca şi dezvoltarea capacității de învățare şi de lucru în echipă. Securitatea este esenţială în proiectele de creare a unui mediu educațional favorabil.

Cu siguranţă, crearea unui mediu potrivit într-o instituție de învățământ este una dintre cele mai importante sarcini de formare, instruire și socializare a membrilor unei comunității sociale. Conceptul de “*Securitate Internaţională*”

se aplică, în primul rând, la prevenirea răspândirii manifestărilor etnonaționismului, xenofobiei, discriminării rasiale și a oricăror alte discriminări, războaiele ideologice, informaţionale, economice, cât şi provincialismul izolaţionist, stratificarea și polarizarea comunității umane este sarcina primordială a Securităţii şi Stabilităţii Internaţionale. Este semnificativ faptul, că există o corelație negativă între mediul favorabil dintr-o instituție de învățământ (școală primară, gimnaziu, liceu, facultate, universitate) și nivelul de agresivitate în societate. Cu cât mediul este mai sigur şi mai stabil, cu atât nivelul de agresivitate este mai scăzut. Perioadele critice în învățământ sunt pentru elevi între clasele 5-9 și clasele 10-11. Adolescenții merită o atenție deosebită datorită specificului psihofiziologic, neuroendocrin și morfologic ale perioadei de pre- şi pubertare. Sentimentul de securitate și sprijin absolut oferă elevului (studentului, cursantului) o performanță și o dezvoltare academică mai eficientă, deoarece statutul emoțional și productivitatea instruirii sunt foarte strâns legate între ele şi bazate pe procese fiziologice importante, cum ar fi neuroplasticitatea.

Conceptul de „*Securitate Internațională*”, lansat de profesorul Barry Buzan, a fost recunoscut pe tot Mapamondul. Pentru a asigura o abordare științifică, Dr Barry Buzan a identificat 5 (cinci) sectoare de securitate: (1) securitate socială; (2) securitate politică; (3) securitate economică; (4) securitate militară; (5) securitate ecologică. Degradarea mediului (ecologică): poluarea atmosferei, a apelor, ploile acide, defrișarea şi degradarea spațiilor verzi și a biodiversităţii constituie o amenințare pentru mediu este nu mai puțin periculoasă decât una militară. Întregul influx multisenzorial care se transmite către centrii reglatori superiori ai creierului, în primul rând, suportă o prelucrare (*processing*-ul) informațională pentru prezența potențialelor “Amenințări” sau absența acestora, i.e. “Securitatea” existenței. Rezultatul procesării informației, semnalând prezența amenințărilor, induce interacțiuni neuronale în centrul strategic pentru formarea unei stări de anxietate şi frică în amigdală, care implică alte structuri cerebrale în mecanismul de răspuns urgent: cortexul prefrontal, girul cingular şi hipocampul [241].

Un mediu ambiant, care conține stimulenţi puternici amenințători poate contribui la apariţia traumelor psihologice, care, la rândul lor, induc mecanismul patogen al sindromului post-traumatic cu implicarea centrilor superiori ai creierului în lanţ. Traumatismul mintal sau sindromul post-traumatic declanșează o cascadă de modificări neuronale şi neuroendocrine, care se integrează pe axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală și pe sistemul simpatoadrenal, ce provoacă consecințe comportamentale, somatice și autonome interferate cu dezvoltarea normală a individului (activități educaționale și profesionale). O descoperire importantă a fost apariția pe scară largă în comunitatea umană a fenomenului „*Experienţe adverse din*

copilărie", care este de o importanță determinantă semnificativă pentru formarea unui „Mediu social sigur" și pentru succesul și eficacitatea procesului educațional și de dezvoltare individuală. Nivelurile crescute de anxietate interferează şi cu procesul educațional eficient și diminuiază trauma psihologică, atitudinile negative și pierderea motivației față de procesul de autoeducaţie (autodidactică). Prima soluție simplă este crearea unui mediu pozitiv, emoțional armonios, de încredere, amiabil şi creativ într-o instituție de învățământ deoarece statutul emoțional este foarte strâns legat de întregul proces educaţional. Există o nevoie urgentă de a dezvolta, disemina și consolida o „Cultură a securităţii" în societate. O condiție prealabilă pentru un proces educațional productiv este socializarea sănătoasă, relațiile interpersonale și munca în echipă.

În general, conceptele de urbanism propuse în secolul al XX-lea pot fi împărțite în 2 mari grupuri: 1. Conceptul de urbanism continuu, bazat pe construirea unui "Oras Linear" (dezvoltat de Soria y Mato, Le Corbusier, C. Doxiadis, grupul NER etc.), este cel mai periculos pentru mediu prin dezmembrarea acestuia și prin efectul asupra peisajelor naturale, care rupe legăturile ecologice, privează ecosistemul de capacitatea de a se reproduce și de a menține Durabilitatea și Biodiversitatea; 2. Conceptele de urbanism discontinuu sunt caracterizate de o Structură „granulară" a urbanismului (exprimată în schemele ideale ale lui E. Howard, V. Kristaller, E. Gloyden). Astfel de concepte sunt considerate mai atractive din punct de vedere ecologic. Avantajele urbanismului discontinuu sunt fundamentate în teoria descentralizării de către Eliel Saarinen, precum și în proiectul de reamenajare a Londrei al lui P. Abercrombie. P. Abercrombie a comparat creșterea continuă a orașelor cu „creșterea unei tumori canceroase". În general, o astfel de abordare conceptuală este clar antiurbanistică. În ce privește tipul de orașe care s-a format în secolul al XX-lea, au fost făcute remarci pesimiste chiar și de către arhitecți celebri, creatori de arhitectură modernă. Frank Lloyd Wright, care credea că „civilizația modernă nu numai că poate supraviețui orașului, ci și poate beneficia de pe urma morții acestuia". Concentrarea populației Pământului în orașe uriașe bulversează echilibrul planetei. Prin urmare, omenirea ar trebui să fie distribuită mai uniform pe glob. Cunoscutul cercetător al arhitecturii moderne, Michel Ragon, a remarcat la un moment dat, că orașele din secolul XX devin foarte repede învechite și devin „orașe moarte" – moștenirea grea a oamenilor din mileniul III. Valabilitatea acestei afirmații, făcută în anii 1960, a fost pe deplin justificată până la sfârșitul secolului, când au apărut problemele reconstrucției și ecologizării orașelor moderne. Orașul este principala formă de așezare a omului modern: pe de o parte, nu este un habitat natural pentru oameni, deci le afectează negativ sănătatea; pe de altă parte, înlocuiește peisajul natural, provocând o încălcare

a ecosistemelor și a biosferei în ansamblu, ceea ce are un efect și mai dăunător asupra sănătății populației umane. În ecologia urbană, s-au format mai multe abordări și concepte generalizate ale orașului ecologic: 1. „*Orașul ca sistem de auto-organizare*" (Yu.P. Bocharov, V.A. Lavrov, B. Marchend, E. White, J. Borton); 2. „*Orașul ca element al biosferei în curs de dezvoltare*" (V.V. Vladimirov, V.L. Glazychev, B. Commoner) [490]; 3. „*Un oraș format dintr-un subsistem arhitectural și natural*" (L.S. Zaleskaya, E.M. Mikulina, I.A. Fomin) și etc. [490]. La începutul anilor 1980 Programul "*Ecopolis*", propus de un grup de specialiști în Ecologie și Biologie, a devenit celebru. „Ecopolis este un oraș și suburbiile sale din imediata apropiere, în care oamenii și fauna sălbatică se susțin reciproc, unde parametrii ecologici sunt puși în condiții gestionabile, iar locuitorii sunt pregătiți pentru schimbări constante, atât în Stilul lor de viață, cât și în Natură" [395]. În "*Ecopolis*" există un experiment constant privind adaptarea reciprocă a mediului și a organismului uman. Acest program este mai degrabă de natură ecologică și socio-culturală, iar componentele arhitecturale și urbane ale procesului sunt slab reflectate în el. La începutul anilor 1980 conceptul de „*Oraș Biotic*" a fost propus și dezvoltat de A.N. Tetior. Conform acestui concept: „un Oraș Biotic este o așezare în care s-au creat condiții favorabile pentru existența tuturor viețuitoarelor: floră, faună și oameni". Pentru a rezolva problemele de creare a "*Eco-Orașului*" și "*Eco-Satului*" se propune, în special, să se confere clădirilor și structurilor proprietățile de „biopozitivitate", care constă în capacitatea lor de a se încadra organic în peisajul natural înconjurător, pentru a fi adaptate și pentru a asigura existența elementelor faunei sălbatice în interiorul și la suprafața clădirilor; se economisesc resurse și nu se necesită resurse neregenerabile pentru construcție; să nu se creeze bariere pe căile de circulație a materiei și energiei; să nu se emită poluare neutilizabilă a mediului și să se creeze o calitate înaltă a vieții. În țările Scandinave planificarea "*Orașelor zero*" construite prin analogie cu producția zero deșeuri, este comună [395]. Tehnologiile și viața în astfel de orașe sunt planificate ca un singur complex. Reamenajarea a început în orașele mici, apoi s-a extins în orașele mai mari, iar acum a căpătat un caracter global, fiind susținută de ONU.

De la începutul anilor 1980 susținătorii abordărilor urban-ecologice au început să-și pună obiectivul de a crea orașe care să poată fi incluse organic în mediul natural, indiferent de mărimea lor, pentru a realiza un echilibru ecologic între oraș și suburbiile sale. S-a calculat, că pentru realizarea acestui obiectiv este necesar, în special, asigurarea unui echilibru în schimbul de materie și energie. Sunt date estimări cantitative ale unui astfel de schimb. Deci, pentru a satisface nevoile unui oraș cu o populație de 1 milion de locuitori, sunt necesare următoarele resurse de bază: 1. aprovizionarea cu oxigen necesită o suprafață de aproximativ 100 de ori mai mare decât teritoriul propriu al

orașului (teritoriul unui oraș înverzit produce oxigen de 300-400 de ori mai puțin decât propriile nevoi); 2. este nevoie de aproximativ 100 de ori mai mult teritoriu pentru colectarea apelor de suprafață în alimentarea cu apă a orașului; 3. este necesar de aproximativ 100 de ori mai mult teritoriu pentru nevoile recreative ale cetățenilor; 4. de 100 de ori mai mult teritoriu este necesar pentru creșterea produselor agricole. Deci, orașul trebuie să aibă un teritoriu de aproximativ 200-400 de ori mai mare decât cel existent. Prin urmare, se ajunge la concluzia, că la tipul modern de management, echilibrul ecologic este posibil nu la nivelul orașului în sine, ci la nivelul zonei de proiectare. De-a lungul istoriei, orașele au crescut în lățime, i.e. cresc și pe verticală din cauza lipsei de spațiu. Există idei de a construi orașele obișnuite cu străzi și case care sunt înlocuite cu "*Munți de sticlă*" cu milioane de locuitori. În astfel de "*Munţi de sticlă*" va fi proiectată şi construită toată infrastructura: locuințe; școli; birouri, magazine, locuri de recreere și agreement, propriul transport și chiar fabrici. Sunt deja create proiecte de orașe verticale, transformând întregul oraș într-un singur zgârie-nori. Acesta este, de exemplu, „*Orașul în Nori*" din Shenzhen, care se învecinează cu Hong Kong-ul. Până în 2030, unul dintre cele mai importante orașe din China va avea o stalagmită de 600 de metri înălțime. Respingerea zgârie-norilor convenționali va crea un mediu mai confortabil și mai sigur, cu o abundență de spații publice verzi. Proiectarea modernizată prevede economisirea pentru transport și producere agricolă de înaltă tehnologie în mega-orașe. Acest obiectiv poate fi realizat la ferme și livezi verticale care nu necesită o suprafață mare și permit recoltarea pe tot parcursul anului, pe lângă faptul că fac mediul mai viu și mai plăcut. Primele astfel de proiecte au fost deja implementate. Înaltul "*One Central Park*" din Sydney a fost recunoscut drept principalul zgârie-nori al anului 2014. Arhitectul francez Jean Nouvel, împreună cu botanistul Patrick Blanc, au creat cea mai înaltă grădină verticală: peste 300 de tipuri de flori se ridică de-a lungul fațadei la o inaltime de o suta de metri. Umbra plantelor a făcut posibilă realizarea unei clădiri rezidențiale cu un sfert mai economică decât omologii săi. Reteaua de "*Orașe inteligente*" ("*Smart City*") sunt următoarele scopuri importante care ne vor revoluționa înțelegerea modului de interacțiune cu mediul și gadget-urile, care interacționează unele cu altele. Orașele inteligente vor fi echipate de sistemele senzoriale, care, pe baza unor algoritmi șireți, vor menține ordinea și ne vor prezice nevoile și dorințele. Și aceasta deja nu mai este o fantezie: țările industrializate din Golful Persic înregistrează deja profituri extraordinare din vânzarea de hidrocarburi în crearea orașelor viitorului. Acesta este proiectul Masdar de 20 de miliarde de dolari din Abu Dhabi, un oraș științific conceput de arhitectul britanic Norman Foster. Remarcabil e, că viața în Masdar se construieşte în jurul Institutului de Știință și Tehnologie, iar cincizeci de mii de locuitori vor fi implicați în

dezvoltări de înaltă tehnologie. La finalizarea sa în 2020, orașul însuși a devenit simbolul tehnologiei moderne, iar toată energia necesară provine din surse regenerabile ecologice. Suntem obișnuiți cu faptul, că clădirile noastre nu se schimbă în timp. Dar aceasta este doar o convenționalitate. Proiectul Masdar reprezintă un singur sistem întreg și se poate adapta ca un organism viu. Tehnologiile de urbanism ale prezentului și viitorului sunt caracterizate de dorința creatorilor de a se armoniza cu mediul ambiant [257]. „Ce ar fi dacă nu am construi case din sticlă și beton, ci le-am crește ca pe plante?" – se întreabă arhitectul David Benjamin (The Organic Mushroom-Brick Tower) de la "The Living". În 2014, arhitectorul a câștigat prestigiosul premiu "*MoMa PS1 pentru Tineri Arhitecți*" prin construirea unui pavilion cu ciuperci adevărate în curtea Muzeului din New York. Cărămizile cu ciuperci s-au dovedit a fi un material de construcție foarte dur și flexibil, precum și ecologic și ideal pentru reciclare. După ce a stat trei luni, pavilionul a fost demontat și transformat treptat în compost obișnuit. Tehnologiile pentru construirea de clădiri în viitorul apropiat în 50 de ani pot fi bazate pe construirea din astfel de materiale organice, reciclabile. În loc să taie copaci pentru a construi, arhitecții viitorului vor crește noi organisme prin reglarea fină a ADN-ului lor. Cel puțin David Benjamin însuși este convins că așa va fi, iar omenirea va avea grijă de mediul ambiant și va trece la un consum rezonabil. Singurul motiv pentru care există orașe moderne este interacțiunea umană. Este important ca orașele secolului XXI să faciliteze și să îmbunătățească comunicarea dintre oameni și să-i împingă spre creativitate, muncă și agrement în timpul liber.

În practica modernă de antrenament, terapie și reabilitare, antrenamentul bazat pe hipoxie intermitentă, simulând respirația «aerului de munte», care induce eritropoieza, biosinteza hemoglobinei și a mioglobinei, angiogeneza și, ca urmare a remodelării adaptării, crește semnificativ condiția fizică aerobă. Combinarea antrenamentului de forță (anaerobic) cu o dietă optimizată crește semnificativ plasticitatea sinaptică, inducând potențarea pe termen lung a sinapselor centrale și a sinapselor neuromusculare, a musculaturii scheletice și cardiace, produce echilibrarea metabolismului glucidic, lipidic și azotat.

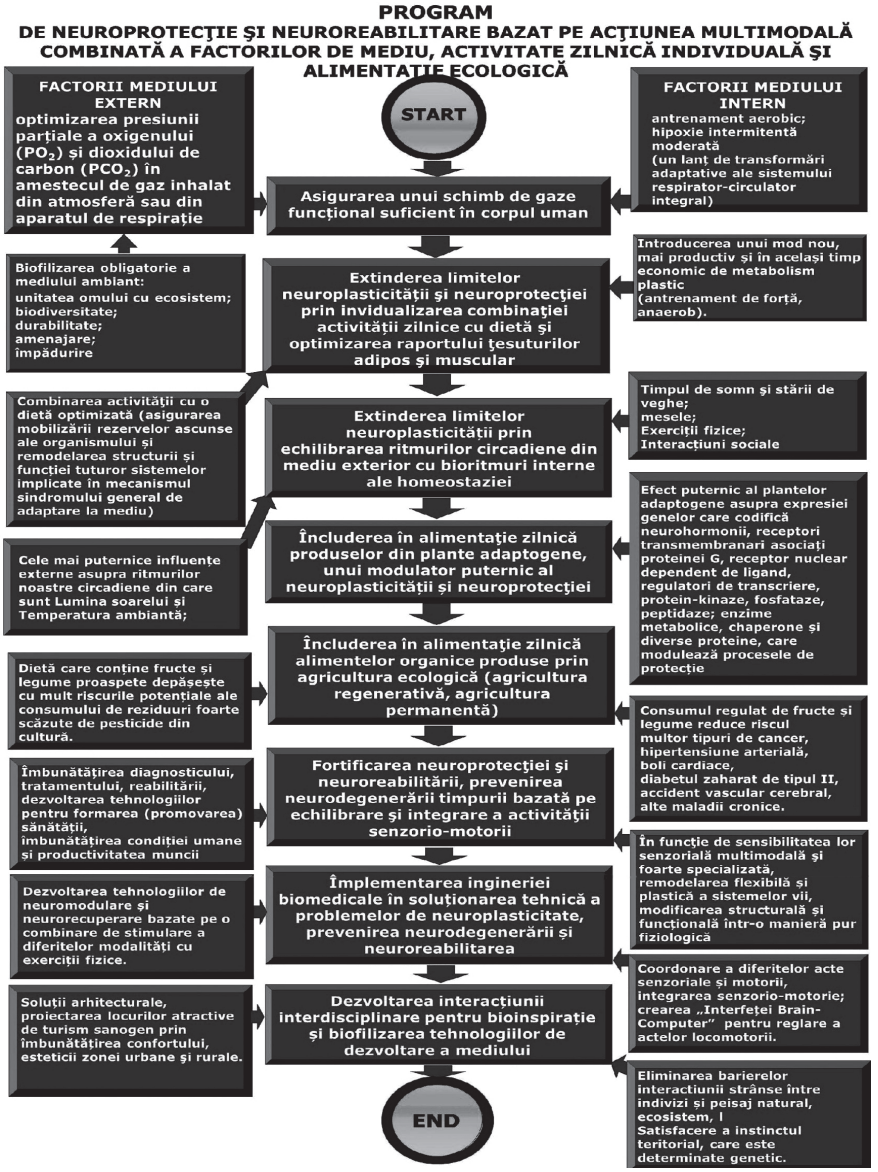
Ciclicitatea strictă a episoadelor și etapelor de somn și veghe este determinată de expresia genelor ceasului, de ritmicitatea zilnică, lunară și sezonieră a factorilor de mediu și a ceasului biologic intern și, prin urmare, determină necesitatea urgentă de a adapta regimurile individuale de muncă și de recreere.

Abordările de neuroprotecție și neuroreabilitare bazate pe combinarea aerobiei și anaerobiei, precum și a antrenamentului mental cu utilizarea preparatelor de origine vegetală cu acțiune adaptogenă, deschid mari perspective pentru creșterea capacității de muncă și prevenirea epuizării.

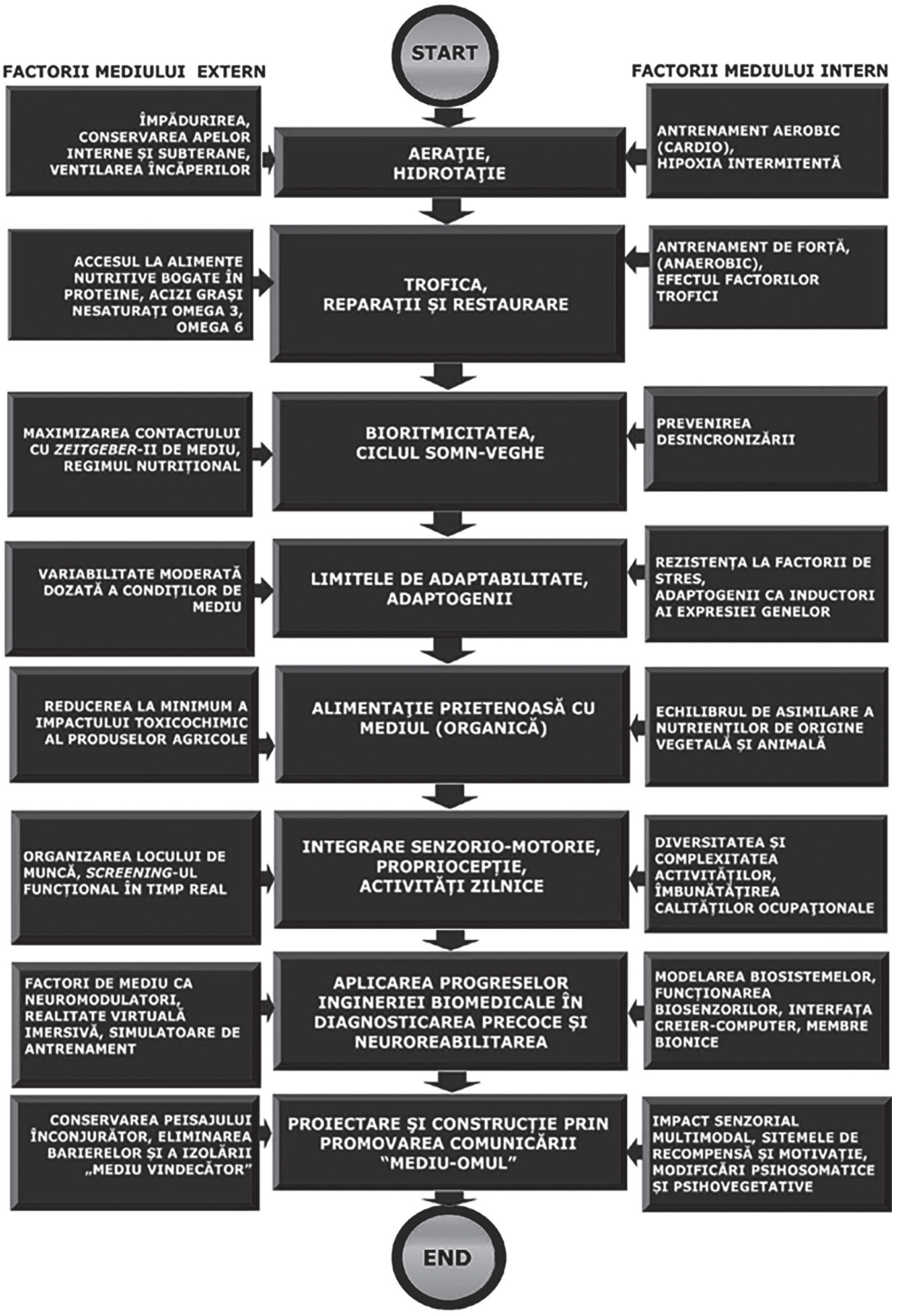
Proiectarea și construcția mediilor rurale și urbanizate sunt rareori evolutive și bazate pe fiziologie, deși există o direcție de dezvoltare a arhitecturii "curative" și "senzoriale". Proiectarea și construirea spațiului de locuit al populației umane în prezent și în viitor ar trebui să se bazeze pe principiul menținerii viabilității și regenerării ecosistemelor și a elementelor lor constitutive, inclusiv a oamenilor.

3. PROGRAM DE NEUROPROTECŢIE ŞI NEUROREABILITARE, REZULTATELE TESTĂRII ACESTUIA ÎN MODEL EXPERIMENTAL ŞI ÎN MODELUL PERSOANĂ-MEDIU-OCUPAŢIE-PERFORMANŢĂ

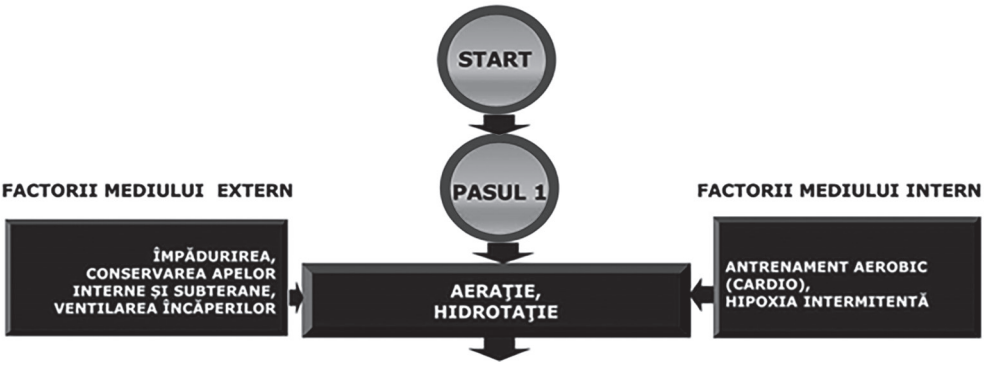
Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare a fost sistematizat sub forma unui algoritm de acțiuni secvențiale.



PROGRAM
DE NEUROPROTECŢIE ŞI NEUROREABILITARE EXPRIMAT PRIN CUVINTE-CHEIE



3.1. Testările Pasului 1 din programul de neuroprotecție și neuroreabilitare, asigurând un schimb funcțional suficient de gaze în organism



Pentru obiectivizarea și fundamentalizarea principalelor Pasuri din Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare a fost selectată o varietate de modele experimentale și ocupaţionale de instruire sau activitate de muncă, care sunt adecvate pentru menținerea și dezvoltarea sistemelor de schimb de gaze; echilibrul metabolismului energetic şî plastic; sincronizarea ciclului somn-veghe; integrarea senzorio-motorie. Primul ales a fost modelul experimental "*Hipoxie hipobarică intermitentă*" realizat în-un mediu hipobaric, apoi o combinație simulată experimental de hipoxie/hipercapnie prin dispnee în timpul somnului, imitând apneea obstructivă în somn sau "*Accident cu aparatul de respiraţie*". După modelarea experimentală au fost efectuate testările remodelării neuroplasticităţii celulare, microscopice şi macroscopice histochimice, imunohistochimice și biochimice. Un model alternativ îl reprezintă "*Antrenament aerobic prealabil*" și exercițiul de reținere a respirației (apneea). Această combinație experimentală face posibilă testarea și antrenarea sistemului de schimb general și local de gaze, pentru a lansa procesele energetice și de metabolism plastic în țesuturile active funcțional, în primul rând în ţesutul nervos. Următorul model experimental se bazează pe antrenamentul sistemului de termoreglare (înot în apă cu o scădere treptată a temperaturii (începând de la 18-22°C și ajungând la 12-15°C), care în combinație cu antrenamentul de schimb de gaze oferă un efect puternic de stimulare asupra angiogenezei, energiei și furnizării trofice a țesuturilor active [466, 476].

Datorită colaborării cu echipa condusă de Dr. Oleg I. Lyamin şi prof. Jerome M. Siegel la Stația Biologică Maritimă din Utrish (Novorosiisk) în Institutul de Ecologie şi Evoluţie "N.A. Severţov" (Moscova) și participării la Proiectul Centrului de Cercetare a Somnului al Institutului de Neuroştiinţe și Comportament Uman de la Universitatea din California, Los Angeles (*UCLA*) au fost investigate particularităţile somnului mamiferelor acvatice.

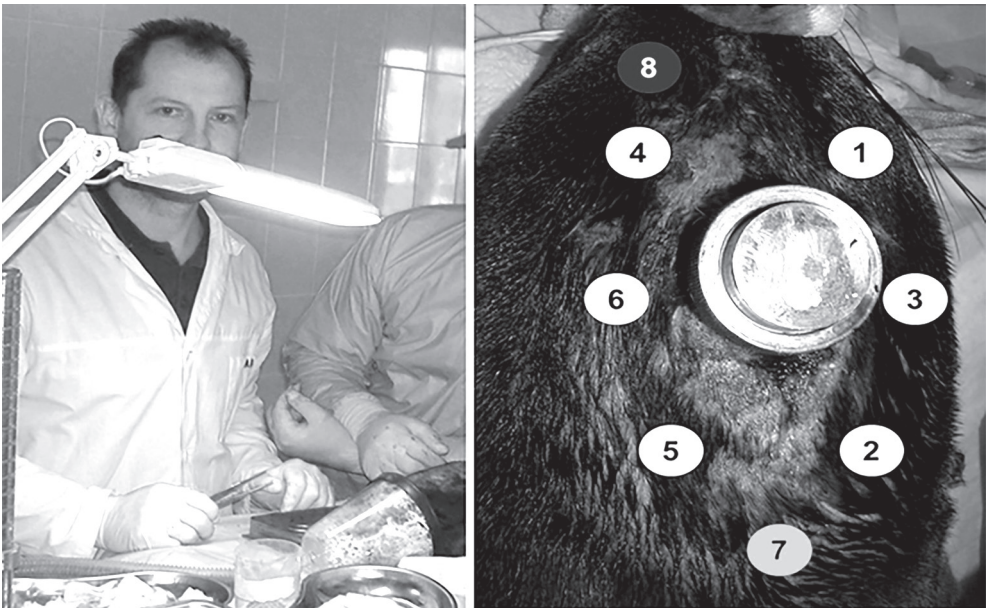


Figura 1. Intervenție neurochirurgicală pentru implantarea de electrozi pentru polisomnografia ulterioară: 1 și 4 - electrozi frontali; 3 și 6 - electrozi parietali; 2 și 5 - electrozi occipitali; 7 - pentru electromiografie (EMG); 8 - pentru electrooculografie (EOG)

Pe parcursul implementării proiectului *screening*-ul *nonstop* polisomnografic a ciclului circadian somn-veghe a fost realizat pe animale sălbatice. Analiza spectrală a înregistrărilor electrofiziologice poligrafice şi sincronizarea lor cu monotorizarea video a activităii animalelor cotidiene au permis evaluarea asimetriei interemisferice și intraemisferice în condiții de desincronoză forțată (privarea de somn) prin semnale senzoriale sonore comunicative

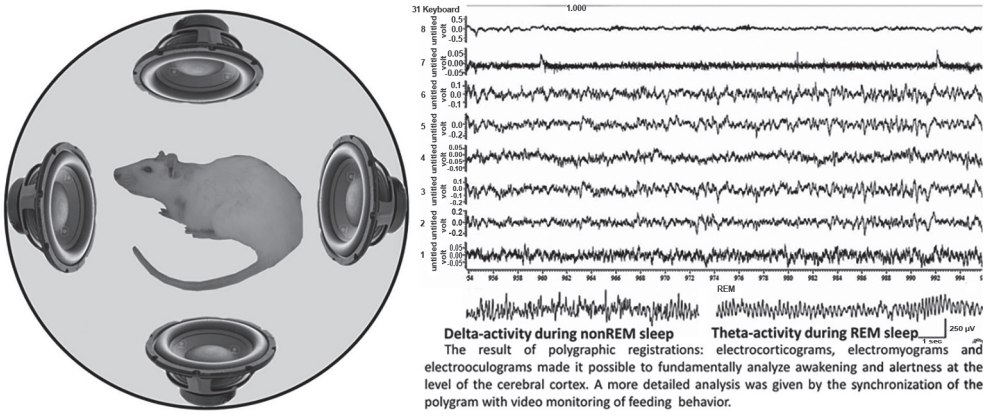


Figura 2. Aplicarea unui semnal sonor senzorial din mediu ambiant în timpul episoadelor de somn în scopul privării de somn

La animalele sălbatice – ursul de mare (*Callorhinus ursinus)* şi delfini (*Tursiops truncatus*) au fost investigate mecanismele de adaptare evolutivă a somnului la condiţii specifice ale mediului ambiant acvatic şi subacvatic.

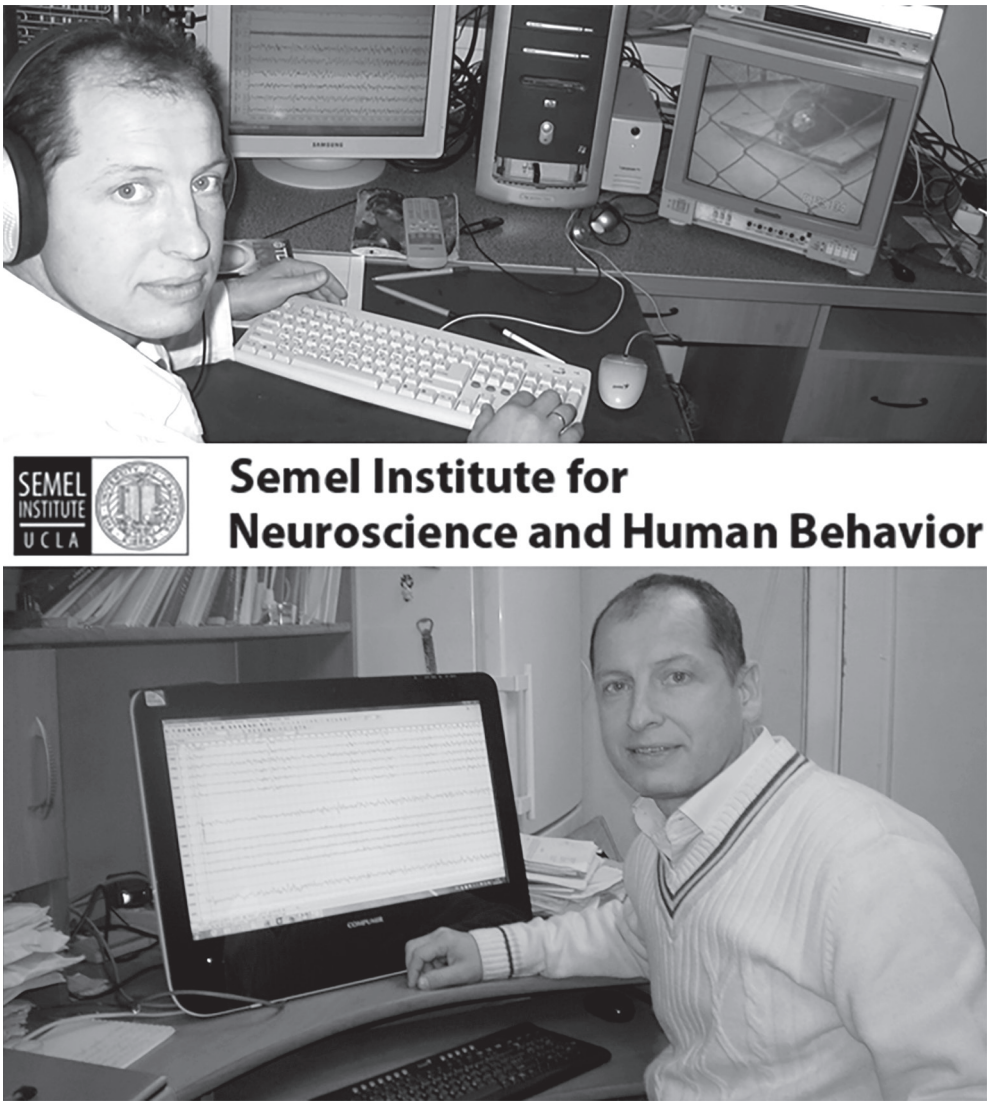


Figura 3. Înregistrare non-stop a polisomnogramei.
Colaborare cu echipa condusă de Dr. Oleg I. Lyamin și prof. Jerome M. Siegel la Stația Biologică Maritimă din Utrish (Novorosiisk) în îndeplinirea proiectului comun al Centrului de Cercetare a Somnului al Institutului de Neuroştiinţă şi Comportamentul Uman (Universitatea din California, UCLA) şi Institutul de Ecologie şi Evoluţie "N.A. Severţov" (Moscova) în colaborare cu Institutul de Fiziologie Evolutivă și Biochimie "I.M. Secenov" (Sankt Petersburg)

Este remarcabil, că acest mod de adaptare a activitaţii cerebrale se caracterizează prin cel mai înalt grad de asimetrie interemisferică pe parcursul somnului cu unde lente (somnul Delta sau somnul non-REM) uniemisferic sau unilateral. Determinismul evolutiv al apariției somnului uniemisferic cu unde lente demonstrează capacităţile neuroplastice și neuroprotectoare excelente şi flexibilitatea creierului de animal mamifer, ce previn procesele de neurodegenerare şi tulburări ale circulaţiei sanguine cerebrale. Reacții de hiperventilație au fost înregistrate în timpul monitorizării video a delfinilor (*Tursiops truncatus*) în condiţiile de delfinariu (n=1) în stare de somn şi veghe pe parcursul înotului la suprafața apei și scufundării sub apă. Reacția de hiperventilație a fost înregistrată la o anumită frecvență (la fiecare 40 de minute) când animalul a ieșit brusc la suprafață de sub apă. Acest răspuns este similar cu răspunsul la apneea în somn la animalele de experiment și la oamenii cu apnee obstructivă în somn. Se ştie, că anume pe parcursul stadiului de somn-REM în homeostaza organismului se realizează aşa numita „*Furtună vegetativă*" caracterizată printr-un salt brusc al activității funcționale a sistemelor respirator și circulator pe fondul atoniei mușchilor cervicali și al mișcărilor rapide ale ochilor, manifestate în mod caracteristic prin EMG și EOG.

Pentru atingerea obiectivelor propuse, în primul rând, conceptual și strategic se dezvoltă Algoritmul sau Pașii de bază din Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare. Primul – Pasul 1 – este: „*Asigurarea unui schimb funcțional de gaze suficient în corpul uman*". Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare include proceduri de optimizare a schimbului de gaze, atât în mediul intern, cât și în mediul extern al organismului. În mediul intern realizăm acest lucru prin antrenamente aerobice şi adaptare la hipoxie intermitentă moderată, iar în mediul extern prin modificarea Presiunii parțiale a oxigenului (O_2) și dioxidului de carbon (CO_2) în amestecul de gaz inhalat din atmosferă sau din aparatul de respirat. Aşadar, conceptual şî strategic este important de a include în Pasul 1 al Programului de Neuroprotecție și Neuroreabilitare procedeele de biofilizare obligatorie a mediului ambiant la scară locală, regională și globală, caracterizată, în primul rând, printr-o interacțiune favorabilă sporită şi unitatea omului cu ecosistemul, biodiversitatea, durabilitatea, amenajarea, împădurirea, păstrarea surselor de apă subterană, apă de suprafață (freatică) și apă înghețată. În această etapă obiectivele proiectului constau în determinarea acţiunii neuromodulatoare şi neuroprotectoare a sistemelor de neurotransmiţători monoaminergice (MA-ergice) ale creierului declanşată de către combinarea factorilor de mediu (hipoxiei cu hipercapnia) prin aplicarea cromatografiei de lichide de înaltă performantă (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) şi detecţia

electrochimică. Examinarea activităţii sistemelor de neurotransmiţatori MA-ergici a fost urmată de o analiză histochimică a modificărilor neuroplasticităţii prin intermediul măsurării conţinutului acizilor nucleici (ADN+ARN) în compartimentele subcelulare ale neuronilor şi neurogliocitelor sateliţi în centrele de coordonare a procesării senzoriale şi generării semnalelor din mediu. Pentru a îndeplini aceste obiective a fost realizată testarea experimentală a efectelor neuromodulatoare ale factorilor de mediu, care se caracterizează prin scăderi accentuate ale saturației de O_2 a amestecului de gaz inhalat (hipoxie), precum și în sângele circulant (hipoxemie) în combinație cu o creștere a concentrației de CO_2 (hipercapnie).

Conceptul de neuromodulație în Program se bazează pe răspunsul fiziologic natural al centrilor cerebrali sau nervilor periferici la stimularea sau suprimarea efectelor fizice, inclusiv infuzia țintită a agenților farmaceutici în doze mici la locul acțiunii lor directe. Un astfel de efect fizic asupra corpului uman poate fi considerat extrem și, desigur, adaptogen sau stresant. Adecvarea și eficacitatea activității respiratorii și circulatorii este cea mai importantă, în primul rând, pentru dirijarea bine coordonată a sistemelor de control al funcțiilor organismului, adică sisteme de reglare nervos central și neuroendocrin. S-a constatat, că la animalele sălbatice răspunsul la 8-12 minute de dispnee circulaţis sanguină musculară se caracterizează prin scaderea la 46±10% din circulaţia sanguină medie al mușchilor eupnici. Până la sfârșitul dispneei, circulaţia sanguină musculară ajunge deja la 31±8% din nivelul eupnic. În apneea în somn, mecanismul adaptativ permite menținerea nemodificată a nivelului de lactat din sânge care e prezent chiar și atunci când presiunea parțială a oxigenului arterial și venos (PO_2) scade la 15-20 mm Hg. La sportivii cu apnee în timpul scufundărilor în mediul acvatic, se manifestă, de asemenea, bradicardie, hipertensiune arterială și o redistribuire a circulaţiei sanguine. Datorită unor astfel de adaptări fiziologice, într-un corp antrenat în stare de apnee asociată cu hipoxemie severă, nu se produce nicio afectare a centrilor de control ale creierului, iar oxigenul este consumat cu moderație. Astfel de reacții adaptative pot fi numite condiționat periferice, deși afectează și fluxul sanguin în encefal (cerebral). Antrenamentul cu hipoxie intermitentă este, de asemenea, utilizat pentru prevenirea și tratamentul bolilor neinvazive la oameni, de exemplu, hipertensiunea arterială [297], boala coronariană, boala Parkinson, leucemia mieloidă acută. Răspunsul adaptativ indus de hipoxie include o reglare diminuantă a cererii de energie pentru prelungirea supraviețuirii celulare. Influența hipoxiei este caracterizată prin reglarea în creștere a activității enzimelor glicolitice și a consumului de glucoză. Hipoxia moderată permite menținerea neuronilor și a gradului de producție de ATP pe fondul fluxului glicolitic crescut. Răspunsul vascular și metabolic la hipoxie

(hipoxemie) este mediat de factorul inductibil al hipoxiei (HIF), care joacă un rol cheie în medierea exprimării factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), transportorului de glucoză (GLUT 1) și enzimelor glicolitice. Reducerea ratei metabolice (RM) se observă în timpul expunerii la hipoxie combinată cu hipotermie și accelerarea ei în perioada de repaus ce ar putea fi indusă de exercițiul în apă rece, urmată de creșterea generală a ratei metabolice. Invenția unei astfel de tehnici submersibile a deschis oportunități largi de evitare a efectelor fizice puternice ale altor factori în mediul subacvatic. Din punct de vedere biomedical menținerea vitalității în condiții atât de extreme de activitate zilnică reprezintă un model unic de adaptare a organismului și a sistemelor sale funcționale prin remodelarea plasticității la nivel molecular, celular, tisular şi sistemic. În astfel de condiții, există o probabilitate înaltă de a suporta efectele combinate ale hipoxiei/hipercapniei. Chimiosensibilitatea centrală la modificările concentraţiei de CO_2 apare în multe zone ale trunchiului cerebral. O astfel de zonă este, de exemplu, nucleul retrotrapezoid, inclus în zona chimiosenzorială Mitchell ca parte a bulbului rahidian. Elementele celulare ale acestui nucleu sunt implicate în implementarea mecanismelor de reglare a respirației. Experimentele au arătat, că lezarea nucleului, adică dezactivarea acestuia anulează problema hiperventilației cu CO_2. Hipercapnia determină dezvoltarea acidozei, în care *pH*-ul scade de la 7,45 până la 7,15. În mediul intracelular al neuronilor apare și se menține acidificarea. Acidoza hipercapnică determină o creștere a gradului de excitație într-o anumită parte a neuronilor și, ca urmare, o creștere a frecvenței activității de descărcare bioelectrică. În astrocitele nucleului retrotrapezoid, acidoza hipercapnică poate provoca, de asemenea, formarea unei acidificări persistente în mediul intracelular și depolarizarea membranei lor. Mecanismul acestei chemosensibilități se realizează atât sinaptic, cât și prin anumite procese bazate pe acțiunea CO_2 asupra celulei. Stimulul principal este probabil *pH*-ul intracelular (*pHi*) chiar mai mult decât cel extracelular (*pHo*). Evident că chimiosensibilitatea la CO_2 este asigurată de diferite căi de semnalizare și mecanisme ionice [108, 160]. Chimiosensibilitatea la efectele hipercapniei e prezentă și în aparatul neuronal al centrului trunchiului cerebral noradrenergic (norepinefrinergic, NE-ergic) (*locus coeruleus, LC*). Schimbările activității neuronale în *locus coeruleus* se corelează strâns cu fluctuațiile *pHi*-lui. Celulele neurogliale (astrocitele) contribuie la mecanismele de reglare a concentrațiilor ionilor de glutamat şi ionilor K^+ și H^+ în mediul extracelular. La fel ele au un rol important în asigurarea sensibilității la CO_2 prin îmbunătățirea acidificării mediului extracelular și intensificarea semnalizării chemoreceptorilor centrali. Efectul combinat al hipoxiei/hipercapniei asupra organismului provoacă stresul oxidativ. Durata, gradul și tipul expunerii hipoxice/hipercapnice, precum și

vârsta individului expus acestei influențe a mediului, determină severitatea consecințelor și probabilitatea transformărilor neurodegenerative în centrii regulatori neuronali [297].

Hipoxia/hipercapnia intermitentă joacă un rol neuroprotector, de exemplu, în timpul scufundărilor mamiferelor marine în mediu subacvatic, cât și în cazurile de apnee obstructivă în somn. Din păcate, apneea obstructivă în somn sau alte tulburări de respirație legate de somn sunt asociate cu anomalii neurocognitive, inclusiv deficite de atenție sau niveluri scăzute de reactivitate și de învățare-inițiere [297].

Aşadar, importanța fundamentală şi aplicativă a studiului sistemelor de schimb de gaze este evidentă atât pentru rezolvarea problemelor fiziologiei ocupaţionale, ecofiziologiei, cât și pentru elaborarea tratamentului în clinică. Stresul oxidativ cauzat de hipoxia intermitentă este însoțit de intensificarea peroxidării lipidelor, formării de radicali liberi, producerii de proteine *marker* de distres și moartea neuronilor ca urmare a apoptozei. Distressul cauzat de hipoxie, pe fondul creșterii concentrațiilor de radicali liberi, se caracterizează printr-o slăbire a protecției antioxidante. Rata de metabolizare cerebrală a O_2 consumat în anumite zone ale creierului este direct legată de activitatea neuronilor.

Funcționalitatea respiratorie și schimbul echilibrat de gaze sunt principalele obiecte ale cercetărilor moderne. A fost urmărit principalul obiectiv – a stimula în mod experimental efectul combinării hipoxiei și hipercapniei asupra activității neuronale bioelectrice a formațiunilor cerebrale și a testa posibilitatea de a preveni efectul depresiv al acestora cu ajutorul antrenamentului aerobic. Aplicarea modelului de "*Antrenament aerobic prealabil*" permite descoperirea mecanismelor de neuroprotecție realizate prin facilitarea menținerii puterii spectrale a ritmurilor *beta-alfa* în zonele neocorticale și a ritmului theta în hipocamp.

Înregistrări electrofiziologice ale electrocorticogramei (ECoG) și electrohipocampogramei (EHpG) au fost efectuate înainte și după realizarea Programului de *"Antrenament aerobic prealabil*". Mai apoi analiza spectrală a înregistrărilor ECoG și EHpG a demonstrat, că efectul combinat al hipoxiei/hipercapniei, pe care l-am simulat, duce la o scădere semnificativă a puterii spectrale a ritmului *beta* în ECoG (cu 47,3%, $P<0,05$).

Date similare au fost obţinute şi în celelalte investigaţii [48].

Am constatat, de asemenea, o reducere a exprimării ritmului *alfa* în regiunile occipitale la animalul în stare de repaus (recreere) și au fost estimate frecvența apariției sale, amploarea și puterea spectrală. În plus, a fost depistat, că indicatorii ritmului *theta,* provenind din cortexul entorinal, au crescut semnificativ, în timp ce cei de origine hipocampică au prezentat o tendință

spre reducere. La animalele supuse modelului de "*Antrenament aerobic prealabil*", caracteristicile ritmului *beta* și *alfa* au rămas neschimbate în raport cu înregistrările preliminare (înainte de experiment) și au fost semnificativ mai mari în comparație cu animalele din primul grup experimental (cu 26,7%, P<0,05 și, respectiv, 33,8%).

Imediat după finalizarea modelului experimental „*Accident cu aparatul de respiraţie*" frecvența de apariție și puterea spectrală a ritmului *theta* de origine hipocampică au fost semnificativ mai mari la animalele preadaptate la "*Antrenamentul aerobic prealabil*" comparativ cu animalele neadaptate. Presupunem, că o consecință a creșterii concentrației de CO_2 și anionului HCO_3^- dizolvate în mediile extra- și intracelulare este o scădere semnificativă a *pH*-ului. Oricare dintre aceste consecințe ale hipercapniei poate duce la modificări ale activităţii de descărcare electrică a neuronilor. O scădere a pH-ului poate inhiba activitatea canalelor ionice K^+ şi pompelor Na^+/K^+. Se crede, că această inhibare a canalelor K^+ şi pompelor Na^+/K^+ este un eveniment major în mecanismul modificărilor activității neuronale sub influența hipercapniei. Activarea canalelor de Ca^{2+} poate contribui, de asemenea, la chimiosensibilitatea la CO_2 a centrilor cerebrale [38, 53, 65, 182].

În experimentele altor autori s-a constatat, că sub influența hipoxiei corespunzătoare unei altitudini de 3000 m, puterea spectrală a ritmului în intervalul 10-13 Hz (*alfa*) în electroencefalogramă scade. Odată cu creșterea severității efectelor hipoxiei (până la o altitudine de 6000 m), are loc o reducere și mai semnificativă a puterii unei game largi de frecvențe de ritm *alfa*. La inhalarea unui amestec de gaze respirator cu 3% CO_2 (PCO_2 = 45 mm Hg), a fost posibilă observarea unei tendințe stabile spre reducerea activității neuronale. Înregistrările electrofiziologice au arătat, că ritmul *beta* (frecvenţa – 14-30 Hz; amplitudinea – 5-30 μV), ritmul *gama* (frecvenţa – >30 Hz până la 120-170Hz; amplitudinea – <10 μV) și activitatea neuronală multiunitară sunt deprimate sub influența hipercapniei.

Este semnificativ faptul, că gradul de depresie a ritmului este direct proporțional cu severitatea hipercapniei (de la 3% CO_2 până la 6% CO_2) [232].

De mare interes sunt rezultatele obținute, care indică faptul, că reducerea caracteristicilor ritmului *beta* și *alfa* a fost inversată și severitatea ritmului *theta* (frecvenţa – 4-8 Hz; amplitudinea – 20-60 μV) hipocampal a crescut după antrenamentul aerobic. Într-un model experimental cu animale, exercițiile aerobe prin aplicare alergării pe o bandă sau în roata de testare a activităţii fizice sunt cuplate cu inițierea activității în spațiu a animalului. Neurogeneza, care se intensifică în consecinţa aplicării Programului de "*Antrenament aerobic prealabil*", determină o îmbunătățire a funcționării sistemului de reglare a schimbului de gaze şi funcțiilor locomotorii ale organismului [460, 462].

Aşadar, modelul experimental bazat pe o simulare a efectelor combinate ale hipoxiei/hipercapniei oferă o oportunitate de a investiga activitatea bioelectrică a formaţiunilor cerebrale și a identifica manifestările timpurii ale unei reduceri a puterii spectrale a ritmurilor EEG și distribuția lor topografică. Preantrenamentul aerobic s-a dovedit a avea capacitatea de a menține o putere spectrală suficientă de ritmurile *beta* și *alfa* în câmpurile neocortexului, precum și ritmul *theta* din hipocamp. De asemenea, aplicarea acestui model experimental a permis manifestarea acţiunii adaptogene a Programului de *"Antrenament aerobic prealabil*" asupra aparatului neural al zonelor corticale și hipocampale. A fost deja manifestat, că promovarea activității bioelectrice în hipocamp, care este sursa ritmului *theta,* ameliorează remodelarea neuroplastică [460, 462].

După prima zi de somn în perioada de repaus în timpul zilei (de la 8:00 la 17:00), întreruptă de episoade de trezire din somn din cauza realizării modelului experimental „*Accident cu aparatul de respirat*", s-a constatat o creștere semnificativă statistic a concentrației de serotonina (5-HT) în ţesutul bulbului rahidian în aria de localizare a centrului respirator motor (*nucleus tractus solitarius, NTS*) spre comparaţie cu lotul martor (534,0±27,2 vs 439,0±23,4 pg/mg de țesut umed, P<0,05) (Fig. 4.).

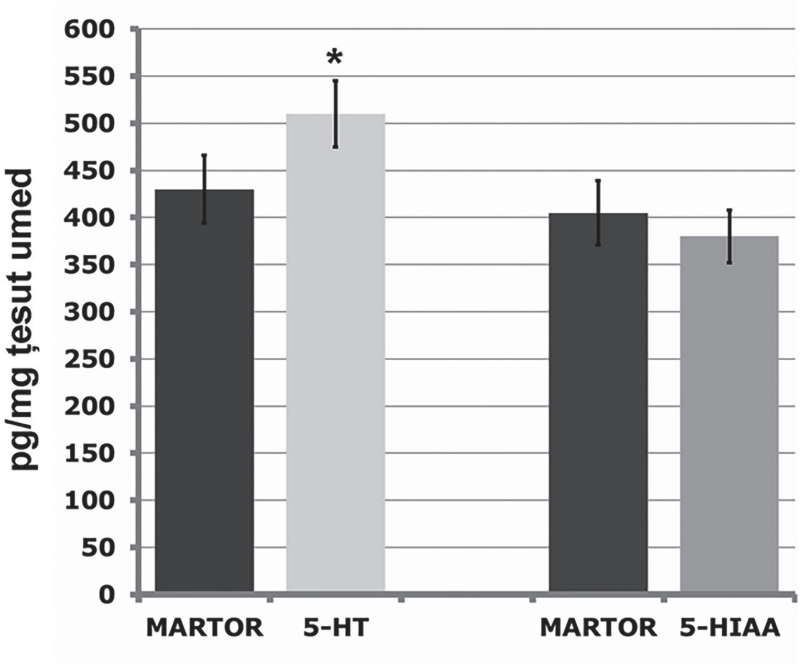


Figura 4. *Turnover*-ul serotoninei în grupul respirator dorsal al trunchiului cerebral (NTS) după prima zi de realizare a modelului experimental "Accident cu aparatul de respirat" (5-HT; 5-HIAA, pg/mg țesut umed)

La animalele experimentale adaptate la hipoxie intermitentă, după 15 zile de realizare a modelului experimental „*Accident cu aparatul de respiraţie*” concentrația de serotonina (5-HT) crește pe fondul de micşorare a concentraţiei a metabolitului acidului 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA) în bulbul rahidian (zona de localizare a *locus*-lui *coeruleus, LC*) comparativ cu lotul animalelor neadaptate (Fig. 5.).

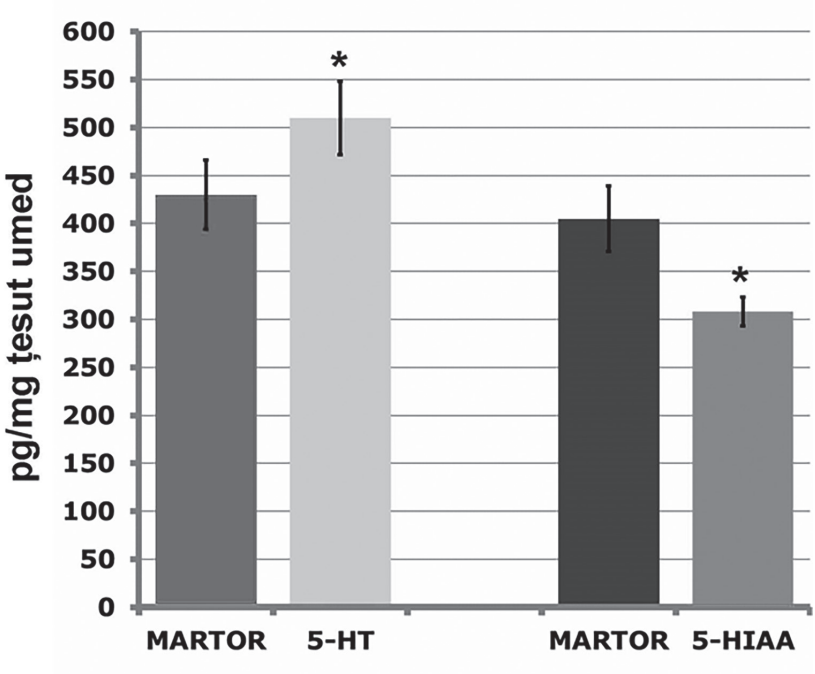


Figura 5. Modificări ale *turnover*-ului serotoninei către anabolism proeminent și reducerea catabolismului în grupul respirator dorsal al trunchiului cerebral după 15 zile pe fundalul de adaptare (5-HT; 5-HIAA, pg/mg țesut umed)

După perioada timp 15 zile de proceduri zilnice în decursul realizării modelului experimental „*Accident cu aparatul de respiraţie*” a fost evidențiată o creștere a concentrației de 5-HIAA în zona nucleului rafe dorsal (*DRd*) și norepinefrină (NE) în bulbul rahidian în zona de localizare a *locus*-lui *coeruleus* (494,0±19,1 față de 407,0±17,6; 573,0±23,5 faţă de 463,0±21,4 pg/mg de ţesut umed, respectiv) (Fig. 6.).

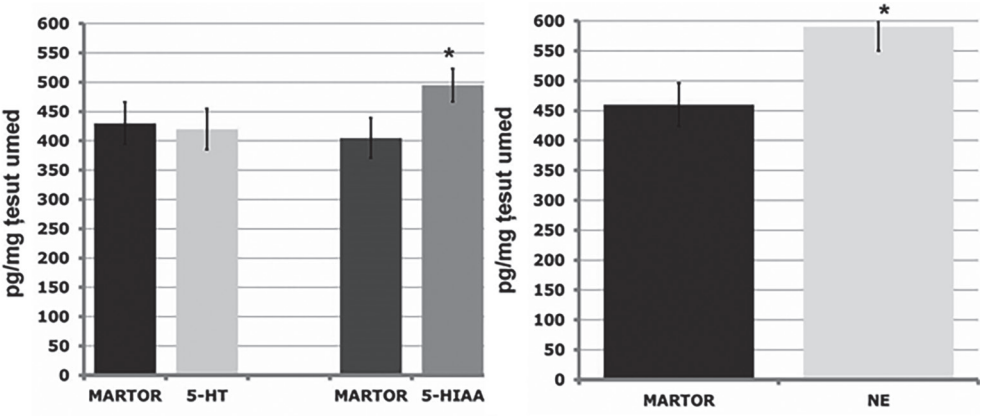


Figura 6. *Turnover*-ul serotoninei în zona nucleului rafe dorsal (*DRd*) și concentrația de norepinefrină în grupul respirator dorsal al trunchiului cerebral (*NTS* sau *Sol*) după a 15-a zi de dispnee intermitentă (5-HT; 5-HIAA; NE, pg/mg țesut umed)

Mai mult decât atât, se constată o prelungire semnificativă statistic a perioadei latente de trezire.

În cursul adaptării la modelul „*Hipoxie hipobarică intermitentă*" în nucleul paraventricular al hipotalamusului (*Pa*) a fost evidenţiată o creștere a numărului relativ de neuroni cu cantitatea de acizi nucleici (Q_{AN}) redusă în nucleu (carion). Pe acest fond, nivelul acizilor nucleici din citoplasmă (pericarion) a fost semnificativ crescut (cu 26,9%, P<0,01) (Fig. 7.).

În nucleolul neuronilor (centrul de asamblare a particulelor de ribonucleoproteine, RNP) nucleului paraventricular al hipotalamusului cantitatea Q_{AN} (*ADN+ARN*) a depășit nivelul lotului martor cu 24,7% (P <0,05) (Fig. 7.).

După 1 oră de influentă hipoxică nivelul de AN din nucleul neuronilor (carion) crește cu 24,2% în centrul bulbului rahidian al sistemului neurotransmițător NE-ergic (*LC*), (P<0,05).

După 3 ore (180 min) de influenţă hipoxică s-a constatat o scădere semnificativă a cantităţii Q_{AN} (cu 22,4%, P<0,05) în citoplasma neuronilor din nucleul paraventricular al hipotalamusului, iar în neuronii nucleului supraoptic a revenit la nivelul de control. Deşi, după o periodă de 3 ore (180 min), cantitatea Q_{AN} a crescut și în citoplasma (pericarionul) neuronilor din centrul bulbar NE-ergic *LC* cu 39,1% (P<0,01) (Fig. 7.).

Prezintă interes şi observaţiile referitoare la expunerea la hipoxie hipobară intermitentă timp de 15 zile, care este stresogenă şi adaptogenă, reacția neuronilor din nucleul vagal dorsal este tardivă și mai lungă în timp decât în nucleul paraventricular al hipotalamusului și centrul bulbar NE-ergic (*LC*). După perioada de adaptare la modelul „*Hipoxie hipobarică intermitentă*" timp

de 15 zile, neuronii nucleului paraventricular manifestă semne de epuizare a aparatului celular de biosinteză proteică (Fig. 7.).

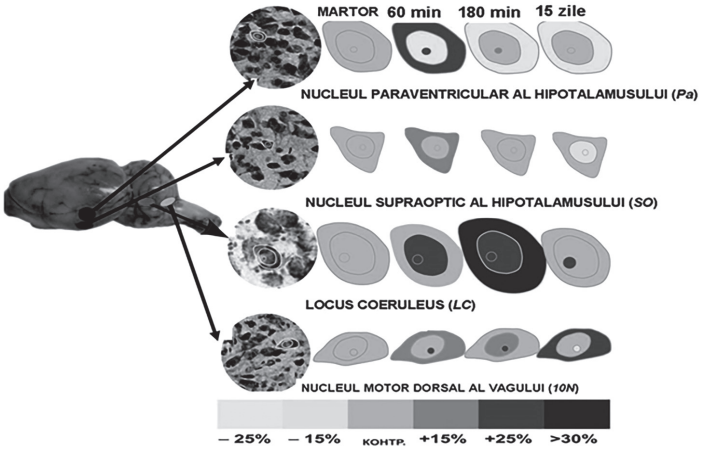


Figura 7. Manifestările reacţiilor aparatului de biositeză proteică al neuronilor din centrele cerebrale conform modificărilor cantităţii de acizi nucleici (Q_{AN}) în compartimente celulare

Activitatea enzimatică a monoaminoxidazei-B (MAO-B), care manifestă descompunerea monoaminelor, este redusă în regiunea hipotalamusului anterior. Activitatea enzimatică proteolitică în regiunea centrului trunchiular 5-HT-ergic (nucleilor raphe) după influenţă hipoxică timp de 15 zile este sub nivelul lotului martor (26,4%, P<0,01). Activitatea monoaminoxidazei-A este de asemenea suprimată în regiunea centrului 5-HT-ergic (*nuclei raphes*).

Pentru Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare, dezvoltat în cadrul proiectului, s-a obținut confirmarea experimentală a conceptului că adaptarea la „*Hipoxie hipobarică intermitentă*" contribuie la menținerea unui nivel suficient în terminalele axonilor neuronali 5-HT-ergici în centrul motor respirator prin reducerea degradării acestuia, precum și creșterea toleranței aparatului neuronal celular la efectele factorilor de mediu (hipoxiei și/ sau hipercapniei). Sistemele de neurotransmițători monoaminergice (MA-ergice) acţionează în mecanisme neuromodulatoare, coordonând diverse procese: răspunsuri adaptative, locomoţie, alimentație și comportament sexual, învăţare şi memorie, comportamentul social colectiv și agresivitatea. În mecanismele de neuromodulare a comportamentului animal, sistemele de neurotransmițători MA-ergice, fiind modulate, îndeplinesc diverse funcții. Activitatea enzimatică a monoaminoxidazei-B (MAO-B), care manifestă descompunerea monoaminelor este redusă în regiunea hipotalamusului anterior. Activitatea proteolitică în regiunea centrului trunchiular 5-HT-ergic (*nucleilor raphe*) după influenţă hipoxică timp de 15 zile scade sub nivelul

lotului martor (26,4%, P<0,01). Activitatea monoaminoxidazei-A este de asemenea suprimată în regiunea centrului 5-HT-ergic [467].

Aşadar, efortul fizic asupra sistemului de schimb de gaze (modelul experimental „*Hipoxie hipobarică intermitentă*") şi a sistemului de producere a energiei contribuie la neuromodularea *feedback*-ului pozitiv, care conectează neuronii centrului bulbar NE-ergic (*LC*) și celulele neurosecretoare ale hipotalamusului anterior. Această conexiune neuromodulatoare bidirecționată este probabil îmbunătățită în direcția „*locus coeruleus-hipotalamus*", unde este susținută în continuare de suprimarea degradării monoaminelor în nucleele hipotalamusului. Influenţa hipoxică, care duce la remodelare adaptivă sporește modularea neuronilor centrului 5-HT-ergic *DRd* și provoacă inhibarea activității catepsinei D și monoaminoxidazei-A în această regiune cerebrală.

Este important, că adaptarea prealabilă la activitatea fizică aerobă în primele 3 zile a dus la o creștere a proporției relative de celule cu cantitatea Q_{AN} crescută atât în cortexul senzoriomotor, cât și în centrul respirator motor și a ajuns la 156% (P<0,05) și 143% (P <0,05) respectiv, comparativ cu grupul martor (Fig. 8.).

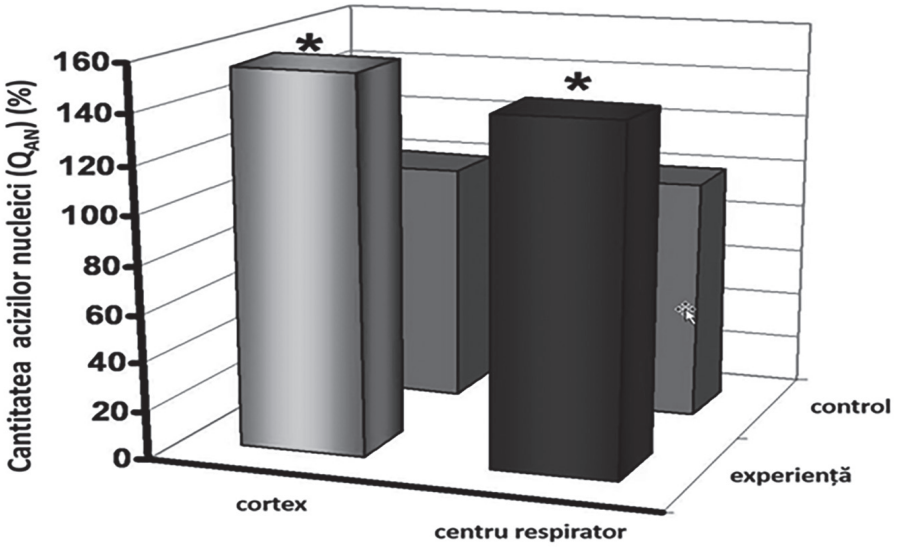


Figura 8. Cantitatea acizilor nucleici (Q_{AN}) în centrele cerebrale după 3 zile de activitate fizică aerobă zilnică

Rezultatele densitometriei produsului colorat în neuroni indică faptul, că cantitatea Q_{AN} per celulă în neuronii piramidali ai cortexului senzoriomotor a crescut după o încărcare de 3 zile cu 39,3% (P<0,01) în raport cu lotul martor. În neuronii centrului respirator motor, Q_{AN} per celulă a crescut cu 23,4% (P<0,05). Este important, că cantitatea Q_{AN} per celulă a crescut semnificativ

statistic, de asemenea, dar a fost mai pronunțată în neuronii centrului respirator motor: cu 28,6% (P<0,01) comparativ cu nivelul lotului martor. (Fig. 9.)

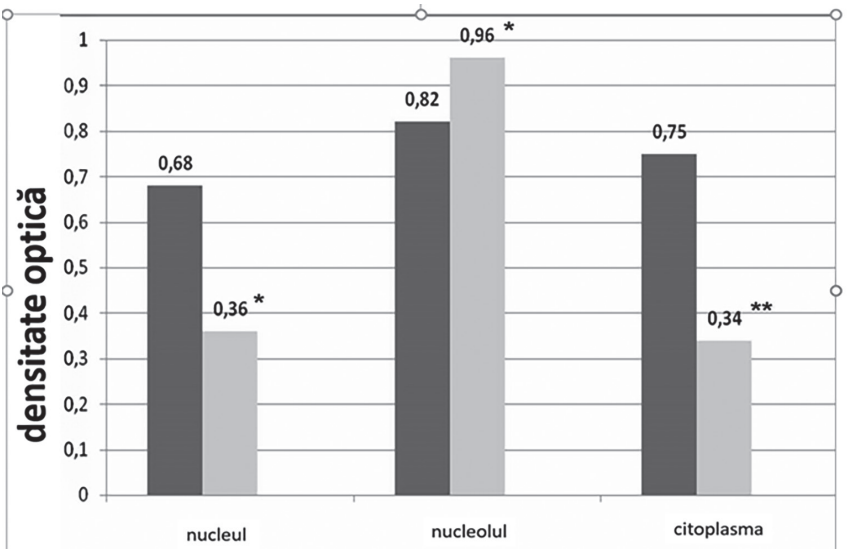


Figura 9. Densitatea optică a acizilor nucleici în neuronii centrului serotoninergic din trunchiul cerebral (nucleus raphe dorsalis, *DRd*)

O comparație a rezultatelor obținute pe animalele preadaptate și neadaptate la "*Antrenament aerobic prealabil*" expuse la scufundări subacvatice în „*Mediul umed hiperbaric*" cu aplicarea „*Simulatorului*" este foarte demonstrativă. La animalele preadaptate creșterea cantității Q_{AN} per celulă, și anume în neuronii centrului motor respirator, a fost semnificativ mai mică cu 17,3% (P<0,05) decât la animalele neadaptate (Fig. 10.).

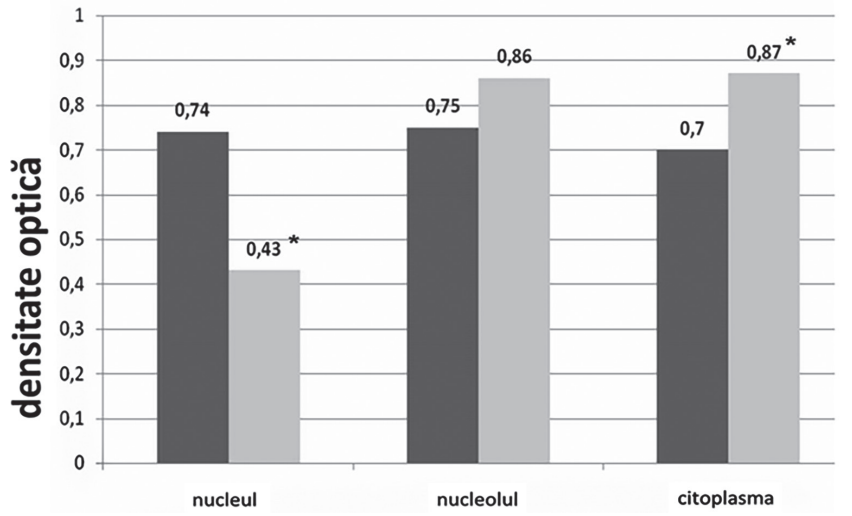


Figura 10. Densitatea optică a acizilor nucleici în neuronii respiratori dorsali

Cu toate acestea, creșterea cantității Q_{AN} per celulă în neuronii piramidali ai cortexului senzoriomotor la animalele adaptate a fost cu 26,7% (P<0,05) mai mare decât în grupul de animale neadaptate după ce au finalizat experimentul cu aplicarea modelului „*Mediul umed hiperbaric*”.

Proporția relativă de celulele cu cantitatea Q_{AN} crescută la animalele adaptate a depășit această cifră la animalele neadaptate în neuronii piramidali ai neocortexului sensorimotor. Într-o altă serie de analize histochimice o comparație a animalelor preadaptate și neadaptate prin modelul “*Antrenament aerobic prealabil*” a manifestat, că după antrenamentul aerobic atât la animalele adaptate, cât și la cele neadaptate proporţia celulor cu cantitatea Q_{AN} crescută a fost majorată în centrul respirator motor.

Mai mult, decât atât, rezultatele obţinute la animalele de laborator (șobolani) au demonstrat, că procentajul de neuroni cu cantitatea Q_{AN} crescută predomină în aria laterală a hipotalamusului (*LHA*) și aria ventrală tegmentală (*VTA*) la animalele adaptate la combinarea modelelor „*Antrenament aerobic prealabil*” și „*Hipoxie hipobarică intermitentă*” (Fig. 11.).

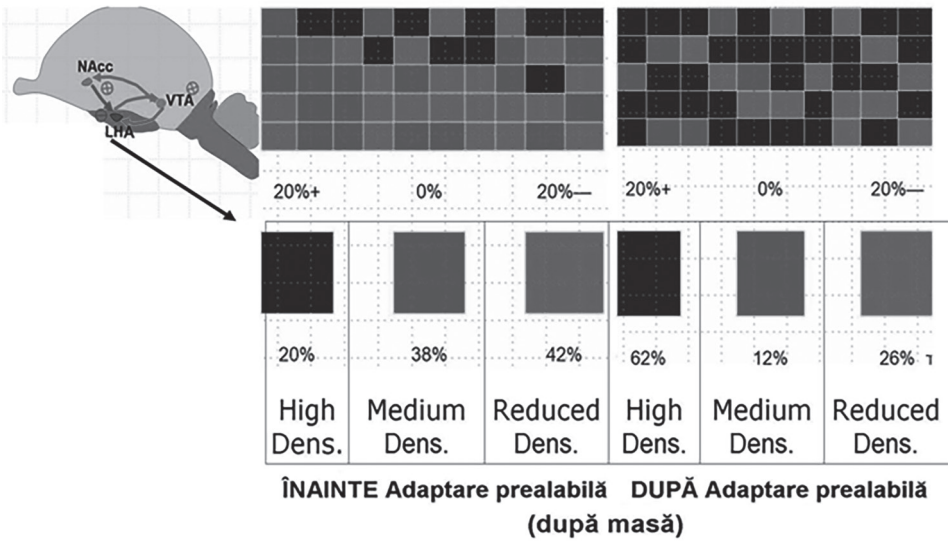


Figura 11. Redistribuirea și procentul de neuroni cu densitate optică ridicată, medie și redusă în aria hipotalamică laterală (*LHA*), implicată în conexiunea cu aria vetrală tegmentală (*VTA*) şi nucleul accumbens (*NAcc*)

Raportul neuronilor cu densitatea optică şi cantitatea Q_{AN} per celulă redusă, medie și crescută după programul de adaptare la „*Antrenament aerobic prealabil*” se deplasează către predominanța neuronilor cu densitate optică și cantitatea Q_{AN} crescută. Programul personalizat de neuroprotecție și neuroreabilitare poate promova modificări de neuroplasticitate în sistemul de activare cu centru în *LHA* și cel de recompensă DA-ergic din *VTA* şi nucleul

accumbens *(NAcc)* prin echilibrarea sistemelor de activare şi recompensă, a metabolismului energetic şi plastic.

Prin urmare, creșterea reprezentării celulelor cu cantitatea Q_{AN} crescută a fost depistată în cortexul senzoriomotor în timpul acţiunii hipoxice şi poate fi caracteristică pentru expunerea periodică a organismului la mediu, în care episoade repetate de "*Hipoxie hipobarică intermitentă*" alternează cu perioade de „*Normoxie normobarică*". Acest model experimental este simulator antrenamentelor hipoxice la piloți de aeronave, alpiniști și sportivi de performanţă.

Conform studiilor altor autori o reacție imunohistochimică pozitivă la *BDNF+* a fost detectată și în fibrele nervoase ale neuronilor senzoriali din coarnele dorsale ale măduvei spinării animalelor de laborator. Efectuarea unui set de exerciții promovează inducerea unui salt pronunțat în nivelul de exprimare a *ARNm BDNF*-ului și sinapsinei I, inclusiv în straturile CA1 și CA3 ale hipocampului și girusul dentat. Se știe, că acțiunea *BDNF*, mediată prin două căi (prin receptorii *TrkB* și *p75NTR*), are în general un efect benefic asupra gradului de diferențiere a neuronilor, ramificarea dendritelor acestora, supraviețuirea celulelor și creşterea sinapsei. Acest efect este realizat de către *BDNF* matur prin receptorii *TrkB* [176]. Este important, că neurodegenerarea, decesul neuronilor și depresia sinaptică pe termen lung sunt atribuite acțiunii proBDNF (imatur) prin intermediul receptorilor *p75NTR*. Gena *NTRK2* este, de asemenea, cunoscută prin faptul, că codifică receptorul tirozin-kinazei B (*TrkB*) și de fapt este o genă chimiosensibilă şi reglată de oxigen. Există dovezi, că expresia *NTRK2* este stimulată de factorul 1-alfa inductibil de hipoxie (*Hypoxia-Inducible Factor, HIF-1-alpha*). S-a dovedit, că exprimarea crescută a *TrkB* ca răspuns la afectarea ischemică a creierului este strâns legată anume de hipoxia tisulară. Expresia *TrkB* este, probabil, pusă sub controlul presiunii parțiale a oxigenului. Transcrierea genei care codifică *TrkB*, *NTRK2*, este într-adevăr stimulată de hipoxie printr-un mecanism care implică *HIF-1-alfa* [111, 136, 482].

Aşadar, programul personalizat de neuroprotecție şi neuroreabilitare poate promova modificări de neuroplasticitate în sistemul de activare și cel de recompensă DA-ergic prin echilibrarea metabolismului energetic și plastic. Această abordare în tehnologia de prevenire și neuroreabilitare bazată pe echilibrarea fiziologică a metabolismului energetic și plastic al țesutului nervos poate fi utilizată cu succes în condiții de stațiuni și centre de recreere. Pentru raioanele Moldovei se preferă aplicarea programului personalizat propus la o stațiune sau centru de recreere situate în zone de râu sau lac de acumulare fluvială pentru a obține comunicarea „*Persoană-Mediu natural*".

În plus, după aplicarea Programului "*Antrenament aerobic şi/sau anaerobic prealabil*" raportul dintre țesutul adipos și țesutul muscular în compoziţia

corporală a fost înclinat în favoarea predominanței țesutului muscular. Expunerea periodică a corpului la mediu hipoxic, în care episoade repetate de hipoxie hipobară alternează cu perioade de normoxie, a fost folosită de multă vreme pentru prevenirea, tratamentul şi recuperări cardiovasulare şi neurodegerative (boala Parkinson) şi leucemie mieloidă acută [443].

Conform ipotezei de lucru, neuroplasticitatea centrilor motorii corticali, din hipocamp și ai trunchiului cerebral poate fi fortificată printr-o adaptare prealabilă la antrenament fizic aerobic şi anaerobic, hipoxie intermitentă pentru o desfășurare a activității cotidiene, operațiuni de servicii bazate pe pătrundere într-un mediu subacvatic sau hipoxic potenţial nociv. Datele cercetării de bază confirmă faptul, că neurogeneza în țesutul nervos din regiunea hipocampului este îmbunătățită de adaptare le hipoxie intermitentă moderată. A fost sesizat de alţi autori, că hipoxiea intermitentă hipobarică sau normobarică promovează apariția celulelor progenitoare endogene, ceea ce duce la formarea de noi neuroni tineri, de exemplu, în hipocampul animalelor mature. Mai mult decât atât, hipoxia intermitentă produce, de asemenea, efecte asemănătoare antidepresivelor la diferite specii de animale, inclusiv testul de înot forțat, testul de stres moderat pe termen lung sau de suprimare a alimentaţiei. Există dovezi, că hipoxia intermitentă activează expresia *BDNF* în neuronii din hipocamp. S-a demonstrat, că diverse leziuni sau ischemia cerebrală stimulează neurogeneză în așa-numitele zone neuroproliferative ale creierului uman matur. Numeroase cercetări fundamentale și aplicative indică faptul, că antrenamentul fizic aerobic şi anaerobic, în primul rând, declanșează și menține expresia genelor, care codifică neuropeptide, factori moleculari care sunt implicați în implementarea mecanismelor plasticității neuronale ale centrelor sistemului nervos de procesare. Antrenamentul fizic aerobic are un efect vizat asupra adaptabilității și supraviețuirii elementelor celulare ale sistemelor de control pentru funcțiile somatice și autonome (vegetative). Cheia acestei acțiuni este inducerea expresiei și biosintezei *BDNF*, care este, fără îndoială, un factor central în furnizarea de schimbări neuroplastice în centrii sistemului nervos. Este de remarcat faptul, că reactivitatea unei formațiuni cerebrale, cum ar fi hipocampul, la activitatea fizică este asociată cu un salt în expresia genelor și biosinteza *BDNF*. Gradul de expresie a genelor și concentrația proteinei *BDNF* cresc odată cu creșterea volumului exercițiilor aerobe, manifestând o corelație pozitivă [112, 336].

Se consideră deja dovedit, că antrenamentul aerobic voluntar, precum și antrenamentul de forță (anaerobic), exercițiile pentru dezvoltarea coordonării mișcărilor și flexibilității cresc plasticitatea neuronală a centrelor de control ale creierului și măduvei spinării și, în general, capacitățile lor funcționale [419].

Prin modelarea experimentală a activității fizice aerobe la animalelr de laborator, este posibilă detectarea transformărilor fundamentale ale aparatului neuronal şi neuromuscular în modul de creştere a câmpului dendritic, a densității de ramificare a dendritelor și axonilor, a suprafeței totale a spinilor dendritici, a densității receptorilor membranari și a afinității acestora pentru un neurotransmițător, cât şi a numărului de vezicule în terminalele nervoase [295]. O perioadă lungă de exercițiu aerobic sistematic este însoțită de o creștere a cererii formațiunilor nervoase centrale de control pentru un schimb de gaze suficient și o aprovizionare adecvată cu sânge. Unul dintre acești factori modulatori: *HIF-1-alfa*, este cunoscut că ei modulează producția de energie anaerobă în condiții de dezechilibru în cerere și aprovizionare cu oxigen, precum și producția de energie aerobă [482]. Este semnificativ faptul, că încetarea exercițiilor fizice duce la scăderea gradului de expresie a genelor și a biosintezei factorilor neurotrofici. Pe fondul leziunilor cerebrale nedorite o astfel de scădere a exprimării factorilor neurotrofici poate duce la o creștere a gradului de vulnerabilitate a centrilor de control ai creierului la transformările tisulare neurodegenerative. Combinația antrenamentului fizic aerobic cu o alimentație adecvată, care presupune o planificare atentă a dietei, alimentației și folosirea produselor ecologice este importantă. Combinarea antrenamentului cu o alimentație adecvată are un efect remarcabil asupra sistemului neuromuscular manifestat la nivel molecular și celular, în special la nivelul creierului îmbătrânit sau deteriorat. Antrenamentul fizic aerobic, efectuat în perioada premergătoare apariției leziunii cerebrale ischemice focale, determină o exprimare crescută a factorilor neurotrofici (*BDNF*, *GDNF*) și lansarea unor mecanisme neuroprotectoare, care permit păstrarea și consolidarea funcțiilor cortexului senzorial și motor. Orice deteriorare a creierului induce, de asemenea, biosinteza adaptivă a *BDNF* în celulele neurogliei (*factorul neurotrofic derivat din linia celulelor gliale, GDNF*), atât în zona locală, cât și în zona creierului îndepărtată de focarul de deteriorare. Este important, ca factorii neurotrofici nou sintetizați să protejeze țesutul nervos de deteriorarea ulterioară și neurodegenerarea, să declanșeze procese restaurative și reparatorii în țesutul nervos, sinaptogeneza asociată cu recuperarea funcțională și învățarea senzorio-motorie compensatorie. S-a demonstrat, că mecanismele de neuroplasticitate a creierului sunt activate imediat în primele perioade după afectarea focală a cortexului sau expunerea la centrii nervoși, de exemplu, a neurotoxinelor dopaminergice. Slăbirea performanței diferitelor funcții senzoriale, motorii și cognitive, ca și consecință, duce la deteriorarea răspunsurilor comportamentale pe fondul unei reduceri a remodelării neuroplastice. Încărcarea locomotorie forțată timpurie, așa cum se arată într-un model animal, provoacă un efect neuroprotector,

prevenind moartea programată a celulelor nervoase (apoptoză). Pe de altă parte, întârzierea sau încetarea antrenamentului de reabilitare a funcțiilor senzoriale și motorii este prodegenerativă. În stadiul cronic după afectarea centrilor de control ale creierului, implementarea unui program de antrenament individualizat duce în continuare la reactivarea mecanismelor plastice și, ca urmare, la facilitarea reabilitării funcționale senzoriale și motorii [261].

Conform datelor obținute și de alți autori răspunsul adaptiv indus de stimularea hipoxică include o reglare în descreștere a cererii de energie pentru prelungirea supraviețuirii celulare. Influența hipoxiei este caracterizată prin sporirea activității enzimelor glicolitice și a consumului de glucoză. Hipoxia intermitentă moderată permite menținerea neuronilor și a gradului de producere de *ATP* pe fondul fluxului glicolitic crescut [296].

Este evident, că răspunsul vascular și metabolic la hipoxie (hipoxemie) este mediat de factorul inductibil al hipoxiei (*HIF*) [265]. O modalitate de succes pentru a îmbunătăți starea de hipoxemie, de exemplu, la pacienții diabetici ar putea fi aplicarea hipoxiei intermitente în combinație cu antrenamentul aerobic [265]. Adaptarea la modelul "*Hipoxie hipobarică intermitentă*" moderată duce la creșterea saturației cu oxigen în timpul perioadei de repaos prin facilitarea funcției de ventilație și a chemoreflexelor și la reducerea tonusului simpatic asociat cu hipoxie. Acest efect de antrenament ar putea fi indus de scufundare și exercițiu în apă rece. Astfel, scufundarea în apă rece duce la creșterea ratei metabolice [215, 309, 364].

Testarea activității catabolice (proteolitice) în neuroni și celule neurogliale ale centrilor de reglare în condiții de circulație cerebrală alterată pe fundalul unor grade diferite de adaptare poate reflecta în mod obiectiv prezența și intensitatea activității autofagice și reparatorii. În special, activitatea catepsinelor (catepsinei B şi catepsinei D) reflectă, de asemenea, inițierea și menținerea apoptozei celulelor degenerate. Ținând cont de toate acestea, am aplicat analiza activităţii enzimatice a catepsinei D în aceiași centri motorii: cortexul senzoriomotor și centrul motor respirator *NTS* sau *Sol*. Analiza catepsinei D a arătat că, după 3 zile de activitate fizică adaptogenă în cortexul senzoriomotor activitatea a fost mai mică decât în lotul martor cu 15,6% ($P<0,05$). Se presupune, că această reducere poate fi interpretată ca un efect adaptogen al antrenamentului hipoxic. În centrul respirator motor activitatea catepsinei D manifestă o deviere și mai semnificativă în raport cu lotul martor cu 25,8% ($P<0,05$). Cu toate acestea, printre neuronii grupului respirator dorsal activitatea proteolitică a catepsinei D a depășit ușor, dar semnificativ activitatea din lotul martor cu 13,4% ($P<0,05$).

Realizarea modelului experiemental bazat pe scufundarea în "*Mediul umed hiperbar*" simulată în condițiile unui clopot subacvatic a arătat, de asemenea,

un efect asupra activității catalitice. În cortexul senzoriomotor a fost detectată o creștere a activităţii enzimatice a catepsinei D cu 12,4% (P<0,05). În centrul respirator motor a fost detectată o sporire a activităţii catepsinei D cu 17,3% (P<0,05) [468].

Scufundarea în "*Mediul umed hiperbar*" pe fondul adaptării la un antrenament aerobic (înot, t_{apei} = 18-22ºC) nu a mai avut o creștere atât de pronunțată a activităţii proteolitice a catepsinei D, ci dimpotrivă activitatea catepsinei D a fost redusă semnificativ decât în lotul martor cu 14,6% (P<0,05) și cu 19,6% (P<0,05) mai slabă decât la animale neadaptate. Adaptarea prealabilă la antrenamentul aerobic a făcut posibilă reducerea activității proteolitice, judecând după activitatea catepsinei D în cortexul senzoriomotor cu 18,2% (P<0,05) față de grupul de animale neadaptate [473].

La implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, este, de asemenea, importantă efectuarea unei analize metabolomice, care oferă descoperirea principalelor căi care sunt ținte potrivite pentru tehnicile direcționate de combatere a rezistenței la tratamentul degenerărilor maligne ale țesutului nervos (glioame și glioblastoame). Programul ar trebui să ajute în identificarea modelelor metabolice pentru diferențierea și prognoza diferitelor tipuri de tumori cerebrale. Metabolomica se bazează pe analiza nețintită și direcționată a genomului, transcriptomului, proteomului, precum și a influenței mediului intracelular și interstițial, adică a setului complet al tuturor metaboliților endogeni și exogeni prezenți în materialul biologic analizat (lichidul cerebrospinal, plasmă, urină și saliva). Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare ține cont de necesitatea măsurilor de prevenire a formării tulburărilor de creștere vasculară, necroze, hipoxie și migrare celulară, care determină natura infiltrativă și prognosticul nefavorabil al glioblastoamelor. Din păcate, tumorile cerebrale inițial sensibile dezvoltă în cele din urmă rezistență la terapia antiangiogenă, oferind cel puțin o creștere a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu glioblastom. În celulele maligne proliferante cu creștere tumorală recurentă în condiții hipoxice se formează o scădere a dependenței de ciclul acidului tricarboxilic și a fosforilării oxidative în procesele de producere a energiei și o creștere a dependenței de glicoliză și producția de acid lactic. Crearea condițiilor hipoxice în micromediul tumoral determină instabilitatea genomului celular datorită producției crescute de specii reactive de oxigen (*ROS*) și formării de modificări în mecanismele de reparare a *ADN*-ului deteriorat. În timpul hipoxiei agresivitatea neoplasmelor maligne crește datorită selecției clonale. În general, sistemul imunitar este susceptibil la efectele hipoxiei prin diferite căi, ceea ce duce la o slăbire a răspunsului antitumoral. Expunerea celulelor neoplazice la condițiile de mediu hipoxice mediază expresia crescută a factorilor de inducţie a hipoxiei.

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare va beneficia de acțiunea factorilor inducibili de hipoxie, care, la rândul lor, declanșează expresia a peste 150 de gene, ale căror produse coordonează răspunsurile adaptative la hipoxie. Prin urmare, la implementarea programului, există o nevoie urgentă de analiză metabolomică a neoplasmelor maligne ale țesutului nervos cu diferite grade de hipoxie în micromediul tumoral ceea ce ne permite să identificăm gradul de adaptare hipoxică a celulelor și, prin urmare, gradul probabil de agresivitatea și rezistența lor la tratament.

Un grup de autori a observat într-o investigaţie topografică a potențialelor evocate somatosenzoriale, că răspunsurile neuronilor din cortexul senzorial și motor sunt profund suprimate la animalele de laborator expuse la hipoxie severă sau ischemie. Mai mult, o astfel de suprimare a răspunsului neuronilor se extinde la ambele emisfere, adică se manifestă bilateral [206]. De asemenea, s-a arătat că recuperarea funcțiilor senzoriale și motorii după un accident vascular cerebral (AVC) experimental este asociată cu reorganizarea reprezentării corticale în neocortexul senzorial primar (S1) și neocortexul motor primar (M1) după anumite stimulări somatosenzoriale și acte motorii. Activarea proceselor de neuroplasticitate, restabilire şi neuroreabilitare a formaţiunilor cerebrale are anumiți indicatori comportamentali și neurofiziologici. Totuși, posibilitățile de creștere a intensității transformărilor neuroplastice în centrii senzoriali și motorii de control superior și periferic prin utilizarea activității fizice cronice pe fondul unei cereri crescute de oxigen și aprovizionare cu energie rămân neelucidate [295].

Rezultatele determinărilor densității optice (*ADN+ARN*) și ale calculelor privind cantitatea de acizi nucleici (Q_{AN}) per volum al structurii celulare testate (V_n; V_{nl}; V_{cyt} și V_{som}, nucleu, nucleolus, citoplasmă și, respectiv, soma) au arătat că modelul experimental, bazat pe o dispnee intermitentă cronică, determină o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a nivelului de acizi nucleici atât în nucleu, cât și în citoplasma neuronilor din centrul stem 5-HT-ergic (*nucleus raphe dorsalis, DRN*). Această reducere a Q_{AN} a fost de 19,8% și 22,5% ($P<0,05$ și, respectiv, $P<0,01$) în raport cu valorile la lotul martor. O creștere mai puțin semnificativă, dar fiabilă, a cantităţii de acizi nucleici a fost observată doar în nucleii neuronilor (până la 122,3 %, $P<0,05$) în comparație cu Q_{AN} din nucleii la animalele din lotul martor. Este important faptul că modificările neuroplasticităţii, estimate prin măsurătorile conținutului total de acizi nucleici pentru întregul corp celular ai neurogliocitelor sateliţi, se caracterizează prin creșterea numărului de celulele satelit neurogliale pe fondul slăbirii neuronale (până la 129,7 %, $P<0,05$), în raport cu nivelul de martor (Fig. 12.).

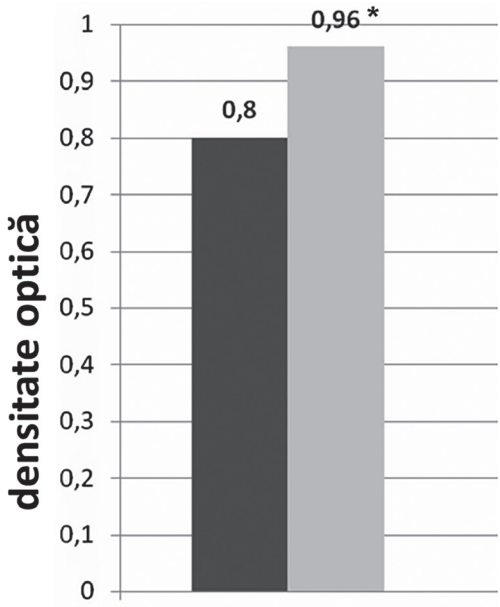


Figura 12. Densitatea optică a acizilor nucleici în celulele satelit gliale din centrul stem serotoninergic

În nucleii neuronilor din populaţia în grupul respirator dorsal (*nucleus tractus solitarius, NTS sau Sol*), valoarea Q_{NA} a fost redusă cu 33,4 % (P<0,05) în raport cu martorul. În același timp, în nucleul și citoplasma neuronilor din *Sol* se păstrează o valoare ridicată a Q_{NA}, respectiv – 118,4 și 123,3 % (P<0,05) în raport cu valorile din lotul martor (Fig. 13.).

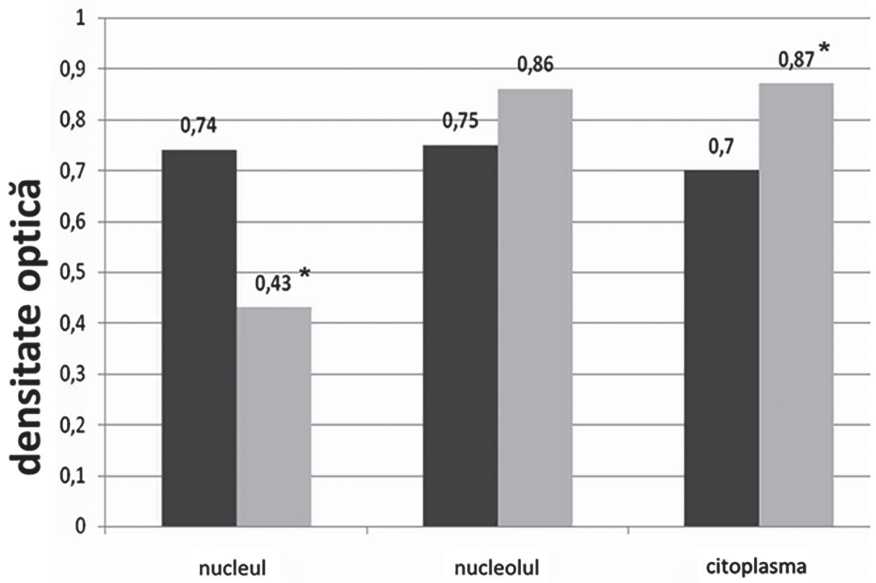


Figura 13. Densitatea optică a acizilor nucleici în neuronii respiratori dorsali

Densitatea optică a acizilor nucleici a avut o tendinţă spre micşorare în celulele satelit neurogliale (Fig. 14.).

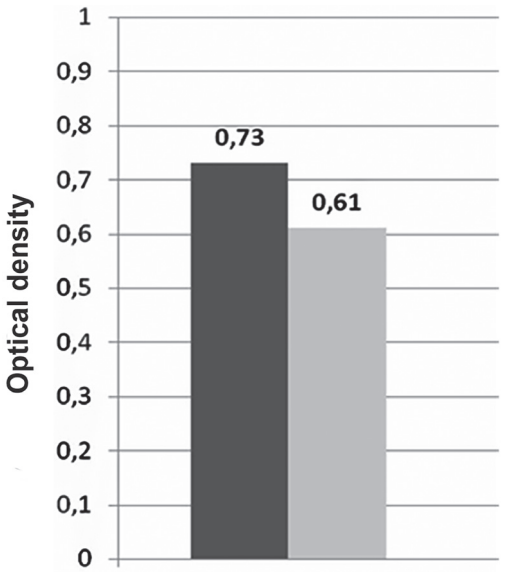


Figura 14. Densitatea optică a acizilor nucleici în celulele gliale satelite din grupul respirator dorsal

În neuronii din populaţia în grupul respirator dorsal după expunerea animalelor la modelul experimental, bazat pe dispnee intermitentă cronică, indicele de densitometrie și morfometrie denomstrează, că plasticitatea este menținută la un nivel suficient. Creșterea cantității de acizi nucleici în nucleul neuronilor centrului serotoninergic după aplicarea modelului experimental „*Accident cu aparatul de respiraţie*” poate fi explicată, probabil, prin faptul, că dispneea intermitentă cronică inițiază accelerarea procesului de formare a ribonucleoproteinelor (particulelor *RNP*), i.e. viitoarele subunități ale ribozomilor.

Dimpotrivă, o reducere semnificativă a Q_{NA} în nucleele neuronale poate însemna, că procesul de transcriere și sinteză de noi molecule de ARN este suspendat. Nivelul redus de acizi nucleici din citoplasmă, în special ARN ribozomal (*ARNr*), dovedește în mod evident slăbirea activității de sinteză a proteinelor în aceste celule. Rezultatele obţinute sugerează faptul, că dispneea intermitentă cronică experimentală în faza paradoxală a somnului (somnului REM) pentru o perioadă lungă de timp determină o scădere a plasticității neuronilor din centrul trunchiular al sistemului neurotransmițător serotoninergic (5-HT). Se știe, că acest centru 5-HT-ergic interacționează strâns cu centrul respirator motor trunchiular și asigură hiperventilația la momentul trezirii din somn. Hiperventilația la trezirea din somn ca răspuns

la apnee sau hipopnee este o reacție fiziologică a organismului, în special a centrelor cerebrale la deficitul de O_2 sau la predominanța CO_2 în sângele care circulă spre creier, adică la hipercapnie. Reacții similare de hiperventilație au fost înregistrate de noi în timpul monitorizării video a delfinilor (*Tursiops truncatus*) în condiţiile de delfinariu (n=1). Se ştie, că anume pe parcursul stadiului de somn-REM în homeostaza organismului se realizează aşa numita „*Furtună vegetativă*" caracterizată printr-un salt brusc al activității funcționale a sistemelor respirator și circulator pe fondul atoniei mușchilor cervicali și al mișcărilor rapide ale ochilor, manifestate în mod caracteristic prin EMG și EOG. S-a constatat că hipercapnia, inclusiv în cazul dispneei, este principalul declanșator al reacției, care duce în cele din urmă la hiperventilație pulmonară. Este evident, că sistemele care asigură trezirea din somn sunt activate în timpul dispneei intermediare. Activarea sistemelor de trezire este asigurată, printre altele, de către neuronii 5-HT-ergici din centrul trunchiular *DRd*. Acesta este motivul pentru care neuronii studiați prezintă o reducere semnificativă a nivelului de acizi nucleici în carion şi pericarion. Într-o astfel de situație, rolul de furnizori de material biosintetic este preluat de sateliții neurogliali. Remarcabil e, că în grupul respirator dorsal (motor) nu se detectează o schimbare semnificativă a cantităţii de acizi nucleici în celulele satelit neurogliale.

S-a constatat la fel, că apariția tulburărilor circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii la 66% dintre pacienți are loc pe fondul distresului emoțional prelungit și hipertensiune arterială în cadrul distoniei neurocirculatorii. Alți factori de risc (hipodinamie, munca mintală obositoare, suprasolicitare, osteocondroza cervicală, anomalii de dezvoltare a coloanei vertebrale cervicale) au, de asemenea, o anumită influență asupra apariției simptomelor clinice caracteristice (cefalee, amețeli etc.). Mai mult, 1/3 dintre femei au avut patologie genitală (boli inflamatorii, endocervicoză, fibrom). O verigă importantă în dezvoltarea patologiei cerebrovasculare este creșterea concentrației de TG și LDL-C cu o scădere simultană a HDL-C. Tulburările circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii la femeile de vârstă reproductivă apare sub o formă de paroxisme angiodistonice cerebrale (sincopale; cefalice; vestibulare), autonome (simpatoadrenale, vagoinsulare, mixte), crize hipertensive și crize ischemice tranzitorii în principal în sistemul arterelor vertebrale. Dezvoltarea distemiilor cerebrale apare cel mai adesea (70%) pe fondul hipertensiunii arteriale și al hipertensiunii arteriale simptomatice (renale, endocrine). O combinație de hipertensiune arterială și o patologie a coloanei vertebrale cervicale (osteocondroză, anomalii de dezvoltare) a fost tipică pentru persoanele cu tulburările circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii în bazinul vertebrobasilar. La pacienții cu afecțiuni cardiace

reumatice și congenitale tulburările circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii s-au manifestat cu paroxisme vegetovasculare, mai rar cu simptome focale. După cum se știe din literatura de specialitate, hiperlipoproteinemia poate fi un factor predispozant pentru dezvoltarea patologiei cerebrovasculare la femeile de vârstă reproductivă cu tulburările circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii. În toate perioadele ciclului menstrual la pacientele din această grupă se evidențiază o creștere semnificativă a CS, TG și LDL-CS. Este imposibil de trecut cu vederea faptul, că 40% dintre pacientele observate cu tulburări ale fluxului sanguin cerebral au fost diagnosticaţi şi cu boli ginecologice sau consecințele acestora. Ca urmare a scăderii producției ovariene de hormoni sexuali dezvoltarea modificărilor aterosclerotice la nivelul peretelui vascular este mai rapidă datorită acumulării în sânge a colesterolului neutilizat, care este sursa inițială de formare a hormonilor sexuali [178, 415, 442].

Printre accidentele ischemice accidentele vasculare cerebrale în bazinul carotidian sunt mai frecvente (72,4%). Dezvoltarea AVC-lui este precedată de mai mulți factori etiologici și patogenetici: ateroscleroza combinată cu hipertensiune arterială, hipertensiune arterială, hipertensiune renală și endocrină, defecte cardiace congenitale, în cazuri rare şi vasculite cerebrale infecțioase și alergice (reumatism, periarterită nodoasă). Ateroscleroza vaselor cerebrale nu este doar un factor de risc, ci și o cauză a apariției infarctului cerebral, fapt confirmat prin metode instrumentale de investigare (REG, Dopplerografie, angiografie, RMN cu vizualizarea vaselor cerebrale) și analiza materialului secțional. Este de remarcat, că tulburările de somn au fost înregistrate doar în 3,5% din cazuri. Mai mult, la pacienții cu tulburări circulatorii cerebrale de o etiologie sau alta structura somnului nu este deloc investigată și tulburările de somn nu sunt identificate. Prin urmare, Programul de neuroprotecție prevede examinarea polisomnografică obligatorie a persoanelor cu tulburări ale fluxului sanguin cerebral, în timp ce unele surse susțin, că 67% de cazuri de tulburări ale circulaţiei sanguine cerebrale tranzitorii și dezvoltarea accidentului vascular cerebral, precum și a aterosclerozei sunt însoțite de insuficienţa de somn cronică sau tulburări de somn. Cea mai frecventă tulburare de somn în aceste cazuri este apneea obstructivă în somn sau hipopneea de somn (*Obstructive Sleep Apnea, OSA*), oprirea sau slăbirea respirației pe parcursul somnului. Mai mult, s-a dovedit că apneea de somn poate duce la apariția unui accident vascular cerebral [116, 214].

Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este inspirat biologic şi bazat nu pe tratarea maladilor, ci pe prevenire şi recuperare după tratament printr-o schimbare esenţială a funcţionalităţii sistemelor de susţinere a vieţii şi gradului lor de adaptare la condiţiile de mediu prin optimizarea raportului

perioadelor de acitivitate zilnică şi de recreere, a regimului şi raţiei alimentare, coordonării direcţionate a stării psihoemoţionale individuale şi altele. Este evident, că activitatea zilnică individuală în societatea contemporană se caracterizează prin dezechilibrul esenţial între efortul fizic, care promovează consumarea energiei şi alimentaţiea abundentă pe fondul mobilităţii reduse. De exemplu, în ţarile dezvoltate (SUA, Regatul Unit, Canada, Australia) rata populaţiei umane cu masa corporală excesivă şi obezitate depăşeşte 50%. Diabetul zaharat şi distresul psihoemoţional devin o epidemie. Mai mult decât atât, distresul psihosocial, emoţional provoacă patogeneza diabetului zaharat de tipul 2 (*diabetes mellitus*).

Reieşind din aceasta, propunem aplicarea în practică a Programului de neuroprotecţie bazat pe prevenirea dezechilibrului metabolismului glucidic, lipidic şi proteic prin intermediul combinării exerciţiilor fizice aerobe cu antrenament hypoxic/hipercapnic şi hipotermic în mediul acvatic. Această combinare a acţiunii multimodale adaptogene sporeşte semnificativ consumarea energiei şi rata metabolismului, precum şi îmbunătăţeşte starea psihoemoţională a individului. Validarea acestei componente a programului propus a fost realizată prin aplicarea unui model experimental pentru a investiga reactivitatea metabolismului şi a selecta indicatori biochimici și biofizici adecvați, care reflectă remodelarea adaptivă și prevenirea suprasolicitării mintale şi fizice. Modelul experimental include îndeplinirea exerciţiilor aerobe [472].

Graţie colaborării cu colectivul Facultăţii de Cultură Fizică și Sport a fost realizată posibilitatea de a include în experiment un contingent de studenți-sportivi practic sănătoși, care au finalizat Programul de "*Adaptare la antrenament aerobic*" cu durata de 28 de zile. Ca urmare, s-a constatat, că după o perioadă timp de 4 săptămâni (28 de zile) de realizare a programului de adaptare personalizat pragul anaerob individual creşte semnificativ pe fondul majorării gradului de saturaţie a oxigenului în sânge (SpO_2) (Fig. 15. şi Fig. 16.), ceea ce manifestă îmbunătăţirea capacităţilor aerobe a organismului şi indirect metabolismului energetic.

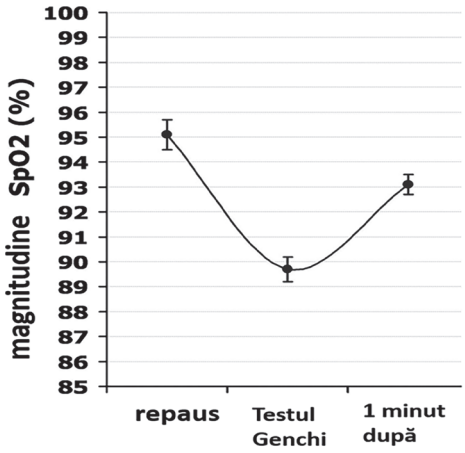


Figura 15. Curba modificărilor valorii SpO_2 înainte de începerea turei în tabără în stare de repaus fiziologic, în timpul testului Genchi și a refacerii

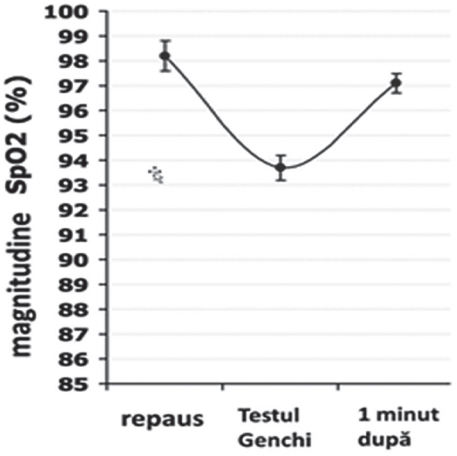


Figura 16. Curba modificărilor valorii SpO_2 după o schimbare în tabără în stare de repaus fiziologic, în timpul testului Genchi și a recuperării

Rezultatele obţinute permit presupunerea, că prin aplicarea unor astfel de programe individuale "*Adaptare la antrenament aerobic*" este posibilă prevenirea dezechilibrului metabolismului glucidic, lipidic şi proteic. Aplicarea tehnicii "*Motion Capture"* a muşchilor mimici pentru evaluarea reacţiilor psihomotorii deschide noi oportunități de obiectivare și validare a personalizării programelor de neuroprotecţie şî neuroreabilitare (recreere). În cazul contrar unui efort fizic în exces poate fi iniţată dezvoltarea distresului oxidativ caracterizat de prezenţa radicalilor liberi şi insuficienţa sistemelor antioxidante. Scăderea nivelului de glucoză după ultimă sesiune de antrenamet este mai atenuată în comparaţie cu prima sesiune îndeplinită la începutul Programului de Adaptare, cea ce sugerează ideea prevenirii hypoglicemiei după un efort fizic.

Îmbunătăţirea stării psihoemoţionale a fost evidenţiată prin depistarea activităţii muşchilor: *zigomaticus major, zigomaticus minor, buccinator, orbicularis oris, levator anguli oris, lateral frontalis,* care exteriorizează starea emoţională pozitivă pe fondul reducerii mişcărilor în zonele muşchilor: *corrugator supercilia, procerus, orbicularis oculi, nasalis*. Aşadar, Programul "*Adaptare la antrenament aerobic*" multimodal bazat pe combinarea antrenamentului aerobic cu antrenamentul hipoxic/hipercapnic şi hipotermic asigură echilibrul metabolismului glucidic, lipidic şi proteic (azotului) pe fondul îmbunătăţirii stării psihoemoţionale.

Pentru elaborările conceptuale trebuie luat în considerare că în celelalte studii, autorii au arătat deja, că după un scurt test de provocare timp de 5 zile efectuat cu aplicarea alimentaţiei de 30% de carbohidraţi la animale

(Păstrăv curcubeu, *Oncorhynchus mykiss*) și care au experimentat istoric simulare hipoxică nivelurile de *ARNm* ale genelor gluconeogene din ficat și ale genelor de transportori de glucoză atât în ficat, cât și în mușchii scheletici au fost crescute semnificativ în stadiul juvenil. În plus, nivelurile de ARNm ale genelor glicolitice au fost scăzute la peștii cu un istoric alimentar bogat în carbohidraţi. Atât acţunea hipoxică, cât și particularităţile alimentare abia au afectat metaboliții plasmatici sau modificările epigenetice globale după testul de provocare, de exemplu, la peștii (*Oncorhynchus mykiss*) tineri. Aşadar, stimulul hipoxic acut în timpul dezvoltării timpurii unic sau combinat cu un stimul hiperglucidic la prima alimentaţie poate modifica performanța de creștere și metabolismul glucozei la nivel molecular la păstrăvul juvenil [299].

Relevantă marcabilă este determinarea evolutivă a capacităţii adaptive, de exemplu, la mamiferele acvatice, de a îmbunătăți metabolismul aerob în timpul și după suspendarea respiraţiei (apnee) în decursul scufundării subacvatice. Cel mai puternic candidat pentru selecția pozitivă de-a lungul liniilor de *Cetacee* a fost calea de semnalizare a ciclului citratului. În ţesuturile Cetaceelor sunt enzime limitatoare ale vitezei implicate în calea gluconeogenezei, care ar fi de așteptat să îmbunătățească eliminarea lactatului după apnee sau dispnee. Hipoxemia cauzată de insuficiență circulatorie, respiratorie și altele devine cauza tulburărilor metabolismului intermediar al carbohidraților. Dezvoltarea unei deficiențe de aprovizionare a celulelor cu oxigen duce la trecerea de la tipul aerob la cel anaerob, în care sursă principală de energie devine glicoliza anaerobă. Dezintegrarea glucozei în aceste circumstanțe produce un exces de acizi lactic și piruvic. Acidul lactic intensifică disocierea oxihemoglobinei tisulare și expansiunea vaselor coronare, compensând astfel fenomenele de hipoxie. Existența prelungită a excesului de acid lactic în țesuturi duce, la fel, la deficiența oxidării substratului – glucoză, ceea ce determină o scădere suplimentară a eficienței sintezei ATP. Deficiența de substanţe macroergice stă la baza tulburărilor transmembranare ale transportului ionic și modificărilor permeabilităţii membranare. În cele din urmă, acest lucru cauzează daune structurale, neurodegenerative și funcționale până la apoptoza celulelor [466].

Perioada de vârstă de la 22 până la 45 de ani în ontogeneza umană reprezintă o stabilitate în dezvoltarea morfofuncţionlă şi mintală şi poate fi divizată în 2 (două) etape: "*Stabilitatea*" (22-28 şi 29-35 ani) şi "*Stabilitatea relativă*" (36-45 ani) – la bărbaţi). Dezvoltarea ontogenetică a omului în această perioadă manifestă dependenţa de sex (la femei ea este mai timpurie): "*Stabilitatea*" (21-26 şi 27-32 ani) şi "*Stabilitatea relativă*" (33-40 ani). Sensibilitatea şi vulnerabilitatea interrelaţiilor psihosomatice şi psihovegetative, ale sistemelor respirator şi locomotor pot fi exprimate la orice etapă de ontogeneză. Pentru a estima statutul morfofuncţional al sistemelor (respirator şi locomotor) şi de a identifica punctele vulnerabile pe parcursul

ontogenezei au fost selectate, în primul rând, criterile de evaluare. Criteriul care în general reflectă statutul morfofuncţional al sistemului respirator este frecvenţa respiratorie. În rezultatul examinărilor efectuate a fost evidenţiată vulnerabilitatea interrelaţiilor psihovegetative pe parcursul programului de adaptare la antrenamentul aerobic, care uneori poate fi exprimată prin majorarea frecvenţei respiratorii (tahipneei) pe fondul reducerii profunzimii respiraţiei, i.e. volumului curent (VC, Tidal Volume, VT) diminuat. Criteriile obiective, care reflectă gradul de vulnerabilitate al interrelaţiilor psihovegetative şi, în special al sistemului respirator au fost depistate în rezultatul monitorizării în decursul probelor funcţionale fizice cu aplicarea mersului şi alergării. Caracteristicele dinamicului reactivităţii în mod mai obiectiv demonstrează vulnerabilitatea mecanismelor interrelaţiilor psihosomatice şi psihovegetative. Punctul de tranziţie în perioada de adaptare se caracterizează prin majorarea frecvenţei respiratorii pe fondul reducerii VC, adică prin majorarea raportului F/VC (indiciu de respiraţie rapidă suprafacială). Acest fapt a fost depistat în rezultatul testărilor la indivizi practic sănătoşi şi antrenaţi sportiv cu aplicaţia spirometriei cu un spirometru compact şi portabil (*Spirobank II, Advanced*). Criteriul celălalt în mod evident manifestă gradul de vulnerabilitate care se exprimă prin reducerea capacităţii vitale (CV) şi a capacităţii vitale forţate (CVF). Gradul de sensibilitate şi vulnerabilitate a sistemelor respirator şi locomotor l-am estimat prin combinarea antrenamentelor aerobic şi cel proprioceptiv cu monitorizarea modificărilor reactivităţii şi restabilirii prin intermediul spirometriei şi examinării saturaţiei de oxigen a sângelui, precum şi a coordonării senzoriale şi motorii a aparatului locomotor. Evaluarea consumului maximal de oxigen (VO_2max/kg) (direct sau indirect) în mod obiectiv caracterizează schimbarea capacităţilor aerobe ale individului pe parcursul dezvoltării în ontogeneză şi în dinamicul adaptării sau dezadaptării fizice. Interrelaţiile psihosomatice şi psihovegetative sunt cele mai sensibile la insuficienţa aprovizionării cu oxigen al centrelor cerebrale superioare şi acumularea dioxidului de carbon în sistemul circulator, ceea ce a fost observat după determinarea în mod indirect a schimbării consumului maximal de oxigen (VO_2max). Criteriul demonstrativ şi obiectiv al interrelaţiilor psihosomatice şi psihovegetative în decursul reactivităţii şi adaptării la un efort cognitiv, emoţional şau fizic constă într-o dependenţă lineară a consumului maximal de oxigen (VO_2max) şi a frecvenţei contracţiilor cardiace (FCC_{efort}). Determinarea acestei dependenţe pe parcursul dezvoltării capacităţilor aerobe în rezultatul aplicării Programului "*Adaptare la antrenament aerobic*" prin antrenament aerobic a manifestat o tendinţă persistentă de creştere lineară (Fig. 16.).

Rezultatele obţinute manifestă, că capacităţile aerobe care, de fapt, determină starea funcţională a centrelor cerebrale de reglare şi, in consecintă, a interrelaţiilor psihosomatice şi psihovegetative suferă modificări esenţiale

în decursul adaptării prin antrenament aerobic. Această schimbare esenţială duce la creşterea sensibilitaţii şi vulnerabilităţii interrelaţiilor bidirecţionale psihosomatice şi psihovegetative. Este important, că anumită viteză de alergare şi unghiul de înclinare a suprafeţei corespunde nivelului pragului anaerob care se determină printr-un asalt al concentraţiei lactatului în sângele periferic. Aceasta prezintă o importanţă practică pentru individualizarea efortului fizic aerob. De exemplu, în etapa de vârstă (22-35 ani) viteza care corespunde pragului anaerob constituie: $V_{anaerob}$=18,6±0,9 km/ora, adică aceşti indivizi au capacităţi aerobe mai avantajoase în comparaţie cu reprezentanţii în vârstă de 36-45 de ani.

În paralel cu depistarea reacțiilor psihovegetative la aplicarea Programului de adaptare este necesar *screening*-ul reactivităţilor psihosomatice, de exemplu, cu aplicarea dispozitivului actigraf compact şi mobil, care permite înregistrarea activităţii proprioceptive. Actigrafiea poate fi asociată şi cu accelerometriea aplicată cu ajutorul dispozitivului ataşat cu un piezoelement senzorial (accelerometr), care generează potenţiale electrice iniţiate de orice mişcare în zonele circulaţiilor şi graţie acestei oportunităţi se manifestă varietăţile activităţii locomotrii pe parcursul ciclului circadian somn-veghe [396, 424].

Un indicator important al interrelaţiilor psihovegetative reprezintă gradul de activare a schimbului de gaze în organism în timpul eforturilor mintale şi locomotorii. O astfel de activare poate fi exprimată prin schimbarea bruscă a consumului maxim de oxygen (VO_2max) asociată cu activitatea contractilă a mușchilor scheletici și eliberarea de CO_2 în patul venos. Prin urmare, diverse programe de antrenament și cele didactice implementate, de exemplu, în taberele de vară, trebuie să includă neapărat monitorizarea (*screening*-ul) gradului consumului de oxigen, emisiilor de dioxid de carbon și a saturației a oxigenului din sânge. Rezultatele obținute confirmă în mod obiectiv, că indicatorul VO_2max crește semnificativ la indivizii examinați după finalizarea programului de activități practicate în cadrul unei ture la o tabără de vară. Putem presupune că chiar și un program relativ scurt (28 de zile) de activități recreative în aer liber, care vizează dezvoltarea abilităților locomotorii ale organismului juniorilor poate îmbunătăți abilitățile de schimb de gaze ale organismului. Acest efect benefic este realizat parțial prin transformări adaptative ale sistemului de alimentare cu oxigen al sistemului musculo-scheletic, care funcționează activ. În sprijinul acestui punct de vedere, modificări semnificative ale consumului maximal de oxigen din sângele periferic (SpO_2) au fost, de asemenea, relevate în funcție de rezultatele pulsoximetriei în dinamica testului Genchi (Fig. 15, Fig. 16). Măsurarea indirectă a VO_2max după finalizarea unei ture recreative în tabăra de vară demonstrează diferența semnificativă între indivizi antrenați și neantrenați (Tab. 1, Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4).

Tabelul 1.

Indicatori consumului maxim de oxigen (VO_2max), determinați înainte de începerea turei de tabără de vară

Lot	Ritmul cardiac maxim (bpm)	Frecvența cardiacă de încărcare (bpm)	Consum maxim de oxigen (VO_2max) (ml/min/kg)
1	181±6	80,1±3,2	37,4±3,2
2	183±7	82,3±3,3	46,4±4,8
3	180±5	79,7±3,5	49,7±5,9

Tabelul 2.

Indicatori consumului maxim de oxigen (VO_2max), determinați după finalizarea unei ture de tabără de vară

Lot	Ritmul cardiac maxim (bpm)	Frecvența cardiacă de încărcare (bpm)	Consum maxim de oxigen (VO_2max) (ml/min/kg)
1	191±3*	87,1±2,3	58,8±1,3*
2	189±4	93,5±1,9*	60,3±1,9
3	192±3*	88,6±3,4	68,5±2,9*

Nota: * - $P < 0,05$

Lotul 1 (n = 5) – indivizi (gen masculin) cu vârsta cuprinsă între 18-19 ani;
Lotul 2 (n = 5) – indivizi (gen masculin) cu vârsta cuprinsă între 19-20 ani;
Lotul 3 (n = 5) – indivizi (gen masculin) cu vârsta cuprinsă între 20-22 ani.

Tabelul 3.

Valorile VO_2max măsurate la indivizi neantrenați

Lot	Ritmul cardiac maxim (bpm)	Frecvența cardiacă de încărcare (bpm)	Consum maxim de oxigen (VO_2max) (ml/min/kg)
1	181±6	80,1±3,2	40,4±3,2
2	183±7	82,3±3,3	50,4±4,8
3	180±5	79,7±3,5	54,7±5,9

Tabelul 4.

Valorile VO_2max determinate la indivizi antrenați

Lot	Ritmul cardiac maxim (bpm)	Frecvența cardiacă de încărcare (bpm)	Consum maxim de oxigen (VO_2max) (ml/min/kg)
1	191±3*	87,1±2,3	60,8±1,3*
2	189±4	93,5±1,9*	63,3±1,9
3	192±3*	88,6±3,4	72,5±2,9*

Nota: * – $P<0,05$

Rezultatele obţinute indică faptul, că programul de activități de recreere și de dezvoltare în aer liber într-o zonă de parc forestier, practicat în timpul turelor în tabere de vară sub formă de activitate locomotorie activă, favorizează dezvoltarea proceselor de schimb de gaze în organismul adolescenților. Acest lucru este evident din testarea combinată a timpului mediu de reținere a respirației (apnoe), a consumului maxim de oxigen (VO_2max) și a saturației de oxigen din sânge (SpO_2). Curba de modificare a SpO_2 demonstrează accelerarea recuperării saturației de oxigen din sânge după o altă examinare cu aplicare a reținerii respirației la aceiași indivizi, dar deja la sfârșitul turei de tabără. În plus, s-a constatat o corelație pozitivă între dinamica modificărilor SpO_2 și capacitatea vitală (CV) a plămânilor indivizilor examinați ($r = 0,73$, $P<0,05$).

Pentru o evaluare adecvată, obiectivă, calitativă și cantitativă a adaptabilității, schimbului de gaze și abilităților circulatorii ale sistemelor funcţionale ale individului în dinamica sarcinilor în creștere, programul de monitorizare ar trebui să includă cel puțin determinarea volumului maxim de consum de oxigen (VO_2max), calculul coeficientului respirator (RQ = CO_2 eliberat / O_2 consumat), gradul de saturație a sângelui arterial cu oxigen (SpO_2) şi indicarea echilibrului simpatic/parasimpatic pe baza determinării variabilității ritmului cardiac (HRV). Atunci când se efectuează antrenamente aerobice de intensitate și durată crescândă, programul de monitorizare ar trebui să includă și o evaluare a severității sarcinii pe baza determinării pragului anaerob. Conceptul de „prag anaerob” provine din mecanismul dublu de utilizare a glucozei ca substrat energetic: aerob (folosind oxigen) și anaerob (fără utilizarea oxigenului). Sistemul de producere a energiei anaerobe pornește mai târziu decât cel aerob, funcționează mai puțin eficient, dar este strict necesar pentru dezvoltarea rezistentei generale a organismului în condiții de deficit de oxigen. Este important, că raportul „anaerob/aerob” relativ scăzut indică confortul sarcinii aerobe efectuate și, în acest context, nu este detectată o creștere bruscă a nivelului de lactat din sânge. O creștere suplimentară a exercițiilor aerobe duce la o schimbare a raportului „anaerob/aerob” pe fondul creșterii nivelului de lactat. Pragul anaerob se mai numește și pragul lactat deoarece reflectă punctul critic al creșterii nivelului de lactat în sânge. Pragul anaerob prezintă o variabilitate individuală marcată și variază, de asemenea, în funcție de tipul de pregătire fizică folosită sau de proba sportivă. Indivizii neantrenați prezintă un prag anaerob scăzut, de ordinul a 55% din VO_2max. În comparație, sportivii de elită au un prag anaerob crescut, care este de 80-90% din VO_2max. În consecință, pragul anaerob poate servi ca un indicator clar al gradului de ”*Fitness aerob”*, i.e. echilibrarea sistemelor de producere de energie aerobă și anaerobă în cursul

creșterii intensităţii activității fizice. Evident, că pe măsură ce capacitățile de adaptare și rezistența generală a organismului cresc, performanța sistemelor de producere a energiei se îmbunătățește pe fondul creșterii pragului anaerob. Lucrul în intervale este necesar nu numai din punct de vedere energetic, ci și din punct de vedere al metabolismului plastic. O ciclicitate clară, alternarea fazei și antifazei se manifestă și în timpul sarcinii de putere, când acumularea de proteine în țesutul muscular este înlocuită cu pierderea acestora (Fig. 17.) [295, 471].

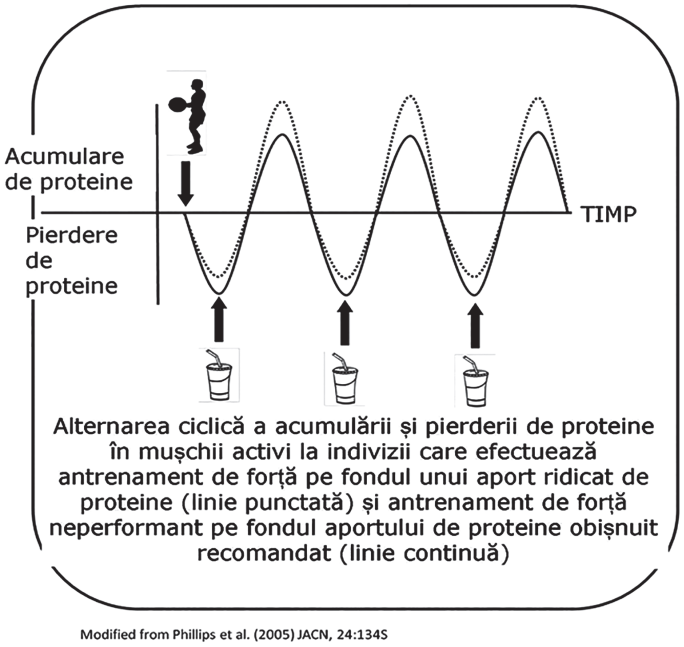


Figura 17. Ciclicitatea metabolismului plastic și schimbarea acestuia atunci când se combină antrenamentul de forță cu un nivel ridicat de aport de proteine [Phillips S.M., et al., 2005]

Aşadar, organizarea și implementarea programelor de recreere şi dezvoltare în condiții de tabără, bazate pe implementarea activității locomotorii, asigură productivitatea și optimizarea schimbului de gaze în organism, iar schimbul de gaze modificat adaptativ permite menținerea performanței locomotorii fizice. Durata reținerii respirației (probe Ştanghe şi Ghenci) depinde nu numai de sensibilitatea chemoreflexului periferic, ci și de nivelul de bază al gazelor din sânge și de rata metabolică, adică de rata schimbului de gaze. Mecanismele fundamentale care stau la baza acestei conexiuni „locomoție-respirație” constau în principal în interacțiunea influențelor de reglare nervoase centrale și periferice și coordonarea lină a dinamicii locomotorii și ciclicitatea schimbului de gaze. Deosebit de relevantă este problema

intensității energetice a actelor locomotorii efectuate și aportului adecvat de oxigen al acestora. Este evident că o creștere a intensității a uneia sau alteia acțiuni locomotorii este însoțită de activarea voluntară a schimbului de gaze, i.e hiperventilaţie. Hiperpneea, asociată cu o activitate locomotorie intensă, este asigurată de creșterea activității contractile a mușchilor respiratori și de schimbul și transportul accelerat de gaze. Ca rezultat, diferențele de presiune intrapulmonară cresc semnificativ pe fondul unui flux puternic de amestec de gaz inhalat și expirat. Centrul respirator reglator al trunchiului cerebral primește o stimulare ascendentă crescută, în urma căreia frecvența ciclurilor respiratorii crește datorită scurtării perioadelor de timp (inspirație și expirație, inspirație și expirație, T_i și T_e). Cu toate acestea, în acest caz T_e este redus mai semnificativ decât T_i. La un moment dat, în timpul exercițiilor locomotorii intense, presiunea amestecului de gaze din interiorul alveolelor se apropie de presiunea atmosferică. Gradientul de difuzie al gazelor crește atât între sângele venos și alveolar, cât și între alveole și sângele arterial, precum și între sângele arterial și țesutul muscular activ. Natura alterată a respirației se reflectă și în activitatea de reglare a centrului cortexului cerebral, care realizează coordonarea voluntară a ciclurilor respiratorii, iar sistemul limbic și hipotalamus – controlul emoțional.

Declanşarea şi menţinerea activităţii contractile mușchilor scheletici, care asigură locomoția induce funcțiunea sistemului de schimb de gaze, iar o aprovizionare adecvată a țesutului muscular cu oxigen și îndepărtarea dioxidului de carbon permite menținerea performanței muncii fizice la un nivel adecvat cu optimizarea consumului de energie. Mai mult, coordonarea acțiunii pereche a sistemului locomotor și a aparatului de schimb de gaze permite consolidarea integrării senzorio-motorii la diferite niveluri. Faptul că locomoția declanșează ventilația este considerat dovedit. Cu toate acestea mecanismul de influență a mușchilor respiratori activi asupra activității locomotorii nu este complet clar. Sistemul de schimb de gaze are un efect limitator individualizat asupra activității locomotorii în timpul antrenamentului fizic, pentru că tocmai acest sistem asigură homeostazia compoziției gazoase a sângelui circulant, aprovizionarea optimă cu oxigen a țesuturilor și îndepărtarea dioxidului de carbon din acestea în dinamica exercițiului fizic intens. La indivizii bine antrenati in timpul actelor locomotorii intense ventilatia poate creste de 30 de ori faţă de starea de repaus. Această creștere multiplă a ventilației depășește semnificativ, de exemplu, creșterea debitului sanguin cardiac în timpul antrenamentului fizic intens.

Corelația găsită la persoanele sănătoase poate fi oarecum diferită în situațiile care afectează acești factori (bolile pulmonare, obezitatea, hipotiroidismul, hipertiroidismul etc.).

Pentru individualizarea obiectivă, justificată fiziologic, a programului de adaptare şi promovare a neuroprotecţiei şi neuroreabilitării prin îmbunătăţirea abilităţilor aerobe, au o importanță decisivă anumite prevederi dovedite prin rezultatele obținute. Pe măsură ce o persoană își dezvoltă performanța fizică și abilitățile aerobe, consumul maxim de oxigen crește semnificativ, asigurând o ventilație optimă. Rezultatele pulsoximetriei reflectă optimizarea funcției de transport de oxigen a sângelui. Monitorizarea SpO_2 servește ca o modalitate de detecție obiectivă a dozei și limitării antrenamentului aerobic. Modificări semnificative ale indicilor de pulsoximetrie la subiecții antrenați în comparație cu subiecții neantrenați, de exemplu, cei care nu sunt suficient de bine adaptaţi la efort fizic aerob demonstrează, că un program adecvat de adaptare poate creşte capacitatea de oxigenare a sângelui şi debitul sanguin cardiac; îmbunătăţeşte starea funcţională a respiraţiei externe şi interne, optimizează producţia şi consumul de energie etc. Indicatorii pulsoximetriei reflectă în mod obiectiv gradul de activitate fizică aerobă asupra corpului și nivelul de fitness aerob al individului. O scădere semnificativă a saturației pe fondul creșterii ritmului cardiac indică o sarcină de lucru crescută.

Într-unul dintre obiectivele principale a fost propusă dezvoltarea conceptuală și aplicativă a unor abordări pentru prevenirea dezechilibrului metabolismului energetic și plastic, precum şi a tulburărilor de schimb de gaze (sindroame de respirație) prin activarea fiziologic condiţionată a mecanismelor neuronale de reglare de înaltă precizie. După cum se știe, reglarea de înaltă precizie a ritmurilor biologice (circadian, ultradian, sezonier) ale funcțiilor somatice și vegetative (homeostatice) se realizează în strictă dependență de influența factorilor de mediu externi și interni [226, 250]. Coordonarea activității cotidiene într-un anumit mediu, schimbul de gaze, precum și modelul de veghe și somn, ne-ar permite să modulăm în mod direcționat activitatea bioritmică a oscilatorilor centrali de activitate cotidiană. Posibilitatea aplicării practice a acțiunii neuromodulatoare a factorilor multimodali de mediu exterior reprezintă uriașul său potențial ascuns de echilibrare fiziologică și corectare a mecanismelor de reglare a schimbului de gaze perturbate. Este important ca inhalarea de fum, de substanțe chimice toxice sau aspirarea conținutului gastric, infecții virale sau bacteriene, leziuni indirecte sau directe ale căilor respiratorii superioare pot induce sindromul de detresă respiratorie acută caracterizat prin schimbul de gaze şi metabolismul energetic perturbat semnificativ. De o importanță deosebită este posibilitatea tehnologică de neuromodulare pentru tratamentul inflamației, bazată pe acțiunea imunomodulatoare a sistemului nervos autonom parasimpatic și o inhibare indirectă a furtunii de citokine declanșată de sindromul respirator [287].

A fost demonstrat, că saturația de oxigen din sângele periferic (SpO_2) măsurată în starea de repaus creşte după efectuarea Programului "*Adaptare la anrenament aerobic*" (de la 93,1±0,6 până la 97,9±0,2%, P<0,05) în comparație cu perioada de preadaptare. Astfel se realizează îmbunătățirea proprietăților aerobe ale sângelui periferic. Gradul de scădere a glicemiei în timpul ședinței de exercițiu a fost redus după adaptare în comparație cu prima ședință. Antrenamentul aerobic adaptogen este asociat cu o creștere autentică a concentrației de lipoproteine cu densitate înaltă pe fondul scăderii lipoproteinelor cu densitate joasă. La nivelul centrilor regulatori ai creierului funcționează un singur sistem compus de formaţiuni chimiosensibile: nucleul retrotrapezoid (*retrotrapezoid nucleus, RTN*); nucleul rafe dorsal (*dorsal raphe nucleus, DRN*); nucleul caudal al tractului solitar (*nucleus tractus solitarii, NTS*); pata albastră (*locus coeruleus, LC*); medula ventrolaterală caudală (*caudal ventrolateral medulla, CVLM*); complexul pre-Bötzinger din centrul respirator ventral al medulei trunchiului cerebral; regiunea perifornică a hipotalamusului lateral posterior (*perifornical area in the posterior lateral hypothalamus, PeFLH*) [412].

Aşadar, Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare prevede existenţa sensibilităţii specifice focale la fluctuaţiile concentrațiilor de CO_2 și H^+ și un răspuns sensibil la stimuli hipoxici (insuficiența aportului de O_2) din mediul extern și/sau semnalul hipoxemic din mediul intern. În cadrul Programului de neuroprotecție şi neuroreabilitare sunt înfăptuite cercetarea și dezvoltarea bazate pe testările experimentale a abordărilor în prevenirea sindromului respirator, i.e. schimbului de gaze perturbat și metabolismul energetic, în promovarea efectului neuromodulator al factorilor de mediu ambiant, bioritmul circadian și alimentaţia optimizată. Efectul indirect asupra respirației se realizează prin nucleii dorsali 5HT-ergici ai rafei și sistemul nervos autonom parasimpatic [76, 431]. Neuromodularea și imunomodularea vagală sunt importante pentru prevenirea disfuncției ramurii pulmonare a nervului vag și patogeneza unor boli respiratorii cronice, cum ar fi astmul bronșic și sindromul de apnee obstructivă în somn. Neuromodulația vagală poate fi o alternativă promițătoare de profilaxie imunomodulatoare pentru sindroamele respiratorii datorită efectelor sale antiinflamatorii sistemice manifeste (Fig. 18.) [56, 431].

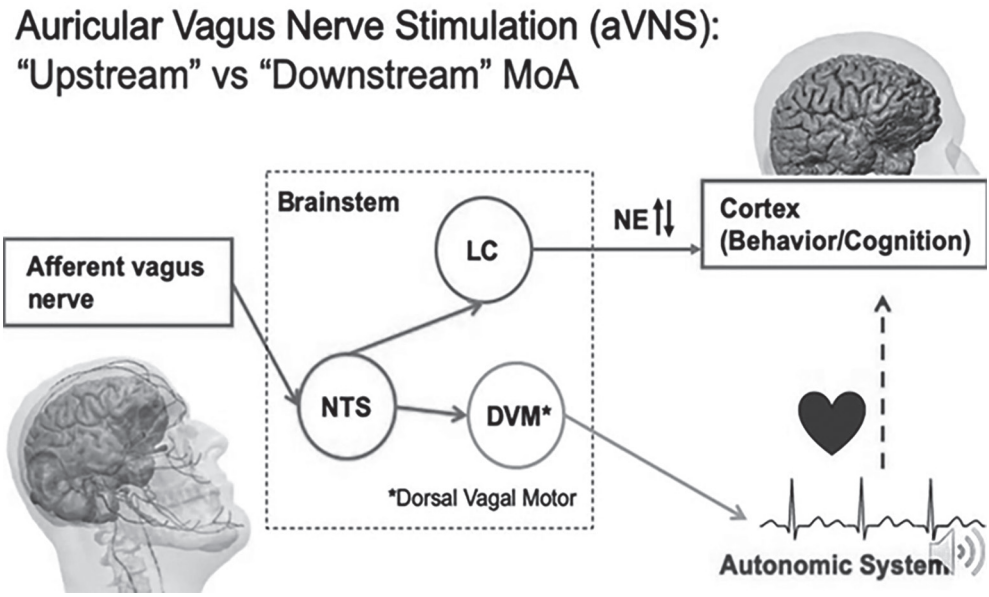


Figura 18. Schema redistribuirii efectului neuromodulator al stimulării aferentelor vagale asupra formațiunilor reglatoare ale trunchiului cerebral, centrii superiori ai cortexului cerebral și centrii sistemului nervos autonom. Afferent vagus nerve – aferente ale nervului vag; Brainstem – trunchiul cerebral; LC – locus coeruleus; NTS – nucleul tractului solitar; DVM – nucleul motor dorsal al vagului; NE – norepinefrină; Cortex (behavior/cognition) – cortex (comportament/gândire); Autonomic system – sistem autonom (vegetativ)

Ca urmare, eliberarea de citokine proinflamatorii este slăbită, coagularea este modulată și insuficiența circulatorie este prevenită. Calea antiinflamatoare colinergică este un mecanism puternic de acțiune antiinflamatoare indirectă asupra splinei. Imunomodularea vagală este realizată prin receptorul α7nAChR, care se găsește nu numai pe neuroni și macrofage, ci și pe alte celule non-neuronale, inclusiv celule imune, cum ar fi monocitele, limfocitele-T și -B și celulele dendritice [56, 372, 431].

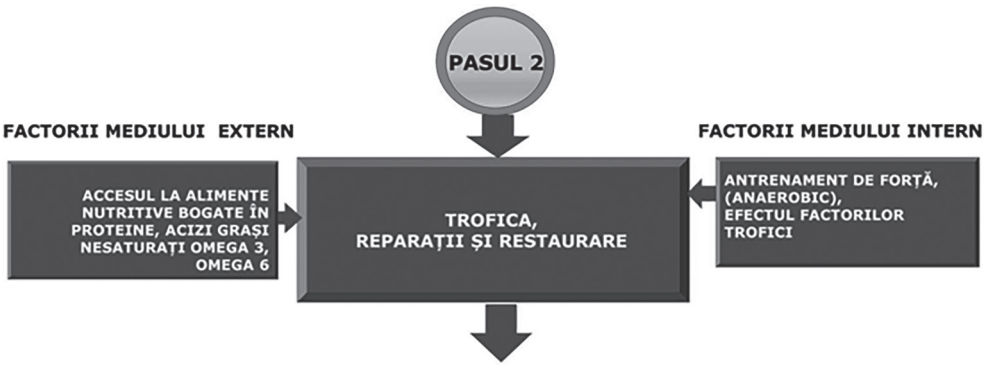
Constatăm, că impactul asupra organismului factorilor naturali de mediu ambiant este favorabil datorită influenței sale neuromodulatoare evolutive și rezonabile din punct de vedere fiziologic, care produce un efect imunomodulator al sistemului nervos parasimpatic asupra imunității adaptative. Este remarcabil că urbanizarea, care asigură un „nivel de trai și o calitate a vieții în creștere", și zona rurală care nu este armonizată cu mediul înconjurător şi ecosistem sunt asociate cu poluarea aerului, hipoxie, hipercapnie, zgomot, alimentație nesănătoasă, activitate fizică insuficientă sau excesivă. Efectele activității zilnice în astfel de condiții de mediu sunt caracterizate de provocarea tulburărilor mintale și somatice și unui dezechilibru în componentele simpatice și parasimpatice ale sistemul nervos

vegetativ [296]. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare include proceduri de optimizare a schimbului de gaze, atât în mediul extern, cât și în mediul intern al organismului. În mediul extern această optimizare poate fi realizată prin modificarea presiunii parțiale a oxigenului (O_2) și dioxidului de carbon (CO_2) în amestecul de gaz inhalat din atmosferă sau din aparatul de respirație, iar în mediul intern prin antrenament aerobic şi adaptare la hipoxie intermitentă moderată.

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare prevede şi încorporarea consecventă a datelor de anchetă privind ecosistemele, atmosfera, solurile, apele interioare și oceanele pentru a analiza în mod obiectiv mediul specific de viață și de trai al indivizilor. Emisia de dioxid de carbon în atmosferă datorită activității umane (producția de energie, traficul de transport, industrializarea și urbanizarea) atinge proporții catastrofale. Metodele avansate de cercetare ale NASA oferă dovezi convingătoare ale unei creșteri anuale a concentrației de CO_2, CO și alte gaze toxice în atmosferă, în combinație cu o scădere a gradului de oxigenare a atmosferei, a oceanelor și apelor interioare. Harta detaliată demonstrează focarele exploziilor de emisii de CO_2 sau CO în atmosferă, localizarea absorbției de CO_2, direcțiile de mișcare ale concentrațiilor crescute ale acestora, fluctuațiile zilnice, sezoniere și anuale. E importantă nu numai prezența focarelor cu risc ridicat, ci și susținerea vitală a proceselor de captare și ciclizare a gazelor de către apele Oceanului Mondial și apele interioare, păduri și soluri [491].

Conform conceptului Programului de neuroprotrecţie şi neuroreabilitare Pasul 1 include biofilizarea obligatorie a mediului ambiant la scară locală, regională și globală, caracterizată, în primul rând, prin interacțiunea favorabilă sporită şi unitatea oamenilor cu ecosisteme, promovarea biodiversităţii, durabilităţii, amenajării și împăduririi mediului ambiant.

3.2. Testările Pasului 2 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care asigură extinderea limitelor neuroplasticității prin optimizarea activității zilnice și a dietei



Conceptual petru elaborarea programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este important pentru că combinația antrenamentului aerobic și antrenamentului de forță (anaerobic) cu diverse diete afectează semnificativ schimbările nu numai în limitele de adaptare, ci și în rata țesuturilor corpului (compoziţia corporală): muscular scheletic, adipos şi osos. Este cunoscut faptul, că programele bazate pe atrenament de forţă (anaerobic) promovează modificări semnificative ale densităţii țesutului osos şi volumul lichidului intercelular. Cu toate acestea, lipsa de aprovizionare a organismului și a sistemelor sale cu un substrat energetic pe fondul scăderii proporției de grăsime corporală este o problemă fiziologică gravă pentru organism, asociată cu limitele posibilei adaptări la sarcinile ulterioare. Pierderea masei corporale și restrângerea aportului de energie duc la o serie de rearanjamente metabolice homeostatice ce vizează o scădere forțată a consumului de energie cu creșterea eficienței metabolice și activarea mecanismelor, care stimulează utilizarea unui substrat energetic. Este destul de dificil să se studieze obiectiv astfel de mecanisme din cauza luării în considerare inexacte a dietei și a calității alimentelor. În astfel de studii, este important să se determine metodic corect o serie de adaptări metabolice la reducerea masei corporale și a rezervelor de substrat energetic (carbohidrați, grăsimi, proteine), precum și indicatorii termogenezei adaptive, productivitatea aparatul mitocondrial și, bineînțeles, fondul hormonal. În cele din urmă, este necesară o dezvăluire mai detaliată a mecanismelor, care asigură o scădere a consumului de energie. Pe măsură ce faza dietei, de exemplu, restricția de carbohidrați combinată cu antrenamentul aerobic sau anaerobic progresează, atunci limitele de adaptare se pot îngusta, amenințând eșecul adaptării. Reducerea dorită a masei de grăsime poate fi nereușită, deoarece încetarea unei diete restrictive și a exercițiilor fizice vor oferi un salt în predispoziția individului la creșterea rapidă în greutate. În mecanismele de reglare și echilibrare a compoziției corporale, o serie de hormoni joacă un rol important, strâns dependent de utilizarea substratului energetic și de consumul de energie. Atunci când individul este adaptat la eforturile aerobe sau anaerobe în combinație cu o dietă specifică, un indicator sigur al disponibilității energetice atât pe termen scurt, cât și pe termen lung este conccentraţia leptinei prezente în sistemul circulator sanguin. În cazuri de consumare a dietei restrictive, chiar și o scădere pe termen scurt a aportului de energie pe fondul unui nivel redus de masă a ţesutului adipos duce la o scădere a concentrației de leptina circulantă. După cum se știe, leptina este produsă și secretată în principal în adipocite, adică provine din țesutul adipos. Mâncarea excesivă și creșterea senzației de sațietate pe fondul adăugării de masă grasă în mod fiziologic natural induce producția de leptină și o creștere a concentrației acesteia în sânge. Este remarcabil, că acțiunea insulinei este

asociată cu suprimarea catabolismului proteinelor din țesutul muscular, mecanismul de reglare a metabolismului macronutrienților și se caracterizează printr-un „semnal de obezitate”. Atunci când se evaluează limitele de neuroplasticitate şi adaptare în combinație cu diverse diete (restricționarea carbohidraților, consumul crescut de grăsimi sau proteine), este nevoie urgentă de un *screening* de laborator pentru fluctuațiile nivelului de leptină și insulină. Procesele de biosinteză a proteinelor din țesutul muscular și adăugarea de masă musculară în compoziția corporală sunt reglate de afluxul unei concentrații crescute de testosteron [302]. Cu toate acestea, testosteronul poate avea și un alt rol în echilibrarea acumularii in exces de masă grasă. Testosteronul poate stimula adipogeneza. Utilizarea pe scară largă a dietelor cu conținut scăzut de calorii în societate este cunoscută pentru provocarea foamei, reducerea ratei metabolice și creșterea riscului de a pierde masa musculară în organism. Acest lucru nu este în întregime favorabil pentru asigurarea unor limite suficient de largi de adaptare la exercițiile fizice aerobe și, în special, anaerobe. Odată cu restricția aportului de substrat energetic și o scădere a proporției de masă grasă, *screening*-ul de laborator al profilului hormonal arată clar o scădere a nivelului de leptine, insulină, testosteron și hormoni tiroidieni [171, 441]. Pe de altă parte, o dietă hipocalorică în combinație cu exercițiile fizice induce producția de grelină și cortizol. Utilizarea dietelor restrictive în calorii determină o scădere a aportului de substrat energetic, o reducere a proporției de masă grasă din compoziția corporală, care sunt percepute ca indicatori ai lipsei de energie. Dezechilibrul stabilit față de lipsa de energie declanșează mecanismele reacțiilor homeostatice nervoase, neuroendocrine si reglatoare endocrine. În antrenamentul de forţă (anaerobic) lipsa aportului de substrat energetic, schimbările în echilibrul proceselor anabolice și catabolice din organism nu sunt întotdeauna însoțite de o pierdere a masei musculare. Este posibil, că modificările adverse mediate de hormoni a compoziției corporale ar putea fi atenuate de un regim de antrenament personalizat și de o dietă optimă. Modificările profilului hormonal cauzate de restricția energetică și de o proporție redusă a masei grase par să contribuie la creșterea în greutate pe fondul unei amenințări tot mai mari de pierdere a masei musculare și de o schimbare semnificativă a echilibrului proceselor anabolice și catabolice. Pe lângă exercițiile fizice, care sunt de obicei folosite în diferite sporturi, termogeneza adaptivă este de asemenea importantă [335, 447]. Reducerea masei corporale cu diete restrictive în dinamica implementării programelor de adaptare la activități zilnice asociate cu eforturi mintale şi fizice ajută la economisirea consumului de energie, necesară pentru efectuarea anumitei cantităţi de sarcină. Utilizarea greutăților suplimentare în antrenamentul de

forţă (anaerobic), care corespunde masei corporale inițiale a subiectului studiat, se caracterizează prin consumul de energie, care este mai mic decât nivelul inițial pentru efectuarea acestei sarcini a aparatului de lucru. Se presupune, că o creștere a eficienței muncii mușchilor scheletici poate fi asigurată de hipotiroidism și hipoleptinemie stabilite pe fondul scăderii masei corporale, ducând la o scădere a coeficientului respirator și o creștere a dependenței de metabolismul lipidic. Conform ghidurilor actuale de alimentaţie sportivă, performanța sporturilor de anduranță de mare intensitate este susținută cel mai bine într-un mediu cu disponibilitate ridicată de carbohidrați (*CHO*), definită ca corespondența rezervelor limitate de CHO din organism cu nevoile de combustibil ale mușchilor și ale sistemului nervos central [80]. În sesiunile de antrenament care durează mai mult de 90 de minute, devine mai important să se furnizeze un substrat suplimentar de *CHO* din alimente/fluide consumate în timpul exercițiilor. Perspectivele moderne asupra suportului nutrițional zilnic pentru antrenamentele de anduranță de mare volum necesare pregătirii pentru astfel de competiții favorizează, de asemenea, disponibilitatea *HCHO*, cel puțin pentru sesiunile de antrenament cheie în care sunt dorite rezultate de înaltă intensitate/calitate sau curse simulate [80]. În contrast deliberat cu aceste recomandări, există un interes reînnoit pentru adaptarea la dietele cu conținut scăzut de *CHO* și cu conținut ridicat de grăsimi (*LCHF*) datorită observațiilor, conform cărora sportivii pot obține o sporire substanțială a performanţei lor deja crescute de oxidare a grăsimilor în timpul exercițiilor fizice, inclusiv creșterea intensității exercițiului cu rate maxime de oxidare a grăsimilor [79]. Răspunsurile fiziologice specifice multisistemului la adaptarea keto sunt controversate, la fel ca și intervalul de timp necesar pentru a le realiza [44, 204]. Aderarea consecventă la versiunea ketogenă a alimentaţiei (<50g *CHO* pe zi, 15–20% energie din proteine și 75–80% grăsimi) a fost sugerată cu mult entuziasm în mediile sociale și evaluate de colegi pentru a oferi beneficii universale pentru performanță în sporturile de anduranță și super-anduranță.

O sporire semnificativă a utilizării grăsimilor este asociată cu o creștere a consumului de oxigen în timpul efortului, în special în zonele de intensitate ridicată (> 70% VO_2max) [81, 373]. În timp ce rezerva aerobă poate compensa acest compromis în timpul exercițiilor de intensitate moderată, disponibilitatea oxigenului poate deveni un factor de limită pentru producerea de energie la intensitate mai mare, contribuind la o performanță redusă. Aplicarea alimentaţiei ketogenice *LCHF* s-a concentrat pe o mai bună înțelegere a mecanismelor de adaptare și, eventual, pe depășirea limitărilor intrinseci asociate cu utilizarea grăsimilor în exerciții mai intense, care sunt esențiale pentru succesul sportivilor de performanță [79, 82]. La sportivii bine

antrenați, o creștere puternică a oxidării grăsimilor are loc încă de la 5-6 zile cu o dietă *LCHF* non-ketogenă. Optimizarea alimentaţiei zilnice se recomandă, în primul rând, persoanelor cu colesterol ridicat care include o dietă săracă în acizi grași saturați și trans, inclusiv alimente funcționale bogate în substanțe bioactive precum fibre, antioxidanți, steroli și stanoli vegetali, exerciții fizice regulate și menținerea unei masei corporale optimale. Abordarea obișnuită pentru prevenirea obezității este, în primul rând, limitarea consumului de alimente cu un indice de lipide și carbohidrați ridicat. Cu toate acestea, o anumită pierdere în masă corporală este adesea realizată doar pe termen scurt, cu puține dovezi că astfel de pierderi sunt menținute pe termen lung. Consumul constant de cantități mari de carne și produse din carne determină formarea unui bilanț pozitiv de azot pe fondul satisfacerii insuficiente, dar excesive, a nevoilor organismului de aprovizionare cu proteine, grăsimi și carbohidrați, având un efect obezogen asupra organismului [442]. Prin aplicarea abordărilor analitice moderne pentru cuantificarea structurilor lipide complexe, au fost identificați mai mulți metaboliți lipidici din plasmă. Acești metaboliți pot servi ca indicatori de diagnostic atât în stadiile incipiente, cât și în cele târzii ale sindromului metabolic. Îmbunătățirea metodelor de determinare a compoziției de acizi grași a compușilor lipidici complecși în diferite țesuturi și biofluide are un mare potențial în studiile fundamentale ale interacțiunii mecaniciste a fenotipului metabolic. De exemplu, o creștere a concentrației totale de acizi grași liberi din plasmă și, în special, acidul palmitic, pare să fie asociat cu inducerea lipotoxicității în țesuturile periferice, inclusiv în mușchiul scheletic, ficat și pancreas [345].

Este evident, că metabolismul lipidelor se reflectă în fluctuațiile concentrației de lipide care circulă în sânge, ceea ce face posibilă descrierea fenotipului metabolic. Este important ca lipidele să fie implicate în formarea și implementarea diferitelor mecanisme moleculare de semnalizare intercelulară de acțiune antiinflamatoare. Eicosanoizii, acizii grași, sfingolipidele și fosfoinozitidele mediază reglarea proceselor celulare critice, inclusiv metabolismul celular, proliferarea și apoptoza. Acizii grași influențează procesele inflamatorii atât prin interacțiunile lor cu receptorii extracelulari, cât și prin mediatorii semnalizării intracelulare [270, 415, 459].

Riscul apariţiei proceselor de neurodegenerare creşte în cazuri de acumulare a ţesutului adipos, care provoacă declanşarea proceselor inflamatorii și a tulburărilor metabolice, ducând la aberații ale apărării imune, crescând riscul de diabet zaharat de tip 2, ateroscleroză, ficat gras și pneumonie, pentru a numi doar câteva dintre consecințele grave. Creșterea mortalității și morbidității din cauza inflamației induse de patogeneza masei corporale excesive a condus la un interes sporit în rândul cercetătorilor pentru studierea

diferitelor mecanisme moleculare neuroendocrine mediate de lipide. Masa corporală excesivă poate fi indusă de un dezechilibru al căilor metabolice ale carbohidraților, dependente de insulină și lipidele, care promovează meta-inflamația şi care afectează negativ țesuturile și organele cheie ca și menținerea homeostaziei. Acumularea excesivă, în special a țesutului adipos visceral promovează inducerea inflamației, contribuie la patogeneza bolilor cardiovasculare, astmului, bolii Alzheimer si carcinogenezei, tocmai datorita reactiilor inflamatorii excesive şi prelungite [239, 278]. În acest caz, o atenție deosebită a cercetătorilor este acordată acizilor grași omega-6 și omega-3, despre care se știe că reglează acțiunea mediatorilor inflamatori din hepatocite și adipocite prin căile ciclooxigenazei și lipoxigenazei. Ele au, de asemenea, o influență puternică asupra proceselor de producere a eicosanoidelor. De asemenea, este important ca utilizarea unei diete bazate pe conținutul bogat de acizi grași polinesaturați din uleiul de pește să permită creșterea secreției de adiponectină să îmbunătățirea răspunsului celulelor musculare scheletice la insulină. Aceasta este diferența cheie între a consuma o dietă bogată în grăsimi saturate, care, dimpotrivă, duce la formarea rezistenței la insulină. Proprietatea antiinflamatoare a acizilor grași omega-3 poate fi utilizată strategic pentru a reduce rezistența la insulină indusă de obezitate [33, 448]. O alimentaţie cu un indice ridicat de carbohidrați și lipide este cel mai probabil principalul factor comportamental, de mediu, care contribue semnificativ la dezvoltarea proceselor inflamatorii în hipotalamus și apariția unor consecințe grave asupra metabolismului energetic și plastic. Interdependența bidirecțională a funcționării creierului și a metabolismului a fost dovedită prin faptul, că rețelele neuronale discrete din hipotalamus au capacitatea de a detecta fluctuațiile concentrației de acizi grași cu lanț lung (*AG*) în sânge, fiind sensibile la schimbările de carbohidrați, metabolismul lipidic și proteic şi asigurând astfel reglarea fină a comportamentului alimentar și a consumului de alimente și apă. O consecință periculoasă a excesului de lipide în țesuturi care nu sunt potrivite pentru depozitarea lor este lipotoxicitatea. Acumularea de grăsime viscerală determină un efect lipotoxic asupra hipotalamusului, a cărui inflamație închide un cerc vicios, agravând perturbarea mecanismelor neuroendocrine de reglare a echilibrului metabolic, inclusiv coordonarea cheltuielilor energetice (în timpul metabolismului bazal, activității fizice, termogenezei) și comportamentul alimentar corespunzător, precum și controlul reproducerii și creșterii. Inflamația în regiunile hipotalamusului determină unul dintre mecanismele de bază de perturbare a reglării normale din punct de vedere fiziologic a echilibrului homeostatic energetic și plastic. O alimentaţie îmbogăţită în grăsimi este principalul indiciu de mediu care a fost studiat în hipotalamus de la descoperirea inflamației hipotalamice.

Dovezile actuale arată, că inflamația hipotalamică este un mecanism probabil pentru dereglarea controlului homeostatic al echilibrului energetic, ceea ce duce la modificări metabolice și acumularea ţesutului adipos [152, 337, 442, 459]. Celulele ţesutului nervos exprimă la nivel înalt enzimele responsabile de transportul, utilizarea și stocarea lipidelor. S-a demonstrat, că rețelele neuronale discrete din hipotalamus au capacitatea de a detecta variația acizilor grași cu lanț lung (AG) circulanți pentru a regla aportul alimentar și metabolismul periferic al glucozei. În cazurile de acumulare excesivă de ţesut adipos hipotalamusul devine insensibil la leptină și insulină, ceea ce înseamnă dereglarea echilibrului energetic hipotalamic [171]. Se presupune, că creșterea în masă corporală excesivă indusă de o dietă densă energetică provine parțial din defecte ale răspunsului neuronal la semnalele de feedback negativ ale adipozității circulante, cum ar fi insulina. Rezistența la insulină a țesutului periferic implică răspunsuri inflamatorii celulare considerate a fi invocate de excesul de lipide.

O schimbare semnificativă statistic a raportului dintre masa adipoasă și musculară a fost făcută la voluntarii studenţi-sportivi supuși unui program de antrenament de forţă (anaerobic). Înainte de începutul programului rata ţesutului adipos a constituit: 11,56±0,98 și masa musculară: 66,75±1,13 (în unități absolute, kg), adipos: 14,8±1,1 și muscular: 85,2±4,3 (în unități relative, %) înainte de începerea programului de antrenament combinat (Tabelul 5.; Tabelul 6.).

Tabelul 5.

Rezultatele determinărilor inițiale (de control) ale caracteristicilor fizice și antropometrice ale persoanelor examinate

Grupul	**Sex**	**Vârstă (ani)**	**Experiență de antrenament fizic (aerobic, forță) (ani)**	**Lungimea corpului (cm)**	**Masa corporală (kg)**	**Indicele de masă corporală (BMI) (kg/m^2)**
Antrenament de forță	M	18,5±1,5	1,5±2,1	178,3±2	78,3±3,6	24,6±0,8
Antrenament de forță+dieta +adaptogen					78,0±2,1	22,1±1,4
Antrenament de forță	M	25,5±1,0	3,2±2,3	180,5±4	79,6±4,5	24,4±1,1
Antrenament de forță+dieta +adaptogen					81,2±2,8	24,9±1,5

Tabelul 6.

Rezultatele caliperometriei și ale calculelor de compoziție corporală ale indivizilor din grupul 1 înainte de începerea programului de antrenament de forță

№	Zone de măsurare a grosimii aderenței pielii	Rezultatul măsurării grosimii aderenței pielii (mm)	Indicatori de compoziție corporală	Rezultatul calculului valorii indicatorului compoziției corporale (kg; %)
1	triceps	11,5±0,9	Densitate	1,065±0,082
2	zona pieptului	14,3±1,0	Masa de grăsime (unități absolute) (kg)	11,56±0,98
3	la mijlocul brațului	15,2±1,1	Masa musculară (unități absolute) (kg)	66,75±1,13
4	axilară	13,9±0,9	Masa de grăsime (unități relative) (%)	14,8±1,1
5	zona abdominală	18,5±1,2	Masa musculară (unități relative) (%)	85,2±4,3
6	iliac	17,9±1,1		
7	Șold (cvadriceps)	18,3±1,2		

După finalizarea Programului „*Antrenament de forţă (anaerobic)*” țesutul adipos a constituit: 10,11± 0,98 (P<0,05) și masa musculară: 68,18 ± 0,98 kg (P<0,05), i.e. adipos: 12,9±1,1 % și masa musculară: 87,1±4,3 % (Tabelul 7).

Tabelul 7.

Rezultatele caliperometriei și ale calculelor de compoziție corporală ale indivizilor din grupul 1 după un program de antrenament de forță

№	Zone de măsurare a grosimii aderenței pielii	Rezultatul măsurării grosimii aderenței pielii (mm)	Indicatori de compoziție corporală	Rezultatul calculului valorii indicatorului compoziției corporale (kg; %)
1	triceps	10,3±0,8	Densitate	1,069±0,082
2	zona pieptului	12,7±1,1	Masa de grăsime (unități absolute) (kg)	10,11±0,98*
3	la mijlocul brațului	12,9±1,0	Masa musculară (unități absolute) (kg)	68,18±0,98*
4	axilară	12,3±0,8	Masa de grăsime (unități relative) (%)	12,9±1,1
5	zona abdominală	15,5±1,1	Masa musculară (unități relative) (%)	87,1±4,3

6	iliac	16,2±1,0		
7	Șold (cvadriceps)	16,6±1,4		

Notă: * - P<0,05 (comparativ cu măsurătorile de control înainte de începerea programului de antrenament de forță).

Aplicarea modelului experimental „*Antrenamet de forţă (anaerobic)*" a fost implementat pentru a echilibra metabolismul energetic și plastic şi de a muta raportul dintre grăsimea și masa musculară spre predominanța acesteia din urmă și de a slăbi lipotoxicitatea țesutului adipos, care afectează procesele de carcinogeneză. Presupunem, că antrenamentul de forţă (anaerobic) personalizat poate sta la baza măsurilor preventive ce vizează reducerea gradului de acumulare a masei grase, în special visceralã, reducerea efectului său lipotoxic asupra mușchilor scheletici și a impactului asupra carcinogenezei.

În modelul „*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*" au fost analizaţi, în primul rând, indicii antropometrici ai indivizilor examinați. Am combinat măsurătorile antropometrice ale compoziției corporale, în special proporția de masa a ţesutului adipos subcutanat și raportul acesteia cu proporția de masa a ţesutului muscular scheletic cu determinarea indicatorilor metabolismului proteic (azotului), glucidic și lipidic. Rezultatele indică faptul, că toți subiecții au avut o dezvoltare fizică normală, fără abateri semnificative de la normele morfologice și fiziologice (Tabelul 8).

Tabelul 8.

Rezultatele calorimetriei și ale calculelor de compoziție corporală ale indivizilor din grupul 2 înainte de începerea programului de antrenament de forță combinat cu dietă și adaptogen

№	Zone de măsurare a grosimii aderenței pielii	Rezultatul măsurării grosimii aderenței pielii (mm)	Indicatori de compoziție corporală	Rezultatul calculului valorii indicatorului compoziției corporale (kg; %)
1	triceps	14,8±1,2	Densitate	1,061±0,078
2	zona pieptului	17,9±1,4	Masa de grăsime (unități absolute) (kg)	13,07±1,03
3	la mijlocul brațului	15,2±1,7	Masa musculară (unități absolute) (kg)	66,53±1,3
4	axilară	16,1±0,9	Masa de grăsime (unități relative) (%)	16,4±1,7
5	zona abdominală	19,3±1,3	Masa musculară (unități relative) (%)	83,6±3,9
6	iliac	18,7±1,2		
7	Șold (cvadriceps)	19,0±1,6		

În continuare a fost determinată compoziția corporală (masa de grăsime și masa musculară) folosind metoda caliperometrică disponibilă. Au fost efectuate măsurători în 7 zone de pe corpul subiecților și analizate modificările compoziției corporale la 3 loturi diferite de indivizi care au efectuat: 1 – antrenament aerobic cu alimentaţie obișnuită; 2 – antrenament de forță (anaerobic) cu alimentaţie obișnuită; 3 – antrenament de forță (anaerobic) în combinație cu o alimentaţie bogată în proteine și utilizarea unui adaptogen de origine vegetală (extractul fructelor *Lýcium bárbarum L.*) (Tabelul 9).

Tabelul 9.

Rezultatele caliperometriei și ale calculelor de compoziție corporală ale indivizilor din grupul 2 după finalizarea programului de antrenament de forță combinat cu dietă și adaptogen

№	Zone de măsurare a grosimii aderenței pielii	Rezultatul măsurării grosimii aderenței pielii (mm)	Indicatori de compoziție corporală	Rezultatul calculului valorii indicatorului compoziției corporale (kg; %)
1	triceps	12,8±1,2	Densitate	1,064±0,061
2	zona pieptului	15,9±1,5	Masa de grăsime (unități absolute) (kg)	12,32±0,99
3	la mijlocul brațului	14,2±1,7	Masa musculară (unități absolute) (kg)	68,87±0,83*
4	axilară	17,1±1,8	Masa de grăsime (unități relative) (%)	15,2±1,0
5	zona abdominală	18,2±1,6	Masa musculară (unități relative) (%)	84,8±4,6
6	iliac	16,3±1,1		
7	Șold (cvadriceps)	17,3±1,6		

Notă: * – P<0,05 (comparativ cu măsurătorile de control înainte de începerea programului de antrenament de forță).

Extractul de fructe de Goji este bogat în vitamina P, care a fost descoperită inițial în boia și lămâi, care aparține grupului de polifenoli vegetali (bioflavonoide) și combină trei substanțe biologic active: hesperidina, rutina și quercetina. Medicamentul quercetina este comercializat pe o scară largă în tratamentul diferitelor tulburări metabolice.

Antrenamentul fizic, în special antrenamentul de forță (anaerobic) în mod specific țintit afectează metabolismul plastic și energetic în organism, starea morfo-funcțională a țesuturilor musculare, adipoase și osoase. Schimbările metabolice, la rândul lor, sunt capabile să modifice compoziția corporală. Astfel de transformări metabolice și modificări ale compoziției corporale,

care au o semnificație adaptogenică, modifică dramatic comportamentul alimentar, preferința pentru anumite diete, precum și procesele de digestie, transport și absorbție a substanțelor nutritive. Conform ipotezei de lucru, punerea în aplicare a unor programe individuale de creștere a adaptabilității sistemului musculo-scheletic bazate pe "*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*" asigură începutul și introducerea unui nivel mai ridicat al metabolismului azotului în organism. Alimantaţie bogată în proteine în combinație cu utilizarea adaptogenului consolidează acest efect, asigurând o adaptabilitate sporită. Pentru screenig-ul aplicat în programul bazat pe antrenamentul de forță (anaerobic) sunt necesare teste de laborator ale parametrilor metabolismului azotului (proteic). Este evident, că concentrația de uree în sânge a indivizilor manifestă modificări caracteristice. În special, programele de "*Antrenament anaerobic"* combinat cu o alimentaţie bogată în proteine și consumarea adaptogenelor necesită testări de laborator a concentrației de uree în sânge. Determinarea nivelului de uree în timpul programului de îmbunătățire a adaptabilității la "*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*" reflectă potenţialul programului pentru echilibrarea raportului dintre anabolism și catabolism în metabolismul proteic. Este important, ca o astfel de schimbare a raportului dintre anabolism și catabolism după un anumit program servește drept indicator de creștere a adaptabilității sistemului musculo-scheletic. Această tendință caracterizează îmbunătățirea proprietăților plasticităţii tisulare, energetice și trofice ale mușchilor scheletici implicați în mecanismul anumitor acte motorii. Acest lucru este deosebit de important în timpul dezvoltării și formării organismului, precum și ca măsură preventivă pentru a împiedica reducerea masei musculare odată cu reducerea activității și îmbătrânirea organismului, adică sarcopenia. Rezultatele testelor metabolismului azotului în timpul antrenamentului de forță (anaerobic) permite detecţia de îmbunătățire a adaptabilității, sunt stimulate procesele de digestie a proteinelor și de absorbție a aminoacizilor, precum și funcția de evacuare a stomacului și intestinului. De remarcat e, că în centrele de *fitness* în programele de antrenamet de forţă se recomandă suplimentele alimentare care sunt utilizate nu pe bază de proteine, ci de aminoacizi, ceea ce poate afecta semnificativ activitatea enzimatică proteolitică a tractului gastrointestinal.

Actualmente particularitaţile activității zilnice la locul de muncă în birouri și în sălile de clasă sunt adesea asociate cu o combinație de insuficienţă a antrenamentelor, sedentarism cu consumul alimentelor hedonice, i.e. cu un indice ridicat de carbohidrați, lipide și proteine. Astfel de combinaţie afectează dramatic indicii compoziţiei corporale, în special raportul dintre țesuturile adipoase și musculare. Rezervarea excesivă a țesutului adipos contribuie la agravarea modificărilor metabolice în țesuturile şi organelle cheie, inclusiv hepatocite și fibre musculare scheletice, prezentând lipotoxicitate și efectul de

creștere a rezistenței la insulină. Este foarte semnificativ faptul, că proporția masei musculare la subiecții sănătoși scade odată cu vârsta, ceea ce poate duce adesea la reducerea performanței fizice și la diminuarea calității vieții. Este important ca la persoanele cu reducerea masei musculare (sarcopenie), concentrația de adipokine antiinflamatorii să scadă pe fondul unui nivel crescut de adipokine proinflamatorii. Consecințele sunt agravate de faptul, că acumularea de țesut adipos visceral și ectopic favorizează progresia carcinogenezei, accelerând proliferarea și crescând agresivitatea celulelor tumorale prin remodelarea micromediului tumoral. Modelul experimental la animale de laborator a manifestat, că aplicarea programului de antrenament fizic combinat (aerobic+anaerobic) pentru echilibrarea metabolismului energetic și plastic deplasează raportul dintre ţesutul adipos și masa musculară spre prevalența acesteia din urmă și slăbirea lipotoxicității țesutului adipos, care afectează procesele de carcinogeneză.

Noi presupunem, că antrenamentul de forță (anaerobic) combinat cu o dietă respectivă stă la baza măsurilor preventive care vizează reducerea gradului de acumulare a masei adipoase, în special a masei ţesutului adipos visceral, reducerea efectului său lipotoxic asupra mușchilor scheletici și are un impact carcinogenetic.

Următoarele criterii pot fi utilizate pentru a recunoaște supraantrenamentul sau suprasolicitarea: scăderea nivelului realizării proprii într-un anumit exercițiu în ceea ce privește numărul de repetări, intensitatea sau timpul de performanță; senzația persistentă de oboseală, în ciuda timpului suficient de somn, pe fondul manifestării dorinței de a cădea din nou în somn, i.e. cu persistență de somnolență; somnolența, treziri mai frecvente din somn, fragmentare a somnului și încălcarea ciclicității acestuia; senzația de amorțeală și durere la nivelul mușchilor gâtului, trapezului, cotului sau a altor articulații, care poate dura și o perioadă lungă de timp; senzația de dureri de cap; deteriorarea stării de spirit, senzația de depresie, manifestarea depresiei; pierderea entuziasmului, motivației de a continua efectuarea exercițiilor; pierderea poftei de mâncare; senzația de durere datorată leziunii mușchilor, ligamentelor, tendoanelor și articulațiilor. Dacă aceste semne persistă mult timp atunci nu există nicio îndoială, că exercițiul efectuat a provocat supraantrenamentul.

Semne similare de supraantrenament sunt exprimate și în timpul distresului mintal sau emoțional: 1) o condiție prealabilă pentru prevenirea sindromului de supraantrenament este includerea unor perioade de repaus adecvat în programul individual de adaptare, i.e. într-o alternanţă adecvată de antrenament și recreere; 2) fiziologia exercițiului unui organism matur nu poate fi extrapolată și aplicată corpului unui copil.

Procesele de creștere și dezvoltare se întrepătrund cu efectele antrenamentului, prin urmare programul de creștere a adaptabilității în cursul

formării unui stil de viață sănătos necesită o dezvoltare separată bazată pe fiziologia organismului imatur al copilului. Acest lucru este valabil mai ales în contextul întineririi rapide a anumitor sporturi și al pregătirii rezervei olimpice a copiilor și adolescenților.

Aplicarea antrenamentului aerobic și a antrenamentului de forţă (anaerobic) fără manifestări de supraantrenament în perioada de veghe anterioară duce la adâncirea activității bioelectrice cu unde lente în ciclurile somnului ulterior, micșorarea numărului de treziri și prelungiri a duratei perioadelor de somn REM. Supraantrenamentul și solicitările psihoemoționale intense induc o activitate crescută a sistemelor de trezire pe fondul creșterii latenței de adormire; treziri mai frecvente; vise agitate și mișcări în somn, ca urmare după somn – somnolența diurnă persistă.

Cercetările altor autori au manifestat, că persoanele care au participat la Programul național de "*Prânz școlar*" au consumat cantități crescute de lapte, carne, legume și fructe cu conținut scăzut de grăsimi. Persoanele care au participat la acest program s-au dovedit a avea un aport mai mare de anumiți nutrienți, inclusiv ioni Ca^{2+} și fibre, în comparație cu studenții care nu au participat la program. Alimentaţia școlarilor în conformitate cu acest program se realizează în conformitate cu cerințele stricte pentru meniu, calitatea produselor utilizate și tehnologia de preparare a bucatelor. Aceste cerințe se caracterizează în principal printr-o creștere a proporției de fructe, legume și cereale integrale utilizate, reducând în același timp cantitatea de ioni Na^{+} şi grăsimi trans. Grăsimile trans sunt izomeri trans ai acizilor grași și sunt grăsimi nesaturate în configurația trans. Grăsimile trans sunt prezente în cantități mici în carnea naturală și produsele lactate, în timp ce, grăsimile trans se formează în cantități mari în timpul producției tehnologice a margarinei în timpul hidrogenării grăsimilor nesaturate. Prevalența copiilor și adolescenților supraponderali este, de asemenea, un semn de avertizare serios. Mai mult, proporția acestor copii este destul de mare și crește constant chiar și în țările cu venituri medii și mici. Rezultatele cercetărilor fundamentale deja au demonstrat că alimentația, în special în perioadele de formare și dezvoltare a stării morfofuncționale a sistemului nervos central, determină abilitățile individuale de învățare, activitatea cognitivă și fizică, performanța școlară și realizările. La vârsta înaintată, în special în perioada de diminuare a funcțiilor vitale ale organismului, alimentația adecvată permite păstrarea și menținerea capacităţilor de lucru, precum și să prevină debutul prematur al proceselor neurodegenerative în centrii creierului și ai măduvei spinării. Dimpotrivă, o deficiență de nutriție minerală (Fier) afectează semnificativ acțiunea sistemului neurotransmiţător DA-ergic al creierului și, ca urmare, reduce abilitățile mintale. S-a demonstrat, că deficiențele de vitamine (vitamina E, tiamină, vitaminele B), minerale (Iod și Zinc) sunt asociate cu

abilități cognitive și de concentrare afectate. În general, pentru a asigura o nutriție minerală adecvată, este necesară o varietate de alimente care să ofere mai mult de 20 de bioelemente principale din cele 70 de elemente chimice identificate în corpul uman. Mai mult, s-a demonstrat că includerea suficientă în dieta a alimentelor care conțin o gamă largă de aminoacizi și carbohidrați îmbunătățește, de asemenea, percepția, intuiția și luarea rațională a deciziilor. Un indicator nutrițional precum calitatea este evaluat, de exemplu, prin compoziția grăsimilor saturate și nesaturate, fibre, zahăr și sare. La rândul său în Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare calitatea alimentaţiei este luată în considerare împreună cu nivelul de activitate fizică și cognitivă a indivizilor [142, 173]. Mai mult, evaluarea calității alimentaţiei pe fondul unui anumit nivel de activitate fizică este, de asemenea, efectuată în combinație cu *screening*-ul unor indicatori fiziologici și biochimici precum gradul de obezitate, gradul de epuizare, indicele de masa corporală, factori de risc cardiovascular, circumferința în regiunea abdominală, nivelul glucozei, profilul lipidic şi gradul de rezistență la insulină. Alimentația rațională în combinație cu antrenamentul fizic aerobic și anaerobic, efectul maxim asupra proprietăților de adaptare ale sistemului digestiv și de absorbție a nutrienților și metabolismul acestora în mediul intern al organismului, antrenametul fizic combinat aerobic şi anaerobic cu o dietă selectată individual, caracterizată printr-o scădere a indicilor glicemici și lipidemici sunt importante în Programul individual de adaptare cu monitorizarea şi nivelurilor de glucoză și a profilului lipidic din sânge, şi detectarea gradului de distres oxidativ, și de activitate a sistemelor antioxidante.

Conform recomandărilor, o dietă cu indice glicemic redus poate include, de exemplu, o salată de legume de varză tocată, asortată cu ulei de măsline sau de floarea soarelui cu adaos de oțet de mere și sare (conținutul de carbohidrați în 60,0 g de varză este de 3,1 g). Pentru comparație, orezul alb fiert este un produs cu un indice glicemic destul de ridicat (conținutul de carbohidrați în 147,0 g de orez este de 50,0 g). Se știe, că atunci, când se folosește o dietă bazată pe un aport crescut de sare (4% NaCl), tensiunea arterială și riscul de cardiopatie cresc. Cu toate acestea, odată cu aportul crescut de sare, a fost posibil să se constate și o reducere a volumului de alimente consumate, o creștere a proporției de acumulare a masei totale de ţesut adipos și a procentului de masă grasă în regiunea abdominală, a gradului de consum de oxigen, producția de căldură și rata de schimb de gaze comparativ cu subiecții care consumă o cantitate relativ normală de sare. Datorită eterogenității și plasticității adipocitele albe și brune își modifică morfologia și funcția în dependenţă de fluctuațiile cererii de energie în anumite condiții fiziologice sau farmacologice. De exemplu, în condițiile unui consum crescut de energie observat la expunerea la frig (stimulare hipotermică) influența direcționată

asupra metabolismului prin modificarea parametrilor fizici ai mediului ambiant, în special, reducerea temperaturii aerului sau a mediului acvatic, este un mijloc determinat fiziologic și evolutiv pentru inducerea remodelării adaptative structurale și funcționale sistemice. Se presupune că ar putea exista adipokine stimulate de exerciții fizice care mediază unele dintre beneficiile pentru sănătate ale exercițiului.

Măsurătorile de laborator ale compoziției corporale la subiecţi sănătoşi vor detecta semne precoce ale unei scăderi a țesutului muscular, o creștere a țesutului adipos și a lichidului interstițial și o scădere a densității osoase. Pentru implementarea unei soluții sistemice a problemelor sociale menționate este necesară elaborarea unui model comunitar, care să contureze pașii de îmbunătățire a sănătății, ținând cont de caracteristicile stilului de viață din localitățile urbane și rurale ale Republicii Moldova.

Conceptual presupunem existența unei strânse dependențe: între echilibrul metabolismului energetic şi plastic, adaptogenitatea mediului de activitate cotidiană, comportamentul alimentar, siguranța și tehnologiile de producție a alimentelor. Răspândirea fatigabilităţii musculare și motorii în populația umană, predominanța proporției de țesut adipos asupra ţesutului muscular scheletic în compoziția corporală (sarcopenie și obezitate sarcopenică) devine larg răspândită, mai ales în populația inactivă fizic. Predominarea unui stil de viață sedentar în rândul elevilor, studenților, angajaților intelectuali este evidentă. De asemenea, natura forțată a unui stil de viață sedentar este comună în rândul persoanelor de vârstă înaintată din cauza slăbirii abilităților funcționale locomotorii individuale.

Consecințele socio-economice devin dramatice, caracterizate printr-o scădere a abilităţilor de muncă și capacităților populației umane, care pot avea potențial un impact puternic asupra nivelului PIB-ului din Republică. Motivul scăderii capacității de muncă constă, printre altele, în lipsa prevenirii în timp util, a diagnosticului precoce, a tratamentului eficient și a reabilitării persoanelor cu activitate motrică slăbită și a reglării sale nervoase, precum și a energiei metabolice și a aprovizionării plastice a mușchilor, cartilajelor și țesutului osos. Rezultatul este formarea unui număr de probleme personale, sociale și economice. Grupele de vârstă expuse riscului de a dezvolta sarcopenie sau obezitate sarcopenică sunt adolescenții și adulții maturi care duc un stil de viață sedentar, forțat sau conștient. Din punct de vedere al științelor naturii, este extrem de important ca fundamentul să stea în potențiala existență a unor gene specifice care obligă o persoană să își reducă activitatea fizică, adică economisiți costurile de energie și preveniți suprasolicitarea fizică sau cognitivă. Astfel, folosind metode de analiză de laborator, este posibil să se identifice manifestarea semnelor de pierdere a masei musculare și de acumulare de țesut adipos la persoanele de diferite sexe deja la vârsta

de 30 de ani. După 50 de ani, o astfel de reducere a masei musculare are loc într-o rată de 1% până la 2% pe an, iar după 70 de ani - de la 4% la 5% pe an.

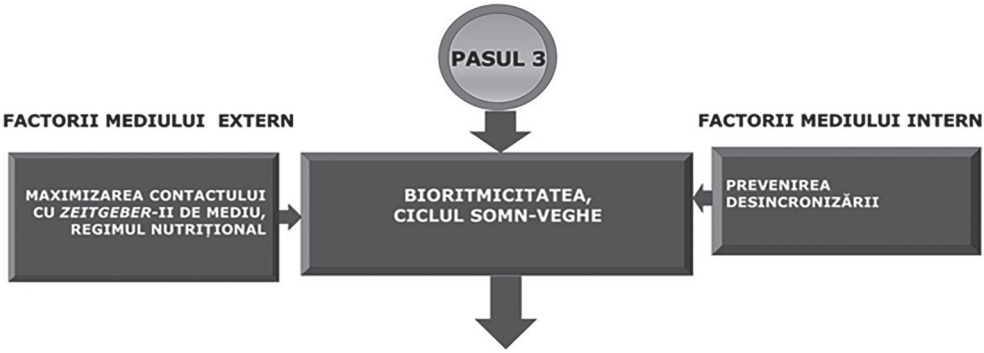
Totul ar fi bine, dar patogeneza indusă a sarcopeniei sau a obezității sarcopenice modifică semnificativ calitatea vieții individului și a membrilor familiei sale. Pacienții se confruntă cu o scădere din ce în ce mai mare a capacității lor de a îndeplini munca și sarcinile oficiale, precum și de a desfășura activități gospodărești zilnice, pe fondul unui risc crescut de deteriorare a articulațiilor, oaselor și a altor leziuni. Unele țări au estimat că, de exemplu, reducerea prevalenței sarcopeniei în populație cu cel puțin 10% ar duce la economii anuale ale costurilor de îngrijire a sănătății de 1,1 miliarde de dolari. Povara socială, medicală și economică a unei persoane cu dizabilități este de 14.000 de Euro pe an per persoană. Nu există nicio îndoială, că scăderea capacității de muncă a populației are un impact puternic asupra PIB-ului pe cap de locuitor. În condițiile actuale şi în viitorul apropiat tratamentul, îngrijirea și reabilitarea pacienților cu dizabilități mintale şi fizice pot deveni unul dintre principalele elemente de cheltuieli ale politicii publice. Dezvoltarea economică și industrializarea nu permit rezolvarea problemei sociale a pierderii capacității de muncă din cauza sarcopeniei, obezității sarcopenice și decesului prematur în ciuda faptului, că costurile anuale de asistență medicală sunt estimate, de exemplu în SUA, la 149,4 miliarde USD.

Problema, a cărei soluție este în curs de evaluare în Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare poate fi pusă pe seama sarcinilor fundamentale ale politicii publice în multe țări în domeniul asistenței medicale. Problema se încadrează, de asemenea, în Obiectivul nr. 2 al ONU („*Foametea Zero*”) din cele 17 obiective de bază de dezvoltare durabilă: „eliminarea foametei, realizarea securității alimentare, îmbunătățirea nutriției și promovarea agriculturii durabile”. Obiectivul nr. 3 („*Sănătate și bunăstare decentă*”), care este „asigurarea unui stil de viață sănătos și promovarea bunăstării cetățenilor de toate vârstele”. Programul trebuie să asigure prevenirea expunerii crescute la factorii determinanți cunoscuți ai sănătății precare: poluarea aerului, a apelor freatice, a apelor subterane și a oceanelor; condiții insalubre în zonele urbane și rurale (Obiectivul nr. 6: „*apă curată și canalizare*”; Obiectivul nr. 14: „*viața sub apă*”; Obiectivul nr. 15: „*viața pe uscat*”).

Problemele răspândirii dizabilității datorate sarcopeniei și obezității sarcopenice sunt, de asemenea, luate în considerare în programul de neuroprotecţie pentru prevenirea și tratamentul cancerului prin slăbirea efectului factorilor de mediu care contribuie la patogeneza diferitelor boli cronice, în special, degenerarea malignă a țesuturilor corpului. Pentru a duce *screening*-ul de laborator la un nou nivel programul prevede necesitatea monitorizării de înaltă tehnologie a celor mai mici modificări ale metabolismului în organism și compoziției corporale. Alaturi de măsurarea

precisă a metabolismului de repaus, studiul compoziţiei corporale permite calcularea nevoilor energetice zilnice reale [493, 494, 495].

3.3. Testările Pasului 3 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care vizează extinderea limitelor neuroplasticității prin echilibrarea ritmurilor circadiene



Rezultatele obținute au arătat, că în centrul de planificare a acțiunilor şi formarea deciziilor în neocortexul prefrontal (*PFC*) la animale după o activitate cotidiană forțată prin modelul experimental „*Munca în ture de noapte"*, precum şi în centrul de reglare a activității motorii voluntare (cortexul motor primar, *M1*) în timpul activității motorii forțate în perioada de repaus (somn), concentrația de norepinefrină (NE) creşte semnificativ comparativ cu animalele din lotul martor cu 36,7%, P<0,01) (Fig. 19.).

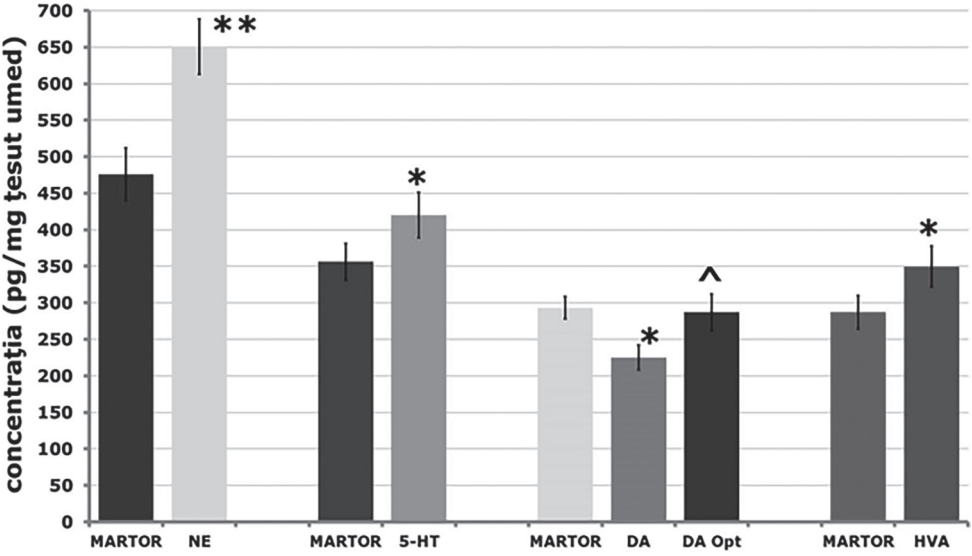


Figura 19. Reacția sistemelor *MA*-ergice centrale la aplicarea modelului experimental *„Munca în ture de noapte"* și efectul modulator al optimizării activității zilnice și a alimentaţiei

Creşterea concentraţiei de serotonină (5-HT) în zonele *PFC* şi *M1* după activitatea motorie forţată a fost mai puţin pronunţată, dar semnificativă statistic cu 17,9% (P<0,05) şi a fost asociată cu o scădere a concentraţiei de dopamină (DA) cu 23, 2% (P<0,05). Este semnificativ faptul, că concentraţia de acid homovanilic (HVA), care este un metabolit al DA creşte cu 21,8% (P<0,05) atunci când se modelează activitatea cotidiană forţată, în special, pe parcursul perioadei de repaos (modelul „*Munca în ture de noapte*") (Fig. 19).

Pentru a optimiza activitatea motrică în timpul acestei perioade, durata ei a fost prescurtată până la 240 min şi combinată cu o alimentaţie cu aport de produse hedonice. O astfel de modelare experimentală a optimizării a făcut posibilă detectarea unei creşteri semnificative a concentraţiei de DA cu 27,5% (P<0,01) în zona *PFC*, în comparaţie cu lotul în care animalele au fost forţate să stea în stare activă timp de 2 ori mai mult (480 min) şi fără aport de alimente hedonice (Fig. 19). Mai mult decât atât, optimizarea a relevat o creştere a nivelului de 5-HT în câmpurile hipocampice (*CA1* şi *CA3*) pe fondul micşorării concentraţiei metabolitului serotoninei (acidului 5-hidroxiindoleacetic, 5-HIAA).

Aşadar, optimizarea activităţii fizice a stimulat o reducere semnificativă a raportului 5-HIAA/5-HT, ceea ce indică o slăbire a proceselor de descompunere a serotoninei, adică a catabolismului în *turnover*-ul serotoninei. Utilizarea modelelor experimentale la animale de laborator permite argumentarea în mod fundamental a mecanismelor scrise în raportul Organism-Mediu şi extinderea efectelor neuromodulatoare ale factorilor săi, caracterizate prin remodelarea plastică adaptivă a centrilor nervoşi şi a joncţiunilor neuromusculare. Cu participarea sistemelor de neurotransmiţători monoaminergici se realizează modularea comportamentului colectiv auto-organizat complex şi mecanismele de reglare a procesului decizional.

Sistemul neurotransmiţător *5-HT*-ergic al creierului este implicat în mecanismele de formare a comportamentului uman, oferind plasticitate tisulară fenotipică ca răspuns la efectul stresant al factorilor de mediu şi modularea comportamentului proactiv şi reactiv, menită să reziste organismului la acţiunea stresorilor cu participarea sistemului *5-HT*-ergic. Un mediu ambiant stimulativ poate îmbunătăţi funcţionalitatea, adaptabilitatea şi performanţa comportamentală a indivizilor prin optimizarea neuroplasticităţii formaţiunilor cerebrale. Astfel, remodelarea adaptivă la nivel celular în centrii regulatori ai hipocampului se caracterizează printr-o creştere a numărului de noi neuroni în girusul dentat (*girus dentat, DG*) al hipocampului, iar supravieţuirea acestora este asociată cu integrarea lor în reţeaua locală a hipocampului. Acest răspuns poate varia şi în funcţie de experienţă şi de îmbogăţire a mediului de viaţă (habitatului) [465].

Sistemele de neurotransmițători *MA*-ergice sunt jucători cheie în mecanismele de reglare fină a activității motorii adaptive în condiții de mediu în schimbare. Activitatea acestor sisteme este modulată de fluxurile de semnale multisenzoriale din mediul extern al semnalelor și de influența sistemelor de activare. Astfel, sistemul *DA*-ergic centrat în zona tegmentală ventrală (*ventral tegmental area, VTA*) modulează activitatea neuronilor din cortexul cerebral prefrontal. Calea mezocorticală, care provine din centrul neural al *VTA*, se proiectează către cortexul prefrontal și asigură coordonarea fină a funcțiilor cognitive superioare, inclusiv procesele de luare a deciziilor. În plus, coordonarea activității motorii în ciclul veghe-somn se realizează și prin studierea neuromodulării neuronilor din ganglionii bazali de către sistemul *DA*-ergic centrat în partea compactă a substanței negre (*substantia nigra, SN*), i.e. sistemul „*Nigra-stria-pallidar*", care joacă un rol determinant în neurodegenerare şi patogenia bolii Parkinson. Activitatea motorie este, de asemenea, fin coordonată prin neuromodularea directă a cortexului motor prin proiecțiile axonilor *DA*-ergici.

Anterior, autorii, aplicând metodele electrofiziologice, au demostrat, că stimulii aversivi din mediu, potențial capabili să provoace dezgust, modulează diferit activitatea sistemului *DA*-ergic în diferite centre de procesare ale creierului [148]. Aceasta a dovedit, că acțiunile motorii în ciclul somn-veghe induc activitatea de descărcare corespunzătoare cu o anumită frecvență în neuronii *DA*-ergici, codifică influența factorilor de mediu ambiant şi este însoțită de eliberarea de DA în terminalele axonale proiectate în regiunea striatumului. Concentrația de DA eliberată în timpul acestui proces este fin reglată prin recaptarea presinaptică. Acest lucru este important pentru elucidarea mecanismelor patogenezei bolii Parkinson. De asemenea, este important ca activitatea acestor sisteme poate fi modulată prin fluxuri de semnale multisenzoriale din mediul extern, modificând acțiunea neuromodulatoare a sistemelor de activare.

Constatăm, că activitățile de muncă și servicii pe timp de noapte obligă oamenii să fie activi atunci, când ceasul biologic intern îi spune corpului să se odihnească şi să se recreeze, provocând dezvoltarea unor consecințe grave asupra funcţionalităţii şi adaptabilităţii. Datele privind determinarea fundamentală a acțiunii neuromodulatorii a sistemelor de neurotransmițători MA-ergici confirmă, că este posibilă optimizarea activității motorii în ciclul somn-veghe prin selectarea individuală a intensității și duratei sarcinii în diferite perioade ale zilei sau nopţii și combinând-o cu un efect hedonic asupra organismului. Activitatea cotidiană caracterizată prin stare de veghe forţată în timpul perioadei de recreere activează excesiv sistemul NE-ergic și îl suprimă pe cel *DA*-ergic, ceea ce asigură efectul de consolidare și formare, pe baza

acestuia, a motivației pentru continuarea activității. Optimizarea permite nivelarea dezechilibrului creat al acțiunii neuromodulatoare centripete asupra cortexului cerebral și hipocampului și asigurarea prevenirii bolilor neurodegenerative, a tulburărilor de alimentație, ale sindromului metabolic și insuficienței cardiovasculare etc [470].

Conceptul care stă la baza Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare constă şi în afirmația, că activitatea de muncă pe timp de noapte obligă oamenii să fie activi atunci când ceasul biologic intern indică organismului să se recreeze, provocând consecințe grave asupra bunăstării individuale. Datele definiției fundamentale a efectului neuromodulator al sistemelor de neurotransmițători *MA*-ergici confirmă faptul, că este posibilă optimizarea activității în modul de lucru și recreere prin selectarea individuală a intensității și duratei sarcinii în diferite perioade ale zilei și combinarea acesteia cu efecte hedonice asupra organismului.

Este evident, că stările de veghe și somn sunt însoțite de modificări caracteristice nu numai în comportament, ci și, în general, în activitatea de control a sistemului nervos central. Astfel de modificări se bazează pe procese profunde la nivel molecular, în special, la nivelul genomului celulelor nervoase și neurogliale. De fapt, echilibrul și armonia cursului atât a stării de veghe cât și de somn determină în mod semnificativ plasticitatea aparatului celular al centrilor de control nervos central. S-a dovedit, că în starea de somn, nivelul de exprimare al genelor cu semnificații funcționale diferite este schimbat semnificativ. În starea de veghe și în starea de somn există o dependență strânsă a comportamentului individual de activitate a centrilor nervoși superiori de control și, în special, de expresia genelor în elementele lor celulare. Gradul de exprimare a 5% din transcrieri în celulele cortexului cerebral se modifică în funcție de starea comportamentală, indiferent de ora zilei. Este important ca în condiții de mediu stresante, în condiții de suprasolicitare fizică, cognitivă și emoțională, condiționată de modul de viață, precum și de procese patologice și procese de îmbătrânire, arhitectura normală din punct de vedere fiziologic a ciclului veghe-somn este perturbată. O astfel de încălcare duce la o slăbire și la dificultăți în implementarea mecanismelor de remodelare adaptativă neuroplastică a centrelor de control nervos, precum și la inițierea degenerării tisulare neurodegenerative.

Activitatea crescută a sistemului de trezire și activare, care a fost modelată în experiment este însoțită de o creștere a frecvenței şi duratei episoadelor de trezire din somn care duce la o fragmentare nedorită a întregii perioade de somn. Fragmentarea somnului determină deteriorarea calității, cantității somnului și, în consecință, duce la slăbirea transformărilor neuroplastice în centrele de control cerebrale. S-a constatat, de exemplu, că persoanele cu

nevroticism sever prezintă un grad crescut de trezire din somn. Nivelul de excitare se dovedește a fi mai mare într-o stare de distres și dezechilibru psihoemoțional. Factorii adverşi suplimentari asociați cu nevroticismul, entuziasmul și anxietatea pot complica rezistența organismului la zgomot sau la alți factori de stres, acționând, de exemplu, atunci când se efectuează o operațiune de muncă sau un exercițiu în timpul stării de veghe. Experimentele au demonstrat existența unor introvertiți care sunt mai sensibili la zgomot în timpul lucrului decât extravertiții. S-a dovedit existența unei corelații negative semnificative între severitatea extraversiei și stimulii de zgomot în timpul muncii. Diverse studii au arătat, că persoanele cu sensibilitate mare la zgomot pot, prin urmare, să nu obțină aceleași rezultate de performanță ca persoanele mai puțin sensibile în medii zgomotoase. Corelația pozitivă dintre stimularea zgomotului și sensibilitatea subiectivă la zgomot este foarte puternică. Indivizii mai rezistenți, cu tendințe de extroversie și sensibilitate subiectivă relativ scăzută pot fi mai capabili să se adapteze la zgomot în timpul muncii sau a studiilor decât persoanele cu trăsături de personalitate opuse.

Perioada somnului prezintă un risc crescut de scădere a ventilației plămânilor, de exemplu, din cauza așa-numitului „*Sindrom de hipoventilație congenital central*", care este un sindrom autosomal dominant destul de rar, ce apare imediat după nașterea unui individ. Sindromul de hipoventilație congenitală centrală este un sindrom autosomal dominant destul de rar apărut imediat după naștere. Acest sindrom se caracterizează prin scăderea ventilației plămânilor în timpul somnului. S-a dovedit, că somnul este o afecțiune cu risc crescut de hipoxemie, în primul rând la nivelul creierului. Prezența hipoxemiei cauzată de un motiv sau altul poate afecta negativ starea morfofuncțională a centrilor nervoși de control și poate duce la o deteriorare a activității mentale, cognitive și senzorio-motorii superioare a indivizilor. Trezirea din somn, de fapt, este un răspuns fiziologic important de apărare la reducerea saturației cu oxigen a țesutului cerebral în timpul etapelor de somn. Subiecții de vârstă venerabilă manifestă o slăbiciune a reacției de trezire din somn datorită unei slăbiri a mecanismului de reglare a acestuia și, prin urmare, gradul de hipoxemie în timpul somnului poate crește, ceea ce sporește riscul deteriorării proprietăților neuroplastice și inițierea proceselor neurodegenerative în centrele de control ale creierului. Persoanele în vârstă tind să-și petreacă mai mult timp într-o stare de activitate în timpul perioadei de veghe, dar atunci când adorm, ei sunt mai mult timp într-o stare de somn cu undă lentă de mică adâncime, în comparație cu maturii. Determinarea asimetriei aprovizionării cu sânge către centrii de reglare superiori ai creierului a manifestat, că valorile saturației cu oxigen din partea dreaptă și stângă a emisferelor cerebrale (*cerebral oxigen saturation, RCSO*$_2$) variază de la 56-

77% la subiecții mai în vârstă și 72-97% la subiecții maturi mai tineri. Subiecții maturi mai în vârstă au niveluri mai reduse de $RCSO_2$ decât cei mai tineri la începutul fiecărei perioade de somn superficial (stare de somnolență). La adormire, valoarea $RCSO_2$ la adulții în vârstă scade sau rămâne neschimbată în timpul unei perioade de somn de 2 ore, cu o diferență asimetrică de 3-5% între emisfera dreaptă și stângă. În schimb, valoarea $RCSO_2$ la indivizii tineri maturi tinde să crească în timpul perioadei de somn de 2 ore, cu o diferență ușor asimetrică (1-2%) între emisfera dreaptă și cea stângă. La majoritatea indivizilor, valoarea $RCSO_2$ crește brusc la trezirea din somn. La reprezentanții unei vârste venerabile, acest salt în saturația cu oxigen a țesutului cerebral la trezirea din somn este mai puțin pronunțat decât la indivizii tineri maturi. Subiecții maturi mai în vârstă cu rezerve de oxigen mai scăzute prezintă un răspuns afectat la semnalul hipoxemic în timpul somnului și, prin urmare, pot prezenta un risc mai mare de scădere a neuroplasticității și de inițiere a neurodegenerării în centrele de control ale creierului.

Este important ca rezultatele imagisticii prin rezonanță magnetică nucleară funcțională (fNMR) să demonstreze prezența unui fenomen în centrii creierului, în care există o scădere semnificativă a circulaţiei sanguine cerebrale în timpul diferitelor etape ale somnului. În special, se observă o reducere pronunțată a circulaţiei sanguine în talamus și sistemul stria-palidar în timpul evoluţiei somnului cu unde lente (somnului non-REM) (Fig. 20). Este important, că zona talamusului, unde se exprimă reducerea circulaţiei sanguine în fazele de somn, este direct legată de procesarea influxului ascendent al informațiilor senzoriale care intră în creier. Este semnificativ faptul, că atunci când somnul paradoxal (somnul REM) este accentuat, în aceste zone ale creierului circulaţia sanguină, dimpotrivă, crește. Evident, așa-numita „furtună vegetativă" care apare în timpul somnului REM este, de asemenea, asociată şi cu o intensificare a metabolismului în talamus și în sistemul stria-palidar din creier [458]. Cu toate acestea, în cortexul prefrontal al emisferelor cerebrale, slăbirea circulației sanguine are loc atât în stare de somn non-REM, cât și în stare de somn REM. Este important, că zona prefrontală a neocortexului este asociată cu procesarea intelectuală a informațiilor, generarea de acțiuni planificate, precum și formarea emoțiilor. Evident, că insuficiența sau privarea de somn contribuie la o slăbire și mai răspândită a circulaţiei sanguine cerebrale și, probabil, la manifestarea efectului cumulativ al deficienței de oxigen în patul vascular cerebral. Acest fenomen extrem de nedorit provoacă dezvoltarea hipoxemiei în țesutul creierului, în special odată cu dezvoltarea somnului profund cu unde lente (ritmul *delta* în înregistrările EEG) (Fig. 20).

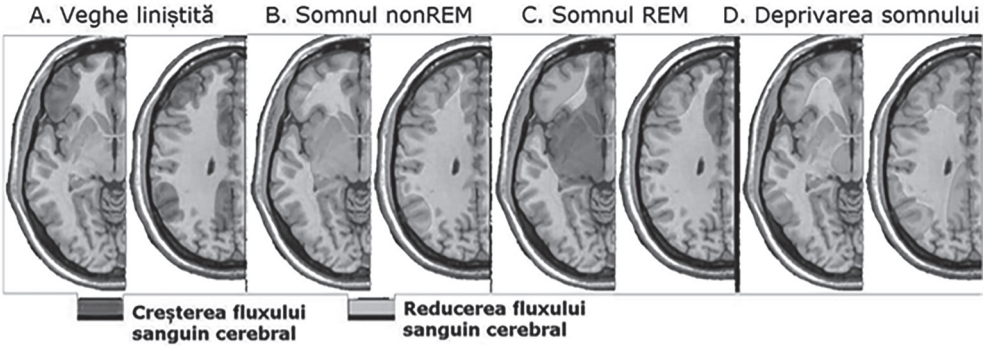


Figura 20. Modificări ale circulaţiei sanguine cerebrale în timpul etapelor ciclului somn-veghe

Trezirea din somn este însoțită de hiperventilație, care în astfel de momente este necesară pentru a asigura saturația cu oxigen a sângelui și a țesutului. Atunci o astfel de trezire este într-adevăr o reacție de apărare fixată filogenetic și ontogenetic. O reacție similară în natură se manifestă la mamiferele marine atunci când se trezesc din somn. Astfel, nevoia acută de hiperventilație și saturația cu oxigen a țesuturilor ar putea fi declanșatorul, care provoacă formarea asimetriei interemisferice și a somnului cu undă lentă uniemisferică. Este evident, că activitatea fiziologic normală, armonizată a sistemelor de control pentru trezire și adormire asigură o calitate înaltă a somnului, veghe ulterioară și o stare funcțională a diferitelor sisteme ale corpului, în special în dinamica stresului fizic, intelectual și emoțional, ca şi în timpul prevalenţei proceselor de îmbătrânire.

Modelul experimental utilizat s-a bazat pe oprirea forțată a alimentării cu aer inspirator („*Accident cu aparatul de respiraţie*”) în timpul perioadelor de somn, conceput pentru a simula apneea obstructivă în somn. În populația umană sindromul comun legat de somn (*Obstructive sleep apnea, OSA*) este extrem de frecvent. Este important, el se caracterizează printr-o insuficiență a funcției de respirație externă combinată cu activitatea contractilă cardiacă slabită. Ca urmare, gradul de saturație cu oxigen (SpO_2) a sângelui care curge către centrii de reglare nervoasă scade brusc. Principalul răspuns global la această afecțiune, caracterizată printr-o scădere bruscă a SpO_2 şi un spor de creştere a $SpCO_2$, este trezirea din somn și controlul hiperventilației (respirației crescută), care restabilește nivelul normal al SpO_2 și $SpCO_2$.

Rezultatele obținute din înregistrarea video a comportamentului delfinilor și sincronizarea acestuia cu activitatea bioelectrică EEG au confirmat prezența unui astfel de răspuns cu o periodicitate strictă în timpul întunericului, în timpul somnului uniemisferic cu unde lente pe suprafața apei. Imersiunea în apă induce trezirea bruscă și hiperventilația intesivă. Circulaţia sanguină

cerebrală în timpul apneei de somn crește semnificativ şi manifestă un efect vasodilatator în vasculatura cerebrală, iar la nivelul plămânilor reacția se caracterizează printr-o creștere a presiunii arteriale în vasele intrapulmonare. Apneea obstructivă în somn este un model natural de hipoxie şi hipercapnie periodice, cu un efect semnificativ, în primul rând asupra creierului şi inimii. În prezent, au fost dezvoltate o serie de instrumente pentru a gestiona eficient această afecțiune la om, dacă nu este oprită în timpul sindromului OSA, când se realizează modificări pe termen lung în circuitele neuronale ale creierului. Studiile efectuate cu ajutorul tehnicilor de neuroimagistică, care permit cartografierea creierului, sugerează, că modificările structurale și funcționale ale neuronilor apar chiar și la pacienți după ameliorarea cu succes a OSA acute.

Mecanismele celulare care mediază aceste efecte ale hipoxiei periodice sub formă de OSA sunt încă neclare [427].

Utilizarea modelui experimental "*Accident cu aparatul de respiraţie*" la animale de laborator cu imitarea hipoxiei/hipercapniei intermitente sau periodice în timpul somnului a făcut posibilă identificarea cazurilor de neurodegenerare și apoptoza neuronilor, ca şi tulburări de învățare și procese de formare a memoriei. Glioza reactivă, adică formarea crescută de noi celule neurogliale este de mare importanță pentru supraviețuirea neuronilor și conservarea rețelelor neuronale. Rezultatele obţinute cu aplicarea modelului „*Accident cu aparatul de respiraţie*" manifestă modificări semnificative în relațiile sistemice neuro-gliale.

În experimentele efectuate de alţi autori s-a demonstrat că după 1; 3; 5 și 10 zile de aflare în condiții de hipoxie periodică (fracție O_2 – 10%) zilnic, pentru o perioadă de 8 ore în timpul somnului, împărțit în cicluri de 6 minute induce o hiperplazie astroglială semnificativă și o hipertrofie în cortexul parietal (*P)* și în hipocamp. În plus, printre consecințele hipoxiei periodice sunt relevate chiar și modificări ale morfologiei neuronilor și gliocitelor, reducerea ramificării dendritice și activarea caspazelor în neuronii piramidali ai stratului CA1 al hipocampului și a straturilor IV-V ale cortexului cerebral cu expunere pe termen scurt (1-3 zile). Activarea caspazelor indică o inițiere clară a apoptozei (moartea programată) neuronale. În mod surprinzător, expunerea mai prelungită la o hipoxie periodică se caracterizează printr-o scădere a mortalității neuronale și o creștere a gradului de ramificare a dendritelor pe fondul gliozei reactive persistente. Un alt grup de autori a arătat, că factorul *HIF-1-alfa* și factorul glial *S100B* cresc semnificativ supraviețuirea neuronală, de exemplu, în condiții hipoxice. Procesele de moarte-supraviețuire-creștere ale neuronilor stau la baza modificărilor rețelelor neuronale, ce apar la persoanele cu sindromul obstructiv de apnee în somn.

Efectul hipoxiei/hipercapniei intermitente, așa cum se întâmplă, de exemplu, în timpul somnului pe fondul respirației externe perturbate, duce la o afectare cognitivă semnificativă şi stres oxidativ. Rezultatul unui astfel de efect combinat hipoxie/hipercapnie asupra creierului se caracterizează prin o creștere a gradului de moarte a celulelor nervoase, și anume, în zonele care sunt implicate în mecanismele de reglare a învățării și memoriei. Este important, ca activitatea fizică să fie recunoscută în prezent ca cel mai bun agent neuroprotector pentru afectarea neuronală și neurodegenerarea. Cu toate acestea, nu este complet clar dacă activitatea fizică este cea mai potrivită pentru neuroprotecție în cazul unei deficiențe de oxigen și aport de sânge cu hipoxie intermitentă. Unii autori au manifestat tulburări semnificative la nivelul creierului animalelor de laborator (șobolanilor) expuse la hipoxie intermitentă care se manifestă, de exemplu, sub forma unei creșteri a perioadei de latență și a lungimii căii de parcurs în labirintul de apă pentru a găsi o platformă ascunsă, precum și reducerea deplasării spațiale în timpul testelor de probă. Interesant este, că astfel de tulburări funcționale nu sunt observate la animalele supuse hipoxiei intermitente pe fondul unui antrenament fizic aerob timp de 12 săptămâni. În plus, animalele care au suferit hipoxie pe fondul activității fizice, în comparație cu animalele expuse la aceasta pe fondul activității normale, prezintă o rezistență mai mare la peroxidarea lipidelor (LPO) în cortexul cerebral și hipocamp. Pentru a confirma efectul neuroprotector al activității fizice, animalele hipoxice pe fondul activității fizice, comparativ cu animalele pe fondul activității normale, prezintă o activare mai intensă a protein-kinazei B (*Protein kinase B, PKB*), cunoscută sub numele de Akt, factorului de creștere neuronal asemănător insulinei-1 (*Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1*) în neocortex și hipocamp. *IGF-1* induce fosforilarea *Akt* [332] *Akt* care este o serin-treonin – protein-kinază implicată in numeroase funcţii la nivel celular, inclusiv metabolismul glucozei, proliferarea celulară, apoptoză, transcrierea şi migrarea celulară. O creștere a intensității și a duratei activității fizice determină o scădere a sensibilității la hipoxie periodică și, drept consecință, o îmbunătățire a calității soluțiilor la problemele de orientare spațială, o scădere a stresului oxidativ, posibil din cauza creșterii semnalizării neuronale prin *IGF1-Akt*.

Din punct de vedere conceptual-strategic Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare prevede câteva principii de bază pentru favorizarea comunicării "*Mediu-Organism*" sau "*Mediu-Om*" și a acțiunii neuromodulatoare a factorilor naturali de mediu de diferite modalități induse de acestea. Pentru formarea și estimarea indicatorilor comuni ai comunicării sunt determinante: prezența/absența comunicabilității care creează o stare de satisfacție reciprocă; prezența/absența agresivității comunicative care creează disconfort social şi

e deosebit de important să înțelegem, că comunicarea este determinată nu numai de comunicarea dintre oameni (interpersonală), ci și de comunicarea dintre oameni și mediul extern. Pentru acest program, orientat spre țintă și promovarea funcţionalităţii mintale şi fizice, trebuie luat în considerare faptul, că comunicarea dintre mediu extern şi organism se realizează permanent și este condiționată de evoluție. Comunicarea "*Mediu-Organism*" se realizează prin intermediul canalelor comunicative care, în funcție de natura lor fizică, sunt: vizuală; auditivă; tactilă sau haptică; olfactivă; biomagnetică; biochimică, i.e. multimodale.

Este evident, că identificarea canalului depinde de modalitatea senzorială ce asigură percepția semnalelor din mediul înconjurător [164]. Există deja un domeniu a științei care studiază funcționarea comunicării și semnificația semnalelor comunicative, adică relațiile dintre cod și mesaj, dintre semn și discurs, și care se numește „*Semiotică*". În prezent, semiotica este o tehnică de cercetare care explică exact cum funcționează comunicarea și semnificația. Din punct de vedere antropogen creşte pericolul pierderii legăturilor strânse dintre mediu şi organism datorită creării mediului artificial. Fiecare modificare a setului de semnale comunicative provenite din mediul ambiant se îndreaptă exact către anumiți centri neuronali de procesare a informației senzoriale. Întregul ansamblu de semnale senzoriale de comunicare este recepționat prin prisma securității, reproducerii și nutriției.

Pentru aplicarea în practică a Programului de neuroprotecţie şi neuroreabiltare noi propunem teste bazate pe imersiunea naturală sau virtuală a indivizilor în mediul modelat și înregistrarea poligramei sincronizate a reactivităților psihosomatice și psiho-vegetative, care se exprimă prin modificările bioelectrice EEG şi EMG precum și prin fluctuații ale activității sistemelor respiratorii, circulației sanguine şi activităţii cardiace. Astfel de experimente au fost realizate prin imitarea mediului adaptogen și stresogen însoțită de înregistrări ale reacțiilor ECoG şi EMG. Datele obținute în urma testelor experimentale şi analizei spectrale demonstrează, că stimularea sonoră şi trezirea ulterioară în timpul somnului profund cu unde lente (somnului *delta* sau nonREM) și somnului REM este simetrică și mai pronunțată, decât trezirea din somnul superficial, când reacţia este diferită la nivel regional, adică asimetrică (Fig. 21 – 26).

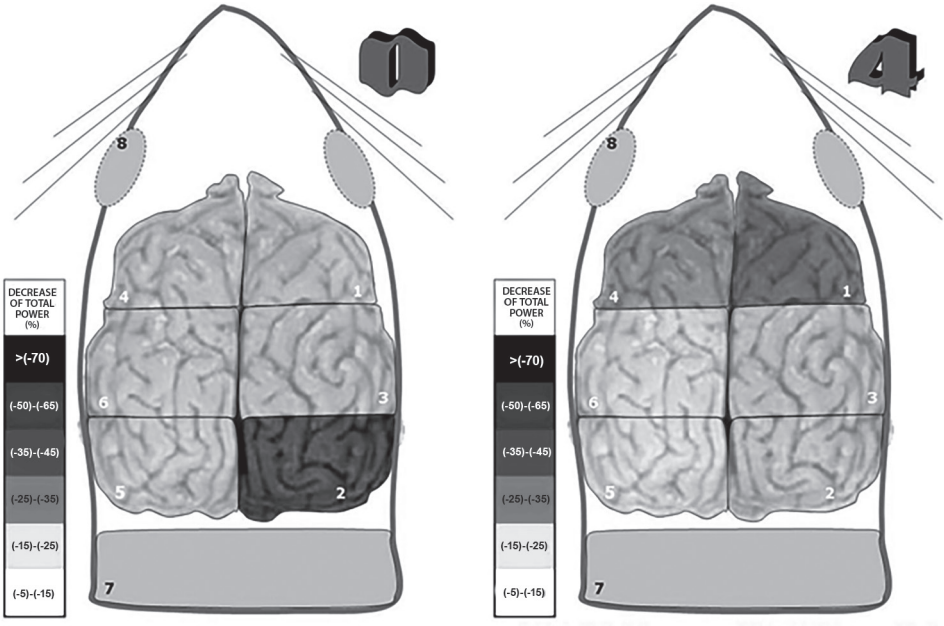


Figura 21. Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (0-4 %)

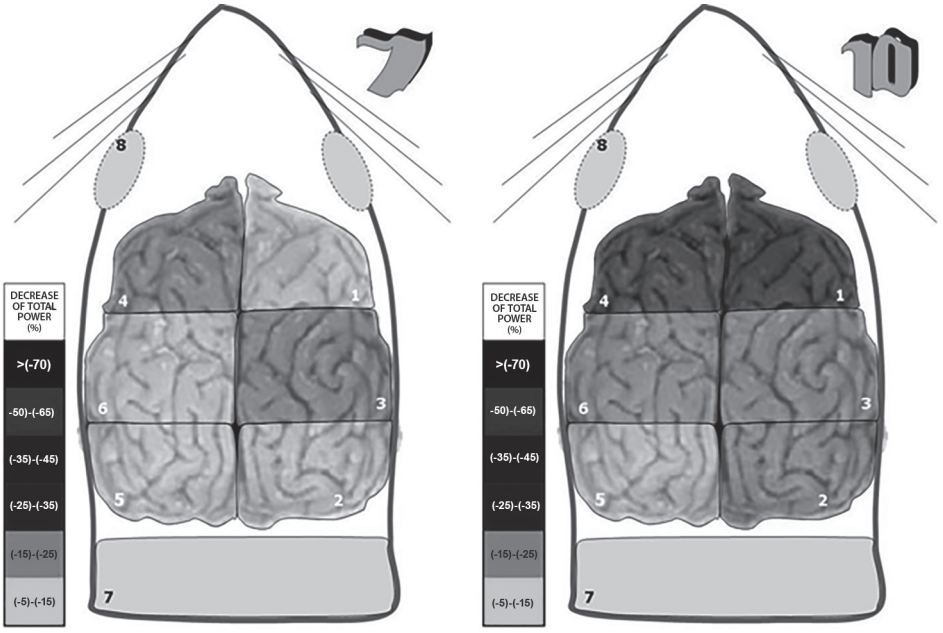


Figura 22. Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (7-10 %)

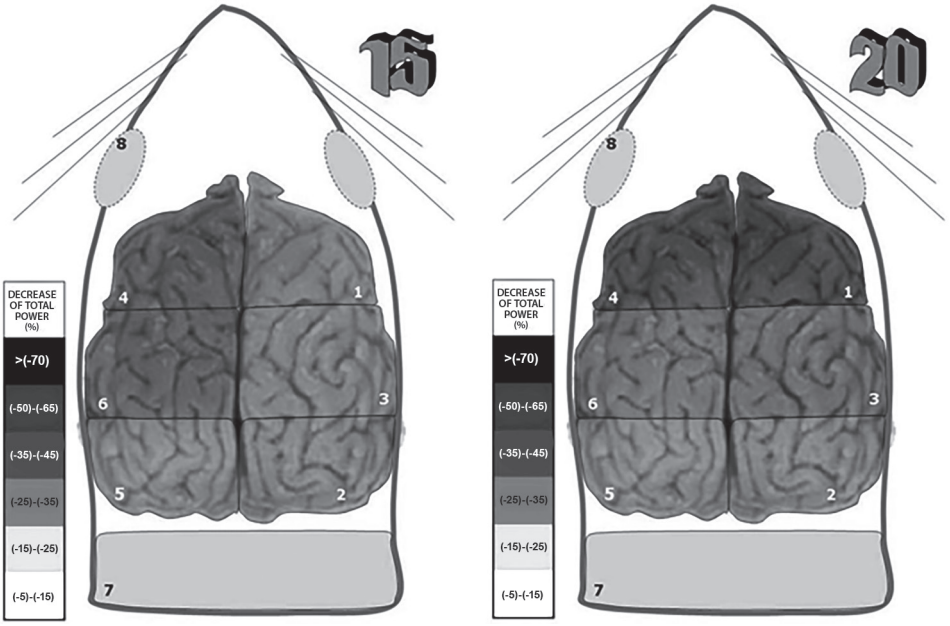


Figura 23. Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (15-20 %)

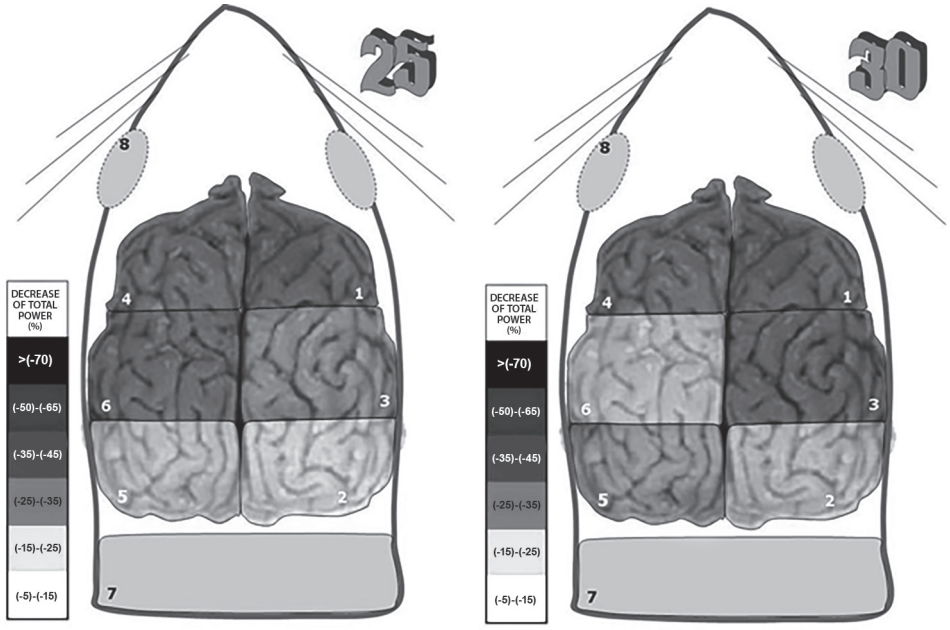


Figura 24. Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (25-30 %)

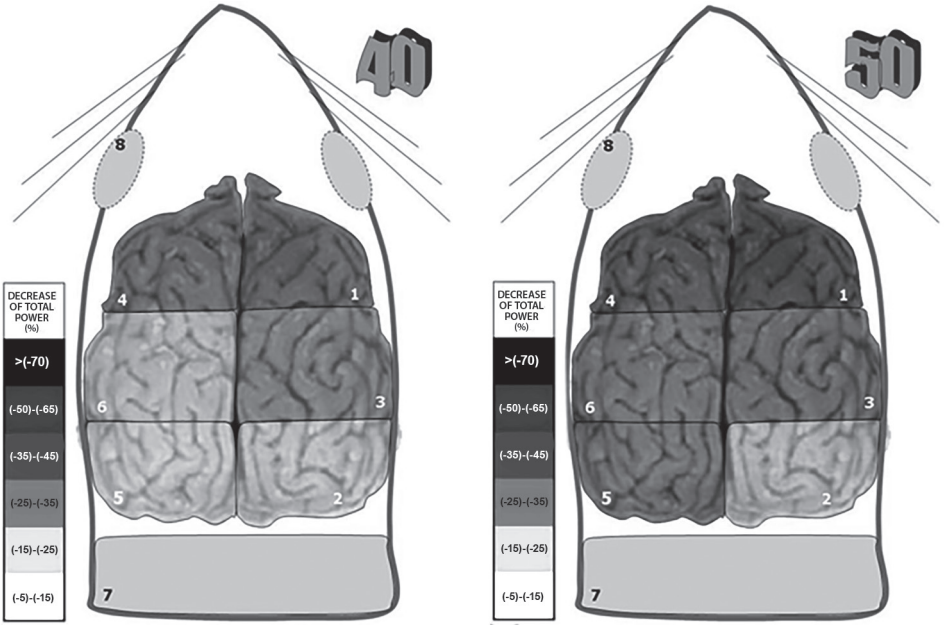


Figura 25. Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (40-50 %)

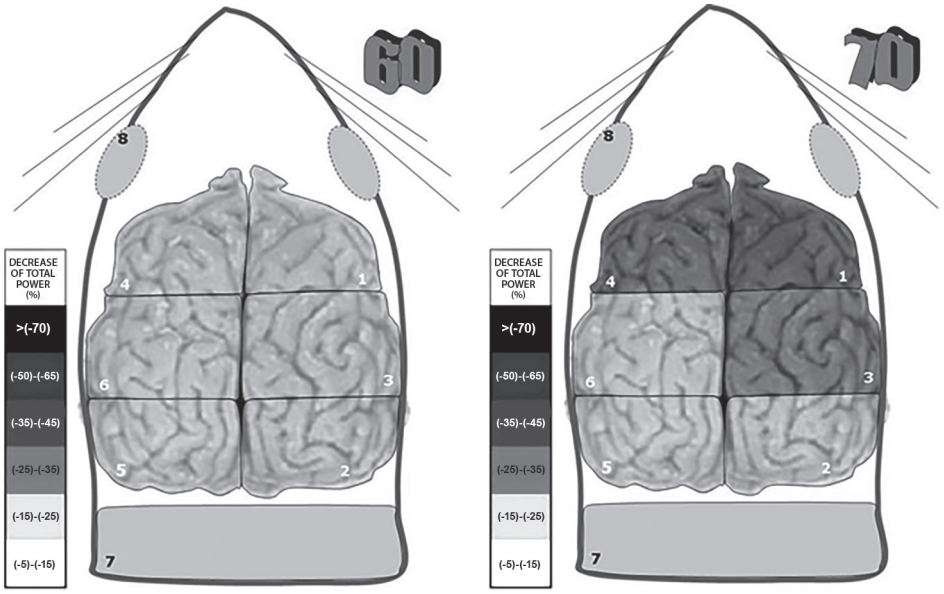


Figura 26. Cartografierea severității trezirii din somnul bilateral cu unde lente la intensitatea stimulului senzorial (60-70 %)

Modificările caracteristice găsite în înregistrările EMG au confirmat această observaţie prin demonstrarea răspunsului motor comportamental la stimulare auditivă, care perturbă fazele de somn (Fig. 27).

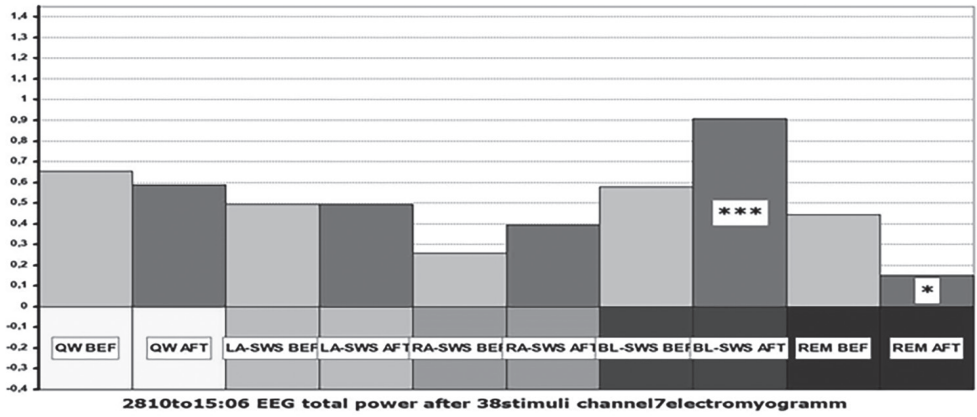


Figura 27. Expresie cantitativă a sincronizării în EMG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 7 (electromiograma)

Expresia trezirii din somn în EEG se caracterizează prin reducerea (desincronizarea) ritmului *delta* în direcția frontal-parietal-occipitală. Este important, că pragul de trezire e mai ridicat în timpul somnului REM în comparație cu somnul superficial și chiar cu somnul non-REM profund în aceeași emisferă. Latența prezintă o prelungire, iar durata stării de alertă, dimpotrivă, este redusă în timpul somnului non-REM profund (Fig. 28 – Fig. 33).

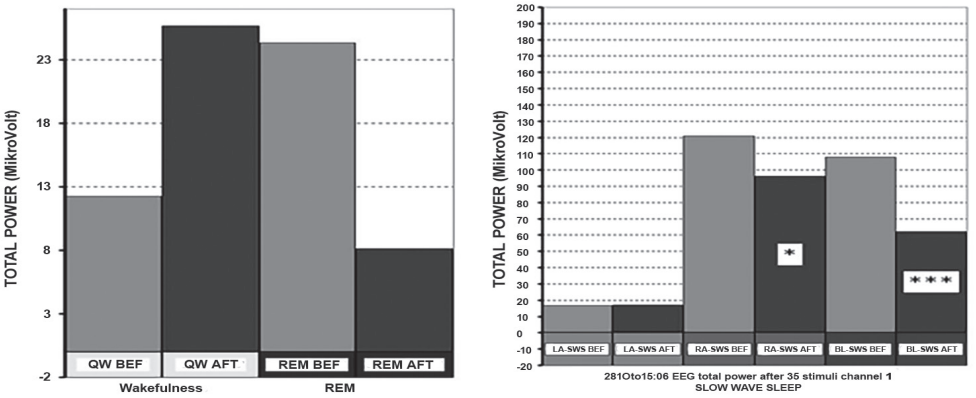


Figura 28. Expresia cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 1 (Frontal): QW BEF – veghe înainte de stimul; QW AFT – veghe după stimul; REM BEF – somnul REM înainte de stimul; REM AFT – somnul REM după stimul; LA-SWS BEF – somnul delta uniemisferic (emisfera stângă) înainte de stimul; LA-SWS AFT – somnul delta uniemisferic (emisfera stângă) după stimul; RA-SWS BEF – somnul delta uniemisferic (emisfera dreaptă) înainte de stimul; RA-SWS AFT – somnul delta uniemisferic (emisfera dreaptă) după stimul; BL-SWS BEF – somnul delta bilateral înainte de stimul; BL-SWS AFT – somnul delta bilateral după stimul

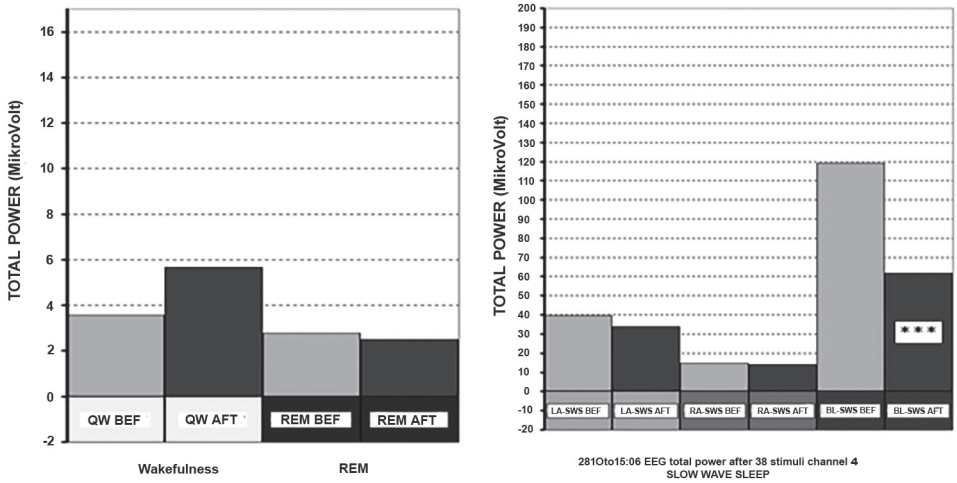


Figura 29. Expresia cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 4 (Frontal)

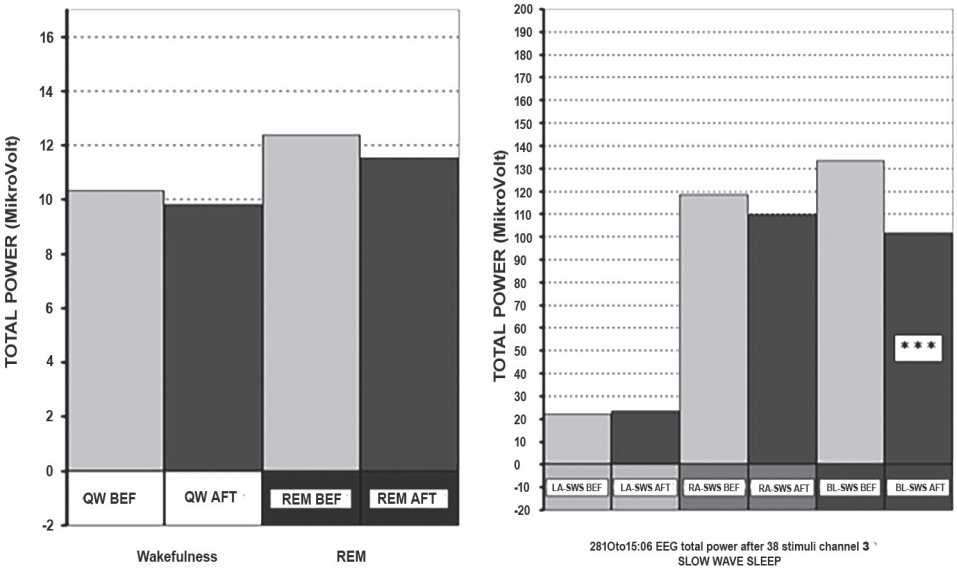


Figura 30. Expresia cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 3 (Parietal)

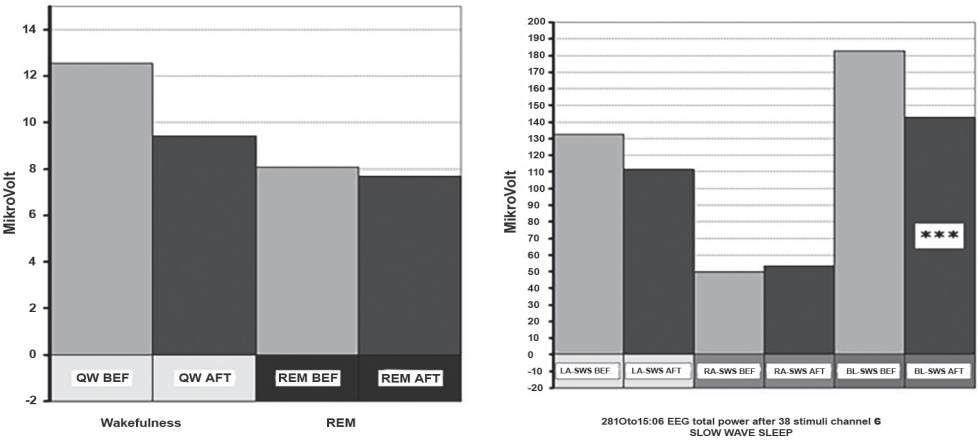


Figura 31. Expresia cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 6 (Parietal)

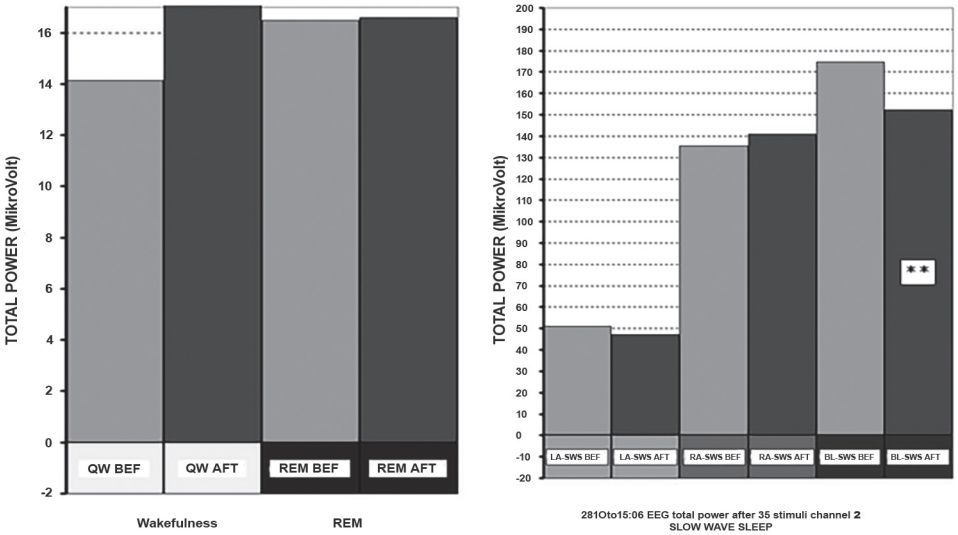


Figura 32. Expresia cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 2 (Occipital)

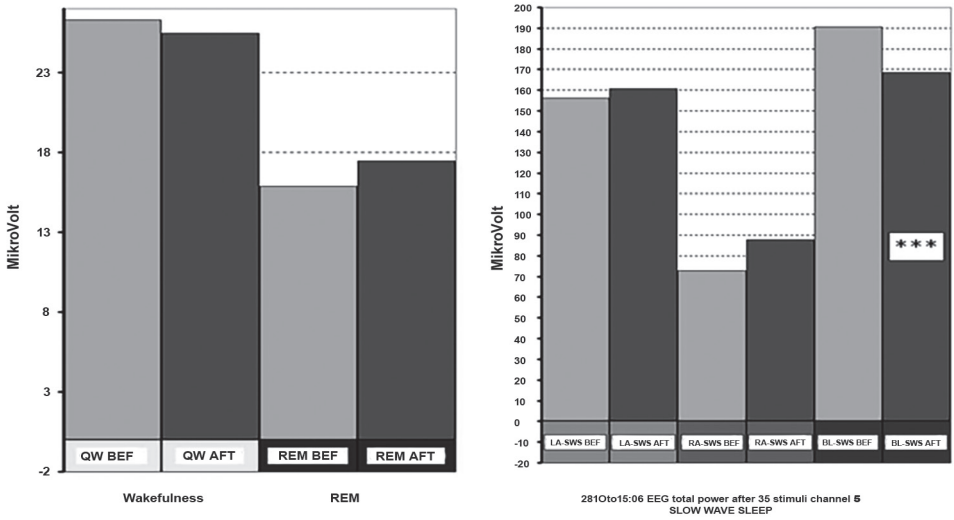


Figura 33. Expresia cantitativă a desincronizării ritmului delta în ECoG pe parcursul somnului cu unde lente (nonREM) şi ritmului beta în somnul REM şi stare de veghe în canalul 5 (Occipital)

Presupunem, că în perioada somnului REM este exprimată inhibarea senzorială a influxului senzorial din mediul ambiant.

Aceste observaţii sugerează ideea inhibiției influxului senzorial cu un efect neuroprotector în decursul consolidării memoriei de lucru şi, în special a memoriei spaţiale, atât de determinante pentru navigarea în spațiul înconjurător. Semnalizarea bimodală sau multimodală în cursul interacţunii „*Mediu-Organism*" poate fi cel mai potrivit neuromodulator și declanșator al remodelării neuroplastice adaptative în centrii de reglare nervoasă, neuroendocrină şi endocrină. Supraviețuirea organismului viu depinde în mare măsură de capacitatea animalului sau a omului de a menține un nivel adecvat de vigilență, precum și de capacitatea sa de a ajusta în mod dinamic starea emoțională în funcție de cerințele fiziologice și de schimbarea condițiilor de mediu. Starea de veghe se caracterizează printr-o conștientizare adecvată a comportamentului, o activitate motorie voluntară și o sensibilitate adecvată la stimulii senzoriali din mediu. Influxul senzorial multimodal are un rol de neuromodulator puternic. În prezent, tehnologiile care asigură o acțiune neuromodulatoare direcționată din mediu către centrele nervoase sunt în plină dezvoltare. O importanță deosebită o reprezintă abordările tehnologice în crearea efectelor neuromodulatoare asupra sistemului nervos parasimpatic (neuromodularea vagului), însoțită de acțiunea imunomodulatoare a sistemului nervos autonom parasimpatic. Neuromodularea vagală este o alternativă promițătoare de profilaxie imunomodulatoare pentru sindroamele respiratorii, datorită efectelor sale antiinflamatorii sistemice puternice. Factorii

mediului ambiant care pot fi considerați extremi: hipoxia şî hipercapnia; căldura și frigul pot altera funcționalitatea mintală şi fizică a unui individ. Este demn de remarcat faptul, că aclimatizarea şi adaptarea la condițiile de mediu acceptabile se bazează pe un efect neuromodulator. Stările de activare a cortexului cerebral permit creșterea capacităţii de procesare a informațiilor din exterior. Pentru implementarea cu succes a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, este extrem de important să se asigure respectarea strictă a programului zilnic de muncă, servicii și activități educaționale.

Implementarea rezultatelor obţinute este inspirată de Strategia globală pentru dezvoltarea, crearea și consolidarea resurselor umane descrisă în protocoalele *Summit*-ului „*Forța de muncă 2030*" („*Workforce 2030*"). Unul dintre obiectivele noastre este consacrat problemei celei mai stringente a societății moderne, implicate activ în activitățile educaționale și profesionale cotidiene: optimizarea şi respectarea regimului zilnic ocupaţional, recreerea şi alimentaţia. Probabil, nu întâmplător mai multe dezastre, inclusiv accidentul de la centrala nucleară de la Cernobîl, s-au produs, tocmai, în ture de noapte. S-a dovedit deja, că gradul de oboseală, atât mintal cât și fizic-emoțional atinge apogeul în întuneric. Cele mai multe dovezi în acest sens le prezintă lucrătorii și angajații din industria transporturilor. Abilitățile mintale și fizice de-a lungul ciclului veghe-somn, indicatorii stării funcționale a activității respiratorii și circulatorii, sistemele neuroendocrin și imunitar, dinamicul variației temperaturii corpului, precum și natura răspunsului organismului la anumite preparate farmaceutice prezintă un bioritm zilnic strict. Existența unui astfel de ritm biologic este evolutivă, determinată genetic și condiționată fiziologic, prin urmare, o schimbare de fază brută (desincronoză) care duce adesea la consecințe grave. Este important şi determinant, că iluminarea artificială de interiorl şi exterior are un efect puternic asupra schimbării fazei bioritmului circadian al corpului uman, deoarece percepția vizuală are cel mai puternic efect de activare sau suprimare asupra centrelor de procesare senzorială ale creierului uman. Manifestările mintale, cum ar fi deteriorarea dispoziției, apatia, iritabilitatea și anxietatea crescute, afectarea memoriei pe termen scurt și lung, dificultatea de concentrare și scăderea ratei de reacție sunt cele mai pronunțate în cazul desincronozei forțate. Studii fundamentale pe un model de animal au făcut posibilă detectarea transformărilor neurodegenerative ale structurilor celulare din centrele de control cerebrale, induse de o desincronoză forțată [67, 445, 446]. Efectele de reparare şi de recreere ale somnului asupra elementelor celulare ale formaţiunilor cerebrale este maximizat în absența desincronozei ori, mai exact, în întuneric şi liniște, i.e. în condiții de inhibiție senzorială. Pentru lucrătorii și angajații cu program de noapte această condiție strict necesară pentru un somn reparator eficient din punct de vedere fiziologic nu este respectată. Munca alternativă de noapte

duce la privarea cronică de somn. În plus, durata redusă a sa în timpul zilei, în comparație cu somnul pe întuneric, este complicată de o deteriorare a calității somnului în general. Somnul în timpul zilei este mai fragmentat și se caracterizează printr-o frecvență crescută a episoadelor de trezire și a mișcărilor din timpul dormirii. Un grad ridicat de neurocitism la un individ este în general asociat cu perioade mai scurte de somn chiar și în afara orelor de lucru, când nu există desincronoză obligatorie. Calitatea și durata acestuia sunt slab interconectate cu variabilitatea trăsăturilor mintale individuale ale indivizilor, care dorm anume în întuneric. Un nivel crescut de anxietate reprezintă un indicator destul de semnificativ al posibilei schimbări în calitatea somnului. Un nivel ridicat de anxietate, la rândul său, duce la o deteriorare și mai semnificativă a calității lui. Diferența dintre calitatea somnului în timpul vacanțelor și calitatea somnului în timpul muncii în ture este evidentă. Acest lucru poate sta la baza formării sindromului de oboseală cronică, nemulțumire și iritabilitate. Aceeași relație se observă la evaluarea duratei perioadelor de somn. Cele mai frecvente plângeri în rândul persoanelor care lucrează noaptea includ oboseală, tulburări de somn și dificultăți de a trece de la programul de ture de noapte la programul de ture de zi. Efectul general negativ al desincronozei cauzat de activitatea de muncă în întuneric asupra plasticității neurale a centrilor nervoși superiori de control se manifestă prin scăderea capacității de lucru, scăderea concentrației, a nivelului de alertare (vigilență), capacității de muncă și stării de spirit [352].

3.4. Testările Pasului 4 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, caracterizat prin includerea adaptogenilor derivați din plante în alimentația zilnică

Programul de neuroprotecție, neuroreabilitare și prevenire a neurodegenerării în curs de dezvoltare se bazează și pe postulatul fundamental al vieții, care este „*Adaptabilitatea*” unui organism viu. „*Fiecare ființă vie trebuie să se adapteze în mod constant pentru a se armoniza cu mediul său...*”. Această înțelegere a necesității vitale pentru capacitatea tuturor organismelor vii de a se adapta a fost formulată de Ron Teeguarden.

Adaptabilitatea, care stă la baza funcţionalităţii sistemelor organismului viu, este o capacitate unică ce poate servi drept criteriu principal pentru distingerea materiei vii, precum și a mecanismelor fiziologice care stau la baza activității vieții umane. Capacitatea de adaptare, de fapt, a oferit posibilitatea de a evolua în timp. Prin urmare, sistemul unui stil de viață sănătos ar trebui, în primul rând, să se bazeze pe implementarea capacităților adaptative existente ale corpului uman și pe reproducerea acestora. Mijloacele sau instrumentele evolutive și condiționate fiziologic pentru creșterea adaptabilității sunt diversele exerciții sau antrenamente fizice, intelectuale, emoționale și mintale.

Implementarea în activitate zilnică a astfel de sisteme trebuie să fie în conformitate cu următoarele postulate fundamentale:

1. Toate tipurile de antrenament sau seturi de exerciții sistemice pe care îl oferim sunt strict concentrate pe formarea, dezvoltarea, consolidarea și menținerea caracteristicilor funcționale ale sistemelor de susținere a stării corpului uman în condiții de viață în continuă schimbare;

2. În primul rând, este necesar să racordăm sistemul de alimentare cu aer și schimb de gaze în organism la un nivel de adaptabilitate suficient de optimizat. Pentru aceasta, se folosesc complexe de exerciții aerobe. Exercițiul aerobic crește gradul de consum de oxigen, cererea de oxigen pentru structurile active și, prin urmare, declanșează un mecanism adaptativ pentru a asigura o aprovizionare suficientă cu O_2 la țesuturile de lucru și eliberarea de dioxid de carbon din acestea, adică obținerea unui nivel optim de ventilație;

3. Complexele de exerciții aerobe oferă, de asemenea, lansarea unui mecanism de adaptare pentru optimizarea activității sistemului de circulație sanguină și limfatică, alimentarea cu sânge a țesuturilor active și fluxul de sânge din acestea. Ca urmare a antrenamentului, activitatea cardiacă, sistemul vascular și vasele limfatice suferă transformări adaptative. Astfel, antrenamentul aerobic lansează un lanț de transformări de adaptare ale sistemului respirator-circulator integral. Niciun medicament nu este capabil să producă un efect atât de generalizat și țintit asupra acestui sistem mobil;

4. În dinamica antrenamentului aerobic, redistribuirea schimbului de gaze și a circulației sângelui este asigurată în direcția zonelor creierului, inimii și mușchilor lucrativi, ceea ce ne permite să creștem umplerea cu sânge și fluxul din ele, precum și să economisim gaze și alimentarea cu sânge a altor formațiuni;

5. În timpul antrenamentului aerobic, pe fondul unui sistem respirator-circulator activat, nivelul producției de energie și al furnizării ei crește semnificativ, iar metabolismul energetic suferă modificări și ajustări adaptative. Sistemul de metabolism energetic intră într-un mod de funcționare optimizat, mai productiv și mai econom;

6. Transformările adaptative structurale și funcționale ale sistemului respirator-circulator și ale metabolismului energetic, inițiate de antrenamentul aerobic, determină o explozie a metabolismului plastic. Antrenamentul declanșează expresia genelor și lanțul de biosinteză a multor compuși chimici de natură proteică, care furnizează material plastic pentru toate procesele de remodelare adaptativă și reparatorie-restauratoare a formațiunilor implicate în formarea unei urme structurale sistemice [489]. În primul rând, se realizează o creștere a metabolismului în formațiunile de reglare nervoasă centrală și neuroendocrină din sistemele cardiovasculare și musculare scheletice;

7. Cel mai adecvat instrument pentru introducerea unui mod nou, mai productiv și în același timp economic de metabolism plastic este antrenamentul de forță (anaerob). În dinamica sarcinii de putere multe formațiuni structurale sunt implicate rapid în lucru, în raport cu care cererea funcțională crește brusc. Cel mai activat este aparatul neuromuscular, care într-o perioadă scurtă de timp trebuie să asigure implicarea multor elemente ale formațiunilor centrale reglatoare și ale unităților motorii în exercițiu. Numărul de unități motorii, care funcționează activ crește rapid. Un puternic flux de impulsuri proprioceptive senzoriale ascendente se îndreaptă către centrii regulatori superiori ai creierului, un declanșator al transformărilor neuroplastice la diferite niveluri de la macro- la micro- și nano-. În astfel de condiții se consolidează integrarea senzorio-motorie și se formează memoria musculară sau motorie. Transformările plastice de acest gen necesită o muncă activă a mașinii biosintetice, anabolice din interiorul corpului, deoarece cererea de furnizare a țesuturilor cu material plastic este foarte mare. Nevoia de recuperare și reabilitare adecvată după stres este ascendentă. Motivația alimentară crește pe fondul activității crescute a sistemelor de modulare și de activare ale creierului;

8. Corecția fină, reglarea și consolidarea în circuitul „senzor- centru de procesare neuronal-efector" permite coordonarea antrenamentului neuromuscular, care este conceput pentru a îmbunătăți abilitățile oricăror acte motorii. Nici un medicament sau plantă medicinală în sine nu poate avea un astfel de efect. O asemenea adaptare se formează numai ca urmare a unui antrenament sistematic riguros. Acest tip de antrenament include si încărcări senzoriale de diverse modalitati (vestibulare, proprioceptive, tactile, presopuncturale, electropuncturale), care au efect reflexogen, cresc sensibilitatea centrilor de procesare nervoasă și integrarea senzorio-motorie la diferite niveluri [340, 469]. Antrenamentul de coordonare face ajustări semnificative la cele existente și contribuie la formarea de noi conexiuni nervoase și neuromusculare, precum și neurosenzoriale, și dobândirea experienței;

9. Mijloacele fiziologice și fundamentate evolutiv de restructurare adaptivă și corectare a metabolismului energetic și plastic este antrenamentul termoreglator, care include capacitatea de a lansa și menține mecanismele de producere a căldurii sau a pierderii ei. Ca urmare a instruirii, mecanismele de producere și pierdere de căldură la diferite niveluri de organizare sunt potențate, ele începând să funcționeze mai eficient și mai economic.

Un Program individual de adaptare (*PIA*), care vizează extinderea limitelor de protecție a țesuturilor împotriva degenerării, trebuie să respecte condiția obligatorie strictă a stării funcționale a individului. Tehnica de dezvoltare a unor astfel de *PIA*-uri și de testare (monitorizare) a stării funcționale a unui individ este inclusă în sistemul nostru de stil de viață sănătos de zi cu zi. Punctul principal al programului de adaptare individuală prevede respectarea strictă a stării funcționale individuale cu programul individual de adaptare conform principiului „cheia la blocare" și echilibrul „antrenament/ recreere". *PIA* trebuie să coincidă cu capacitatea de adaptare a individului și dacă această condiție este îndeplinită, recuperarea se realizează eficient și progresul rezultatului obținut este vizibil. Anume, acest postulat este chintesența sistemului de stil sănătos de viață pe care ni-l propunem. *PIA* este implementat în conformitate cu respectarea strictă a regimului de muncă și recreere în timpul ciclului circadian somn-veghe, care se bazează pe un bioritm individual (zilnic, lunar, sezonier). Un nivel crescut de activitate (fizică, senzorio-motorie, cognitiv-emoțională) ar trebui să treacă fără probleme într-un somn de o durată suficientă. Somnul reparator eficient este determinat de starea de veghe anterioară, prin urmare, prin schimbarea naturii activității şi ajustări la arhitectura somnului.

Programul individual de adaptare se bazează pe antrenamente multimodale care extind în mod intenționat proprietățile protectoare și energetic-plastice ale elementelor structurale și a sistemelor funcționale somatice. Antrenamentul aerobic este instrumentul cel mai adecvat pentru îmbunătățirea adaptabilității sistemului de producere a energiei și de alimentare cu energie la toate formațiunile structurale existente ale corpului. Antrenamentul aerobic de intensitate moderată declanșează biosinteza și eliberarea diverșilor factori neurotrofi, în special factorul neurotrofic derivat din creier (*BDNF*). Ca rezultat al antrenamentului, producția de *BDNF* este indusă în celulele centrilor de reglare nervoase, în special, în complexul hipocampal al creierului. Pentru *BDNF* de această origine, țesutul țintă este creierul și măduva spinării. Ca urmare a acțiunii *BDNF*, neuroplasticitatea și capacitatea funcțională a formațiunilor nervoase cresc. În special, acest *BDNF*, indus de antrenamentul moderat aerobic sau de forță, crește plasticitatea motoneuronilor, capacitățile lor reparatorii și restaurative și, ca urmare, asigură regenerarea unităților

motorii. Acest lucru este valabil mai ales pentru prevenirea și ameliorarea bolii neuronului motor, care are consecințe grave pentru activitatea fizică optimă din punct de vedere fiziologic. Antrenamentul aerobic intens și de durată (ciclism, alergare, înot, canotaj), care induce ischemia temporară a mușchilor cardiaci și care lucrează activ, provoacă apariția celulelor angiogenice circulante (*CAC*) în fluxul sanguin, precum și a celulelor progenitoare endoteliale (*EPC*). Aceste celule mononucleare asigură repararea vasculară și reendotezarea. Ele sunt produse în măduva osoasă și își exercită efectul în principal asupra vaselor deteriorate, asigurând repararea endoteliocitelor și angiogeneza. Astfel, pe parcursul dezvoltării adaptării, riscul apariției tulburărilor cardiovasculare scade. Mai mult chiar, antrenamentul aerobic intens induce proliferarea celulelor angiogenice circulante, care nu provin din măduva osoasă ci din vasele în sine, precum și din macrofagele pro-angiogenice și celulele-T. Aceste celule provoacă oprirea progresiei unei dereglări deja apărute a activității sistemului cardiovascular [296].

Antrenamentul aerobic intens implică mai multă masă musculară, dar nu dăunează miocitelor (alergarea intensă pentru persoanele antrenate, mersul rapid/foarte rapid pentru persoanele mai puțin antrenate) inițiază producerea de citokine (interleukina 6, *IL-6*) în țesutul muscular, în celulele imunocompetente și adipocite. *IL-6* are efect asupra celulelor musculare scheletice, țesutului adipos, celulelor imunitare pituitare și hepatice. Ca urmare a expunerii la *IL-6*, gradul de lipoliză în mușchi și creșterea musculară, lipoliza în țesutul adipos și eliberarea de glucoză din hepatocite în sânge care cresc. La fel *IL-6* are, de asemenea, efecte imunomodulatoare și antiinflamatorii. Astfel, se previne dezvoltarea bolilor cardio-metabolice.

Antrenamentul aerobic epuizant (exerciții de anduranță sub formă de alergare de fond sau înot pe distanțe lungi în ape naturale împotriva curentului) declanșează producerea unei alte citokine în monocite și macrofage (interleukina 8, *IL-8*). *IL-8* de această origine acționează asupra mușchilor scheletici activi, asigurând angiogeneza în ea, adică creșterea rețelei capilare în grupele musculare implicate în munca fizică. În timpul antrenamentului producția de *IL-8* este crescută și în endoteliocite și în mușchiul scheletic. Antrenamentul aerobic epuizant în combinație cu antrenamentul hipotermic declanșează expresia genei *FNDC5* în celulele musculare, lucrează activ în mușchii scheletici și cardiaci și, ca rezultat, îmbunătățește biosinteza insulinei. Insulină acționează asupra celulelor albe ale țesutului adipos și determină transformarea acesteia în țesut adipos maro, crescând astfel gradul de termogeneză. Antrenamentul aerobic epuizant declanșează producerea factorului proteic mionectină în ficat, care crește absorbția acizilor grași liberi de către celulele hepatice și ale țesutului adipos, reglând astfel metabolismul general prin modificări ale relației în lanțul mușchi-ficat-țesut adipos.

Combinația de antrenament aerobic și antrenament de forță (anaerobic) induce producerea de factor de creștere fibroblast 21 *(FGF21*) de către celulele hepatice. *FGF21* acționează asupra celulelor țesutului adipos, reduce lipoliza și astfel reduce lipotoxicitatea acizilor grași liberi crescuti în mod cronic [415].

Antrenamentul de forță (anaerobic) declanșează sinteza de interleukină-7 (*IL-7*) în celulele țesutului limfoid (de exemplu, splina), care are un efect stimulator asupra mușchilor scheletici. Astfel, eliberarea *IL-7* indusă de antrenamentul de forta, actionând asupra muschilor scheletici, asigura dezvoltarea acestora. Antrenamentul de forță determină, de asemenea, sinteza de *IL-15* în fibrele musculare înseși, cu efect asupra mușchilor scheletici, stimulând anabolismul proteic din acesta și inhibând catabolismul lor. Antrenamentul de forţă declanșează si producerea de *IL-15* și în alte ţesuturi: ţesutul limfoid, rinichi, mușchiul inimii, plămâni, creier, pancreas, testicule, ficat, placentă, celule epiteliale, macrofage. Acțiunea *IL-15* de această origine este direcționată către celulele țesutului adipos și determină prevenirea obezității și a degenerării. Antrenamentul intens de forță declanșează biosinteza și eliberarea altor citokine (interleukina 4 și interleukina 13, *IL-4* și *IL-13*) în limfocitele helper *TH2 CD4+*, mastocite și neutrofile. Aceste interleukine acționează asupra celulelor musculare pentru a promova creșterea și reduce atrofia musculară. Ca răspuns la antrenamentul intens de forță, *IL-4* și *IL-13* sunt, de asemenea, produse în celulele musculare, fibroblaste, celulele hepatice și în creier, oferind repararea celulelor musculare deteriorate. Antrenamentul intens de forță inițiază, de asemenea, sinteza de factor asemănător insulinei 6 (*ins\6*) în gonadele masculine și mușchii scheletici. Factorul *ins\6* de această origine crește gradul de regenerare musculară prin activarea celulelor satelit din fibrele musculare deteriorate. Metodele de stimulare a producerii de *ins\6* ar trebui incluse în strategia de ameliorare a miopatiilor musculare scheletice și a leziunilor cauzate de traumatisme.

Antrenamentul de forță declanșează sinteza și eliberarea factorului de inhibare a leucemiei (*LIF*) în celulele musculare scheletice. Acest factor are efect autocrin/paracrin, determinând creșterea musculară, proliferarea celulelor musculare satelite și al celor musculare deteriorate, determinând un efect protector împotriva atrofiei lor. Sarcinile motorii de putere inițiază producția de *LIF* în centrii creierului (hipotalamus, hipocamp, amigdală, cerebel, ganglioni bazali și cortex cerebral).

Exercițiile excentrice, care provoacă deteriorarea structurii țesutului muscular sporesc proliferarea celulelor stem mezenchimale în măduva osoasă, ce asigură procese reparatorii și vasculogeneza în țesutul muscular, prevenind atrofia lui. Un astfel de efect reparator-restaurator și protector poate fi exercitat și asupra mușchiului cardiac.

Antrenamentul epuizant, atât din punct de vedere al duratei cât și al frecvenței antrenamentului, combinat cu alți factori de stres (psiho-emoțional, intelectual), determină o recuperare inadecvată și o scădere a nivelului rezultatelor personale obținute. Pe acest fond se formează sindromul de supraantrenament. Foarte des, implementarea diferitelor seturi de exerciții pentru a obține un rezultat sportiv performant sau o pregătire profesională înaltă a personalului militar este asociată nu numai cu stresul fiziologic, ci și cu stresul emoțional, mintal și social. Combinația de stres crescut cu recuperarea inadecvată în timpul antrenamentului intens duce la dezvoltarea suprasolicitarii locale sau generale cu consecințe negative, inclusiv sindromul de supraantrenament.

În general, supraantrenamentul este un dezechilibru între sarcina de antrenament și recuperare. De îndată ce stresul de sarcină de o natură sau alta începe să depășească recuperarea, apar semne specifice de supraantrenament. Pentru a obține un rezultat sportiv performant sau formarea unei înalte pregătiri profesionale a personalului militar, implementarea diferitelor programe de exerciții este adesea asociată nu numai cu distresul fizic, ci și cu distresul psihoemoțional, social. Combinația dintre un grad crescut de stres cu o recuperare inadecvată în timpul antrenamentului intens duce la dezvoltarea suprasolicitarii locale sau generale cu consecințe negative, inclusiv sindromul de supraantrenament. Deci, în centrul supraantrenamentului se află dezechilibrul dintre sarcina de antrenament și recuperare. Atunci când efectul stresant al unei sarcini de o natură sau alta începe să depășească recuperarea apar semne specifice de supraantrenament. Prevenirea acestui sindrom necesită o abordare strict individualizată (personalizată) bazată pe monitorizare sau screening fiziologic, psihofiziologic și social. O astfel de monitorizare oferă o evaluare calitativă și cantitativă a gradului de încărcare la stres, a nivelului de răspuns și a rezistenței la el, a indicatorilor de recuperare și reabilitare, precum și a nivelului de realizare individuală. În timpul dezvoltării sindromului de supraantrenament, reglarea normală din punct de vedere fiziologic a profilului hormonal se pierde. Acest eșec în reglarea profilului hormonal se caracterizează printr-o scădere a nivelului de testosteron pe fondul creșterii concentrației hormonilor de stres (hidrocortizon, adrenalină), având ca rezultat creșterea proceselor catabolice în mușchi, toleranța la acţiunea insulinei și acumularea de grăsime.

Prin urmare, detectarea și indicarea în timp util a manifestărilor de supraantrenament este unul dintre principiile de bază ale unui stil de viață sănătos. Pentru a preveni sindromul acesta şi personalizarea antrenamentului este necesară o abordare individuală strictă bazată pe o monitorizare fiziologică, mintală și socială, care efectuează şi o evaluare calitativă și cantitativă a gradului de încărcare, a nivelului de răspuns și a rezistenței la

stres, a indicatorilor de recuperare și reabilitare, precum și a nivelului de realizare individuală. În timpul dezvoltării sindromului de supraantrenament, se pierde reglarea fiziologic normală a profilului hormonal. Ca urmare, nivelul de testosteron începe să scadă, iar nivelul hormonilor de stres (hidrocortizon, adrenalină) crește, rezultând și o sporire a proceselor catabolice la nivelul mușchilor, toleranța la insulină și acumularea de grăsimi.

Pentru a preveni transformările degenerative în țesuturile active încărcate funcțional este necesară detectarea (indicarea) manifestărilor precoce ale supraantrenamentului. Un semn precoce al dezvoltării acestui sindrom la oameni sunt schimbările psiho-emoționale (diminuarea dispoziției și scăderea nivelului de concentrare a atenției, viteza de rezolvare a problemelor cognitive etc.), ceea ce demonstrează primatul oboselii nervoase centrale. Oboseala centrală se formează la nivelul centrilor reglatori nervoşi superiori în mecanismele de integrare senzorio-motorie. Deci, gradul de adaptabilitate la anumite influențe este determinat de transformări adaptative, în primul rând în sistemul de reglare nervos central.

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare este conceput pentru a asigura coordonarea adecvată și optimă a interacțiunilor dintre două sisteme: sistemul integral al organismului și ecosistemul mediului ambiant al acestuia, bazat în mod fundamental pe conceptul de "*Sindrom General de Adaptare*" [Hans Selye, 1936]. Această abordare sistemică integrează aproape toate sistemele funcționale ale corpului într-un întreg cu mediul ambiant. Integrarea, la rândul său, se realizează datorită interacțiunii coordonate a părților superioare ale creierului: cortexul cerebral, formațiunile sistemului limbic, nucleii talamusului, formațiunea reticulară precum și centrii trunchiului cerebral: nucleii rafe dorsali (nucleus raphe dorsalis, *DRd*), locus coeruleus (*LC*), zona tegmentală ventrală (*VTA*). Atât centrii superiori de reglare nervoasă cât și centrii trunchiulari mențin conexiuni funcționale bilaterale cu părți ale hipotalamusului. Centrii hipotalamusului, care includ celule neurosecretoare, formează principala formațiune strategică, ce implementează mecanismele de reglare neuroendocrină a funcțiilor homeostatice, inclusiv mecanismele de răspuns la condiţii stresogene ale mediului. În Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare un loc semnificativ îl ocupă o abordare bazată pe lansarea și menținerea acțiunii neuromodulatoare a sistemelor centrale de neurotransmițători, cu o asigurare a adaptabilităţii ridicate a organismului în ansamblu. Pentru implementarea transformărilor adaptative în centrii nervoși superiori de control, așa-numita neuroadaptare, un rol important îl joacă influențele neuromodulatoare exercitate de proiecțiile neuronale ascendente monoaminergice (MA-ergice) din formațiunile trunchiului cerebral. Toate aceste influenţe de neuromodulare ascendentă au un caracter difuz (iradiant) în multe formaţiuni superioare ale creierului, care ajunge din nou la periferia

somatică şi vegetativă. Este importantă o formațiune din hipocamp care poate deveni epicentrul dezvoltării bolii Alzheimer – ea reprezintă şi un centru de formare a învăţării şi memoriei.

Rezultatele obţinute au manifestat, că în perioada de recreere după modelului experimental „*Munca în ture de noapte*", realizat în mod acut (timp de 36 de ore fără întrerupere) în hipocamp se reduce brusc activitatea enzimatică a MAO A cu 43% ($P<0,05$), care asigură descompunerea neurotransmiţătorului serotoninei (*5-hidroxitriptamină, 5-HT*) în terminalele *5-HT*-ergice. Deci, pe parcursul recreerii după activitatea zilnică prelungită forţat se produce acţiunea de inhibarea a activităţii MAO A, care poate servi ca un indicator al efectului antidepresant al privării totale a somnului. În plus, eustresul psihoemotional moderat intermitent induce eliberarea de 5-HT. Acest efect inductiv asupra centrului *5-HT*-ergic este crucial pentru atenuarea impactului negativ al distresului asupra stării emoționale și a comportamentului adaptiv şi poate fi denumit ca neuroprotector pentru formaţiunile complexului hipocampal. S-a constatat, că densitatea apariției receptorilor de corticosteroizi și gradul de expresie *ARNm* a factorului neurotropic *BDNF* exprimă dependența de această eliberare a 5-HT din terminalele situate în hipocamp. Comportamental și emoțional, lipsa serotoninei din hipocamp în timpul distresului se manifestă cu un nivel crescut de anxietate, o slăbire a sensibilității (ridicarea pragului de sensibilitate) la recompensă, adică hipoactivitatea sistemelor de formare a întăririi și satisfacției față de rezultatul obținut pe fondul scăderii învățării. Este evident, că lipsa efectului de neuromodulare sistemului *5-HT*-ergic asupra centrului de control nervos localizat în hipocamp complică adaptarea la distresul cronic. Acest mecanism se bazează pe relația dintre sistemul neuromodulator 5-HT-ergic și sistemul neurotrofic care acționează prin factorul *BDNF* și corticosteroizi [127, 416].

Ca parte a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare bazat pe neuromodulație, trebuie luate în considerare interacțiunile strânse dintre sistemul neurotransmițător *5-HT*-ergic și sistemele neurotrofice centrale în cursul genezei Sindromului general de adaptare (*GAS*). Mecanismul de interacțiune a *BDNF* cu receptorii serotoninei (de exemplu, receptorii 5-HT_{2C}) rămâne neclarificat. Un astfel de salt în gradul de biosinteză a *BDNF* matur în hipocamp se datorează în principal accelerării tranziției extracelulare a *pro-BDNF* (imatur) în *BDNF* matur. Pe fondul creșterii nivelului de *BDNF* matur, pregătirea fizică îmbunătățește indicatorii memoriei de lucru și de referință, atât la animalele de laborator *knockout*, cât și la animalele de tip sălbatic [158]. Aceste date unice demonstrează, că distresul psihoemoțional pe parcursul activităţii zilnice își realizează impactul negativ la nivelul expresiei genelor și al biosintezei neurotrofinelor. Se dovedește, că distresul excesiv suprimă mecanismul efectelor benefice ale neurotrofinei asupra proceselor

de învățare și memorie, ceea ce este foarte important pentru tehnologiile educaţionale. Programele de antrenament fizic şi mintal poate inversa această suprimare și, dimpotrivă, poate induce efecte adaptogene neurotrofice. Factorii neurotrofici (neurotrofinele) sunt tocmai acele substanțe care, având efect inductiv, declanșează și mențin procese de biosinteză şi plasticitate în celulele nervoase, asigurându-le astfel statutul morfofuncțional ridicat, neuroprotecția și neuroreabilitarea. Această acțiune a neurotrofinelor poate fi considerată adaptogenă, neuroregenerativă determinantă a neuroplasticității şi neuroprotecţiei. Neutrofinele acționează în organism, provenind nu numai din țesutul nervos, ci și din țesutul muscular, dovedind unitatea aparatului neuromuscular. Acest postulat prezintă un interes vital pentru formarea de idei despre interacțiunile psihosomatice. Datele mai multor studii indică faptul, că neurotrofinele modulează nu numai supraviețuirea și viabilitatea neuronilor motori și a neuronilor senzoriali proprioceptivi, ci și dezvoltarea și diferențierea mioblastelor și fibrelor musculare. Din păcate, condițiile stresante de diferite etiologii suprimă producția de neurotrofine și slăbesc efectul regenerativ benefic al acestora. Acesta este pericolul și perniciozitatea supraantrenării, asociate cu o creștere a severității suferinței pe fondul distresului excesiv. Într-o astfel de situație, se pot forma condiții favorabile pentru inducerea patogenezei bolii Alzheimer cu epicentrul în hipocampus. Neurotrofinele și receptorii lor din aparatul neuromuscular joacă un rol extrem de important în mecanismele de inervație și trofism metabolic ale celulelor musculare, precum și în diferențierea joncțiunilor neuromusculare (sinapsele neuromusculare). Nu există nicio îndoială, că producția adecvată de neurotrofine în aparatul neuromuscular asigură formarea și dezvoltarea acestuia în copilărie, pubertate și adolescență. Procesele de neuroregenerare, neurorestaurare și neuroreabilitare într-un organism matur sunt, de asemenea, determinate într-un anumit fel de activitatea neurotrofinelor. Acest lucru prezintă un interes deosebit, deoarece problema reîntineririi transformărilor neurodegenerative din aparatul neuromuscular rămâne acută. Condițiile caracterizate prin dezvoltarea distresului sau patologiei sunt adesea asociate cu procese neurodegenerative și inflamatorii în sistemul neuromuscular, iar mecanismele unor astfel de interacțiuni sunt încă neclare. Pentru o dezvăluire și o descriere fundamentală a mecanismelor de adaptare a unui organism la schimbările de mediu ar trebui să obținem metode pentru măsurarea directă a gradului de *fitness*. Cu toate acestea, sarcina dată este destul de dificil de rezolvat, deoarece sunt necesare o serie de studii efectuate pe reprezentanți ai mai multor generații. Prin urmare, indicatori corelați, așa-numita productivitate a organismului, sunt utilizați ca indicatori indirecți ai *fitness*-ului. De exemplu, se poate lua în considerare modul în care curbele ilustrează grafic performanța corpului în diferite condiții de temperatură

a mediului (în condiții de hipo- sau hipertermie, adică frig sau căldură). În prezent, în contextul schimbărilor climatice globale, devine extrem de relevantă o determinare obiectivă a limitelor de adaptare și productivitate a organismului, în funcție de condiții. Limitele și optimele stabilității termice pe care le estimăm sunt foarte importante pentru a prezice modul în care organismele din diferite populații vor răspunde la o creștere a temperaturii mediului asociată cu schimbările climatice globale. Schimbări similare au mai fost observate în ultimii cincizeci de ani.

Rezultatele obţinute manifestă, că în celulele Purkinje din cortexul cerebelos un efort vestibular (gravitaţional) cu durata de 36 de ore a provocat reducerea cantității de AN (Q_{AN}) din nucleul (carionul) cu 17,6% (P<0,05) și cu 21,4% (P<0,01) în citoplasmă (pericarion). Indicii morfometrici (volumul) citoplasmei celulelor Purkinje după efortul gravitaţional au fost reduşi în comparație cu valorile de preîncărcare (Fig. 34).

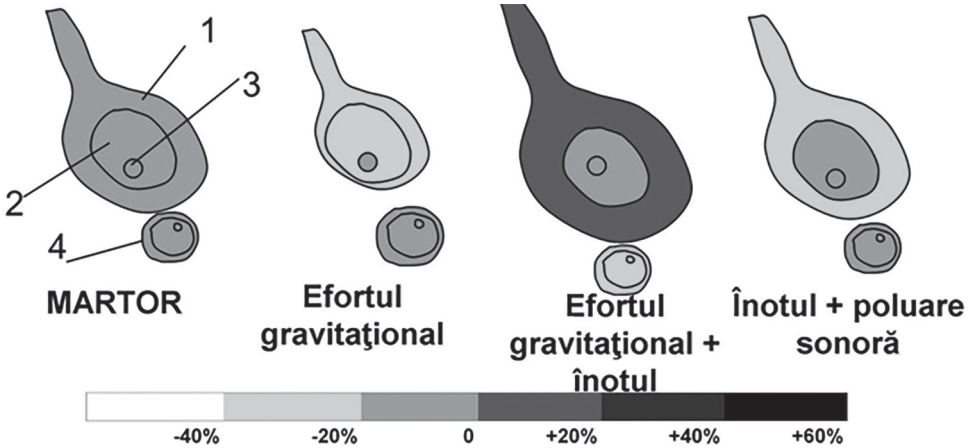


Figura 34. Modificările cantității de acizi nucleici (Q_{AN}) în compartimente celulare ale celulelor Purkinje din cortexului cerebelos: 1 – pericarionul; 2 – carionul; 3 – nucleolul; 4- satelitul neuroglial

Mozaicul distribuției activității biosintetice a proteinelor în centrii de procesare ai creierului la nivel macro- demonstrează clar, că sarcina gravitațională induce o slăbire a capacităților de biosinteză în celulele Purkinje ale cortexului cerebelos. Combinația de încărcare vestibulară cu înotul determină menținerea biosintezei în cerebel și consolidarea ei în centrul trunchiular cerebral al sistemului neurotransmițător *5-HT*-ergic – *nucleus raphe dorsalis* (*DRd)*. Se presupune, că efortul gravitaţional aplicat în modelul experimental are consecințe adverse la nivelul sistemului neuron-neuroglie. Totuşi, reducerea volumului citoplasmei (pericarionului) poate avea și o valoare compensatorie şi neuroprotectoare pentru menținerea concentrației intracelulare a macromoleculelor. Creștere semnificativă statistic a volumului

celulelor Purkinje cu 18,7% (P<0,05) a fost depistată după un program de antrenament fizic prin înot efectuat permanent timp de 7 zile (durata sesiunii 1200 s, t_{apei} = 20-22°C), asociată și cu majorarea cantităţii totale de *AN* neuroplasmatic cu 21,3% (P<0,01) pe fondul unei reduceri ușoare a cantității Q_{AN} din nucleii celulelor neurogliale (Fig. 34).

Un grup de autori a observat o contribuție semnificativă la schimbările în dimensiunea corpului și a nucleilor neuronilor corpusculii Cajal, precum și a factorilor nucleari, care joacă un rol cheie în biosinteza *ARN*-ului mesager. Numărul de corpusculii Cajal per celulă crește semnificativ, în special în neuronii mai mari, comparativ cu cei mai mici. Factori precum coilina, fibrilarina, particulele ribonucleoproteice (*RNP*) și așa-numita proteină de supraviețuire a motoneuronilor (*survival motor neuron protein, SMN*) sunt concentrați, anume, în corpusculii Cajal. Eforturile motorii individuale modifică, de asemenea, reactivitatea neuronilor olivari inferiori la diferite semnale aferente ascendente, ducând la schimbări în activitatea de descărcare transmisă de-a lungul fibrelor ascendente, care transmit influențe aferente asupra celulelor Purkinje ale cortexului cerebelos şi au un efect excitator puternic asupra acestor celule. Anterior, alți autori au arătat, că în citoplasma neuronilor, modificările cantitative ale reticulului endoplasmatic granular sunt strâns legate de vârsta biologică. Odată cu vârsta, pentru a asigura schimbări compensatorii în timpul sarcinilor funcționale și adaptării, o creștere a suprafeței totale a reticulului endoplasmatic cu o scădere a volumului eucromatinei legată de vârstă joacă un rol semnificativ [96].

Este important ca în timpul supraîncărcării funcționale, insuficiența rearanjamentelor structurale și funcționale adaptative compensatorii crește probabilitatea apoptozei celulare. De exemplu, cu expunerea excesivă la lumină este indusă degenerarea neuronală a retinei și crește probabilitatea apoptozei în fotoreceptori. Când probabilitatea morții celulare crește, distribuția unui factor cum ar fi clusterina în compartimentele celulare se modifică. Expresia *ARNm* a clusterului este redusă în celulele epiteliale pigmentare retiniene cu schimbări degenerative. Factorul clusterin poate avea un efect neuroprotector și poate fi implicat în mecanismele de rearanjare adaptativă în timpul supraîncărcării funcționale.

Putem concluziona, că sarcina funcțională ajută la creșterea capacităților plastice ale formațiunilor de reglementare competente prin stimularea biosintezei și transformărilor structurale atât la nivel micro- cât și macro-. Neuroglia îndeplinește o misiune neuroprotectoare și suferă modificări plastice cu atât mai mari, cu cât mai mulți neuroni sunt modificați.

Conceptual programele de adaptare, bazate pe "*Antrenament fizic aerobic*" în combinație cu o alimentaţie optimizată şi implementată în activitatea

zilnică se caracterizează prin creșterea variabilității ritmului cardiac (*Heart Rate Variability, HRV*) și a indicelui raportului *LF/HF* (*Low Frequency/High Frequency*), care poate fi evidenţiată în rezultatul realizării analizei spectrale. Raportul *LF/HF* permite evaluarea obiectivă a echilibrului dintre sistemele simpatic și parasimpatic (echilibrului simpato-vagal) până la finalizarea antrenamentului aerobic combinat cu o dietă selectată optim. Este important, că această îmbunătățire a echilibrului se manifestă sub forma unor influențe parasimpatice crescute, permițând o recuperare mai eficientă. Influența componentei parasimpatice a sistemului nervos autonom este asociată cu o creștere a puterii spectrale a intervalului de înaltă frecvență (*HF*), iar raportul *LF/HF* tinde să scadă odată cu dezvoltarea adaptării fizice. În cazuri, când programul "*Antrenament fizic aerobic*" promovează creșterea nivelului de adaptare al indivizilor, indicatorii variabilității ritmului cardiac, în special raportul *LF/HF* se manifestă grafic în așa-numita zonă "verde". Zona "verde" este o zonă de adaptare (zonă aerobă), care reflectă un nivel destul de ridicat de schimb de gaze și schimb de energie în corpul subiectului testat, timp în care consumul maxim de oxigen VO_2max atinge limitele 75-85% (Fig. 35).

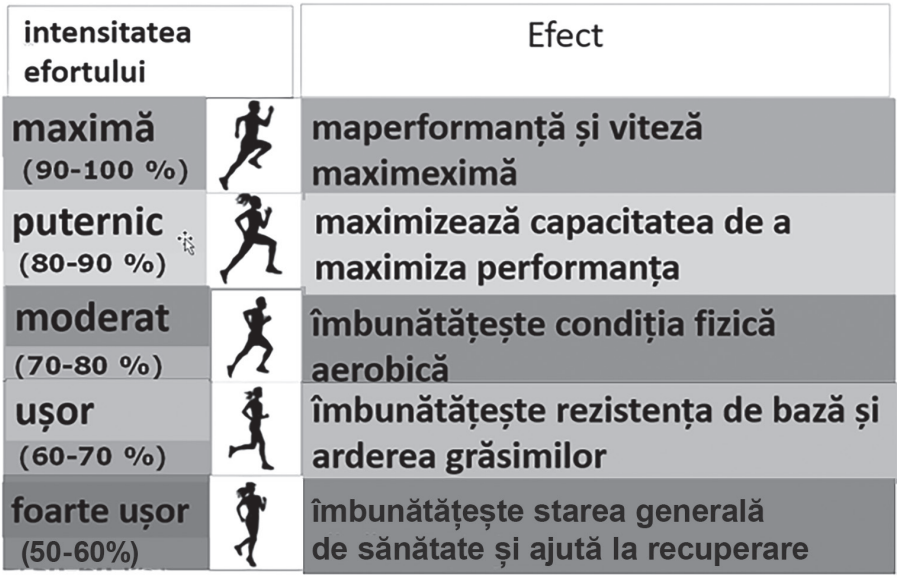


Figura 35. Adaptogenitatea antrenamentului fizic aerob în funcție de % din consumul maxim de oxigen (VO_2max)

Adaptogenitatea "*Antrenamentului fizic aerobic*" se caracterizează prin manifestarea unui echilibru în acțiunea de reglare a sistemelor simpatic și parasimpatic, exprimat prin raportul intervalelor de frecvență joasă și înaltă (LF/HF) în dinamica dezvoltării adaptării la antrenament aerobic și cel de forță (anaerobic). Această creștere a HRV indică activarea influențelor sistemului

nervos simpatic și a centrilor superiori de reglare ai sistemelor limbic și hipotalamo-hipofizar pentru menținerea homeostaziei în condiții de distres. În definițiile de fond ale HRV se manifestă un grad scăzut de dezechilibru între simpatic și parasimpatic față de predominanța simpaticului. La începutul unui program de antrenament rezultatele HRV arată, că echilibrul se îndreaptă spre un tonus simpatic crescut. Variabilitatea rămâne ridicată, ceea ce demonstrează instabilitatea ritmului cardiac, adică putem concluziona, că nivelul de adaptabilitate este încă scăzut. Realizarea programelor bazate pe "*antrenament fizic aerobic*" și "*antrenament fizic anaerobic*" pe fondul unei diete optim selectate asigură nivelarea echilibrului și manifestarea predominanței tonusului componentei parasimpatice ca şi a reglării nervoase vegetative. Acest lucru poate servi drept un indicator al funcțiilor de restaurare a activităţii cardiace şi prin urmare, a nivelului înalt de adaptabilitate al organismului. În prevenirea distresului oxidativ indus de inflamație din cauza inactivității fizice și a supraalimentării, este important să se țină cont de faptul, că antrenamentul fizic aerobic induce o serie de transformări adaptative ale transcriptomului și proteomului mușchilor scheletici și cardiomiocitelor. Ca urmare a unor astfel de transformări, structura și funcțiile nu numai a celulelor musculare somatice implicate în răspunsul organismului la distres cresc , ci și mușchii cardiaci, precum și patul vascular.

În rezultatul elaborării unui supliment alimentar biologic activ (SABA) cu efect neuroprotector, antioxidant și adaptogen, s-a obținut o compoziție complexă de ingrediente, fiecare completând efectul bioactiv generalizat. Compoziţia include pulbere (în % mas.) din: semințe de Amarant (*Amaranthus L.*) – 12; frunze de Pelin (*Artemisia absinthium L.*) – 10; Dihidroquercetină (*Larix sibirica L.*) – 8; coaja de Nucă (*Juglans regia L.*) – 9; rădăcini de Păpădie (*Taraxacum officinale L.*) – 7; semințe de Griffonie (*Griffonia simplicifolia L.*) – 7; rădăcină de Răculeț (*Glycyrrhiza glabra L.*) – 11; rădăcină de Rodiolă (*Rhodiola rosea L.*) – 15; iarbă de Busuioc (*Ocinum basilicum L.*) – 10; frunze de Salvie (*Salviae L.*) – 6, Rosmarin (*Rosmarinius officinalis L.*) – 5; Excipienți: Amidon din cartof.

Testarea de laborator a efectelor neuroprotectoare și adaptogene ale suplimentului alimentar elaborat a fost efectuată utilizând modele experimentale la animale de laborator (șobolani). În resultatul primei serii de experimente s-a constatat, că durata somnului animalelor din lotul de intervenție a constituit 55,2±5,1 min, iar durata somnului animalelor (șobolanilor) din lotul martor a fost de 75,8±5,4 min pe parcursul perioadei timp de 180 min de la orele 9:00 până la 12:00. Analiza rezultatelor atestă, că utilizarea Suplimentului alimentar biologic activ (SABA) reduce în medie cu 27,2% ($P<0,05$) durata somnului survenit în urma administrării soluției hidroetanolice 10%. Aceste

rezultate obţinute de noi pot caracterizează efectul tonifiant al SABA asupra sistemului nervos central.

În seria a doua experimentală s-a constatat, că durata somnului animalelor de laborator din lotul de intervenție a constituit 115,6±6,7 min. Spre comparaţie, la animale din lotul martor durata sumară a somnului a constituit 150,9±7,1 min. Analiza rezultatelor atestă, că administrarea SABA promovează o reducere în mediu cu 23,4% ($P<0,01$) a duratei somnului survenit în urma administrării soluției de Diphenhydramine 1%. Se presupune, că stresul chimic provoacă inhibarea indicatorului examinat, dovadă a unor tulburări în sistemul nervos al animalelor experimentale.

SABA înlătură modificările în activitatea nervoasă superioară a animalelor, provocată de stresul chimic și exercită efecte de neuroreabilitare și adaptogene. Un sfârșit letal la animalele studiate timp de 24 și peste 24 ore nu a fost fixat. Un spectru larg de oportunități de promovare a sănătății și posibile aplicații terapeutice necunoscute au fost demonstrate prin prezenţa de substanţe neuroprotectoare, neurotrofice, stabilizatoare ale membranei celulare, analgezice, antioxidante, procognitive, antidepresive, imunomodulatoare, antiinflamatorii, citotoxice, antiprotozoare, antibacteriene, antifungice, anti-ulceroase și cu efecte hepatoprotectoare.

Aşadar, dezvoltarea și implementarea programelor de neuroprotecție și neuroreabilitare trebuie să includă în mod necesar un set de măsuri, care vizează creșterea capacității de adaptare a organismului, ceea ce duce în cele din urmă la o rezistență ridicată la stresare și la o probabilitate scăzută de patologie și dizabilitate a organismului. O astfel de cale adaptogenă evolutivă și fiziologic fundamentată științific poate fi realizată pe baza unor exerciții sistemice fizice, intelectuale, emoționale, cognitive, reflexogene. Cu toate acestea, pentru a spori efectul adaptogen al diferitelor exerciții se propune combinarea acestora cu includerea în alimentație a unor produse vegetale miraculoase numite „adaptogeni”. Extractele de adaptogeni sau componentele lor active sunt eficiente în antrenamentul sportiv, recreerea și reabilitarea morfofuncţională după accidentări. În același timp, se exprimă capacitatea componentelor active de a stimula, menține și echilibra metabolismul energetic și plastic prin inducerea utilizării acizilor grași și scăderea nivelului de lactat format [341]. Există, de asemenea, o scădere a nivelului de trigliceride, o încetinire a creșterii concentrației de azot uric în sânge, o creștere a activității enzimatice a lactat-dehidrogenazei, care ajută la prevenirea acumulării de lactat în sânge. O scădere a nivelului de trigliceride demonstrează, că efectul adaptogen este asociat cu activarea metabolismului lipidic, adică trecerea la o altă sursă de energie, precum și protejarea țesutului muscular de deteriorare, prin prevenirea scăderii *pH*-ului datorită activării lactat-dehidrogenazei. Spectrul de acțiune al adaptogenilor se extinde la metabolismul plastic, protejând astfel țesuturile

active de deteriorare și asigurând recuperarea lor timpurie. La nivelul centrilor nervoși superiori se manifestă efectul neuroprotector al componentelor active, care asigură efectele lor antidepresive și anxiolitice. În unele modele experimentale, activitatea fizică (testul de înot) a fost combinată cu privarea de somn în timp ce se utiliza adaptogenul *Eleutherococcus senticosus* în diferite doze. Rezultatele unor astfel de experimente indică o creștere a gradului de rezistență mintală și fizică la efectele fizice multifactoriale și desincronizarea ritmului circadian de veghe-somn sub influența adaptogenului. Referitor la substanţele active în compoziţia chimică a adaptogenelor putem constata, că cel mai standardizat extract din *Panax Ginseng* sub denumirea G115 conține 4% de ginsenozidă. Până în prezent, efectul adaptogen al extractului de *Panax Ginseng* nu a fost investigat în cercetările științifice de bază efectuate la om. La animalele de laborator (șoareci), s-a constatat că efectul adaptogen al *Panax Ginseng* (preparatul G115) este asociat cu o creștere a densității rețelei capilare și cu dezvoltarea aparatului mitocondrial în mușchii scheletici activi.

Mecanismul efectelor adaptogene asupra organismului include și activarea proceselor de reglare neuroendocrină. Activitatea funcțională a glandei tiroide și producția de triiodotironină şi tetraiodotironină sunt induse atunci când se utilizează un extract din corpul vegetal *Ashwagandha* (*Withania somnifera*). Extractul oferă modificări favorabile în activitatea contractilă a mușchilor inimii și normalizarea nivelului de colesterol, precum și menținerea fertilității și a activității reproductive, a hematopoiezei și a stării funcționale a sistemului imunitar, reducând pregătirea convulsivă și manifestarea convulsiilor. Acest spectru larg de acțiune este completat de faptul, că extractul din *Ashwagandha* stimulează vindecarea rănilor, ameliorând durerile de spate și paralizia unilaterală (hemiplegie). Inactivitatea fizică în condiții favorabile dezvoltării obezității devine cauza transformărilor dezadaptative în organism, a sindromului metabolic și a patogenezei incipiente. Activitatea fizică personalizată, dimpotrivă, se manifestă fundamental sub forma inducerii exprimării unui număr mare de gene și a biosintezei factorilor activi fiziologic, care optimizează schimbul de gaze, circulația sanguină, consumul de energie în condiții de lipsă de nutrienți pentru a satisface cererea crescută de energie. Cele mai evidente modificări morfologice și funcționale după începerea introducerii programelor de exerciții fizice în activitatea zilnică se manifestă, anume prin schimbul de gaze și a sistemelor de circulație a sângelui pe fondul scăderii riscului de insuficiență cardiovasculară, hipertensiune arterială, boli coronariene, accident vascular cerebral, sindrom metabolic, diabet de tip 2, inclusiv cancerul de sân și de colon, depresie [270]. Efectul adaptogen al antrenamentului fizic vizează, printre altele, asigurarea unor procese reparator-restaurator în endoteliul vascular. Acest lucru este foarte important, deoarece disfuncția endotelială este un factor de risc serios pentru bolile cardiovasculare,

în timp ce funcția endotelială optimizată, dimpotrivă, joacă un rol protector. La bărbații aparent sănătoși din grupe de vârstă mijlocie și mai în vârstă, implementarea programului de antrenament aerobic previne pierderea capacității de dilatare vasculară dependentă de vârstă ca răspuns la acțiunea acetilcolinei și revenirea acestui indicator la nivelul indivizilor tineri maturi.

Totuși, în literatura biomedicală modernă există puține date care să demonstreze o comparație obiectivă a efectului adaptogenelor și a efectului unei combinații de antrenament cu utilizarea unui adaptogen. Se ştie, că alimentaţia optimizată și un antrenament fără utilizarea adaptogenelor reduce semnificativ nivelul trigliceridelor din sânge şi au un efect care vizează scăderea tensiunii arteriale şi riscului accidentului vascular cerebral [430]. În general, o creștere a rezistenței sistemelor respirator și circulator ca urmare a programelor bazate pe antrenamente fizice reduce riscul de patogeneză și rezultate fatale din cauza tulburărilor cardiovasculare și a insuficienței funcţionale. Acest lucru este deosebit de important pentru persoanele de vârstă venerabilă, deoarece modificările legate de vârstă în structura și funcția schimbului de gaze și a sistemelor de circulație a sângelui, dimpotrivă, se manifestă ca o pierdere a capacității de a coordona și menține tensiunea arterială și ritmul cardiac în limite normale. Monitorizarea sistematică a gradului de adaptabilitate sau adaptogenitate a programului, efectuată pe baza determinării variabilității ritmului cardiac (HRV), este justificată metodologic. HRV, după cum se știe, reflectă în mod fiabil echilibrul influențelor simpatice și parasimpatice, precum și mecanismele de reglare neuroendocrine activate în sindromul de adaptare general. Indicii HRV arată în mod obiectiv nivelul de adaptabilitate al organismului cu un anumit tip de activitate în condițiile date de viață. Modificări caracteristice ale HRV, pe de altă parte, pot indica la o disfuncție a reglării nervoase autonome și la o probabilitate crescută a dezvoltării tulburărilor sau maladiilor cardiovasculare. Astfel, programe de exerciții fizice efectuate în mod regulat au un efect care prin natura sa este adaptogen, protector împotriva distresului și preventiv faţă de schimbările involutive legate de vârstă. Pericolul constă în combinarea acțiunii crescute din partea sistemului nervos simpatic cu disfuncția endoteliului vascular – efectul este sinergic. Antrenamentul fizic aerobic induce o varietate de transformări adaptive în transcriptom și proteomul mușchilor scheletici și cardiaci. Ca urmare a unor astfel de transformări, se modifică structura și funcțiile celulelor musculare somatice și ale cardiomicitelor, implicate în răspunsul organismului la distres crescut. Adaptogenii afectează succesul implementării transformărilor adaptative în centrii regulatori nervoși superiori (neuroadaptare) prin sistemele de neurotransmițători MA-ergici, a căror acțiune de neuromodulare se desfășoară de-a lungul căilor ascendente din centrii trunchiului cerebral în strânsă interacțiune cu sistemele neurotrofice [295].

Astfel, devine evident, că pentru elaborarea programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare conceptul adaptogen este pe deplin aplicabil. Conceptul acesta este fundamental pentru dezvoltarea și implementarea inovatoare a programelor unui stil de viață sănătos evolutiv și determinat fiziologic, care să asigure recuperarea, prevenirea, supraviețuirea, productivitatea muncii și capacitatea de apărare a populației țării și a planetei în ansamblu. Compușii chimici din extracte de organisme vegetale cu acțiune adaptogenă în corpul uman provoacă prevenirea sindromului de oboseală cronică (SFC), oboseala și epuizarea suprarenală, care crește rezistența nespecifică, adaptabilitatea în raport cu distresul fizic, mintal și emoțional. Acest lucru este extrem de important deoarece distresul are un efect imunosupresor pronunțat. Mecanismul acestei acțiuni adaptogene este de a crește saturaţia de oxigen a sângelui, de a îmbunătăți transportul oxigenului către cele mai active structuri, care prezintă o cerere mare pentru schimbul de gaze îmbunătățit. Rezultatul este o rezistență crescută și vitalitatea într-un mediu cu deficit de oxigen. Extractul de rădăcină de Eleuthero (*Eleutherococcus senticosus*) oferă rezistență crescută și forță musculară, oboseală redusă, memorie și învățare îmbunătățite, stare imunitară crescută și, în același timp, are un efect antidepresiv. Efectul se manifestă sub forma unei creșteri a consumului maxim de oxigen (VO_2max) în dinamica sarcinii, o creștere a duratei acestei sarcini fără semne de oboseală, o creștere a ritmului cardiac maxim și conservarea rezervelor de glicogen în timpul efortului. Este evident, că mecanismul unui astfel de efect adaptogen vizează în primul rând optimizarea aportului de oxigen și a schimbului de gaze în general, aportul de sânge și a activității contractile cardiace, precum și accelerarea rotației energetice și a metabolismului plastic. Este de remarcat faptul, că spectrul acțiunii adaptogene afectează și funcțiile mintale superioare, remodelând astfel în mod adaptiv sistemele de monitorizare senzorială a mediului, procesarea informațiilor primite, formarea memoriei și experienței, precum și controlul optimizat al funcțiilor. Proprietățile adaptogene ale extractului de rădăcină de eleutero- se datorează efectului său vizat, și anume, asupra legăturilor axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (*hypothalamic-pitiutary-adrenal axis, HPA*), care se manifestă ca modulare a neurosecreției în centrii hipotalamici și a secreției endocrine în cortexul suprarenal (glanda suprarenală). Este de remarcat, că conținutul de fitosteroli (steroizi vegetali) din extractul de sarsaparila (produsă din viță de vie *Smilax ornata* sau din alte specii de *Smilax* precum *Smilax officinalis*), de exemplu, asigură o creștere a producției de testosteron. Producția de testosteron sporită, la rândul său, îmbunătățește capacitățile protectoare, reparatorii și restaurative ale ţesuturilor şi sistemelor organismului uman. Extractul de rădăcină de *Ashwagandha* optimizează, de asemenea, activitatea endocrină a glandei tiroide, accelerând conversia T4

în T3 inversă și previne tulburările care pot fi cauzate de producția excesivă de cortizol în timpul stresului. Extractul de *Rhodiola rosea* îmbunătățește concentrarea, învățarea și calitatea muncii efectuate, reduce oboseala mintală și probabilitatea de eroare la rezolvarea problemelor. Efectul adaptogen este cel mai pronunțat sub forma unei slăbiri a manifestărilor de oboseală mintală în timpul distresului. Extractul de *Rodiola* îmbunătățește nu numai învățarea și memoria, ci și reactivitatea proceselor cognitive, acuratețea și productivitatea muncii, gândirea abstractă și reducerea timpului de reacție și diminuarea erorilor. La nivelul sistemelor de neurotransmiţători centrali importante sunt mecanismele de producere și *turnover*-ul metabolic al lor: DA, NE şi 5-HT din centrii reglatori ai trunchiului, hipotalamusului și scoarţei cerebrale. Valabilitatea fiziologică a utilizării adaptogenelor de origine vegetală în combinație cu antrenamentul a fost dovedită prin faptul, că preparatele naturale cu acțiune adaptogenă pot fi utilizate cu succes în pregătirea sportivilor. Combinația lor cu proceduri de antrenament sau neuroreabilitare poate crește nivelul de performanță atletică și asigură succesul programului de neuroreabilitare. Utilizarea adaptogenilor și-a dovedit efectul lor de neuroprotecție împotriva distresului şi de neuroreabilitare, ceea ce este evident prin scăderea manifestărilor uneia sau alteia din daune induse de suprasolicitare în timpul eforturilor excesive de antrenament. Se constată și efectele adaptogenelor antiinflamatorii și antidepresive, care contribuie la întârzierea apariției oboselii și la o recreere și reabilitare mai eficiente. Performanța sportivă mai mare și performanța crescută în timpul activității de muncă în combinație cu utilizarea adaptogenilor se explică prin efectul lor stimulator și modulator asupra centrilor de reglare nervoși și neuroendocrini. Mecanismul de acțiune al adaptogenilor în combinație cu antrenamentul este fundamental diferit de mecanismul de acțiune al stimulentelor permise și al steroizilor anabolizanți, precum și de efectul cofeinei, care contribuie la epuizarea rezervelor energetice și plastice ale organismului și la formarea sindromului dependenței. Aplicarea adaptogenilor permite dezvoltarea abordărilor noi pentru creșterea capacității de muncă, productivității muncii și nivelului de obținere a rezultatelor sportive. Doar câțiva autori acordă mai multă atenție influenței adaptogenelor asupra proceselor reparator-restauratoare, care predomină în perioada post-exercițiu și în timpul reabilitării după supraantrenament sau accidentare, precum și a prevenirii oboselii fizice și psihic-emoționale. Pentru programele de extindere a limitelor neuroprotecției şi neuroreabilitării contează faptul, că adaptogenii din plante modulează activitatea receptorilor nucleici specifici ligandului ROR (*retinoic-acid-receptor-related orphan receptors*), important pentru protecția împotriva tulburărilor neurologice şi neuroendocrine; retardului mintal; retinopatiei; hipertensiunii arteriale; dislipidemiei și cancerului asociat cu îmbătrânirea.

Extractele din plante cu acţiune adaptogenă pot activa căile de semnalizare adaptive ale mecanismelor de răspuns la factorii mediului ambiant potenţial stresogeni, procesele de ameliorare a tulburărilor induse de distres și îmbătrânire, tulburări cognitive neurodegenerative, sindrom metabolic, inflamație cronică, boli cardiovasculare și cancer. Extractele de plante acționează asupra genelor care au un rol cheie în modularea homeostaziei adaptative a organismului. Mai mulți adaptogeni din plante induc mediatori ai răspunsului la stresare a factorilor de mediu ambiant și modulării căilor de longevitate [296].

Dezvoltarea ideilor privind utilizarea preparatelor din plante adaptogene are ca scop creșterea productivității muncii și a capacității de supraviețuire în condiții extreme de suferință și cele patogene. A fost posibil să se demonstreze, că adaptogenii în combinație cu exercițiul fac posibilă o mai bună adaptare la Programul de antrenament sever în timpul antrenării deprinderilor militare și în zborurile spațiale, precum și în activitățile zilnice de muncă. Există o gamă surprinzător de largă de ingrediente biologic active, de exemplu, pulberea din frunze de Pelin (*Artemisia absinthium L.*) care a fost utilizată la prepararea unui supliment alimentar cu efecte neuroprotectoare si adaptogene (Fig. 36).

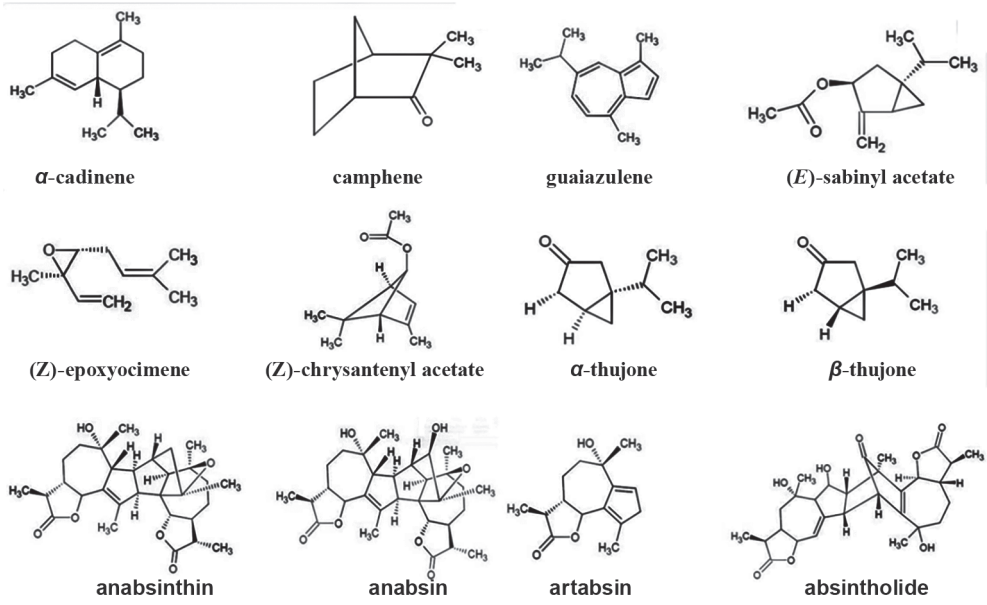


Figura 36. O gamă largă de componente chimice în biomaterialul din pulbere din frunze de Pelin (*Artemisia absinthium L.*) cu acțiune biologic activă

Așadar, componentele active identificate au un efect puternic de protecție și restaurare asupra sistemelor supuse impactului stresogen structural și funcțional crescut. În general, există dovezi, că extractele de adaptogeni sau componentele lor active sunt eficiente în antrenamentul sportiv, recuperarea

și reabilitarea sportivilor după accidentări. În același timp, se exprimă capacitatea componentelor lor active de a stimula, menține și echilibra metabolismul energetic și plastic prin inducerea utilizării acizilor grași și scăderea nivelului de lactat format. Există, de asemenea, o scădere a nivelului de trigliceride, o încetinire a creșterii concentrației de azot ureic în sânge, o creștere a activității enzimatice a lactat-dehidrogenazei, care ajută la prevenirea acumulării de lactat în sânge. Spectrul de acțiune al adaptogenilor se extinde la metabolismul plastic, protejând astfel țesuturile active de deteriorare și asigurând recuperarea lor timpurie. La nivelul centrilor nervoși superiori se manifestă efectul neuroprotector al componentelor active, care asigură efectele lor antidepresive și anxiolitice. În unele modele experimentale, activitatea fizică este combinată cu privarea de somn în timp ce se utilizează adaptogenul *Eleutherococcus senticosus* în diferite doze. Rezultatele unor astfel de experimente indică o creștere a gradului de rezistență mintală și fizică la efectele fizice multifactoriale și desincronizarea ritmului circadian de veghe-somn sub influența adaptogenului. Cătina de gard răspândită şi în regiunea noastră (*Lycium hulimifolium* este sinonim de *Lycium barbarum L. 1973*), este cunoscută pe scară largă pentru proprietățile adaptogene ale fructelor Goji (din chinezul *Níngxià gǒuqǐ*). Efectul lor adaptogen, imunostimulator, anticancerigen se datorează conținutului bogat de antioxidanți, vitamine din grupele A, B, E, C, aminoacizi și minerale esențiale, care optimizează schimbul de gaze, circulația sanguină, consumul de energie în condiții de lipsă de nutrienți pentru a satisface cererea crescută de energie [34]. Efectul adaptogen al antrenamentului fizic vizează, printre altele, asigurarea unor procese reparator-restauratoare în endoteliul vascular. Acest lucru este foarte important deoarece disfuncția endotelială este un factor de risc serios pentru bolile cardiovasculare, în timp ce funcția endotelială optimizată, dimpotrivă, joacă un rol protector. Includerea în programul antrenamentului mintal şi fizic ajută la reducerea manifestării bolilor cardiovasculare asociate cu tromboza [430]. Aşadar, complexele de antrenamente fizice personalizate efectuate în mod regulat au un efect, care prin natura sa este adaptogen, protector împotriva stresului, profilactic și de prevenire a schimbărilor involutive legate de vârstă.

Monitorizarea nivelurilor de lactat în timpul realizării programului "*Antrenament anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*" ne-a permis să identificăm în mod obiectiv zona aerobică individuală (intervalul dintre pragurile aerobice și lactat) la fiecare individ. Atunci când se efectuează un set de exerciții de antrenament de forță (anaerobic) cu intensitate moderată (în limita a 70% din maxim), zona aerobică este optimă pentru un program de antrenament selectat individual. Pe măsură ce nivelul de adaptabilitate crește, pragul lactat sau anaerob se deplasează și permite menținerea indicilor corespunzători unei intensități moderate deja la o sarcină de forță

mai pronunțată. Rezultatele determinării nivelului de lactat la începutul programului "*Antrenamentul anaerobic combinat cu alimentaţie optimizată*" în timpul primei sesiuni de exerciții au arătat, că pragul de lactat (al doilea prag anaerob) apare la o concentrație de lactat de 4,2±0,5 mmol/l, după care nivelul lui crește rapid până la sfârșitul sesiunii de antrenament fizic (până la 8,3±0,14 mmol/l). După ce a urmat un program de creștere a adaptabilității sistemului musculo-scheletic al organismului pe baza antrenamentului fizic de forță (anaerobic), este evident, că indivizii și-au mărit rezistența aerobică și de forță, datorită schimbărilor cunoscute în metabolismul plastic și energetic, precum și a caracteristicilor respirației interne a țesuturilor și organelor. Astfel, pragul de lactat în timpul ultimei sesiuni de la sfârșitul programului de antrenament de forţă (anaerobic) a fost mai puțin pronunțat, saltul post-prag al nivelului de lactat era de la 1,70±0,2 la 5,7±0,22 mmol/l (P<0,05), adică semnificativ mai mic decât la începutul programului de adaptare (Fig. 37).

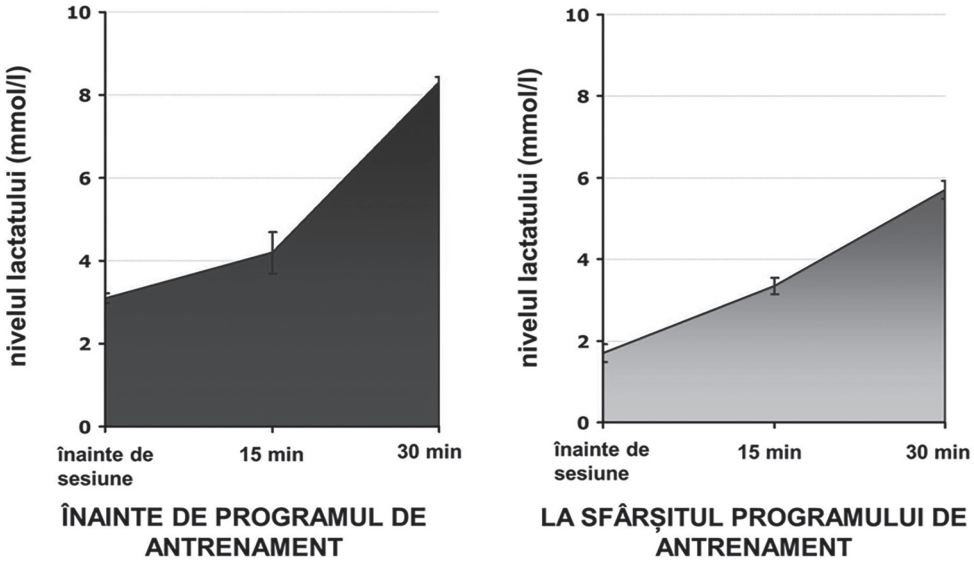


Figura 37. Creşterea nivelului de lactat înainte și după programul de antrenament de forță (anaerobic)

Un alt indicator important al stării sistemului de producere a energiei, al metabolismului glucidic și al eficienței mecanismelor neuroumorale de echilibrare a acestuia este nivelul glucozei din sângele circulant, a cărui monitorizare o includem și în programele individuale de neuroprotecţie şi neuroreabiltare. Rezultatele obținute au arătat, că în dinamica ședinței de antrenament aerobic (alergarea pe bandă timp de 30 min cu viteza selectată individual, care este echivalentă cu intensitatea de 70% din VO_2max), concentrația glucozei mai întâi a crescut ușor, apoi a scăzut de la (4,14±0,19 la 4,30±0,10 și 3,43±0,10 mmol/l). În timp ce la sfârșitul programului de

adaptare în timpul sesiunii de antrenament aerobic (aceeași intensitate, 70% VO_2max) creșterea inițială a concentrației de glucoză este mai semnificativă, iar scăderea este mai puțin pronunțată decât înainte de programul de adaptare (de la 4,19±0,15 la 4,48±0,16 și 3,98±0,14 mmol/l) (Fig. 38).

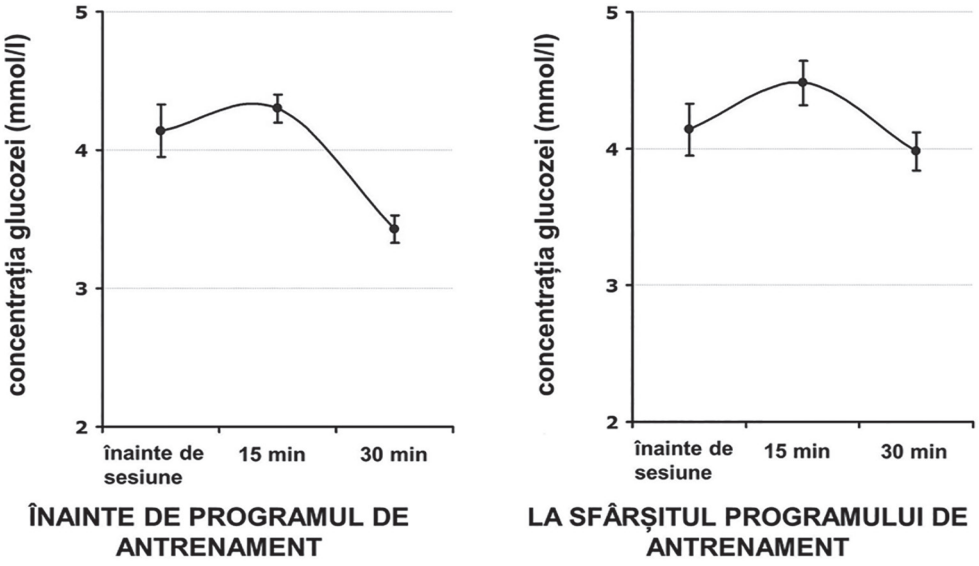


Figura 38. Tendința la hipoglicemie după o sesiune de antrenament

Datele obținute indică faptul că, în timpul aplicării programului de adaptare bazat pe antrenament aerobic, apar transformări adaptative în sistemul de producere a energiei și în metabolismul carbohidraților. Aceste transformări adaptative permit să se asigure un nivel suficient al principalului substrat energetic (glucoza) în timpul efortului și să se prevină o scădere semnificativă a acestui nivel la depășirea pragului lactat (al doilea prag anaerob) pentru a evita apariția hipoglicemiei. Procentul de scădere a concentrației de glucoză în timpul sesiunii de antrenament aerobic înainte de începerea programului de adaptare a fost semnificativ mai mare decât după adaptare (17,2% de scădere înainte de începerea programului și doar 5,01%, $P<0,05$, la sfârșitul programului). Graţie faptului că antrenamentul fizic, în primul rând, crește cererea de producere a energiei, iar metabolismul lipidic joacă un rol important în sistemul de producere a ei, am inclus monitorizarea profilului lipidic în programul individual de adaptare.

Determinarea profilului lipidic imediat după sesiunea de exerciții fizice în sângele circulant a arătat, că implementarea unui program individual de adaptare bazat pe antrenamentul fizic aerobic conduce la o creștere semnificativă a concentrației de lipoproteine cu densitate înaltă (de la 30,1±3,4 la 44,9±5,1 mg/dL, $P<0,01$). Determinarea concentrațiilor de lipoproteine cu densitate redusă a demonstrat că implementarea programului de adaptare la

antrenamentul aerobic contribuie la o scădere a nivelului LDL al acestora comparativ cu determinările de control (de la 30,4±0,8 la 19,3±0,2 mg/dL, P<0,01) (Fig. 39).

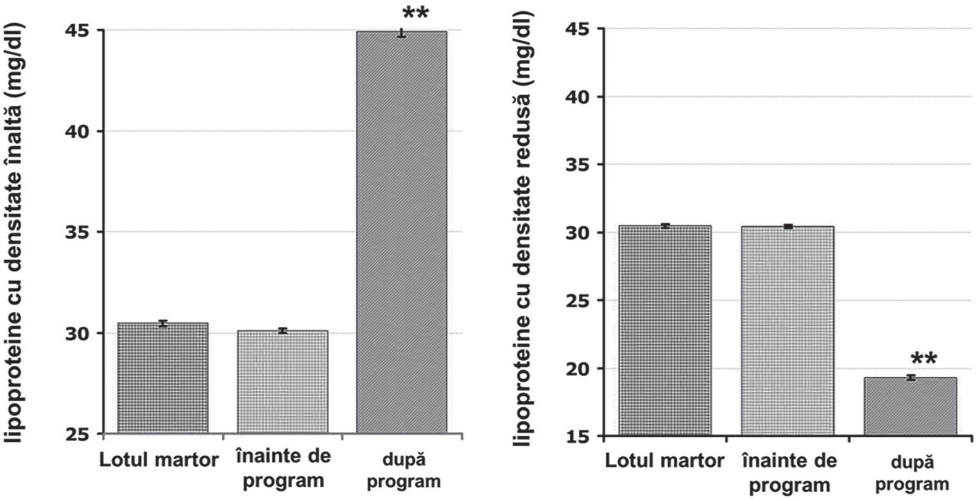


Figura 39. Efectele unui program de antrenament de forță (anaerobic) asupra indicilor metabolismului lipidic

Astfel de observații sugerează, că programul de adaptare bazat pe antrenamentul fizic aerobic face ajustări semnificative în procesele de producere a energiei și în metabolismul lipidic, contribuind la o schimbare a raportului dintre lipoproteinele cu densitate mare și cele cu densitate mică, spre o predominare a lipoproteinelor cu densitate înaltă. Glucoza, lipoproteinele cu densitate joasă și înaltă (LDL și HDL), acizii grași de compoziție diferită, care circulă în patul vascular acționează ca regulatori cheie ai căilor anabolice și catabolice și sunt influențate de factori ai mediului ambiant, hormonali, farmacologici și alimentari.

La implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, este foarte important ca nivelul de glucoză din sânge să servească drept indicator obiectiv al antrenamentului aerobic, principalul substrat utilizat în metabolismul energetic. Totodată, am ținut cont de nivelul aproximativ de consum al carbohidraților, grăsimilor și proteinelor în alimente, conform rezultatelor unui sondaj, iar subiecților li s-a recomandat să-și mărească aportul de carbohidrați.

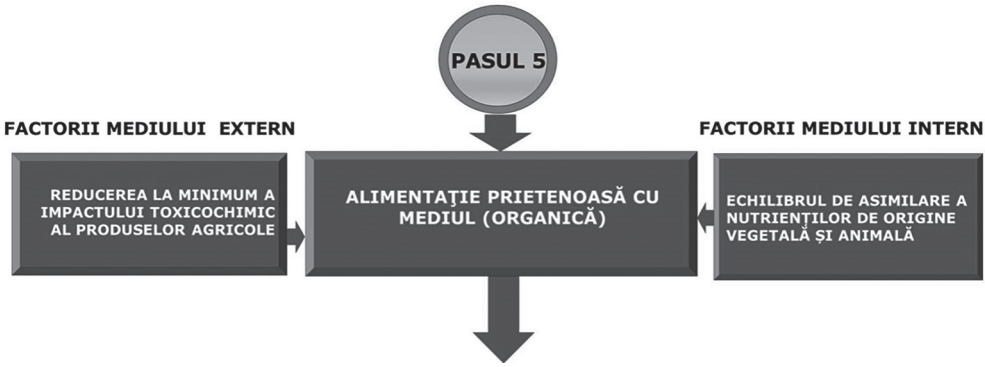
Cea de a doua componentă a programelor de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este reprezentată de antrenamente de forță (anaerobice), care țintit afectează metabolismul plastic în țesutul muscular scheletic și muscular cardiac. Metabolismul plastic depinde în mod direct de starea metabolismului azotului (proteic), pe care l-am evaluat în timpul dezvoltării adaptării prin modificări ale nivelului de uree din sânge și urină.

Alţi autori au constatat o creștere a concentrației totale a acizilor grași liberi în plasmă și, în special, a acidului palmitic, care poate indica în mod fiabil prezența sindromului metabolic în organism datorită inducerii acțiunii lipotoxice în țesuturile periferice, inclusiv în mușchiul somatic scheletic, ficat și pancreas. Utilizarea unei diete bogate în acizi grași polinesaturați, cum ar fi grăsimea de pește, poate crește secreția de adiponectină și poate îmbunătăți răspunsul celulelor musculare scheletice la insulină. Aceasta este diferența esențială între consumul unei diete bogate în grăsimi saturate, care, dimpotrivă, duce la formarea rezistenței la insulină, adică a toleranței țesuturilor la acțiunea insulinei [1].

Combinarea antrenamentului de forță (anaerobic) cu diferite diete afectează în mod semnificativ schimbările nu numai în limitele de adaptare, ci și în raportul procentual al țesuturilor corporale – muscular, adipos şi osos. Densitatea țesutului osos și volumul fluidului intercelular se modifică esenţial. Acest lucru este foarte demonstrativ în studiul reprezentanților diferitelor sporturi. În sport se consideră, că este avantajos să se obțină un nivel scăzut al masei de grăsime din organism pe fondul păstrării sau creșterii masei musculare a corpului. Prin urmare, este extrem de importantă monitorizarea sistematică nu numai a greutății corporale, ci și a compoziției corporale în timpul adaptării fizice. Modificările adaptative ale compoziției corporale au efecte metabolice semnificative asupra diferitelor sisteme funcționale. Cu toate acestea, deficitul de aprovizionare a organismului și a sistemelor sale cu substraturi energetice pe fondul reducerii proporției depozitelor de grăsime reprezintă o problemă fiziologică gravă pentru organism, asociată cu limitele posibilei adaptări la sarcini suplimentare. Este cunoscut faptul, că pierderea greutății corporale și restricția aprovizionării cu energie conduc la o serie de rearanjamente metabolice homeostatice, care au ca scop reducerea forțată a consumului de energie, crescând în același timp eficiența metabolică și activând mecanismele ce asigură stimularea consumului de substrat energetic. În mecanismele de adaptare la antrenamentul anaerobic combinat cu o alimentaţie specifică, leptina, prezentă în circulaţie sanguină, este un indicator fiabil al disponibilității energetice atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. În cazul unei diete restrictive, chiar și o reducere pe termen scurt a aportului energetic pe fondul unui nivel redus al masei de grăsime duce la o scădere a concentrației de leptină circulantă. După cum se știe, leptina este produsă și secretată în principal în adipocite, adică provine tocmai din țesutul adipos. Mesele în exces și senzația crescândă de sațietate pe fondul creșterii masei adipoase în mod natural fiziologic induce producția de leptină și o creștere a concentrației acesteia în sânge. E de remarcat, că acțiunea insulinei este asociată cu inhibarea catabolismului proteic în țesutul muscular. Atunci

când se evaluează limitele adaptării în combinație cu diferite diete (restricție de carbohidrați, creșterea aportului de grăsimi sau proteine, precum şi postul intermitent), este oportună depistarea în laborator a fluctuațiilor nivelurilor de leptină și insulină, care semnalează disponibilitatea adecvată a substratului energetic și creșterea efectului anorexingen. Un astfel de *screening* ar trebui să țină seama, de asemenea, de faptul că producția și secreția grelinei, dimpotrivă, indică o lipsă de substrat energetic, caracterizată printr-o creștere a foamei, a apetitului și a consumului de alimente. Este evident, că procesele de biosinteză proteică a țesutului muscular și adăugarea de masă musculară la compoziția corporală sunt reglementate de afluxul de concentrații crescute de testosteron. Cu toate acestea, testosteronul poate juca un rol în reglarea obezității, adică în acumularea excesivă de masă grasă. S-a constatat, că testosteronul poate crește adipogeneza și, în general, modificările greutății corporale sunt corelate negativ cu creșterea nivelului de testosteron. În dinamica antrenamentului de forță (anaerobic), aportul insuficient de substrat energetic, schimbările în echilibrul proceselor anabolice și catabolice din organism nu sunt întotdeauna însoțite de pierderea de masă musculară. Este probabil ca modificările adverse ale compoziției corporale mediate de hormoni să poată fi potențial atenuate de un regim de antrenament optimizat și de o dietă selectată în mod optim.

3.5. Elaborarea conceptuală Pasul 5 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe includerea în alimentația zilnică a produselor agricole ecologice



Există un interes deosebit pentru activitatea concentrației antioxidanţilor, deoarece există dovezi științifice elocvente despre beneficiile de sănătate asociate cu consumul crescut de culturi bogate în polifenoli.

Cel mai important, e că un număr substanțial de studii de intervenție alimentară umană au raportat un aport alimentar crescut de alimente bogate în antioxidanți / polifenolici pentru a ne proteja de bolile cronice, inclusiv a bolilor de cancer, cardiovasculare, cancerul de prostată) și a celor neurodegenerative. O descriere detaliată a dovezilor a fost prezentată în recenzii recente [153].

În consecință, există încă o controversă considerabilă privind faptul, că utilizarea standardelor de producție ecologică are ca rezultat modificări semnificative și concludente ale concentrațiilor nocive (de exemplu Cd și Pb) compuși din derivaţi și alimente de bază. Cu toate acestea, există tot mai multe dovezi că, consumul de alimente organice poate reduce expunerea la reziduurile de pesticide.

Calitatea aerului inhalat pentru funcționalitatea și adaptabilitatea schimbului de gaze în organism, calitatea apei potabile utilizate pentru asigurarea unor limite suficient de largi de neuroprotecție și prevenirea neurodegenerării este indiscutabilă. Cu toate acestea, nu este mai puțin importantă compoziția chimică a solurilor, a apelor subterane și a apelor freatice.

În timp ce împrumuturile pentru pesticide includ un potențial economic sporit de creștere a producției de alimente și fibre, precum și o reducere a bolilor transmise prin vectori, debitarea lor a avut consecințe grave pentru sănătatea umană și pentru mediu. Există acum dovezi copleșitoare, că unele dintre aceste substanțe chimice prezintă riscuri potențiale pentru oameni și alte forme de viață și efecte secundare nedorite pentru mediu. Niciun segment al populației nu este pe deplin protejat de expunerea la pesticide, iar consecințele au un potențial grav asupra sănătății, deși disproporționate şi sunt suportate de populaţia din țările în curs de dezvoltare și grupurile cu risc ridicat din fiecare țară luată în parte.

Studiul de mediu ambiant a fost realizat utilizând rate medii de prevalență a proceselor neurodegenerative în cazurile de boli Alzheimer (*Alzheimer disease, AD*) şi Parkinson (*Parkinson disease, PD*), scleroză multiplă, degenerescență cerebrală, polineuropatii, psihoză afectivă și tentativă de sinucidere în instituţiile medicale selectate din Andaluzia, împărțite în zone cu expunere ridicată și scăzută la pesticide (cantitate la hectar) aplicat în agricultura intensivă și vânzărilor de pesticide pe cap de locuitor. În total 17,429 de cazuri au fost colectate din evidențele spitalicești computerizate (setul minim de date) între 1998 și 2005. Este important, că în zonele cu utilizare sporită a pesticidelor, comparativ cu cele cu utilizarea mai puțină a lor, ratele de prevalență și riscurile AD, PD a sclerozei multiple și sinuciderii au fost semnificativ mai mari. Analiza multivariată a demonstrat, că populațiile care locuiesc în zone cu niveluri ridicate de utilizare a pesticidelor au avut un risc crescut de boală Alzheimer și de tentativă de sinucidere, în timp ce bărbații, care locuiesc în aceste zone, au avut un risc crescut de polineuropatie, tulburări de dispoziție și tentativă de sinucid [238, 278].

Aşadar, consumul alimentelor agricole produse cu utilizarea pesticidelor crește semnificativ poluarea mediului şi riscul de a dezvolta transformări neurodegenerative în formațiunile nervoase, crescând incidența anumitor maladii şi scăderea performanței umane în populația generală.

Continuă să se acumuleze dovezi, că expunerea la pesticide este asociată cu sănătatea precară. Expunerea profesională în agricultură provoacă o incidență anuală de 18 cazuri de maladii legate de pesticide pentru fiecare 100.000 de lucrători din Statele Unite. Cele mai documentate efecte asupra sănătății sunt legate, în special de sistemul nervos şi centrele cerebrale. Efectele neurotoxice ale expunerii acute la doze mari de pesticide sunt deja binecunoscute, ele fiind, de asemenea, asociate cu un risc crescut de boli neurodegenerative, în special boala Parkinson, astfel expunerea la pesticide poate avea un impact semnificativ asupra dezvoltării sistemului nervos în întregime.

Geneza ambelor boli neurodegenerative: boli cronice invalidizante precum AD și PD nu a fost elucidată și tot mai mulți factori exogeni (de mediu) şi endogeni (genetici) contribuie la apariția și/sau dezvoltarea acestor boli, care subliniază necesitatea extinderii cercetării privind identificarea factorilor de risc de mediu, ce predispun la dezvoltarea acestor boli neurodegenerative.

În Programul de neuroprotecție, neuroreabilitare și prevenire a neurodegenerării este necesar să se țină cont de faptul, că etiologia bolilor neurodegenerative este multifactorială și potențialii factori externi, inclusiv stilul de viață și expunerile chimice sunt legați de riscul de apariție a acestor boli. Majoritatea cazurilor de boli Alzheimer şi Parkinson sunt întâlnite la populațiile în vârstă, totuși expunerea la factorii de risc ai mediului ambiant avea loc cu ani sau decenii înainte de primă diagnosticare. Este evident, că actualmente creşte nevoie de mai multe cercetări pentru o mai bună detecţie a expunerii, precum și pentru identificarea precoce a biomarkerilor specifici pentru diagnosticarea acestor boli. Atenția se concentrează acum asupra factorilor de mediu care pot deteriora sistemul nervos în curs de dezvoltare prin mecanisme epigenetice, ducând la boli neurodegenerative mai tardive de-a lungul vieţii.

Factorii de mediu precum dieta (bogată în grăsimi), metalele grele, metalele biogene și pesticidele au fost implicați în dezvoltarea AD şi PD datorită capacității lor de a perturba căile metabolice implicate în homeostazie. În plus, factori precum activitatea zilnică, asimilarea antioxidanților și antrenamente fizice pot preveni dezvoltarea neurodegenerarii, în special a bolilor Alzheimer şi Parkinson. Mulți dintre acești factori de mediu ambiant sunt agenți oxidativi, care acționează prin mecanisme diferite. Luăm în considerare, că structurile creierului sunt deosebit de vulnerabile la stresul oxidativ datorită ratei metabolice ridicate pe bază de glucoză, nivelurilor scăzute de antioxidanți, nivelurilor ridicate de acizi grași polinesaturați și activităților enzimatice ridicate legate de metalele de tranziție, care catalizează formarea radicalilor liberi. În plus, concentrațiile micromolare de Ap induc formarea de H_2O_2 în celulele de cultură conducând la neurotoxicitate, iar prezența unor enzime antioxidante previne toxicitatea peptidei.

Penru a efectua *screening*-ul productiv, concentraţia de *miARN* poate fi aplicat şi ca biomarker al diagnosticului precoce al AD, cu toate acestea puține studii au raportat implicarea poluanților în homeostazia *miARN*. Mai mult, autorii au arîtat, că cel mai mare tertil al nivelurilor de *DDE* a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a bolii Alzheimer (odds ratio-OR = 4,18, 95% CI, 2,54–5,82), iar purtătorii unei alele ApoEε4 pot fi mai sensibili [112, 238]. Rolul pesticidelor în alterările observate în funcțiile cognitive și boala Alzheimer a fost observat pe baza unor studii epidemiologice, însă mecanismele au fost prost explorate, rămânând neelucidate.

Expunerea la preparatul *DDT* sporește ridicarea nivelurilor de amiloid β (*Aβ*) prin creșterea concentraţiei de *APP* și *BACE1* în celulele *H4-AβPPswe* de neurogliom uman, precum și prin reducerea *clearance*-ului și a degradării peptidei prin țintirea enzimei de degradare a *Ap*, *IDE* și transportorul casetei de legare *ATP A1* (*ABCA1*). Boala Alzheimer este caracterizată patologic prin plăci care conțin *Aβ*. Generarea de *Aβ* din proteina precursor de amiloid (*APP*) de către două enzime (β-secretaza și γ-secretaza) este un factor cheie în patogeneza bolii Alzheimer. Clorpirifos (*CPF*), un insecticid *OP* asociat cu deficiențe cognitive, stres oxidativ și leziuni neuronale provoacă o mărire semnificativă a nivelurilor de Aβ în cortexul cerebral și hipocamp, precum și agravarea pierderii de memorie și reducerii activității motorii la animale de laborator (șoarecii *Tg2576*) la 6 luni după o administrare subcutanată acută a 50 mg/kg de CPF [461].

Expunerea la paraquat (*PQ*), un erbicid utilizat în mod obișnuit, promovează dezvoltarea bolii Alzheimer. *miARN*-urile circulante pot servi ca biomarkeri diferențiali pentru AD şi PD. A fost deja demonstrată asocierea *miARN*-urilor specifice pentru unele gene implicate în boala Parkinson, cum ar fi *SNCA* și *LRRK2* (codificarea pentru leucină – rich repeat kinase 2).

La implementarea unui Program de neuroprotecție și neuroreabilitare în cazuri de posibilă expunere la pesticide, este necesar să se utilizeze acești biomarkeri pentru a asigura un *screening* eficient și diagnosticarea precoce a primelor semnale de neurodegenerare. Mai multe mecanisme moleculare ale apoptozei neuronale în patogeneza PD sunt deja dezvăluite, inclusiv disfuncția mitocondrială, afectarea căilor calității proteinelor, stresul oxidativ/nitrativ, activarea microgliei și inflamația. Aceste mecanisme converg și sunt în concordanță cu un rol major al stresului oxidativ în patogeneza PD, care dăunează organelelor și proteinelor, ducând la sporirea agregatelor proteice (de exemplu, *alpha-synuclein, α-syn*), care, la rândul lor, intensicarea degradării sistemce a organelor [282].

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare se bazează nu doar pe acțiunea multimodală a factorilor de mediu și activitatea zilnică în acest mediu, ci și pe asigurarea unei alimentații ecologice, i.e. propice cu mediul.

Cu toate acestea, tehnologiile moderne pentru producția de alimente agricole sunt forțate să recurgă la îngrășăminte artificiale, produse de protecție a plantelor și animalelor care, de asemenea, perturbă semnificativ ecosistemele.

Actualmente este necesară asigurarea dezvoltării conceptului și abordărilor tehnologice ale agriculturii care protejează şi refac ecosistemele, producând alimente ecologice, alături de sau în locul tehnologiilor moderne de agricultură industrială. Un procent semnificativ din distrugerea peisajelor și a ecosistemelor naturale este cauzată tocmai de defrișările și dezvoltarea suprafețelor destinate terenurilor agricole.

Unul dintre exemplele izbitoare de combinare a conservării ecosistemelor și a producției de îngrășăminte organice sunt turbăriile, care sunt ecosisteme terestre de zone umede în care mlaștina împiedică descompunerea completă a materialului vegetal. În consecință, producția naturală de materie organică depășește descompunerea acesteia, asigurând o acumulare netă de turbă. Pe teritoriul Moldovei între Prut și Nistru acest patrimoniu natural este situat în raionul Ștefan Vodă (Mlaştina „Togai" pe o suprafață de 50 ha) și se află în administrarea Întreprinderii de Stat pentru silvicultură "Tighina". În zona climatică vegetația de turbă este formată în principal din mușchi de sphagnum, rogoz și arbuști, care este materie primă de formare a turbei. În climatele mai calde, cerealele și vegetația lemnoasă furnizează cea mai mare parte a materiei organice. Turbăriile se găsesc în toate zonele climatice și pe toate continentele și acoperă o suprafață de 4,23 milioane km^2, ceea ce corespunde la 2,84% din suprafața terestră a Pământului [442].

Peisajele naturale care acum acumulează în mod activ turbă (zonele umede) nu mai acumulează și nu mai susțin elementele de bază ale ei (de exemplu, *Sphagnum sp.*). În prezent, utilizarea, de exemplu, a turbăriilor permite dezvoltarea economică și rentabilitatea diverselor sectoare ale agriculturii, horticulturii, silviculturii și extracția resurselor pentru producerea de energie electrică și termică.

Se crede că aproximativ 84% din turbăriile lumii se află într-o stare naturală sau aproape naturală a ecosistemului, iar cele drenate reprezintă aproximativ 16% din turbările lumii sau 0,5% din suprafața pământului. Datorită procesului de acumulare, turbăriile sunt ecosisteme bogate în carbon care stochează și captează mai mult carbon decât orice alt tip de ecosistem terestru, depășind astfel chiar și stocurile globale de carbon terestre ale ecosistemelor împădurite.

Drenarea turbăriilor este nefavorabilă deoarece carbonul, ca element integrant al compoziției bogate de compuși organici conținuti în turbă, se usucă treptat, se oxidează până la CO_2 și se pierde iremediabil din sistem. De-a lungul timpului, acest proces duce, de asemenea, la compactarea și tasarea solului, ceea ce face dificilă restabilirea hidrologiei adecvate fără a gestiona nivelul

apei subterane. Majoritatea turbăriilor din lume se găsesc în zonele cu climă boreală din emisfera nordică, în special în Uniunea Europeană, America de Nord și Federația Rusă, unde s-au dezvoltat în prezenţa regimurilor climatice cu precipitații mari și temperatură scăzută.

Cu toate acestea, și în zonele tropicale umede, condițiile de mediu și topografice regionale permit formarea turbei în condiții de precipitații mari și temperaturi ridicate în Asia de Sud-Est, Asia de Est continentală, Caraibe, America Centrală, America de Sud, Africa, părți din Australia și unele insule în Oceanul Pacific. Un avantaj al turbăriilor tropicale este că majoritatea lor sunt situate la altitudini joase, unde vegetația pădurii tropicale crește pe un strat gros de materie organică. Turbăriile tropicale sunt, de asemenea, favorizate de amplasarea lor la altitudini mai mari sau în zonele muntoase, unde grosimea turbei poate depăși 30 m și sub pădurile de mangrove. Cea mai mare zonă de turbă tropicală este situată în Asia de Sud-Est.

Desigur, zonele umede sunt favorabile pentru formarea lor, i.e. peisaje pe suprafața cărora se afla o cantitate mare de apă în mod constant sau în anumite anotimpuri. Cu toate acestea, blocarea apei poate avea loc fie cu apă potabilă, fie cu apă sărată, iar în cazuri extreme suprafața poate fi inundată. Ecosistemele reprezentate de zonele umede sunt sisteme dinamice care fac parte din continuumul hidrosulfuros de la apă deschisă la uscat. Formarea acestor ecosisteme este de lungă durată – de mii de ani.

Deci, acesta este doar unul dintre exemplele concludente, care demonstrează mecanismele naturale de formare a unui conținut bogat de compuși organici menținând și dezvoltând ecosistemul natural. Mlaștinile și turbăriile sunt tipuri speciale de zone umede interconectate, cu un potențial unic pentru acumularea de materie organică moartă sub formă de turbă, adesea la o grosime semnificativă.

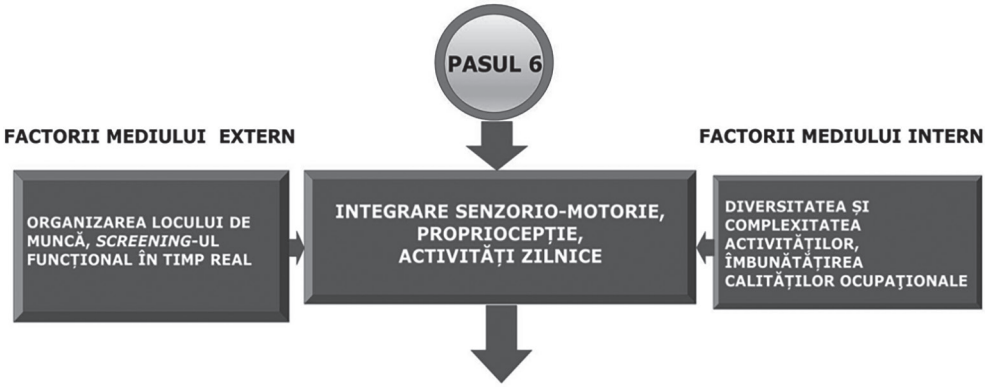
Implementarea Planului Strategic Ramsar și a obiectivelor și țintelor acestuia va contribui, de asemenea, la realizarea Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă (ODD). „Convenția Ramsar privind zonele umede” în articolul 1.1 declară utilizarea unei abordări sistematice a conservării și dezvoltării zonelor umede, considerându-le zone de lacuri, mlaștini, turbării sau rezervoare naturale sau artificiale, permanente sau temporare, inclusiv zone de mare, ape, a căror adâncime la reflux nu depășește 6 metri. Apa din aceste zone este nemișcată sau curgătoare, proaspătă, salmatră sau salină. Zonele umede includ, de asemenea, peisaje naturale care au fost afectate sau create ca urmare a activității umane și au fost restaurate, pe cât posibil, la starea lor naturală. Astfel de peisaje naturale se găsesc în toate zonele climatice, de la tropice la tundră și pe toate continentele, cu excepția Antarcticii. Astfel, extinderea globală a zonelor umede și carbonul pe care acestea îl conțin fac obiectul unelor dezbateri controversate. Suprafața globală a zonelor umede variază între 280

și 398 de milioane de hectare (din 1993), în timp ce estimarea Convenției Ramsar sugerează, că este de aproximativ 5.700.000 km^2, echivalentul a 6% din suprafața terestră a Pământului. Zonele umede sunt printre cele mai diverse și mai productive ecosisteme şi este o sursă importantă de apa potabilă. Zonele umede sunt indispensabile pentru nenumăratele beneficii sau serviciile ecosistemice pe care le oferă umanității, de la aprovizionarea cu apă dulce, alimente și materiale de construcție și biodiversitate, până la controlul inundațiilor, reîncărcarea apelor subterane și atenuarea schimbărilor climatice [77, 210, 335].

Întregul teritoriu al Moldovei Istorice, Carpații, partea central a Codrilor Podişului Moldovei Centrale, partea de nord a Podişului Podoliei, regiunile de sud ale lacurilor Basarabiei istorice, zonele umede ale Deltei Dunării și Nistrului de Jos sunt reprezentate de peisaje naturale unice, care cu orice preţ trebuie nu doar păstrate, ci și protejate şi restaurate.

Conceptual şi strategic, modernizarea dezvoltării agriculturii ar trebui realizată pe baza refacerii ecosistemelor și a producerii de produse ecologice.

3.6. Testările Pasului 6 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, inclusiv echilibrarea și integrarea senzorio-motorie



Studiile noastre au demonstrat, că stimularea propioceptivă pe parcursul activităţii cotidiene este generată de forţele de sine intrinseci care decurg din poziționarea sau mișcarea părților corpului. Forțele statice în articulații, mușchi și tendoane apar atunci când se menține o poziție stabilă a corpului în ciuda forței gravitaționale. Mișcările coordonate și bine ordonate ale părților corpului generează forțe dinamice în mușchi, articulații și tendoane. De exemplu, pentru a asigura cea mai bună sensibilitate tactilă, este necesar să se implice un număr suficient de mare de neuroni în procesul de percepție şi procesare senzorială, astfel încât aparatul receptor al fiecărui neuron să acopere o zonă cât mai mică a pielii.

Testările primare a coordonării sensibilității senzoriale proprioceptive și a abilităților motorii se realizează prin determinarea capacității individului de a menține poziția corectă cu ochii închiși, adică cu monitorizare vizuală dezactivată. Implementarea eficientă a propriocepției este o funcție cheie a sistemului somatosenzorial în menținerea poziției corecte a corpului și a echilibrului. Este evident, că studiile de sensibilitate somatosenzorială au fost efectuate în strictă concordanță cu hărțile dermatomului. Pe baza faptului, că fluxul senzorial ascendent din fiecare dermatom intră într-un segment specific al măduvei spinării s-a efectuat un examen neurologic în strictă conformitate cu hartă topografică a suprafeței pielii a corpului uman. O astfel de hartă arată zonele de localizare a dermatomilor, care sunt marcate cu desemnarea unui segment al măduvei spinării din diferitele sale părți: cervical (C1, C2 etc.), toracic (T1, T2, T3 etc.), lombar (L1, L2, L3 etc.) și sacral (S1, S2, S3 etc.) (Fig. 40).

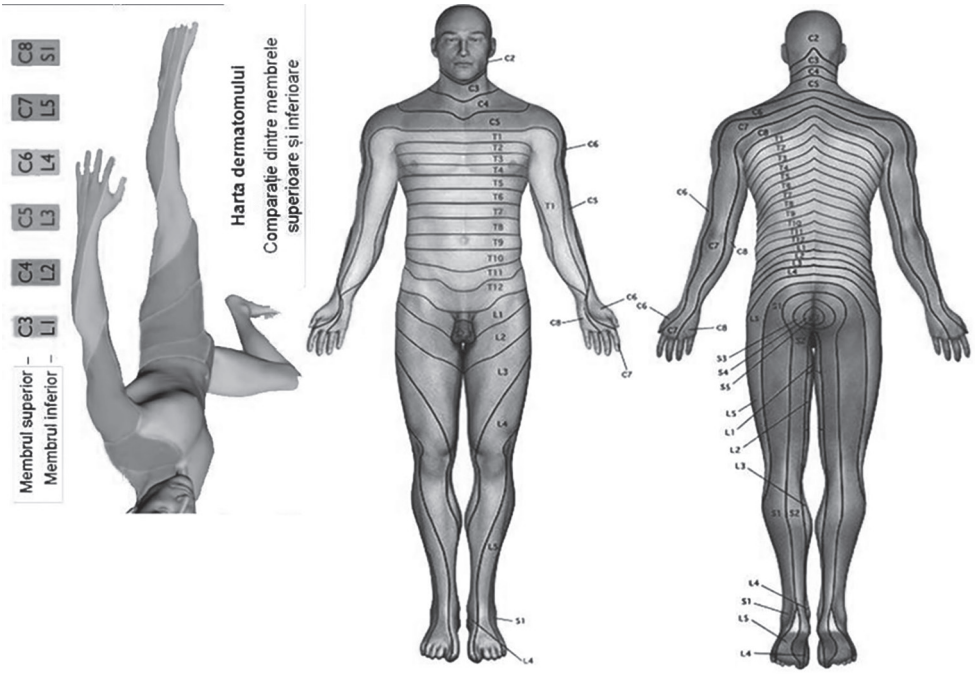


Figura 40. Harta dermatomilor şi localizarea zonei de inervație senzorială

Slăbirea sau pierderea unei sensibilități suficiente într-un anumit dermatom, găsită în timpul testării a indicat o tulburare posibilă de conducere într-un anumit segment al măduvei spinării. Studiile abilităților somatosenzoriale în zona diferiţilor dermatomi au arătat, că intersecțiile sau suprapunerile apar între zonele dermatomilor adiacenţi. Eficienţa procedurelor de neuroreabilitare se bazează pe înțelegerea mai bună a

specializării fine a aparatului receptor somatosenzorial pentru perceperea semnalizării senzoriale prin anumite modalități. Programul de neuroprotecţie și, mai ales, de neuroreabilitare, bazat pe testările activităţii cotidiene include, în primul rând, funcţionalitatea proprioceptivă senzorială, generată de forțele interne ale corpului uman în timpul poziționării sau locomoţiei în mediu. În cursul de realizare a programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare aplicarea stimulării proprioceptive are un potențial imens în inducerea transformărilor plastice ale diferitelor țesuturi și alimentarea lor metabolică cu resurse plastice și energetice. Forțele statice ale articulațiilor, mușchilor și tendoanelor sunt dezvoltate în timpul menținerii posturii corecte în ciuda forței și a centrului de greutate care își schimbă poziția. Mișcările ordonate și bine coordonate ale părților corpului generează forțe dinamice în mușchi, articulații și tendoane. Starea morfologică și funcțională a fibrelor extrafuzale și intrafuzale este determinată, în primul rând, de neuroplasticitatea centrelor motorii, aprovizionare trofică a motoneuronilor, care îi inervează ca parte a unităților motorii [129].

Prin implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare încercăm să realizăm neuromodulații ale activității reflexogene senzoriale proprioceptive prin modificarea în mod intenționat a influxului senzorial ascendent cumulativ de impulsuri de la mecanoreceptorii specializați orientaţi spre centrele de procesare senzorială. Întregul aparat receptor format din acești mecanoreceptori este distribuit în mușchi, piele, tendoane și ligamente, precum și în capsule articulare. Antrenamentele care vizează aparatul proprioceptiv al tendoanelor mușchilor scheletici își produc efectul prin proprioceptori mai puțin excitabili – corpusculii Golgi. Realizarea Programului de neuroreabilitare promovează modificarea codării în principal sub forma unei creșteri sau scăderi a frecvenței potențialelor de acțiune generate în aparatul proprioceptor al corpusculilor Golgi și propagate de-a lungul fibrelor senzoriale secundare.

Examinările activității reflexe somatosenzoriale au arătat, că toți indicatorii examinați se află în limite normale, dar variază semnificativ. Determinările ulterioare denotă, că cursul exercițiilor proprioceptive a determinat modificări semnificative statistic ale activității reflexe somatosenzoriale (Fig. 41) și motorie, inclusiv. Datele sugerează, că efectuarea exercițiilor bazate pe schimbări bruște ale poziției corpului și a capului în spațiu, echilibrarea pe o bară de echilibru, precum și alte elemente de gimnastică și acrobație inițiază un flux puternic de semnale de-a lungul căilor senzoriale ascendente ale sistemelor propriceptive și vestibulare (gravitaţionale). După cum se știe, un flux atât de puternic de semnale senzoriale este integrat în centrii motorii în care se realizează planificarea motorie.

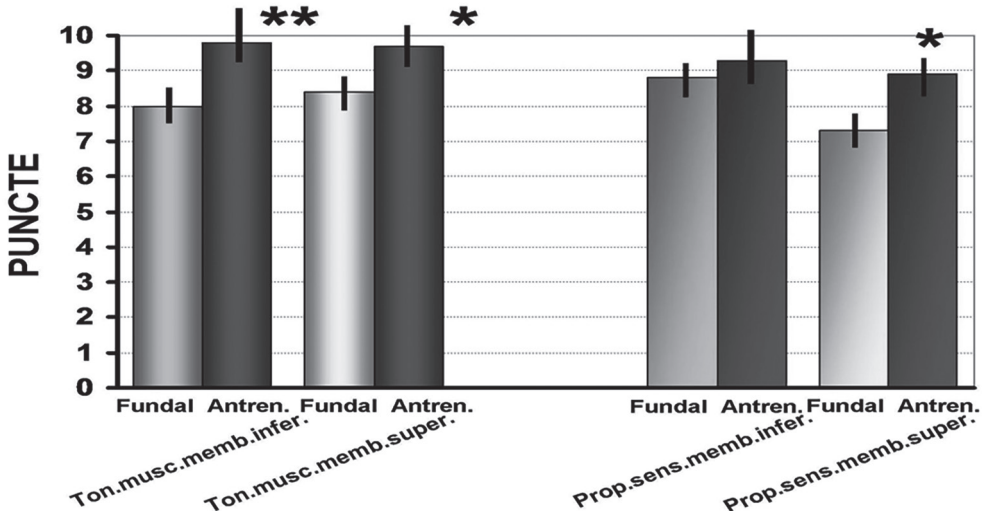


Figura 41. Intensitatea activității reflexe somatosenzoriale după finalizarea unui program de exerciții proprioceptive

În modelul experimental „*Munca în ture de noapte*" la animale de laborator estimarea gradului de simetrie interemisferică prin analiza cross-corelaţională şi calculul coeficientului de asimetrie în înregistrările ECoG a manifestat un efect de formare asimetrică. Se presupune, că creşterea gradului de asimetrie este cauzată de dezintegrarea interemisferică bilaterală. Creșterea semnificativă a amplitudinii și frecvenței oscilațiilor individuale în derivațiile frontale și central-parietale, pe care le-am descoperit, poate indica manifestarea modulării sistemelor activatoare ale creierului. În special, sistemul de activare orexinergic (*OX*-ergic) de origine hipotalamică și reticular a trunchiului cerebral. Sistemul *OX*-ergic, la rândul său, modulează sistemele *MA*-ergice majore ale trunchiului cerebral și sistemul acetilcolinergic (*ACh*-ergic) al creierului anterior bazal [479]. Se ştie că etiologia şi patogeneza bolii Alzheimer este dependentă, în special de activitatea sistemului *ACh*-ergic.

Testarea conceptului este realizată prin modelul experimental „*Echilibrarea stimulării/privării senzoriale*" în ce privește efectul său de formare a sănătății indivizilor. Rezultatele obținute sugerează, că după un curs de 15 zile de „*Echilibrarea stimulăriie/privării senzoriale*", indivizii examinați își mențin o stare emoțională pozitivă în timpul imersiunii virtuale într-un mediu sigur dimineața după o noapte de somn (la ora 8:00-9:00). Analiza comparativă longitudinală a reacțiilor psihomotorii faciale ale indivizilor a demonstrat predominanța mișcărilor faciale în zona de localizare a mușchilor: *m. zigomatic major* și *m. buccinator* (până la 130 şi 120%, corespunzător) spre deosebire de măsurătorile inițiale înainte de programul de „*Echilibrarea stimulăriie/privării senzoriale*" la aceiasi indivizi.

În timp ce, în măsurările de fond înainte de a începe modelul „*Echilibrarea stimulării/privării senzoriale*” reacțiile psihomotorii predominante s-au manifestat în zona de localizare a mușchilor: *m. corrugator supercilii* și *m. orbicularis oculi*.

În Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare din punct de vedere strategic este important să optimizam regimul muncii, serviciului, activităților educaționale pentru prevenirea eficientă a suprasolicitării și oboselii, ca și asigurarea formării unui echilibru între stimulare și deprivare senzorială circadiană în combinație cu activități ce îmbunătățesc arhitectura și calitatea somnului.

Aşadar, remodelarea plastică corespunzătoare a căilor senzoriale, neuronilor senzitivi şi motorii, precum şi a țesutului muscular este modulată intenționat de Programul bazat pe antrenamentul fizic de forţă (anaerobic). Este important, că impulsurile senzoriale ascendente de la proprioceptori sunt transmise permanent la nivelul segmentar şi suprasegmentar, chiar și din mușchii neexcitați. Acest lucru se datorează tonusului elementelor contractile din regiunile polare ale fibrelor musculare intrafusale, care este susținut de semnalele motorii de la neuronii *gamma*. Mai mult, chiar pentru acest Program este important, că diversele mișcări în articulații și tensiunea ligamentelor articulare sunt percepute de receptorii integrați ai ligamentelor și capsulelor articulare. Implementarea cu succes a Programului necesită o monitorizare sistematică, care, ca și aparatul proprioceptiv fiziologic natural, urmărește diferențial cele mai mici modificări ale stării mușchilor, tendoanelor, articulațiilor (indicatorilor statici), precum şi a vitezei de mișcare, i.e. modificărilor dinamice. Realizarea Programului, în primul rând asigură consolidarea coordonării fine a mișcărilor care este imposibilă fără dezvoltarea fibrelor senzoriale secundare. Este de o importanță vitală ca integrarea senzorio-motorie kinestezică să permită orientarea și locomoția spațială în strictă concordanță cu informațiile senzoriale vizuale, care sunt rezultatul măsurării distanței față de obiectele din mediu ambiant. Datorită legăturilor căilor nervoase vestibulare (gravitaţionale) cu sistemul nervos autonom, iritația aparatului vestibular este însoțită și de reflexe vegetative: creșterea și încetinirea respirației, creșterea și încetinirea ritmului cardiac, vasoconstricţia și vasodilataţia, creșterea și scăderea tensiunii arteriale, peristaltismul crescut, vome și transpirații. Aceste reflexe somato-vegetative apar chiar şi la persoanele sănătoase cu stimulare mult mai puternică a aparatului neuronal al sistemului senzorial vestibular, i.e. sistemului de menținere a echilibrului gravitațional. Este de remarcat faptul, că impulsurile senzoriale de la proprioceptori modifică în mod reflex nu numai funcționalitatea somatică, dar şi sistemele de menținere a homeostaziei mediului intern al

corpului (vegetative): schimbului de gaze; circulației sangvine; digestiei și absorbției nutrienţilor; excreției şi etc.

Aşadar, în Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare prin inducerea fluxurilor de impulsuri din aparatul proprioceptor se asigură remodelarea adaptivă nu numai a funcțiilor somatice, dar și echilibrarea stării mediului intern al organismului, graţie reflexelor motor-viscerale sau somato-vegetative. Realizarea obiectivelor propuse în Program la persoanele cu excitabilitate crescută a sistemului gravitaţional cu ajutorul antrenamentului adecvat poate asigura echilibrul acestuia. Sub influența antrenamentului, reflexele somatice (motorii) și vegetative anormale cauzate de iritația excesivă a elementelor senzoriale ale sistemului de menținere a echilibrului gravitațional scad și apoi dispar complet. Manifestările funcţionalităţii somatice şi vegetative la aplicarea Programului se bazează fundamental pe o monitorizare senzorială fină constantă, datorită funcționării unor mecanisme complexe cu implicarea multor formațiuni de control nervos la diferite niveluri. Aceasta este o abordare pur fiziologică reflexogenă declanșată de efectele de natură fizico-chimică asupra aparatului receptor al pielii, mușchilor, articulațiilor, tendoanelor, canalelor semicirculare. Folosind metode de evaluare cantitativă și calitativă a activității proprioceptive senzoriale și reflexe motorii, precum și analiza spectrală și de corelație încrucișată a electroencefalogramelor, eficacitatea unui set de exerciții proprioceptive pentru îmbunătățirea integrării senzorio-motorie la nivelul zonelor cortexului cerebral s-a demonstrat eficacitatea acestui Program [464, 477, 479, 481].

El ține cont, în primul rând, de faptul că graţie sensibilității senzoriale multimodale foarte specializate, sistemele vii se remodelează flexibil și plastic, schimbând structura și funcționarea într-o manieră strict fiziologică. Activitatea vitală cotidiană în comunitățile moderne avansate din punct de vedere tehnologic se caracterizează printr-o predominanță tot mai mare a suprasolicitărilor senzoriale și informaționale. Este creat un mediu artificial, care determină în mod semnificativ calitatea vieții, comportamentul și experiența individuală și socială, precum și morbiditatea și mortalitatea. Un progres atât de semnificativ al omenirii cum este urbanizarea, împreună cu avantajele sale, dă naștere la mulți factori nocivi ai mediului care afectează organismele vii: o amenințare la adresa implementării normale a instinctului teritorial și a instinctului de autoconservare, stimularea senzorială excesivă a diverse modalităţi ca și desincronizarea ritmurilor circadiene. De exemplu, fluxul senzorial auditiv (sunet) și vizual (luminozitate) perceput de sistemele senzoriale bombardează literalmente centrii analizori (procesori), aducând nu numai semnale informative de comunicare, ci și stimuli fizici care creează zgomot, și sunt produse secundare ale tehnologiei, cu dezvoltare lipsită de conţinut informaţional. Aşadar, oamenii și vietățile sunt supuse hiperstimulării

sau suprasolicitării senzoriale. Mai mult chiar, prin experimentele ingenioase ale lui Dr. Donald O. Hebb și colaboratorilor săi s-a demonstrat, că reducerea și/sau monotonia stimulării senzoriale din mediul înconjurător determină formarea unui mare număr de simptome, inclusiv iluzii și halucinații, mai ales vizuale; slăbirea atenției, a reacției și a gândirii condiţionate; tulburări emoționale (anxietate; sentiment de irealitate; manie de persecuție; sugestibilitate crescută etc.).

Se presupune, că modificările comportamentale și experiențiale care apar în stările de privare senzorială au un mecanism neurofiziologic comun cu rearanjamentele provocate de distorsiuni și supraîncărcări senzoriale. În această stare se stabilește un dezechilibru între sistemele de activare, recompensă și motivație ale creierului, însoțit de afectarea activității emoționale și cognitive, precum și de tulburări somatice și autonome. Pentru a se proteja împotriva suprasolicitarii senzoriale și a oboselii centrale, funcționarea mintală ar trebui să fie optimă la niveluri moderate de stimulare externă și activare echilibrată a sistemului nervos central, a activității funcționale emoționale, somatice și vegetative. Confirmarea acestui lucru a fost obținută prin aplicarea în experimente cu privare senzorială. Mai mult decât atât, pentru Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este important, că mecanismele exacte ale plasticității neuronale transmodale sunt încă în mare parte necunoscute. În mod evident, funcțiile neuroreglatoare superioare ale structurilor neocortexului depind de tiparele de inervație ale nucleilor talamici, deoarece cea mai mare parte a informațiilor senzoriale trec prin thalamus [58, 305].

Odată cu oboseala centrală cauzată de muncă, serviciu, instruire și activități educaționale, este necesar să se elimine monotonia și constrângerea influxului senzorial și/sau să se efectueze privarea senzorială intermitentă. Stimularea senzorială care induce efectul de noutate are potențialul de a activa sistemul de recompensă și de a crește motivația prin modificarea plasticității circuitelor interneuronale mezolimbice și mezocorticale. Natura fizică a unei astfel de stimulări recompensatoare și motivante poate varia de la cele mai abstracte imaginații cognitive până la modele specifice de semnalizare senzorială [148].

Pentru a atinge un nivel ridicat de profesionalism, performanță profesională, academică sau performanță atletică, individul este obligat să depună cât mai mult efort și să petreacă mai mult timp în perioada de veghe activă, contribuind la un dezechilibru de stimulare/privare senzorială. Prin urmare, există o nevoie tot mai mare de recreere (refacere) adecvată, de exemplu, recreerea sportivă (atletică), care a devenit o parte obligatorie a oricărui Program de *fitness*. Printre metode, tehnici de recreere, neuroreabilitare, alături de reflexoterapie (masaj), există terapia cu gheață (crioterapia), compresia și, de asemenea, terapia flotantă. Luată ca un exemplu, Terapia flotantă (*Restricted Environmental Stimulation Therapy, REST*) reprezintă o terapie bazată pe restrângerea

stimulării din mediu ambiant şi care este o inovaţie tehnologică ce utilizează privaţiunea senzorială. Este elocvent, că privarea senzorială restructurează radical plasticitatea sinaptică și reorganizează centrii corticali și subcorticali de procesare senzorială [257]. Neuroplasticitatea dependentă de activitate sau dependentă de experiență este deosebit de pronunțată în sistemele senzoriale somatică, vizuală și auditivă. Competiția existentă între influxurile senzoriale centripete joacă un rol important, în special în cortexul vizual. O astfel de competiție între intrările senzoriale este necesară pentru a induce schimbări la scară largă în dinamica sinaptică după privarea senzorială. Pentru dezvoltarea oportunităţilor de a favoriza neuroprotecţia şi neuroreabilitarea este important că neuroplasticitatea multor hărți topografice din cortexul cerebral, dezvoltate din copilărie, persistă într-un organism matur, iar competiția între intrările senzoriale, însoțită de potențare pe termen lung (LTP) și/sau depresie pe termen lung (LTD), continuă să asigure reorganizarea hărților corticale și în perioada de îmbătrânire. Tehnica terapiei flotante reprezintă un model experimental unic pentru deconectarea influxurilor senzoriale, în primul rând de la analizorul de gravitație și tactilitate, prin creșterea salinității apei, saturarea acesteia cu magneziu și astfel creând flotabilitate zero a corpului. Privarea gravitațională este benefică în special la nivel de sistem musculo-scheletic. Pentru completitudinea deprivării senzoriale, este important să se minimizeze sau să se anuleze fluxurile de semnalizare vizuală și auditivă, olfactiva și termică. Terapia prin flotație poate atenua depresia și poate reduce sau atenua distresul cronic. „*Metoda de stimulare limitată a mediului*” poate induce o varietate de simptome perceptuale, cognitive și emoționale, inclusiv halucinații. Privarea senzorială completă poate face o persoană mai susceptibilă la sugestie și prezintă o tulburare psihică gravă. Excesul de muncă sau activitate educațională zilnică pe fondul insuficienței cronice calitative și cantitative de somn se bazează în primul rând pe un dezechilibru între stimularea și deprivarea senzorială. În programul care promovează neuroprotecţie şi neuroreabilitare este important să se țină cont de faptul, că pentru a asigura un grad ridicat de concentrare a atenției, de focalizare, motivație, percepție senzorială și procesare a semnalelor din mediu, memorie pe termen scurt și lung și, în general, de sănătate mintală, somn de înaltă calitate cu durată suficientă, continuitate, intensitate, caracterizate prin completitudinea ciclurilor somnului. Menținerea funcționalității adaptogene somatice și vegetative (homeostatice) adecvate în timpul perioadei de activitate zilnică depinde și de calitatea somnului anterior. Durata redusă a perioadei de somn, discontinuitatea și incompletitudinea ciclurilor sale, desincronizarea bioritmului circadian provoacă eșecuri în coordonarea de înaltă precizie a mecanismelor de reglare nervoase și neuroendocrine.

Implementarea Programului elaborat de noi include şi aplicarea tehnologiilor de realitate virtuală (*Virtual Reality, VR*) sau de jocuri computerizate, în special în procesul de formare profesională prin crearea de simulatoare și vizualizarea perfectă a teoriilor și mecanismelor fundamentale complexe şi dificil de înțeles. Activitățile profesionale și educaționale moderne, datorită unor astfel de tehnologii, pot deveni creative, eficiente și productive, și pot deschide noi oportunități de proiectare și testare virtuală a celor mai noi dispozitive. Tehnologiile pentru crearea și aplicarea VR permit analiza psihoneurologică, diagnosticarea și ameliorarea tulburărilor mintale care nu sunt susceptibile la o corecție medicală. Aplicarea programelor de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este foarte solicitată în Instituţiile Educaţionale şi trebuie bazate pe postulatul Sistemului de coordonare a stării emoționale și a comportamentului adolescenților extrem de complex și uşor deteriorabil, care este foarte dificil de corectat și recuperat. Pe parcursul dezvoltării stării mintale a adolescenților sunt implicate cel puțin 3 (trei) componente importante: comportamentul, factorul autonom și cel hormonal. Pentru noi, este de o importanță metodologică de excepție să putem realiza o evaluare calitativă și cantitativă a exprimării emoțiilor în timpul formării și dezvoltării stării psihice a adolescenților, statutului lor social și contribuția lor în sanogeneză [27, 28, 164]. Realizarea Programului asigură formarea, dezvoltarea și consolidarea integrării senzoriale-motorii în procesul unei anumite iniţieri a unui individ, ceea ce ne demonstrează capacitățile de adaptare ale creierului, care se bazează pe rearanjamente structurale și funcționale flexibile ale aparatului neural și neuroglial. Pentru implementarea cu succes a programelor de neuroprotecţie şi neuroreabilitare în procesul de pregătire trebuie aplicate tehnologiile de iniţiere a influxul senzorial ascendent de natură multimodală. Acest influx senzorial ascendent determină structurizarea conștiinței, gândirii, mișcărilor și pe baza lor a procesului de învățare în sine. De exemplu, la copiii cu integrare senzorio-motorie imatură, poate fi observată tulburarea de procesare senzorială (*Sensory Processing Disorder, SPD*), care se manifestă ca dificultăţi în procesarea fluxului senzorial de informații provenind din cele cinci simțuri principale: vizual, auditiv, tactil, olfactiv și gustativ, precum și din aparatul senzorial somatic: vestibular și proprioceptiv [97].

Datele obținute demonstrează, că un astfel de indicator precum frecvența clipirii ochilor este un indicator obiectiv al creșterii gradului de oboseală, caracterizat prin prezența unei senzații de uscăciune și arsură a ochilor. În timpul vizionării unui conținut video de caracter plăcut ("*vederi ale peisajului natural*") rata de clipire a fost de 12,1 ± 2,2 clipi pe minut, iar în timpul vizionării unui clip video cu conţinut amenţător ("*operațiuni militare*") a crescut la 21 ± 2 clipi pe minut. Rata de clipire măsurată se corelează cu o

creștere a gradului de oboseală şi de emoţii anxioase cu prelungire a timpului rezervat pentru a răspunde la o întrebare neaşteptată și probabilitatea apariţiei unei erori. Analiza mișcărilor ochilor în diferite perioade (300 s) indică faptul, că pe măsură ce timpul de vizionare a conținutului video crește, frecvența mișcărilor ochilor scade, dar în același timp focalizarea vederii pentru o percepție detaliată a imaginii percepute slăbește. De asemenea, un alt indicator al oboselii crescute, pierderii interesului și motivației poate fi o creștere a amplitudinii deplasării ochiului, i.e. dovezi indirecte de distragere a atenției și slăbire a concentrării. Diferite game de radiații luminoase afectează în mod semnificativ și diferit funcționarea structurilor profunde ale creierului, provocând modificări în starea emoțională, capacitățile cognitive și cele fizice. Expunerea la lumină naturală sau la lumină artificială cu spectru complet, care imită în esență lumina naturală, are ca rezultat o acuitate vizuală mai bună, o productivitate crescută și o precizie sporită la locul de muncă. Studenții și angajații de birou în astfel de condiții se confruntă cu mult mai puțină oboseală și sunt mai puțin tentaţi să facă greșeli [440].

Conceptual propunem pe baza reviului şi sintezei că pe parcursul îndeplinirii atribuţiilor de serviciu, când indivizii sunt implicaţi în interacțiunea constantă cu un computer personal (PC), caracteristicile monitorului trebuie selectate adecvat, durata de lucru trebuie strict dozată și poziția ochilor și unghiul de concentrare al privirii trebuie ajustate. Pe lângă suprasolicitarea senzorială a analizorului vizual, pe măsură lucrării într-o poziție incomodă și nemișcată, efortul senzorial şi cel proprioceptiv crește. De exemplu, poziția trunchiului, a capului și a gâtului, caracterizată prin ridicarea bărbiei în sus, înclinarea capului, împingerea părții superioare a corpului înainte sau în lateral, apare adesea atunci când locul de muncă nu este organizat corect. La îndeplinirea atribuţiilor de serviciu într-o poziție incomodă cu senzație de disconfort, semnalele de la sistemul senzorial proprioceptiv crește, precum crește şi riscul de apariție a tulburărilor profesionale ale sistemului musculo-scheletic. Din cauza supraîncărcării sistemului senzorial vizual încep să apară semne de iritație, uscăciune și arsură în ochi, imagine înceţoșată percepută, dureri de cap cauzate în mod colectiv de supraîncărcarea analizorului vizual. Starea locului de muncă al operatorului în faţa monitorului necesită o luare în considerare strictă a unghiului și a distanței de vizualizare a unuia sau a mai multor monitoare. Unghiul de vizualizare se caracterizează prin gradul de înclinare în sus sau în jos de la o linie orizontală imaginară, care trece la nivelul ochilor operatorului și centrul întregii zone a monitorului sau monitoarelor, care are și un factor determinant: segmentul între ochii operatorului și monitor. Unghiul incorect duce la disconfort postural (la gât și umeri), iar distanța incorectă poate contribui la oboseala ochilor. Starea de repaus a ochilor și a mușchilor extraoculari se caracterizează prin poziția naturală a ochilor cu

privirea îndreptată drept și în jos. Se spune că unghiul de vizualizare variază de la 15° la aproape 30°. Sarcina crescândă asupra analizorului vizual în timpul îndeplinirii atribuțiilor de serviciu determină o limitare semnificativă a mișcărilor ochilor în comparație cu intervalul disponibil inițial de aproximativ 60°. Pentru o vizualizare confortabilă a întregii zone a monitorului, acesta ar trebui să fie poziționat la aproximativ 15° sau puțin sub linia orizontală. Această poziționare a monitorului în raport cu capul și ochii operatorului creează o zonă de vizualizare preferabilă de 30° (+15° până la –15° față de linia vizuală normală) (Fig. 42).

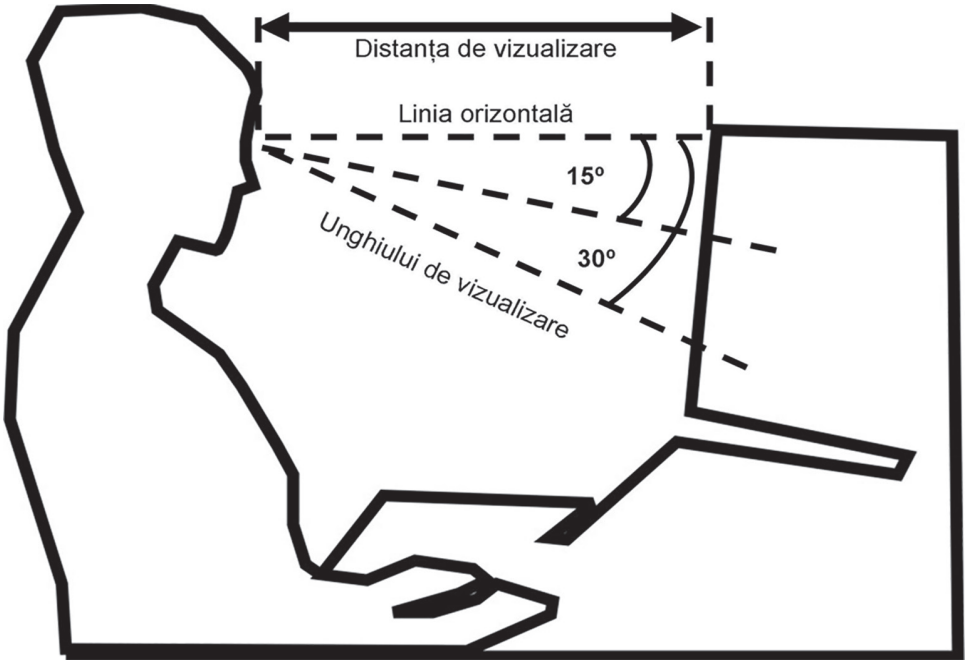


Figura 42. Poziția operatorului în fața monitorului în timpul lucrului, caracterizată printr-un anumit unghi de vizualizare și distanță de vizualizare

Pentru operatorii care efectuează lucrări intense din punct de vedere vizual privirea dincolo de linia orizontală este semnificativ obositoare, iar privitul sub linia orizontală nu este la fel de obositor, permițând să se extindă zona vizuală percepută.

Identificarea semnelor timpurii de oboseală mintală, senzorială și fizică în timpul activităților educaționale, de muncă și de serviciu se poate face folosind metode de înregistrare a mișcărilor oculare („*eye tracking*”), ce oferă informații obiective despre gradul de focalizare a atenției, prezența motivației și interesului, precum și demonstrarea interesului zonelor pe baza rezultatelor traiectoriei activității oculomotorii. Ca principală măsură de prevenire a oboselii mintale, în special a oboselii analizorului vizual, se propune

echilibrarea stimulării/deprivării senzoriale, realizată pe baza unui program de recreere sau neuroreabilitare, care include oprirea utilizării luminii artificiale, televizorului, calculatoarelor și *gadget*-urilor în întuneric [446].

Implementarea cu succes a Programului este asigurată, de asemenea, și de o serie de măsuri pentru prevenirea dezvoltării disfuncțiilor de conducere a măduvei spinării și a sindroamelor dureroase, pentru a iniția și menține restructurarea compensatorie și pentru a identifica reacțiile la diverse influențe perturbatoare, care vizează şi formațiunile structurale ale coloanei vertebrale și ale măduvei spinării. De exemplu, s-a constatat o corelație între expunerea corpului la vibrații generale și apariția durerilor lombare. Incidența durerilor de această etiologie depinde de postura cea mai frecventă, de durata ședерii și de gradul de curbură a coloanei vertebrale în poziția șezândă. Examenul electromiografic (EMG) permite evidențierea semnelor de oboseală musculară, care se dezvoltă ca urmare a acțiunii vibrațiilor generale asupra corpului uman. După o anumită perioadă de expunere a corpului uman la ele, răspunsul mușchilor la sarcina fizică încetinește, slăbește și își pierde coordonarea coerentă. Programul de neuroprotecție ține cont de faptul, că sarcina acumulată în diferitele regiuni ale coloanei vertebrale crește odată cu vârsta. Acest lucru este deosebit de evident la nivelul segmentului lombar. De asemenea, pe parcursul activităţii zilnice crește dezechilibrul dintre intensitatea sarcinii, nivelul de adaptare și gradul de compensare și probabilitatea transformărilor degenerative distructive ale țesuturilor. Printre principalii factori, care provoacă modificări degenerative la nivelul articulațiilor coloanei vertebrale se numără: stilul de viață inactiv (sedentarism) și menținerea îndelungată a aceleiași posturi, conducerea îndelungată a unui vehicul, desfășurarea activității în poziție șezândă, lucrul cu dispozitive ce creează vibrații generale și locale, fumatul, ocupații plictisitoare, nemotivante și nesatisfăcătoare. Anumite măsuri sunt bazate pe exerciții proprioceptive şi au ca scop creșterea gradului de aprovizionare a discurilor intervertebrale datorită difuziei induse de creșterea cuplului motor (rotațional) în articulație. În alte observații experimentale s-a demonstrat că, atunci când se efectuează exerciții speciale pentru stratul profund al mușchilor spatelui, agentul de contrast injectat anterior în grosimea discului dispare mult mai repede decât în poziția sedentară a trunchiului, de exemplu, în poziția așezat. Astfel, o creștere a cuplului de rotație în articulație contribuie la o creștere a schimbului (intrare și ieșire) de material nutritiv în discurile intervertebrale şi are ca consecință, îmbunătățirea proceselor de reparare și recuperare a acestora. Este important faptul, că procesele de compensare și reparare în articulațiile intervertebrale sunt lente, țesutul discurilor intervertebrale nu este vascularizat, adică nu are vase proprii. Cu toate acestea, rezultatele obținute în urma aplicării unui program de exerciții proprioceptive în combinație cu o dietă adecvată

sugerează ideea, că creșterea fluxului de impuls nervos ascendent indusă de exercițiile proprioceptive permite fortificarea capacităților de refacere și reparare a centrelor și a tracturilor nervoase de reglare descendente, precum și în aparatul articular-ligamentar-muscular. În regiunea lombosacrală au fost utilizați doi parametri morfometrici cantitativi importanți: unghiul lombosacral și linia de gravitație lombară. Rezultatele morfometric-radiografice au arătat o deplasare a unghiului liniei de gravitație lombară la 63% dintre subiecţii care se adresează la medic. După cum se știe, acești doi indici pot fi utilizați cu succes și pentru a caracteriza factorii biomecanici asociați cu tulburări morfofuncționale în zona lombară. Acest lucru este foarte relevant şi poate dovedi, că un program de exerciții proprioceptive selectat individual poate fi utilizat pentru a schimba spre bine starea morfofuncțională a joncțiunii articulare atlanto-craniene. Aici se dezvoltă adesea sindromul durerii. Mai mult decât atât, rezultatele arată că 73 % (în grupul de vârstă medie) au un grad crescut de lordoză cervicală. Unghiul care reflectă lordoza cervicală crește semnificativ în grupul de această vârstă în comparație cu adolescenții. Cu toate acestea, un program individual de exerciții proprioceptive face posibilă corectarea acestei stări nefavorabile a aparatului articular-ligamentos al coloanei cervicale. Rezultatele determinărilor morfometrice efectuate demonstrează, că modificările favorabile ale aparatului articular-ligamentar al coloanei vertebrale toracice sunt promovate de un curs de exerciţii proprioceptive. Acest lucru reiese din indicatorii unghiului, ce reflectă gradul de cifoză în regiunea toracică.

Factorii multimodali din mediu înconjurător au un puternic efect neuromodulator, potențial capabil să intensifice procesele compensatorii și reparatorii din țesuturi. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare ține cont, bineînțeles, de faptul că procesele de compensare și reparare în articulațiile intervertebrale sunt lente. Totuşi, un set de exerciții proprioceptive personalizate în cadrul programului de antrenament fizic combinat cu o dietă selectată face posibilă modificarea semnificativă a stării morfofuncționale a aparatului articular și ligamentar al coloanei vertebrale în timpul formării și dezvoltării sale, precum și în timpul reabilitării sale în cazurile de tulburări existente, care sunt cel mai adesea o consecință a sarcinilor crescute pe fondul unui antrenament redus sau un rezultat al inițierii și genezei transformărilor atrofice în cartilaj, os sau țesut conjunctiv. Programul de neuroprotecție ține cont cu strictețe şi de faptul că atunci, când indivizii lucrează în industrie și îndeplinesc obligaţiuni de serviciu în laborator și birou, calitatea iluminării spațiului ambiant asigură un grad suficient de ridicat de vigilență și calm al angajaților. Calitatea iluminatului și natura acestuia (naturală sau artificială) sunt de o importanță primordială pentru prevenirea accidentelor și asigurarea productivității muncii. Expunerea la lumină determină o stare de veghe

suficientă și reduce gradul de somnolență, mai ales când se lucrează în ture de noapte şi când există o probabilitate mai mare de a greși și de a reduce productivitatea. Creșterea gradului de iluminare artificială pe timp de noapte ajută la menținerea unei productivități suficiente. Radiația electromagnetică în intervalul de lungimi de undă de la 400 la aproximativ 750 nm este percepută de om ca lumină. Nivelul de iluminare afectează în general sistemul nervos central și, în special, modifică caracteristicile electroencefalogramei (EEG). Din rezultatele studiilor electroencefalografice este clar, că iluminatul intensiv prin aparatul senzorial visual afectează nivelul de vigilenţă al lucrătorilor și angajaților. Dimpotrivă, invers, pentru a asigura un somn reparator de înaltă calitate, este nevoie de întuneric și liniște completă, i.e. de privare senzorială profundă. Furnizarea de iluminare naturală suficientă, inclusiv în spațiile închise, ajută la eliminarea multor cauze ale oboselii și distresului mintal. Este normal să vorbim despre lipsa radiațiilor ultraviolete, dar și excesul acesteia este nociv. Iluminarea artificială cu niveluri mult crescute iarna și în timpul schimburilor de noapte poate compensa lipsa luminii naturale. Iluminatul artificial a încăperii este de obicei în intervalul de la 100 până la 500 lux și este determinată de cerințele standardelor de igienă. Astfel de recomandări sunt revizuite în mod constant și s-a ajuns la ideea de a crește nivelul de iluminare, de exemplu, în birou, la 700–800 lux. Datele din bibliografie confirmă, că sunt de preferat niveluri ridicate de iluminare electrică suplimentară (800 lux). Uneori, pâlpâirea luminii determină o creștere rapidă a oboselii mintale. Prin urmare, programul de neuroprotecție elimină apariția pâlpâirii fluxului de lumină pentru a preveni oboseala crescută a analizorului vizual. Pentru a reduce riscul de erori și afectări la locul de muncă, este necesară și o iluminare suficient de intensă. Există o tendință de reducere a numărului de accidente pe măsură ce calitatea luminii și nivelurile de iluminare se îmbunătățesc. Cu toate acestea, este de preferat să se asigure iluminarea necesară prin pătrunderea luminii naturale. Din punct de vedere tehnologic, este important să se asigure iluminarea uniformă a mediului și să se prevină pulsația (vibrația) fluxului luminos, mai ales dacă este obligatoriu să se recunoască cu precizie obiectele fizice în mișcare și, în special, părțile mașinilor de operare și așa numitul efect stroboscopic.

Influxul senzorial asociat cu activitatea cotidiană poate provoca un grad de asimetrie interemisferică în electroencefalograma înregistrată în timpul somnului. Un anumit grad de asimetrie în timpul somnului la oameni poate fi rezultatul asimetriilor structurale și funcționale în chiar zonele creierului implicate în formarea activității bioelectrice, care se reflectă în electroencefalogramă. Talamusul, care modulează diverse funcții ale creierului, cum ar fi recepţionarea semnalelor senzoriale și motorii, provoacă manifestarea asimetriei în cortexul cerebral. Talamusul prezintă o puternică

asimetrie neurochimică. S-a dovedit, că terminațiile axonale ale neuronilor *NE*-ergici sunt situate în talamus într-o manieră clar lateralizată, i.e. cu predominanţă uniemisferică.

Rezultatele spectrometriei puterii spectrale a ritmurilor alfa, beta, delta şi theta în înregistrările ECoG la animale sălbatice în cazul de fotostimulare presomn a depistat formarea asimetriei, manifestată în fusurile înregistrate în timpul somnului superficial şi somnului în stadiu de fusuri. Se presupune că această asimetrie este determinată într-o anumită măsură de lateralizare a terminalelor nervoase *NE*-ergice în nucleii talamici. Este cunoscut faptul, că epicentrul generării fusurilor de somn este localizat în sistemul talamocortical, care include nucleii talamusului și centrii de procesare senzorială ai cortexului cerebral. Fluctuațiile într-un alt interval de frecvență în ECoG înregistrată în timpul somnului prezintă, de asemenea, asimetrie persistentă în emisfera dreaptă în timpul somnului non-REM și în emisfera stângă în timpul somnului REM. Aceste oscilații corespund benzii *delta/theta* înalte (0,5-4/4-8 Hz). În sprijinul acestui fapt, a fost identificată o predominanță orară a undelor *delta* în emisfera dreaptă în timpul somnului non-REM. Pe lângă descoperirea acestor asimetrii, care apar în mod natural în ECoG în timpul somnului, au fost făcute încercări de a induce asimetrii interemisferice prin manipulare experimentală cu aplicarea stimulării senzoriale vizuale. Un model experimental care induce asimetria ECoG se poate baza pe stimularea senzorială unilaterală. O astfel de stimulare senzorială a fost stimularea visuală şi stimularea sonoră cu puțin timp înainte de începerea somnului, precum şi în timpul somnului non-REM şi REM. Excitarea unilaterală a cortexului somatosenzorial stâng în timpul a 6 ore de veghe duce la o creștere mică, dar semnificativă, a gradului de asimetrie interemisferică în regiunea centrală pentru intervalele de frecvență de 0,75-4,5 Hz, care are loc în timpul primei ore de somn non-REM. În plus, față de undele din gama *delta*, gama *alfa* și fusurile de somn reflectă, de asemenea, asimetrimul, i.e. răspunsul regional al regiunilor superioare ale creierului la activarea intensă a anumitor căi senzoriale ascendente în timpul stării de veghe. Stimularea senzorială vizuală este, de asemenea, capabilă să inducă asimetrie interemisferică, și anume în timpul somnului. În investigaţiile altor autori la indivizi a fost demonstrate, că expunerea la lumină strălucitoare multicoloră (> 1000 lux) seara duce la suprimarea activității *delta* (undelor lente) în EEG în episodul de somn ulterior și, uneori, provoacă o creștere a perioadei de latență pentru a adormi. Astfel de efecte ale luminii depind de lungimea de undă și citoarhitectonica scoarţei cerebrale. După unii autori, lumina cu lungime de undă scurtă de 460 nm (lumină albastră) este deosebit de eficientă în suprimarea activității *delta* în electroencefalograma din zonele occipitale ale cortexului cerebral [272].

Programul se mai bazează pe asigurarea unui somn reparator în timp util și productiv după o activitate zilnică la serviciu și acasă. O problemă comună în funcționarea mecanismelor de declanșare și menținere a ciclurilor de somn este adormirea și trezirea bruscă, care întrerupe ciclul, împiedică trecerea de la somnul non-REM la somnul REM și finalizarea ciclului întreg. Structura somnului se caracterizează prin fragmentarea acestuia. Excitarea crescută și starea de veghe în timpul somnului de recreere se poate datora activității crescute a sistemului de neurotransmițători *NE*-ergici. Eliberarea de NE în terminalele nervoase *NE*-ergice induce un efect de excitare, care împiedică somnul normal. Cu toate acestea, o scădere a eliberării NE în anumite zone ale creierului determină o scădere a gradului de excitare și concentrare în perioada de veghe activă pentru atingerea anumitor obiective de muncă în diferite condiții de stare mintală, inclusiv depresie și tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD*). Afecțiunea este agravată de pierderea vigilenței după somn, deteriorarea memoriei de lucru și formarea depresiei. De aceea, pentru ameliorarea acestor afecţiuni se recomanda consolidarea activităţii sistemelor neurotransmiţătoare *NE*-ergice şi *DA*-ergice pentru a restabili nivelul normal de activitate al acestor sisteme cerebrale neuromodulante. Programul de neuroprotecție presupune prevenirea unei creșteri semnificative a activității sistemului neurotransmițător *NE*-ergic, precum şi sistemului *ACh*-ergic, care au efect potenţial de trezire și devine inconfortabil, în asociere cu o modificare caracteristică a reacţiilor mintale și fizice, senzații de neliniște, anxietate, reflex crescut de tresărire, nervozitate, frica de locuri aglomerate şi spaţii limitate, deteriorare a concentrării, manifestări ale somnului agitat, anxietate crescută. Schimbările în starea mintală şi fizică pot include următoarele semne: oboseală, tensiune și spasme musculare, iritabilitate și un sentiment de dezamăgire.

Rezultatele obținute demonstrează, că frecvența relativă a episoadelor de ritmuri *alfa* crește pe măsură ce subiectul se calmează și se relaxează, așa cum şi era de așteptat. S-a constatat, că episoadele ritmului *alfa* la începutul înregistrării polisomnogramei, i.e. când animalul nu a trecut încă la o stare de veghe suficient de liniștită, acestea se găsesc dispersate în toate derivațiile cu predominanță în lobii frontali (Fig. 43 A).

Mai apoi, pe măsura calmării cu ochii închiși ei se răspândesc în lobii parietali și occipital, cu predominarea clară în regiunea occipitală (Fig. 43 B). A fost evaluată severitatea și puterea spectrală a ritmului *alfa* în zonele occipitale din fondul inițial și înregistrările ulterioare ECoG. După cum a arătat analiză spectrală și anumite calcule, predominanța ritmului *alfa* în zona occipitală a variat semnificativ atât în ceea ce privește frecvența relativă a episoadelor, cât și în amplitudine, în funcție de durata înregistrării şi de

activitatea zilnică precedentă – obişnuită sau asociată cu stimulări sensoriale vizuale şi sonore, ce provoacă suprasolicitare şi obeseală generală. În medie, indicii de ritm *alfa* au diminuat în înregistrările polisomnografice cu 18% (P<0,05). După o activitate zilnică asociată cu fotostimulări şi stimulări sonore prezența ritmului *alfa* în regiunea occipitală a fost semnificativ redusă în perioada de repaus (stare de veghe liniștită) cu ochii închiși (Fig. 43 C). Este importantă detecţia unui dezechilibru semnificativ sau o predominanță a asimetriei în lobii frontali în ceea ce privește puterea spectrală a ritmului *alfa*. Deplasarea acestei predominanțe a asimetriei are loc, în special în zona cortexului prefrontal (PFC). Aici coeficientul de corelație (*r*) a oscilațiilor este mai des scăzut (în medie *r* de la 0,068 până la 0,003, P<0,05).

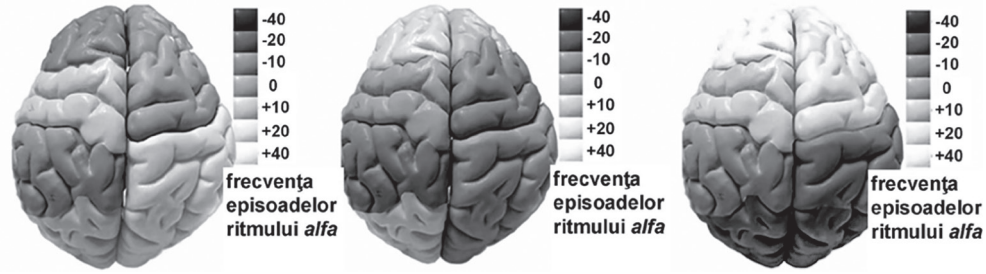


Figura 43. Deplasarea zonei de predominanță a ritmului alfa către regiunea occipitală: A – starea de repaus (fotostimulare); B – starea de repaus (fără fotostimulare); C – starea de repaus (fără fotostimulare, cu ochii închişi)

Pentru o comparație demonstrativă a gradului de trezire și a calității somnului în general, hipnograma este destul de eficientă. Factorii mediului înconjurător vizuali (fotostimulare) şi sonori (zgomot amenințător) au influențat semnificativ în funcţie de volumul sau intensitatea severității emoțiilor negative suportate. Această stare emoţională este asociată cu reducerea reprezentării episoadelor de ritm *alfa* cu 45,3% (P<0,05) în comparație cu perioada precedentă fără stimuli vizuali și sonori. Mai mult decât atât, gradul de desincronizare a ritmului *delta*, i.e. reducerea amplitudinii medii a oscilațiilor din ECoG, în momentul trezirii din somnul non-REM bilateral a fost cu 21,2% (P<0,05) mai exprimată la animalele stimulate, decât în perioda precedentă fără stimulare senzorială bimodală. Datele obținute indică faptul, că condițiile de mediu asociate cu stimulare senzorială în industria textilă au un efect caracteristic asupra stării de sănătate și calității somnului, în special asupra nivelului de trezire din somn și a gradului de fragmentare a acestuia. Datele polisomnogramei indică o posibilă creștere a gradului de anxietate în conformitate cu sporirea asimetriei ritmului *alfa* în aria lobului prefrontal, cu dificultăţi în procesul de a adormi (latență crescută) şi menţinerea ciclicității somnului. Este evident, că condițiile de mediu asociate cu expunere crescută

la stimulare vizuală şi sonoră modifică semnificativ calitatea somnului, nivelul de trezire și gradul de fragmentare a somnului. Se presupune, că activitatea zilnică are un impact semnificativ asupra arhitecturii somnului ulterior şi a gradului de fragmentare a lui. Aceste consecințe cu impact al condițiilor de activitate cotidiană au fost prezentate şi în alte lucrări științifice [410, 414].

Aşadar, decursul fiziologic normal al ciclului somn-veghe este perturbat în mod semnificativ în caz de stimulare senzorială multimodală excesivă şi este acociat de un anumit grad de anxietate, trezire din somn și fragmentare a lui. De remarcat, că reducerea puterii spectrale a ritmului *alfa* este evidentă în cortexul prefrontal din emisfera dreaptă. Puterea spectrală a ritmului *beta* pare să fie crescută în prima și a doua derivație din regiunea occipitală comparativ cu alte zone, atingând valori de 4,4 μV^2 ($P<0,05$).

Rezultatele unui studiu efectuat la persoane expuse stimulării senzoriale (auditive și vizuale) în decursul operațiunilor de lucru în spații industriale cu poluare sonoră au manifestat modificări caracteristice ale electroencefalogramelor [411, 475, 485].

Mai mult decât atât, în stare de veghe după o perioadă de somn perturbat de stimuli senzoriali este detectată o activare clară a oscilațiilor benzii *beta* la începutul periodei de activitate zilnică (7:00). Spre sfârșitul perioadei diurne (21:00) se observă o reprezentare difuză a puterii spectrale inferioare a benzii *beta* (zona "*albastră*") în zonele frontale și centrale ale cortexului.

Activitatea diurnă asociată cu stimularea senzorială multimodală în timpul perioadei de veghe este, de asemenea, însoțită de un recul ("*rebound*") al ritmului *theta* în somnul ulterior observat în zonele laterale ale ariei centrale a cortexului din emisfera stângă comparativ cu emisfera dreaptă (Fig. 44). Datele arată, că stimularea vizuală, în special prin aplicarea iluminatului artificial determină formarea asimetriei, atât interemisferice, cât și regionale (Fig. 44 şi Fig. 45).

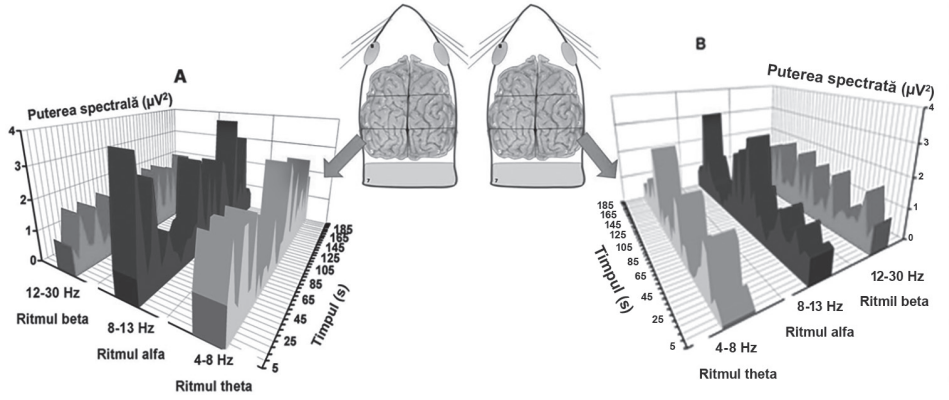


Figura 44. Revenirea puterii spectrale a ritmului teta și alfa în zonele central-parietale ale emisferei stângă la stimulare senzorială bimodală (visual, sonor)
(A - emisfera stângă; B - emisfera dreaptă)

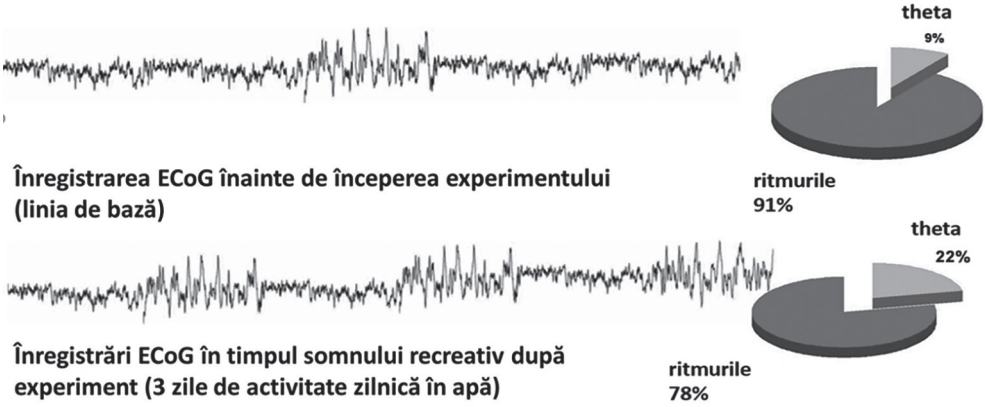


Figura 45. Sporirea frecvenței relative de apariție a episoadelor de ritm theta în zonele parietale ale neocortexului după experiment (3 zile de activitate în mediul acvatic) (%)

În general, în determinarea limitelor eforturilor senzoriale și motorii se disting modificări adaptative și dezadaptative ca răspuns la factorii activității zilnice. Într-adevăr, limitele de adaptare pot fi detectate şi măsurate obiectiv, folosind intervalometriea sau tehnici de variabilitate a ritmului cardiac (*HRV*) conform lui R.M. Baevski [463]. Monitorizarea polisomnografică este și mai informativă, permiţând o evaluare obiectivă a nivelului de funcţionalitate şi adaptabilitate al unui individ. Adăugarea de înregistrare a fluctuațiilor activității bioelectrice a mușchilor oculomotori (*electrooculografie, EOG*), electromiografie (*EMG*) a mușchilor cervicali, a mușchilor pectorali și a cavității abdominale, precum și un detector de flux de aer nazal, cu măsurarea saturației de oxigen din sânge (SpO_2) și sunet de sforăit la examenul complex poligrafic, permit efectuarea polisomnografiei. În Programul de neuroprotecţie şî neuroreabilitare polisomnografia realizează o determinare și o analiză obiectivă a mai multor indicatori fiziologici și neurofiziologici în dinamica ciclului veghe-somn. O astfel de monitorizare permite înregistrarea debutul manifestărilor precoce ale dezadaptării și tulburărilor de somn. Apariția primelor semne de restructurări dezadaptative poate fi un semnal alarmant, el necesitând ajustări ale echilibrului dintre muncă și recreere, regimul antrenamentului sportiv, antrenamentului militar, precum și luarea de măsuri pentru îmbunătățirea eficienței recuperării și reabilitării sistemelor supuse la suprasolicitare adaptativă sau supraantrenament. Aşadar, indivizii expuși la efectele extreme ale condițiilor de muncă, sportului sau pregătirii militare ar trebui să fie examinați sistematic folosind tehnologii specializate pentru a evalua în mod obiectiv nivelul de adaptare, rezistența la stresare și manifestările de dezadaptare posibilă.

Pe baza unor studii epidemiologice și experimentale, noi am prezentat recomandări pentru a preveni impactul muncii de noapte și al turelor de 24 ore asupra riscului de cancer mamar [32]. Sincronizarea ritmului ceasului circadian periferic intern (celular și tisular) şi cel nictemerial (adică, ciclul de 24 ore) se realizează prin stimulare cu semnale fotonice. Perturbarea cronică a ritmurilor are un efect cumulativ, astfel că încercările de a determina perioada critică a muncii în ture de noapte, care detectează o creștere clară a riscului de degenerare a țesutului neoplazic, au arătat că această perioadă este de 20 ani. Rămâne neclar dacă există un grad moderat de risc, care de fapt a crescut în perioadele mai scurte de activitate totală în ture de noapte și serviciu non-stop. În consecință, una dintre viitoarele recomandări preventive pentru muncitorii de noapte și angajații aflați în serviciu non-stop poate fi limitarea duratei totale a muncii în timpul orelor nocturne și trecerea la ture de zi. Perturbarea modelului circadian al secreției de melatonină poate fi redusă prin limitarea numărului de ture de noapte consecutive. Femeile cu cancer mamar în anamneză sau prezent trebuie să treacă la un regim de lucru de zi ca urmare a dovezilor creșterii accelerate a tumorii prin suprimarea secreției de melatonină. Lumina pală cu o intensitate scăzută pe timp de noapte reduce efectul asupra secreției de melatonină, dar este necesară o înțelegere şi o cercetare suplimentară a acestui mecanism înainte de a se putea face recomandări finale. Întunericul natural oferă un semnal circadian anticancer puternic al melatoninei celulelor canceroase prezente și, de asemenea, ajută la protejarea celulelor normale contra procesului carcinogenos. Pe de altă parte, *screening*-ul mamografic precoce pentru anagajate este discutabil din cauza unor neclarităţi în aceste mecanisme biologice complexe şi încă neelucidate până la capăt. Efectele preventive ale suplimentelor cu melatonină asupra riscului de cancer de sân nu sunt documentate clar, dar pot fi promițătoare. Cu toate acestea, pentru ca utilizarea melatoninei să fie utilă, este necesar să se dovedească absența efectelor secundare chiar și după un tratament pe termen lung.

Pentru a oferi recomandări valide, bazate pe dovezi, în prevenirea bolilor asociate cu munca nocturnă, sunt necesare studii la scară largă asupra tipurilor de iluminare şi efectul lor asupra ritmurilor circadiene în condițiile din viața cotidiană şi activitatea ocupaţională. În primul rând, pentru o reglare foarte precisă a acestui ceas biologic intern, este necesară sincronizarea modului de somn-veghe, post-alimentaţie cu *zeitgeber*-uri externi, semnalând alternanţa zilei și a nopții. Efectele benefice ale unui program de reabilitare pot fi monitorizate obiectiv prin determinarea gradului de migrare a celulelor canceroase din ţesutul mamar spre ganglionii limfatici, semn al progresiei cancerului. Trebuie luat în considerare, că gradul progresării carcinogenezei și metastazelor este influențat de desincronizarea internă a ritmurilor și de

răspunsul la stresare continuă, indus de perturbații ale fluxurilor de fotoni [321]. Asociată cu aceste mecanisme, activarea sistemului nervos autonom simpatic și eliberarea de NE în terminale a dovedit, că se recrutează limfociţi din ganglionii limfatici pentru a spori funcțiile de protecție imunitare. Acțiunea NE stimulează invazia celulelor canceroase și deschide căi pentru matastazierea organelor [397]. Expunerea la lumină artificială în faza nocturnă declanșează mecanisme de răspuns la stres indus de axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală și de sistemul simpato-adrenal pe fondalul secreției crescute de hormoni stresogeni: hidrocortizon, epinefrină și norepinefrină. Asigurarea unui spaţiu ambiental cu acces la lumină naturală în timpul zilei și prezenţa unui peisaj confortabil permite compensarea stresului cronic cumulativ. Dezvoltarea de noi strategii adjuvante și tratamente mai eficiente pentru cancerul țesuturilor glandulare dependente de hormoni ar trebui să includă reducerea la minimum a izolării corpului uman într-un mediu cu iluminare artificială de 24 ore, crearea unui anturaj de design artificial, precum și de sunet, aer și confort [297].

Spectrul albastru suprimă melatonina în dependenţă de intensitatea luminii, în acelaşi timp, el provoacă şi alte răspunsuri fiziologice. Expunerea temporară la lumina policromatică sau albastră a fost folosită atât pentru a accelera, cât și pentru a reține faza circadiană la om. Expunerea cronică la lumină pe timp de noapte schimbă faza circadiană cu întârziere, reducând intensitatea de sinteză a melatoninei [59]. Aceasta demonstrează clar, că munca în ture sau expunerea prelungită la lumină artificială nocturnă duce la perturbarea ritmurilor circadiene.

Dacă presupunem, că munca nocturnă contribuie cu adevărat la apariția cancerului mamar și ținând cont de prevalența ridicată a ei și a serviciului non-stop, atunci elaborarea și fundamentarea recomandărilor pentru programele de prevenire și reabilitare devin o prioritate importantă a cercetării și inovării moderne.

În timp ce s-au efectuat măsurări cu dovezi ale unui risc crescut de cancer de sân din cauza muncii în ture de noapte și de 24 ore, a devenit clar, că eforturile de prevenire ar trebui să țină cont și de alte riscuri de sănătate cunoscute și suspectate. Aceste riscuri includ tulburările de somn, accidentele la locul de muncă, sindromul metabolic și bolile cardiovasculare. Se presupune, că perioada critică în timpul turelor de noapte este de la miezul nopții până la ora 05:00, când efectele nocive ale tulburărilor de ritm circadian cresc odată cu riscul de carcinogeneză în țesutul mamar. Cu toate acestea, efectul poate varia semnificativ în funcție de *Cronotipul individual*: timpuriu sau tardiv. De exemplu, conform observațiilor, categoria subiecților cu cronotip tardiv preferă să se culce la numai 2 ore după terminarea turei de noapte [161].

Într-un program de recuperare poate fi aplicată fotostimularea bazată pe iluminarea artificială în gama albastru pal al spectrului de lumină, care sunt eficiente pentru ameliorarea stărilor depresive cu caracter sezonier. În plus, o astfel de iluminare poate fi utilizată și pentru a calibra în mod specific stimulatorul cardiac circadian central, ceea ce ajută la resetarea ceasului circadian endogen pentru a funcționa în conformitate cu noul ritm defazat. De exemplu, pentru a atinge acest obiectiv într-un "Mediu izolat", fără un ciclu evident de 24 ore zi-noapte la bordul Stației Spațiale Internaționale, astronauții sunt expuși la un sistem special de iluminare [73]. Sesiunile de fotostimulare, care utilizează gama albastră strălucitoare a spectrului de lumină vizibilă sunt eficiente în corecția neuropsihică după zborurile aeriene de durată către zone ale Pământului cu diferite fuse orare [379]. Procedurile de fotostimulare, datorită efectelor vizate asupra expresiei genelor de ceas și modificărilor post-translaționale cu diferite localizări, modifică activitatea căilor antitumorale strâns dependente de proteinele ceasului biologic [450].

Conceptul de „*Mediu promovator de funcţionalitate*" în condițiile actuale pare a fi extrem de atractiv și conține un potențial enorm nu doar pentru Sănătatea Publică, Programe de Prevenţie și Recuperare, ci și pentru îmbunătățirea ecosistemelor, a mediului rural și urban, a biodiversității și a dezvoltării durabile. Utilizarea radioterapiei în combatera cancerului și dovezile fundamentale ale relației strânse dintre mecanismele complexe de reglare a ritmurilor circadiene endogene au pus baza dezvoltării domeniului Cronoradiobiologiei. Această nouă ştiinţă studiază mecanismele de interacțiune a sistemului circadian intrinsec cu celulele și țesuturile expuse la iradieri, cu scopul de a îmbunătăți efectele curative ale radioterapiei [313]. Într-adevăr, o înțelegere aprofundată a mecanismelor de coordonare a ritmurilor circadiene, a tulburărilor acestora și a efectelor ulterioare asupra răspunsului celulelor și țesuturilor ar trebui să amelioreze efectele nocive a radioterapiei și, implicit, să restabilească starea de sănătate a pacienților. Nu mai puţin importantă este aplicarea metodelor de restabilire a ritmului circadian la nivelul de reglare a expresiei genelor de ceas biologic, ceea ce va permite implementarea algoritmului "*4P*": „*Predicţie*", „*Prevenţie*", „*Personalizare*" şi „*Participare*". Acest algoritm include mai multe subcomponente care au un impact direct asupra funcţionării organelor vitale. Este semnificativ faptul, că activitatea bioelectrică înregistrată a centrilor nervoși superiori de control poate fi corelată cu intensitatea activității fizice. Mai mult, chiar oscilațiile activității bioelectrice a creierului, cauzate de activitatea fizică, sunt asociate cu modificări ale stării emoționale, a capacității de a percepe și de a înțelege informațiile primite. Indicii EEG reflectă în mod obiectiv schimbările stării emoționale și abilitățile de activitate reflexă senzorială și motorie ca răspuns la

eforturi. Schimbările în activitatea creierului pot fi, de asemenea, secundare, cauzate de modificări metabolice datorate așa-numitei „oboseli centrale" în timpul antrenamentului fizic de durată crescută. S-a demonstrat, că activitatea bioelectrică în lobii frontali ai cortexului cerebral este asociată cu stările emoționale și cu capacitatea de percepţie în timpul expunerii acute (pe termen scurt) la antrenament fizic.

Rezultatele obţinute au manifestat, că modificările activităţii cotidiene prin stimulare senzorială multimodală atât pe parcursul stării de veghe, cât şi stării de somn, afectează în mod voluntar arhitectura somnului ulterior și activitatea bioelectrică *delta*, *theta* și *beta,* ceea ce explică mai bine modul în care diferitele influențe experimentale (divertisment, oboseală sau suplimente nutritive etc.) afectează activitatea creierului în timpul efortului. Activitatea EEG crește pentru întregul spectru de frecvențe analizate (*beta1*; *beta2*; *alfa1*; *alfa2* și *theta*) la sarcini care sunt aproape de intensitate maximă. EEG se modifică în următoarele derivații: F3, F4, C3, C4, O3 și O4. Interesant este, că puterea ritmului *alfa* în ECoG scade după stimulări senzoriale.

În lucrările altor autori în experimente, la efectuarea antrenamentului fizic aerob fără manifestări de acumulare de lactat în sânge, se constată o creștere a puterii *theta*; ritmurilor *delta* și *alfa1*. O intensitate mare de antrenament pe fondul creșterii nivelului de lactat din sânge, arată o scădere semnificativă a puterii *beta1*; *beta2*; ritmul *alfa1*. Reacțiile EEG contradictorii detectate la antrenamentul fizic pot fi cauzate de momentul înregistrării EEG (în timpul, imediat după antrenament sau în perioada post-exercițiu), precum și de intensitatea antrenamentului fizic (maxim, submaximal, mediu, sub mediu). Este necesară o diferențiere clară a modificărilor EEG în antrenamentul acut (pe termen scurt) de schimbările EEG în antrenamentul cronic (pe termen lung). Este necesar să se stabilească dependența oscilaţiilor EEG de durata exercițiilor. Puterea spectrală a frecvenţelor *alfa1*; *alfa2*; *beta1* și *beta2* cresc predominant în timpul exercițiilor fizice. Puterea ritmului *theta* este mai pronunțată la sarcini de lucru reduse. O creștere a activității EEG în timpul efortului are loc în toate derivațiile, ceea ce poate indica faptul, că schimbările EEG detectate se datorează modificărilor fiziologice periferice. Puterea spectrală a ritmurilor *theta* și *alfa* crește, iar activitatea beta scade la indivizi în dinamica creșterii activității fizice. Activitatea centrilor superiori de control ai creierului crește în timpul antrenamentului fizic, aceasta manifestându-se ca o scădere a puterii ritmului *alfa* și o creștere a puterii ritmului *beta*. Cartografierea proiecțiilor activității bioelectrice în centrele emisferelor cerebrale de pe suprafața craniului a făcut posibilă dezvăluirea efectului antidepresiv al antrenamentului aerobic. Efortul aerob menținut o perioadă relativ lungă de timp cu o intensitate corespunzătoare 65-75% VO_2max

determină un efect de trezire în cortexul frontal – o zonă care asigură reglarea comportamentului. O creștere a activității *alfa1* (7,5-10,0 Hz) este observată imediat după încheierea sesiunii de antrenament fizic. Această putere crescută a benzii *alfa1* este limitată în circumvoluția unifrontală din emisfera stângă (câmpul Brodmann 8) [140, 202, 239, 283]. Acest fapt indică schimbări în procesele de formare a emoțiilor. Activitatea bioelectrică în zona cortexului prefrontal este cunoscută a fi asociată cu activitatea cognitivă și emoțională și este, de asemenea, capabilă să crească activitatea centrilor motori de control ai creierului. Antrenamentul intens aerobic şi anaerobic din punct de vedere comportamental și emoțional se manifestă ca o înseminare a conștiinței, o scădere a sentimentului de frică, anxietate, nesiguranță și depresie, care este de obicei evidentă din rezultatele chestionarului [57]. Este dificil să se efectueze studii hemodinamice și neuroimagistice (tomografice) în timpul și imediat după o sesiune de antrenament. Electroencefalografia în astfel de situații este cea mai preferată metodă de cercetare. Pentru o evaluare obiectivă calitativă și cantitativă a reacțiilor adaptative și dezadaptative ale corpului, EEG trebuie combinată cu testarea variabilității ritmului cardiac. Gama de frecvență înaltă (HF) este recunoscută pe tot parcursul exercițiului, reflectând variabilitatea ritmului cardiac la efort maxim. Intervalul de frecvență joasă (LF) nu se modifică cu antrenament de intensitate scăzută și crește la o putere spectrală semnificativă în timpul antrenamentului de intensitate medie-înaltă pe fondul activității simpatice crescute. Există dovezi că intervalul LF este influențat de poziția corpului în timpul efortului, deoarece puterea spectrală LF crește la intensitate medie-înaltă în poziția dorsală. Această diferență în puterea benzii LF în pozițiile culcat și șezând se poate datora includerii diferitelor grupuri de mușchi scheletici [388]. Modularea intervalului HF a variabilității ritmului cardiac este cauzată de o creștere a intensității respirației în timpul antrenamentului fizic aerob prin acțiune mecanică directă. Reducerea puterii LF la sarcină medie-mare este asigurată și de modificările mecanismului de reglare a tensiunii arteriale în dinamica antrenamentului fizic. Analiza variabilității ritmului cardiac (HRV) a relevat, că starea de repaus după finalizarea unei sesiuni de antrenament fizic crește semnificativ severitatea componentei de înaltă frecvență (HF), care servește ca indicator al activării parasimpaticului, adică a influenței vagale. Datele de monitorizare HRV indică faptul, că raportul benzilor LF/HF, de exemplu, echilibrul influenţelor simpatico-parasimpatice este deplasat spre predominanta parasimpatică.

Monitorizarea în timp util bazată pe metode electrofiziologice face posibilă urmărirea relației dintre severitatea anxietății și posibila depresie cu oscilații caracteristice ale indicatorilor electroencefalografici, electrocardiografici și electrogastroenterografici. În 73% din cazuri ele indică o creștere a frecvenței

stărilor de anxietate şi gradul de asimetrie în ritmul *alfa* care crește în lobii frontali ai cortexului cerebral (o scădere a corelației interemisferice încrucișate la r = 0,0350-0,0278). De asemenea, la subiecții care acuză stări de anxietate frecvente, se constată o reducere a puterii spectrale a ritmului theta în zonele parietale și parietale centrale ale cortexului la valori de 0,217-0,198 μV^2 (-17,3%) în comparaţie cu subiecți care au manifestat mai rar anxietate [353, 375, 413].

Analiza spectrală a HRV arată, că la persoanele cu o frecvență crescută a stărilor de anxietate, puterea componentei LF crește (63,4 ± 5,8) în comparație cu cazurile rare de stări de anxietate [140].

Rezultatele testelor electrofiziologice combinate indică necesitatea urgentă a unei monitorizări obiective cuprinzătoare a stării funcționale a centrelor de control ale sistemului nervos central și autonom în dinamica antrenamentului de forță aerobă și anaerobă. Monitorizarea integrată oferă o abordare sistemică a studiului mecanismelor fine de control, coordonare și echilibrare a transformărilor adaptative și dezadaptative induse de antrenamentul fizic aero- și anaerobic.

Rezultatele analizei spectrale a înregistrărilor polisomnografice după privarea somnului nonREM prin aplicarea semnalelor sonore duce la sporirea gradului de asimetrie intra- şi interemisferică în intervalele ritmului *beta* (15-30 Hz) și ritmului theta (4-8 Hz). Aceasta înseamnă, că modificările puterii spectrale a ritmului *beta* și ritmului *theta* în timp în diferite derivații de la suprafața capului nu sunt coerente. Asimetria interemisferică se manifestă şi în stare de veghe liniștită și somnolență sau de somn superficial (stadiul I). Cel mai pronunțat grad de asimetrie de ordinul 7,23-8,1% apare în mod specific în lobii frontali și parietali. Mai mult decât atât, în lobii frontali, asimetria este evidentă în intervalul de ritm *alfa* (8-14 Hz) (Fig. 44 stânga), în timp ce, în lobii parietali, oscilațiile în intervalul de ritm *theta* sunt asimetrice. Predominanța puterii spectrale are loc în emisfera stângă (Fig. 44 dreapta). În ECoG într-o stare de somnolență sau într-o stare de somn superficial există o scădere a numărului relativ de fusuri comparativ cu înregistrările de fond anterioare. Mai mult, chiar pe măsură ce animalul devine mai calm, dar tot în stare de somnolență, se așteaptă o reprezentare ridicată a episoadelor de ritm *theta* în cortexul medial, adică în regiunea lobilor parietali. Cu toate acestea, în perioada somnului după privarea somnului nonREM în zona lobilor parietali apariţia şi durata relativă, precum și puterea spectrală a episoadelor de ritmul *theta* creşte de la 9% până la 22% ($P<0,05$) (Fig. 45 şi Fig. 46).

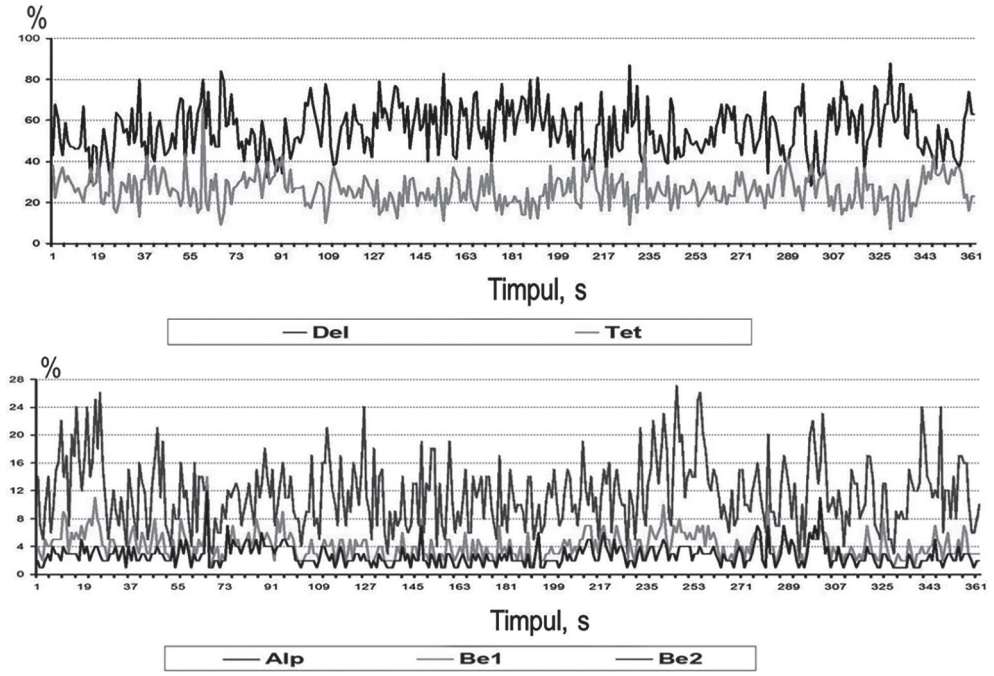


Figura 46. Dinamica variabilității ratei fiecăruia dintre ritmurile analizate în zonele parietale ale neocortexului după experiment (3 zile de activitate în mediul acvatic) (%)

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare prevede, în general, *screening*-ul stării funcționale în timpul ciclului somn-veghe, care vizează în mod specific o analiză cuprinzătoare a somnului reparator după o perioadă de veghe și diagnosticarea precoce a tulburărilor de somn. A fost posibil de îndeplinit acest studiu la animalele experimentale, la oameni, însă în condițiile noastre, este încă dificil de implementat din punct de vedere tehnic, ceea ce impune o urgentare a unor astfel de cercetări în diagnosticarea precoce a eventualelor tulburări în faza lor inițială.

Aplicarea Programului de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare depinde de manifestările asimetriei interemisferice sau intraemisferice, care reflectă relațiile cauză-efect în formarea asimetriei la nivelul părților superioare ale sistemului nervos central. Se propune ideea că evaluarea gradului de asimetrie în diferite game de frecvență, în special în domeniul ritmului *theta*, este foarte indicativă, deoarece o scădere a frecvenței de apariție și a puterii spectrale a ritmului *theta* în regiuni ale cortexului cerebral indică iniţierea oboselii mintale şi fizice. Aceste semne nu sunt doar precoce, dar important e că ele reflectă în mod obiectiv procesele profunde în principalii centri regulatori localizați în zonele cortexului cerebral. Aceste modificări nu sunt vizibile cu ochiul liber, ci sunt detectate doar printr-o analiză adecvată.

Modelul animal, care prezintă evolutiv un grad ridicat de adaptare la condițiile de mediu în care sunt impuși să folosească apneea și capacitatea de a-și monitoriza senzorial mediul în timpul somnului, are un potențial mare. În același timp sindromul „*Apneei obstructive de somn*" este extrem de frecvent la om, reducând productivitatea muncii și ducând la creșterea morbidităţii și a mortalităţii. Cel mai frecvent acest sindrom asociat de trezire are loc tocmai în faza somnului paradoxal (somnului REM). Somnul REM este adesea însoțit de visuri şi de experiența unor emoții violente. Este semnificativ faptul, că în timpul somnului REM are loc o „*Furtună vegetativă*", care se caracterizează prin creșterea respirației (hiperventilaţie) și a ritmului cardiac. În acest caz, respirația și bătăile inimii sunt dezordonate, neregulate și intermitente. Motivele formării sau exacerbarii apneei obstructive în somn nu constă numai în efectul vibrațiilor, ci și în influența întregului complex de factori de risc: poluare sonoră, mediul poluant, munca în ture de noapte, iluminatul intens în timpul transportului pe timp de noapte etc. Raportul EEG *theta/beta* reflectă incapacitatea relativă de a se adapta la astfel de inversări, mai degrabă decât sensibilitatea la recompensă. Creșterea activității *theta* spontane ar reflecta o stare de recompensă, chiar și în absența unor indicii discrete cu magnitudinea recompensei primite. Ca atare, ea poate reflecta o dorință persistentă relativ sporită de a obține recompensă, chiar și în absența stimulilor din mediu ambiant care semnalează posibilitatea unei eventuale recompense. Baza conceptuală este că ritmul *theta* este condus parțial de semnale subcorticale, în timp ce ritmul *beta* reprezintă activitatea corticală endogenă. Raportul EEG *theta/beta* reflectă inversarea semnalelor de reglare corticale în raport cu activitatea reglată subcorticală. Având în vedere, că activitatea *theta* spontană reflectă anticiparea recompensei, ritmul *beta* spontan poate reprezenta un semnal de suprimare a structurilor subcorticale, care conduc activitatea *theta*. Distribuția topografică a puterii spectrale *theta* (în centru) este și a puterii *beta* (dreapta). În schimb, benzile de putere spectrale *theta* și *beta* (precum și raportul EEG *theta/beta*) au arătat un maxim frontal atunci când activitatea sistemului de recompensă este stimulată. De exemplu, recompensa muzicală poate fi definită ca un răspuns plăcut (hedonic) și motivațional la muzică asociat cu activitatea circuitelor de recompense DA-ergice din creier [154]. Activitatea EEG ritmul *theta*, generat în regiunea medială-anterioră, este asociat cu activitatea în cortexul cingulat anterior [368]. Activitatea *theta* a fost evaluată în primul rând ca răspuns la stimuli, care induc conflicte sau incertitudine. Activitatea endogenă *theta* este spontană și se crede, că este generată în straturi mai superficiale care recepţionează, de asemenea, recompensă și pedeapsă de la structurile subcorticale.

Ipoteza noastră afirmă, că o interacțiune socială mai mică în perioadele critice de dezvoltare duce la o specializare neuronală anormală, care poate

afecta dezvoltarea cognitivă și poate duce la mai puține interacțiuni sociale în timp [391]. Anticiparea *feedback*-ului este asociată cu suprimarea activității în intervalul *alfa* (8-12 Hz). Decenii de cercetare s-au concentrat asupra asimetriilor în activitatea EEG între emisfera dreaptă și stângă (în special activitatea crescută în emisfera stângă față de emisfera dreaptă) pentru a indica sensibilitatea la recompensă și motivația de abordare. Cu mai bine de două decenii în urmă cercetătorii au găsit dovezi, că suprimarea ritmului *alfa* cu dominanta stângă are loc mai puternic în așteptarea recompensei. În schimb, suprimarea ritmului *alfa* a dominanței mușchilor drepți a fost observată în timpul anticipării pedepsei în comparație cu testele de recompensă. Autorii au sugerat, că suprimarea alfa dominantă stângă este un marker precis al motivației de abordare [39]. Au fost efectuate mai puține studii asupra oscilațiilor neuronale asociate cu procesarea recompensei, dar cercetările existente indică o activitate crescută a benzii *theta* (4–8 Hz) ca indicator probabil pentru a reflecta procesarea recompensei. Puterea spectrală *beta* frontală crescută este, de asemenea, indusă de stimuli neașteptați de *feedback* ai recompensei [122]. Activitatea *beta* legată de recompensă în EEG servește la integrarea sistemelor atenționale și emoționale implicate în procesarea noutății și a recompensei, iar oscilațiile *beta* joacă un rol în sincronizarea activității neuronale. Creșterea puterii benzii de frecvență *beta* în urma recompensei reflectă activarea crescută a ansamblurilor neuronale legate de sarcini. Scăderea puterii *alfa* în timp reprezintă o creștere a atenției spațiale, ceea ce este în concordanță cu studiile electrofiziologice care arată, că o activitate mai mare a benzii *alfa* este asociată cu suprimarea procesării senzoriale [202, 239, 283, 413]. Fluctuațiile puterii spectrale *alfa* pot reprezenta eșantionarea periodică a atenției față de mediu [392].

Multe dovezi au documentat relația dintre activitatea EEG *alfa* (oscilații în intervalul 8-12 Hz) și atenție: puterea *alfa* variază, de obicei, invers cu focalizarea atenției, scăzând într-o manieră concentrată topografic la concentrarea atanției. O scădere a puterii spectrale a ritmului *alfa* este detectată atunci când atenția este concentrată asupra imaginilor vizuale și departe de alte modalități senzoriale. O scădere a activității *alfa* în perioada anterioară apariției unui stimul din mediu ambiant este asociată cu recunoașterea îmbunătățită a stimulilor luminii intermitent scurt. Influența motivațională a recompensei se reflectă în scăderea puterii *alfa* în perioada înainte de debutul stimulului. Markerii neuronali EEG ai stării de atenție și motivație pot fi suficient de clari și credibili pentru a servi drept markeri utili ai stării utilizatorului într-o interfață operațională creier-calculator.

Neuromodularea prin recompensă se manifestă, de exemplu, prin reducerea timpului de reacție și creșterea preciziei mișcărilor oculomotorii și de atingere [93, 166, 394], precum și în dobândirea și manifestarea deprinderilor

motorii complexe [103]. Efectul recompensei asupra performanței motorii este susținut în continuare de studiile care arată modularea recompensei în semnalele neuronale responsabile de controlul motor [7] și excitabilitatea corticospinală [166]. Natura dinamică a mediului real impune mai mulți factori care pot influența selecția și execuția acțiunilor. Mediul este caracterizat de incertitudine, ceea ce indică faptul, că avem cunoștințe imperfecte despre rezultatele acțiunilor noastre. Sistemul motor al creierului se adaptează la schimbările dinamice din mediu în căutarea recompensei. Folosim electroencefalografia (EEG) pentru a studia modul în care magnitudinea recompensei și anticiparea influențează potențialul de pregătire laterală. Deoarece oamenii îndeplinesc sarcini zilnice care necesită mișcarea corpului sau a membrelor împreună cu procesarea cognitivă, viitoarele cercetări în neuroergonomie ar trebui să aplice integrarea atât a considerațiilor fizice, cât și a celor cognitive pentru a înțelege mai bine performanța umană și limitările la locul de muncă [291]. EEG are o rezoluție temporală excelentă în milisecunde, reflectând activitatea spontană a creierului care nu poate fi obținută cu fMRI, CT și PET [216]. Citirile EEG sunt indicatori de încredere ai activității spontane a creierului. În acest sens, este relevant să se studieze indicatorii EEG în timpul activității fizice [216].

Conceptul de oboseală fizică este mult mai complex decât oboseala musculară. În timpul activității fizice, nu numai mușchii unei persoane devin obosiți, ci și sistemul nervos central este afectat [216]. Creierul uman evită oboseala prin deplasarea activității creierului către emisferele frontale drepte și inferioare, ceea ce înseamnă că atunci când este obosit, creierul necesită mai multe resurse pentru a îndeplini o sarcină [270]. În consecință, înțelegerea oboselii neuromusculare prin analiza coerenței dintre semnalele EEG și semnalele electromiografice (EMG) [236, 406] a devenit un domeniu captivant al cercetării neuroergonomiei.

După îndeplinirea unei sarcini fizice solicitante și obositoare, activitatea *theta* în regiunea posterioară a creierului crește, ceea ce este un fenomen interesant, deoarece oboseala mintală este asociată și cu o creștere a activității *theta* în regiunea frontală a creierului. Complexitatea crescută, intensitatea muncii și nivelul ridicat de incertitudine a condițiilor de muncă pe un șantier de construcție rămân în continuare, ceea ce face ca această industrie să fie cea mai periculoasă după minerit și agricultură [432]. Institutul Național pentru Securitate și Sănătate în Muncă a publicat date în 2010, conform cărora rata mortalității în rândul muncitorilor din construcții a fost de 15,2 la 100.000 de cazuri. Construcția clădirilor implică în mod specific atât lucrări în aer liber, cât și în interior, lucrări de ridicare la înălțime, manipulare fizică, ridicare, coborâre și deplasare a sarcinilor voluminoase care prezintă pericole pentru sisteme neuromusculare și musculo-scheletice ale corpului.

Principalele pericole potențiale includ: hipoxia, traumatismul prin căderea de la înălțime, impactul asupra suprafețelor dure, leziuni de ridicare, accidente prin prăbușirea structurilor, diverse leziuni mecanice [63].

De exemplu, Ministerul Locuinței, Dezvoltării Urbane și Rurale din China a citat statistici conform cărora numărul de accidente în locuințe și construcții municipale în 2018 în toată țara a fost de 734 de cazuri în timpul construcției diferitelor proiecte. Statisticile arată că efectuarea muncii la înălțime necesită ca lucrătorii să aibă o concentrare maximă, o coordonare ridicată a mișcărilor, motivație și absența fricii și a anxietății. Pe măsură ce volumul și durata schimbului de muncă crește, efectul agravant al unei posturi inconfortabile, temperatură scăzută sau ridicată, vântul și umiditatea, abilitățile funcționale și psiho-emoționale ale lucrătorului scad [312]. Mai mult decât atât, nivelurile de fond crescute ale oboselii mintale și fizice din cauza lipsei de somn, a alcoolismului sau a schimbărilor de dispoziție agravează și mai mult situația pe șantier. De obicei, 20-40% dintre lucrătorii din construcții depășesc pragurile fiziologice recunoscute pentru munca fizică în timpul lucrărilor [401]. Reacțiile adverse, cum ar fi oboseala mintală crescută și scăderea funcției cognitive la aceşti muncitori duc adesea la accidente pe șantier. Scăderea capacității de concentrare pentru perioade lungi de timp și niveluri crescute de oboseală mintală și fizică contribuie la un răspuns slab la potențialele amenințări de siguranță. Atunci când se construiesc instalații de mai multe milioane sau miliarde de dolari, consecințele socio-economice pot fi destul de semnificative [185].

Datorită dezvoltării pe scară largă a tehnologiilor utilizate în neuroștiința cognitivă, a devenit posibilă monitorizarea rațională a reacțiilor neurofiziologice, psihofiziologice și motorii, precum și a comportamentului de evitare la lucrătorii din spații închise și sub influența factorilor naturali de mediu [218, 362, 400]. Tehnicile de termografie oferă un studiu fundamental al stărilor de confort termic și disconfort în aer liber la temperaturi ambientale optime sau extreme [275]. Este evident că lucrătorii care efectuează operațiuni de lucru în aer liber pentru o perioadă lungă de timp sunt expuși la distres și consumă mai multă energie decât angajații dintr-un loc de muncă în interior. Impactul stresant al factorilor de mediu asupra unui șantier crește susceptibilitatea și predispoziția lucrătorilor la dezvoltarea rapidă a oboselii mintale și fizice [312].

Institutul Național de Securitate și Sănătate Ocupațională (NIOSH), raportând decesele și accidentele angajaților pe șantierele de construcții, sugerează creșterea utilizării judicioase a dispozitivelor portabile inteligente pentru monitorizarea stării funcționale a lucrătorilor și a gradului de oboseală mintală și fizică a lor. Monitorizarea, bazată pe identificarea reacțiilor centrelor de procesare ale creierului, este un mijloc puternic de asigurare a muncii și

a activităților profesionale în siguranță, prevenirea scăderii productivității muncii, a accidentelor și a pagubelor, precum și identificarea relațiilor cauză-efect în mecanismele de control neurofiziologic al recunoașterii pericolelor potențiale. Pentru a dirija fluxul de informații direcționale și care variază în timp din spațiul înconjurător, se modulează activitatea centrilor de reglare ai creierului. În special, în timpul deplasării în spațiul potențialului pericol, are loc o modulare descendentă a reacțiilor comportamentale ale angajatului, care provine din așa-numita rețea de atenție dorsală. Mecanismul care asigură reorientarea atenției la procesarea stimulilor amenințători este declanșat în centrii de procesare senzorială ai cortexului cerebral în timpul interacțiunii lor strânse cu zonele cortexului frontal și occipital (vizual). Construcția de instalații industriale și civile, infrastructura orașelor și satelor este un proces dinamic asociat cu condiții complexe și în continuă schimbare de interacțiune cu mediul. Proiectarea și construcția necesită un efort cognitiv intens, ingeniozitate, inovație, concentrare și, pentru lucrătorii din construcții din prima linie, efort fizic semnificativ și abilități profesionale [432].

Lucrătorii în timpul construcției de unități urbane și rurale sunt expuși la cel mai mare risc de accidentare, invaliditate și mortalitate, de două-trei ori mai mare decât cei din alte industrii. Creșterea numărului de pericole de siguranță identificate în timpul lucrărilor şi realizărilor proiectelor este asociată cu controlul minim posibil al gradului de riscuri de morbiditate și mortalitate la care sunt expuși angajaţii [453]. În prezent, există patru aspecte critice ale managementului siguranței, care includ climatul de siguranță, cultura şi atitudinea față de siguranță și comportamentul sigur. Există o nevoie urgentă de metode modernizate pentru studierea potențialului comportament periculos al lucrătorilor pe șantier, a particularităților erorilor datorate factorului uman, precum și a unei analize amănunțite a riscurilor la locul de muncă și a posibilității de a elimina orice factor nociv, atingând astfel scăderea eficienței și productivității muncii cu producerea accidentelor şi pagubelor [190, 209]. Cercetătorii se confruntă cu un model de cercetare unic, deoarece munca la un șantier necesită o interacțiune strânsă între organismul lucrătorilor și factorii de mediu, o intensitate crescută a muncii și creează condiții pentru dezvoltarea oboselii mintale și fizice a lucrătorilor [209]. În realizarea Programului de neuroprotecţie este necesar să detectăm oboseală mintală și fizică, care determină o scădere a calității și productivității muncii, creșterea probabilităţilor de a face erori fatale și modificări semnificative a stării psihologice a lucrătorilor, crescând vulnerabilitatea acestora la pericole pe șantier. Oboseala mintală este adesea cauza depresiei, scăderii motivației și concentrării, frustrării și emoțiilor negative. Consecințele creșterii volumului de muncă sunt uneori fatale, deoarece atenția lucrătorilor față de elementele importante potențial periculoase din spațiul înconjurător și, în general,

asupra nuanțelor de siguranță este redusă semnificativ [99]. Complexitatea comportamentului și mediul de lucru dinamic exacerbează problemele de siguranță [453].

Eficacitatea cercetării în domeniul fiziologiei ocupaționale și de mediu, precum și managementul siguranței, poate fi sporită prin automatizarea tehnologiilor de monitorizare în timp real a comportamentului și reacțiilor lucrătorilor. În prezent, principala formă de evaluare a siguranței șantierului se bazează pe un chestionar de auto-raportare și pe o listă de verificare a siguranței, fiind greu de implementat din cauza factorilor umani [13, 422], prin urmare, o metodă de monitorizare care oferă o evaluare obiectivă în timp real cu interferențe minime în comportamentul și activitățile de muncă ale individului e absolut necesară [13]. Diagnosticul obiectiv precoce al oboselii mintale și fizice trebuie realizat prin înregistrarea cuprinzătoare a indicatorilor fiziologici ai stării funcționale a sistemului neuromuscular și a sistemelor de menținere a homeostaziei – circulația sângelui și echilibrul sistemelor simpatic și parasimpatic prin determinarea variației ritmului cardiac (HRV), consumul de oxigen și gradul de saturație cu oxigen din sânge (VO_2max și SpO_2), consumul de energie prin calcularea raportului dintre CO_2 eliberat și O_2 consumat, precum și termostaza (echilibrul temperaturii în organism) folosind termografia în dinamica unei sarcini de producţie [13]. Printre măsurile preventive, sistemele de urmărire a locației subiectului sunt deosebit de eficiente în prevenirea lucrătorilor să intre în zone potențial periculoase, pe baza tehnicilor de bandă ultra-largă (UWB) și de poziționare globală (GPS). Mai mult, pe măsură ce nivelul de risc crește, sistemul declanșează un semnal de avertizare care atrage brusc atenția asupra potențialelor pericole din mediu. Monitorizarea comportamentului și a parametrilor fiziologici ai indivizilor în timp real în timpul activităților demonstrează avantajul semnificativ în sistemul de management al siguranței de pe șantier, în comparație cu abordările tradiționale bazate pe evaluarea indicatorilor retroactivi sau întârziați. *Screening*-ul indicatorilor fiziologici, neurofiziologici și psihofiziologici ne permite să obiectivăm identificarea primelor semne de oboseală mintală și fizică pe măsură ce volumul de muncă crește în timpul lucrărilor de construcție. Monitorizarea stării mintale este deosebit de dificilă. Îmbunătățirea tehnicii de înregistrare a activității bioelectrice în diferite zone ale cortexului cerebral prin EEG are ca scop creșterea compactității, mobilității, autonomiei, toleranței la mișcare și neinvazivității dispozitivului de înregistrare (recorder), care permite înregistrări directe, difuzare sau stocarea rezultatelor lor în memorie. Rezultatele prelucrării, analizei spectrale și cartografierii topografice a imprimărilor EEG cu ajutorul *software*-ului permit evaluarea modificărilor ascunse ale stării lor comportamentale și cognitive în timpul lucrărilor. Diagnosticul precoce al simptomelor ascunse

de oboseală mintală și fizică, o scădere a gradului de trezire și concentrare folosind tehnologia EEG permite implementarea în timp util a măsurilor de siguranță și preventive necesare pentru a evita consecințele fatale și bolile profesionale [209, 221]. Evoluțiile și inovațiile din domeniul mediului și fiziologiei ocupaţionale pot oferi inovații revoluționare în managementul siguranței la locul de muncă, în special pe șantier [99].

Să luăm ca un exemplu – specificul muncii pe un șantier se caracterizează printr-un grad ridicat de încărcare mintală și fizică, șederea prelungită într-o poziție de disconfort, temperatură și umiditate ambientală scăzută sau ridicată, expunere la vânt și praf, compuși chimici toxici, poluare sonoră și vibrații. Acești factori în combinație acționează mult timp și, evident, contribuie, în primul rând, la formarea oboselii mintale și fizice. Un fapt important care a fost deja stabilit este că, datorită efectului factorilor agravanți asupra organismului: lipsa sau tulburările de somn, intoxicația cu alcool și tutun sau experiențele emoționale negative, constructorii suferă adesea de tulburări mintale. si oboseala fizica chiar inainte de a-şi incepe ziua de muncă. Aproximativ 20-40% dintre angajaţi depășesc de obicei pragul fiziologic acceptat pentru volumul de muncă mintal și fizic și sunt într-o stare de oboseală. Problema de siguranță se bazează pe faptul, că lucrătorii cu oboseală mintală și fizică își pierd capacitatea de a răspunde corect și eficient la potențialele amenințări din mediu din cauza concentrării insuficiente sau a oboselii cognitive, ceea ce duce la accidente. Chestionarele subiective utilizate în mod tradițional în încercarea de a recunoaște oboseala nu permit identificarea manifestării acesteia în timp real. Totuși, obținerea oportunității de a identifica primele simptome ale dezvoltării oboselii mintale și fizice la locul de muncă este dificilă din cauza lipsei mijloacelor tehnice și a algoritmilor necesari pentru identificarea lor exactă, precum și a datelor fundamentale privind mecanismele și indicatorii de oboseală specifică muncitorilor din construcţii [429]. De exemplu, o soluție de inginerie care ne permite să depășim cumva această dificultate se bazează pe utilizarea unui dispozitiv mobil compact care asigură înregistrarea oscilațiilor bioelectrice pe suprafața scalpului craniului, proiectate din diferite zone ale cortexului cerebral. Dispozitivul de înregistrare (recorder și digitizer) este compact încorporat în cască. Oboseala lucrătorilor a fost clasificată utilizând rețelele neuronale convoluționale (CNN) care au furnizat evaluări ale performanței și relația dintre oboseala mintală și comportamentul nesigur al lucrătorilor [429]. Și anume, măsurătorile fiziologice folosind diverse dispozitive și senzori se dovedesc a fi cele mai potrivite și precise în determinarea stării fiziologice și psihofiziologice a lucrătorilor și angajaților.

O relație potențială între diferitele modele EEG și oboseala mintală a fost deja stabilită. Pentru a recunoaște oboseala lucrătorilor cu o precizie destul de mare, putem utiliza cu succes înregistrări electrofiziologice bazate

pe o combinație de EEG, ECG și HRV și algoritmi de învățare automată, cum ar fi regresia logistică, pădurile aleatorii și mașinile de suport vector. Printre lucrătorii din industria construcțiilor, a fost posibil să se identifice starea de distres pe baza înregistrărilor EEG. Experimentele de depistare a oboselii au fost efectuate mai des la elevi sau studenți ca subiecți. Cu toate acestea, măsurătorile în timp real ale lucrătorilor din șantier rămân limitate. Există dovezi, că lucrătorii din construcții sunt adesea mai puțin capabili să reziste oboselii cognitive și au șanse mai mari să facă greșeli decât studenții. Dezvoltarile care vizează îmbunătăţirea tehnologiei de recunoaştere a oboselii mintale şi fizice şi creşterea riscului de a face greşeli fatale pe un şantier, sunt în deplină desfăşurare. Instalațiile experimentale sunt echipate cu capacități tehnice de a înregistra comportamentul nesigur al lucrătorilor aflați în stare de oboseală mintală [429]. Prevenirea creșterii riscului de erori fatale, accidente și incidente are o semnificație socio-economică reală, dar cu o scădere a eficienței, calității și productivității care necesită lucrători cu înaltă calificare.

Avantajele dispozitivelor inovatoare determinate de înregistrările obținute în timp real ale activității profesionale şi fac posibilă demonstrarea obiectivă a faptului, că oscilațiile bioelectrice ale ritmului *theta* în diferite zone ale cortexului cerebral reflectă formarea unei stări de oboseală mintală. Puterea spectrală a oscilațiilor benzii *theta* tinde de obicei să crească pe măsura creșterii numărului de încercări repetate. Fluctuațiile bioelectrice din banda *beta* reflectă în mod eficient nivelul de vigilență și concentrare. Este evident că creșterea oboselii corelează negativ cu gradul de concentrare, contribuind la ignorarea amenințărilor din mediu și la slăbirea reactivității la pericolele ascunse. Pe lângă oboseala la locul de muncă, prevenirea în timp util a opoziţiei riscurilor și a morbidității profesionale este, de asemenea, de importanță socio-economică. Activitatea muncii la șantierele civile industriale reprezintă un model unic de condiții de mediu, care se caracterizează printr-un grad crescut de stres și pericol. S-a raportat că 68% dintre lucrătorii din domeniul construcțiilor sunt expuși la distres pronunţat ca urmare a specificului ocupaţional. Pentru a identifica și monitoriza riscurile profesionale este productivă combinarea înregistrărilor electrofiziologice ale EEG, ECG și HRV, funcțiile respiratorii externe și saturația de oxigen din sânge (SpO_2), care reflectă răspunsul la factorii de stres ai centrilor reglatori superiori ai creierului, sistemelor nervoase autonome simpatic și parasimpatic și sistemelor pentru menținerea homeostaziei. Monitorizarea non-invazivă a gradului crescând de distres a angajaţilor direct la locul de muncă poate fi efectuată folosind un dispozitiv portabil fără fir pentru înregistrarea oscilațiilor bioelectrice în diferite zone ale cortexului cerebral. Un dispozitiv mobil, portabil, pentru recunoașterea continuă a riscurilor depășește limitările altor metode complicate de laborator sau de teren, care îngreunează activitățile [98]. Dispozitivele portabile de

înregistrare sunt perfectate în mod constant fiind echipate cu sisteme de filtrare a zgomotului și a artefactelor, care creează una dintre principalele limitări ale utilizării dispozitivelor EEG mobile la lucrătorii, care continuă să efectueze operațiuni de lucru [101, 220]. Cu toate acestea, pentru a crește conținutul informațional și obiectivitatea monitorizării severității distresului profesional, este nevoie de o gamă mai largă de indicatori psihofiziologici, neurofiziologici, fiziologici, somatici și autonomi, în combinația lor complexă [220]. Uneori, în monitorizare, este posibil să se determine frecvența gravitațională și entropia spectrală a puterii semnalelor EEG. În timpul testului Stroop, semnalele EEG ale tuturor participanților sunt înregistrate folosind un electroencefalograf cu 14 canale Emotiv Epoc+ (Fig. 47).

Figura 47. Un dispozitiv portabil îmbunătățit pentru înregistrarea EEG în timp real în timpul activității zilnice (EMOTIV)

Și totuși, examinarea și identificarea inițială a nivelului de fond al oboselii mintale și fizice, precum și pregătirea și performanța înainte de începerea lucrărilor pe șantier rămân relevante. Un fond crescut de oboseală cu un grad redus de performanță sunt cel mai adesea rezultatul caracteristicilor unui stil de viață individual, capacitatea de a-şi organiza activități recreative, de a echilibra rutina zilnică, de a asigura un somn și o alimentație suficientă și de înaltă calitate [210]. Factorii agravanți sunt adesea abuzul de alcool [407] și retrăirile psiho-emoționale [401]. Pentru a reduce gradul de potențiale riscuri, mulți antreprenori inspectează obligatoriu şantierul pentru a identifica pregătirea insuficientă a forței de muncă înainte de începerea lucrărilor de construcție. Fără îndoială, cu ajutorul screening-ului de fundal, este posibil

să se prevină sau să se reducă probabilitatea unui comportament nesigur al angajaţilor din cauza stărilor psihofiziologice negative [98, 421], precum și creșterea eficienței și productivității forței de muncă [263]. Cu toate acestea, starea psihofiziologică a lucrătorilor în timpul unui tur de muncă se poate modifica și poate să evite oboseala mintală, prin urmare, fondul și *screening*-ul ulterioar au o importanță socio-economică semnificativă [282].

Este dificil metodic să evaluezi fundamental, obiectiv, calitativ și cantitativ starea emoțională și să tragi o concluzie despre gradul de plăcere, neplăcere sau dezgust, entuziasm și anxietate sau relaxare. Motivația și o stare emoțională pozitivă sunt un factor critic care influențează productivitatea și calitatea muncii, siguranța și prevenirea morbidității profesionale. Pentru a preveni consecințele negative asupra sănătății lucrătorilor în timpul construcției unui obiect, reducând calitatea și productivitatea muncii, o determinare corectă din punct de vedere tehnic a stării lor emoționale ar trebui să fie o prioritate [209]. S-a găsit o soluție de inginerie în care se propune utilizarea unui senzor portabil pentru a preleva o electroencefalogramă și, pe baza acestuia, pentru a măsura calitativ și cantitativ literalmente starea emoțională a lucrătorilor în timp real, în special nivelul de valență al acestora. Îmbunătățirea tehnologiei de măsurare în timp real are ca scop asigurarea fundamentalității şi a continuității acesteia (Fig. 48, Fig. 49, Fig. 50, Fig. 51) cu înregistrarea de monitorizare a EEG pentru creșterea conținutului de informații și căutarea indicatorilor [209, 435]. Este semnificativ faptul, că percepția senzorială a perechilor de semne și cuvinte de siguranță inadecvate din punct de vedere semantic pe un șantier a fost însoțită de generarea unui potențial legat de un eveniment N400 (*N400 Event related potential, ERP N400*) cu o amplitudine mai mare și o creștere a puterii spectrale a ritmului *theta* (3–8 Hz) în EEG pe o perioadă de 300–420 ms [435]. În special, procesele de percepție și înțelegere a semnelor și cuvintelor de siguranță pot fi identificate cu succes folosind markeri neurofiziologici deja existenți identificați în înregistrările EEG. Datele din astfel de studii oferă o bază fundamentală pentru ingineri și creatorii de programe de siguranță pentru a determina în mod obiectiv conformitatea semantică a limbajului în producţie [435]. Înregistrările EEG în timp real demonstrează că cauza subiacentă a creșterii erorilor, incidentelor, căderilor și accidentelor este distragerea atenției și neglijența [194, 211, 455]. Prin urmare, metodele de identificare strictă a oboselii mintale și fizice, inclusiv distresul, anxietatea și depresia, ar trebui să fie constant îmbunătățite [324].

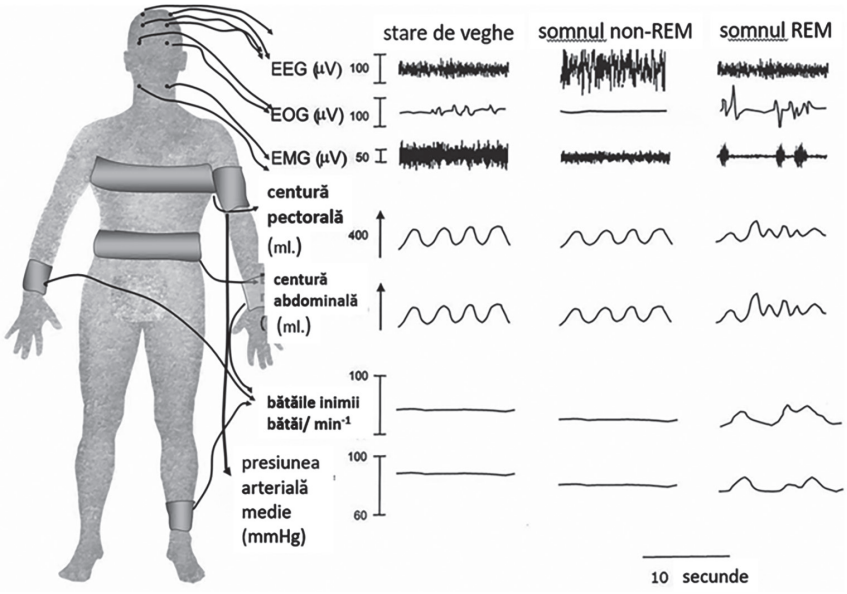


Figura 48. Reprezentarea schematică a punctelor cheie ale corpului uman și ale sistemelor funcționale, care fac obiectul unui screening complet în timpul somnului folosind polisomnografie: EEG – electroencefalografie (mkV); EOG – electrooculografie (mkV); EMG –electromiografie (mkV); stare de veghe; stare de somnul non-REM – somnul lent (somnul cu unde lente); stare de somnul REM – somnul rapid (somnul cu mişcăre rapidă a ochilor)

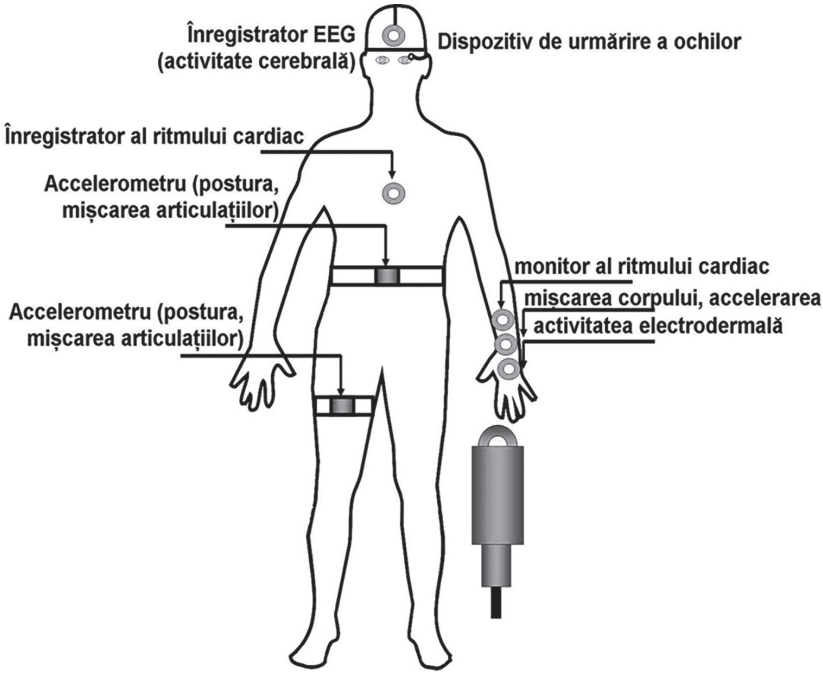


Figura 49. Unele posibile locații și utilizarea senzorilor portabili

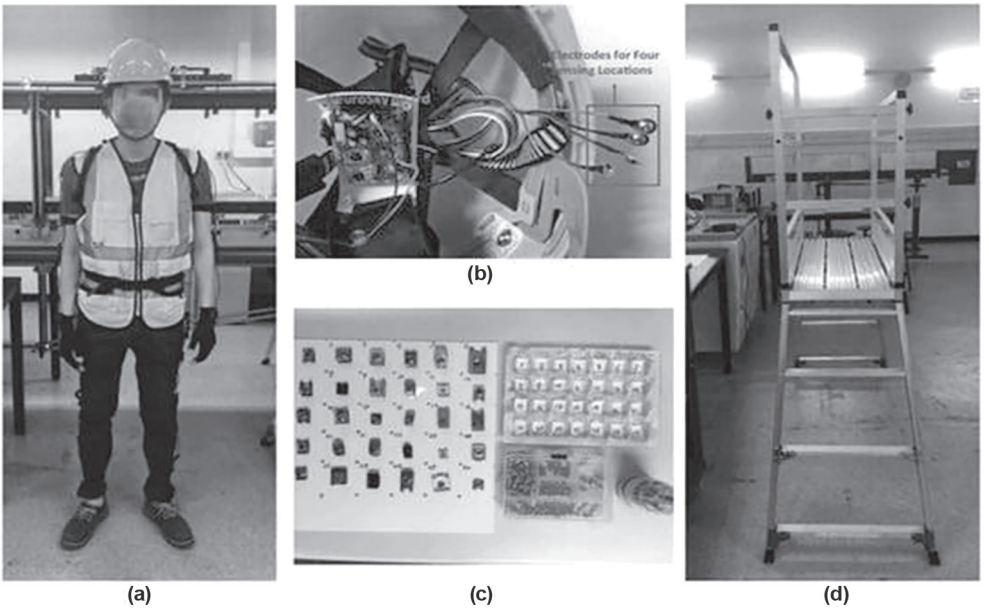


Figura 50. Aparat experimental: (a) subiect de experiment; (b) cască EEG și cipurile de monitorizare EEG; (c) piulițe și șuruburi; (d) platformă cu scară [Wei B. et al., 2024]

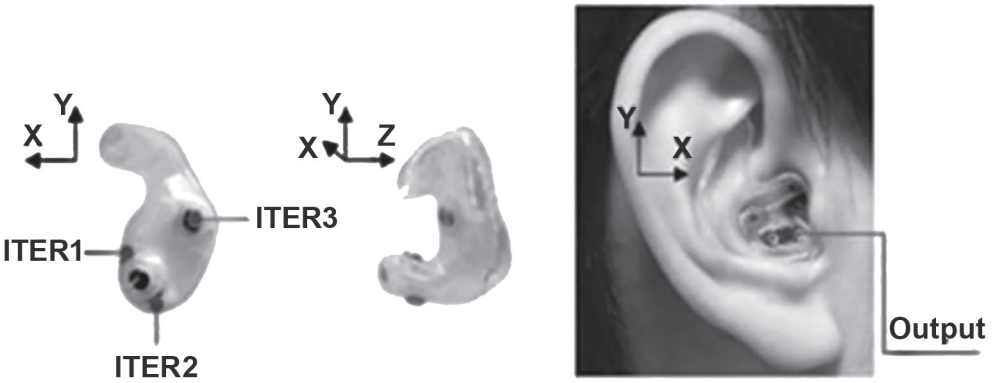


Figura 51. Primul prototip "EEG in-ear" (dispozitivului auricular) [Wei B. et al., 2024]

Natura combinată a monitorizării fiziologice, inclusiv, împreună cu înregistrarea EEG, determinarea variabilității ritmului cardiac (HRV), identificarea traiectoriei mișcării oculare sau oculografia, electromiografia (EMG), înregistrarea răspunsului galvanic al pielii (GSR) sunt necesare urgent pentru a crește conținutul de informații și a asigura multifactorialitatea atunci când se evaluează abilitățile mintale și fizice. Cu toate acestea, din punct de vedere pur tehnic, utilizarea unei astfel de monitorizări combinate în timp real are limitări serioase. Subiecții de testare trebuie să rămână relativ

stabili, deoarece semnalele electrofiziologice pot fi ușor blocate și confundate cu artefactele [232, 324]. Pentru a preveni problemele cu aceste lucruri poate fi necesar un echipament invaziv și mai complex [324]. Înregistrările ECG și GSR se dovedesc adesea a fi mai potrivite pentru colectarea de informații decât cele neurofiziologice folosind EEG, și anume în construcţii. Prin urmare, înregistrările ECG și GSR sunt utilizate ca potențiali biomarkeri (Fig. 52 şi Fig. 53) [251]. Inovațiile de inginerie fac posibilă miniaturizarea senzorilor și integrarea acestora în brățări confortabile, brațete și centuri, crescându-se capacitățile în condiții reale [248]. Există deja algoritmi de învățare supravegheați de semnale ECG și GSR ca factor de creare a modelelor predictive pentru monitorizarea neatenției lucrătorilor din cauza oboselii mintale și fizice [324]. S-a demonstrat că există o corelație pozitivă ridicată între semnalele ECG și atenția subiecților [280] cum ar fi concentrarea susținută pe termen lung a atenției sau o stare de relaxare imediată la modificările variației ritmului cardiac [331]. Semnalele de entropie ECG sunt foarte sensibile la distragerea atenției în timpul conducerii auto. Starea de concentrare și distragere a atenției este reflectată în caracteristicile HRV pe durata timpului în termeni de mRR, SDRR, RMSSD și PNN50. Aceste scoruri cresc semnificativ în timpul distragerii atenției, în concordanță cu reducerea HRV a subiecților în acest timp [131], mRR fiind o caracteristică importantă pentru identificarea acestor factori. Diferențele semnificative între stările de atenție-neatenție sunt reflectate în măsurile din domeniul frecvenței, VLF și HF diferând doar puțin, iar TP, LF și raportul LF/HF diferă mai semnificativ [324]. Starea de oboseală se reflectă într-o creștere semnificativă a LF pe fondul activării sistemului nervos simpatic [324]. Puterea spectrală de joasă frecvență (LF) este un indicator psihofiziologic al distribuției efortului [167]. Nu este o coincidență faptul, că puterea intervalului LF creşte semnificativ în timpul distragerii și a fost de o mare importanță practică pentru obținerea preciziei de predicție [324, 457].

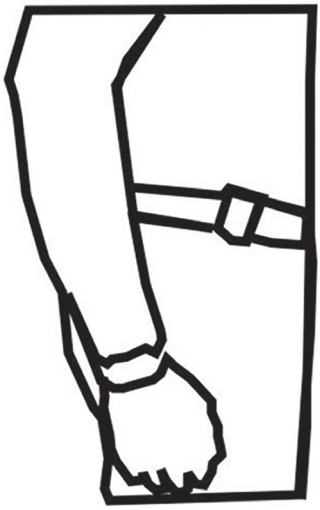


Figura 52. Locațiile accelerometrului în talie și încheietura mâinii drepte: GT1M și GT3X+ (accelerometrele adiacente și GENEA lipit de GT1M, poziționat deasupra soldul drept; GENEA la încheietura mâinii drepte) [Rowlands A.V., Stiles V.H. Accelerometer counts and raw acceleration output in relation to mechanical loading. Journal of Biomechanics 45 (2012)]

Figura 53. Aspectul senzorului de vibrații

Activitatea electrodermală înregistrată folosind tehnica GSR fluctuează în funcție de activarea glandelor sudoripare de pe suprafața pielii palmelor, cauzată de o creștere a influenței sistemului nervos simpatico, ca răspuns la excitarea fiziologică sau retrăire emoțională [338]. Într-o stare de atenție slăbită la indivizi, conductanța pielii scade [181] și scade numărul de reacții

nespecifice ale ei. Comparația stărilor de atenție concentrată și distragere arată, că diferențele dintre indicatorii electrodermici sunt mai puțin pronunțaţi decât faţă de indicatorii de frecvență ai variației ritmului cardiac. Cu toate acestea, fluctuațiile GSR reflectă, de asemenea, în mod obiectiv activarea sistemului nervos simpatic, care este strâns legată de excitarea emoțională [338]. O creștere a influențelor simpatice apare și odată cu creșterea oboselii mintale și fizice și a excitării emoționale, ceea ce face dificilă concentrarea [434].

Este relevant că, vizualizarea imaginilor importante din punct de vedere social, cum ar fi expresiile faciale, a produs mai puține modificări în GSR decât vizualizarea imaginilor nesemnificative din punct de vedere social, cum ar fi fractaliile sau peisajele. Evident, tehnica de monitorizare a răspunsului conductabilităţii electrice a pielii poate fi combinată și cu alte metode pentru un studiu cuprinzător al mecanismelor fundamentale ale răspunsului psihofiziologic al angajaţilor la diferite semnale despre siguranță sau amenințare la locul de muncă.

În Programul de Neuroprotecţie s-a luat în considerare faptul, că nivelurile moderate de excitare fiziologică promovează performanța, în timp ce nivelurile scăzute sau prea ridicate de excitare fiziologică s-a dovedit a reduce calitatea și productivitatea. Activitatea mintală și fizică moderată poate îmbunătăți funcția cognitivă, în timp ce activitatea mintală și fizică exagerată (aberante) poate slăbi atenția și înrăutăți funcționalitatea cognitivă. Această ipoteză de lucru este confirmată și în alte activități profesionale. Astfel, profesioniștii care desfășoară activități cu un grad ridicat de concentrare (piloți și șoferi) dezvoltă dificultăți semnificative atunci când vine vorba de necesitatea de a se concentra și de a menține atenția pentru îndeplinirea la înalt nivel și fără erori a muncii și a atribuțiilor oficiale pe fondul crescând al semnelor de oboseală [434]. În plus, subiecții aflați într-o stare de oboseală mintală și fizică sunt mai vulnerabili la interferența diverșilor factori care distrag atenția, de exemplu, atunci când efectuează căutări vizuale [327] și, de asemenea, evită concentrarea, conștienți de monitorizarea și procesarea constantă a informatiilor [223]. Lucrătorii concentrați pe satisfacerea cerințelor de productivitate ridicată au mai multe șanse să treacă cu vederea amenințările de siguranță [90, 245, 311, 314].

Aşadar, dezvoltarea abordărilor neuroștiințifice și de bioinginerie în domeniul securității muncii la șantierele civile și industriale oferă nu doar un studiu fundamental al mecanismelor de adaptare la diverse condiții de mediu, optimizarea activităților de muncă și servicii în vederea îmbunătățirii calificărilor profesionale și productivităţii muncii, dar și dezvoltarea programelor de siguranță și prevenire a accidentelor, incidentelor și dezastrelor.

Utilizarea abordărilor neurofiziologice a făcut posibilă descoperirea și demonstrarea faptului, că proiectarea și planificarea arhitecturală a mediilor urbane și rurale trebuie să se bazeze pe principiile armonizării cu peisajul natural prin reducerea impactului mediului artificial (toxic), asigurarea securităţii muncii şi a sanatăţii ocupaţionale [426]. Anume aceste domenii sunt acum principalele în munca de cercetare și proiectare, în special, în căutarea metodelor inovatoare pentru asigurarea calității corespunzătoare a aerului inhalat, menținerea confortului termic în mediul extern și termostaza în mediul intern al organismului, recunoașterea potențialelor amenințări din mediu și îmbunătățirea siguranței la locul de muncă, design estetic biofil de mediu. Abordările neurofiziologice și de bioinginerie pentru dezvoltarea măsurilor și îmbunătățirea procedurilor de siguranță sunt un instrument util care va economisi resursele umane, le va creşte abilitățile și va preveni în mare măsură decesele și dezastrele. Pentru a crește fundamentalitatea și eficacitatea cercetării și dezvoltării, se utilizează o gamă largă de metode pentru monitorizarea combinată a stărilor funcționale. Spectroscopia în infraroșu apropiat (fNIRS) este o soluție de inginerie excelentă pentru dezvăluirea mecanismelor de răspuns ale centrilor creierului la diferite caracteristici ale arhitecturii, designului interior-exterior la locul de muncă și la domiciliu și la condițiile de mediu. Tehnologia fNIRS continuă să se îmbunătățească pentru a crește mobilitatea și rezoluția dispozitivului de înregistrare [207, 426]. Domeniile de Neuroștiință au fost împărțite în două categorii: fiziologice și neurofiziologice [71, 390]. Instrumentele fiziologice fac posibilă măsurarea indicatorilor actelor reflexe voluntare și involuntare, care asigură fixarea și urmărirea stimulilor vizuali senzoriali din mediul înconjurător în timpul activităților profesionale. Instrumentele neurofiziologice sunt unice prin faptul, că permit înregistrarea și analiza activității centrelor de reglare ai creierului [357, 426, 452].

Utilizarea metodelor de urmărire a traiectoriei mișcării ochilor sau înregistrarea activității mușchilor oculomotori (electrooculografie, EOG) deschide perspective largi pentru un studiu mai aprofundat al răspunsului sistemului vizual senzorial la condițiile specifice de muncă, serviciu și activități educaționale [108]. În prezent, abordările neurofiziologice s-au răspândit şi în domeniul arhitecturii. În domeniul construcțiilor civile și industriale, se acordă o atenție din ce în ce mai mare sănătății și pregătirii resurselor umane datorită creșterii standardelor de construcție și a cerințelor de utilizare a instalațiilor proiectate și construite [423]. Nu mai puţin importante sunt interacțiunea omului cu mediul, percepția senzorială și prelucrarea condițiilor specifice de mediu, în instituțiile de învățământ și medicale de către personalul de muncă și de serviciu din interiorul și exteriorul clădirilor [102, 244].

Problema îmbunătățirii calității, productivității și siguranței ocupaționale nu poate fi rezolvată doar cu ajutorul inovărilor – este nevoie de integrarea interdisciplinară a arhitecturii, designului, mediului și fiziologiei ocupaționale, neuroștiinței, psihofiziologiei și ingineriei biomedicale. În instituțiile de învățământ superior din întreaga lume în secolul XXI se acordă multă atenție dezvoltării gândirii interdisciplinare, asigurând astfel un nivel înalt al mișcării educaționale globale. O abordare interdisciplinară a cercetării și proiectării este considerată ca poziție-cheie pentru rezolvarea problemelor sociale și economice complexe. Procesele de integrare a cunoștințelor din diverse domenii joacă uneori un rol determinant în găsirea de soluții eficiente la problemele actuale din diferite industrii. De exemplu, în perfecționarea tehnologiilor, care asigură securitatea în construcție și păstrarea sănătății profesioniștilor cu înaltă calificare sunt utilizate metode de testare fiziologică și neurofiziologică. Atunci când se efectuează lucrări de construcții de înaltă calitate este extrem de important să se asigure concentrarea pe un fundal de excitare emoțională și motivație. În timpul operațiunilor de muncă de lungă durată în condiții de mediu stresante condiționat, este necesar să se identifice limitele individuale, depășirea cărora provoacă dezvoltarea stresului, oboselii mintale și fizice. Pentru a rezolva astfel de probleme o metodă adecvată este înregistrarea activității electrodermice sau a răspunsului de conductanță a pielii, care reflectă în mod adecvat activarea sistemului nervos simpatic cauzată de efectele stresante ale condițiilor de muncă. S-a dovedit, că activitatea glandelor sudoripare și scăderea corespunzătoare a rezistenței pielii îi crește conductivitatea, aceasta fiind un bun indicator al excitării emoționale.

Modelele coordonate de excitare a concentrărilor de neuroni localizaţi în anumite structuri cerebrale determină predominanța oscilațiilor în activitatea bioelectrică a gamei *theta* în electroencefalogramă (EEG). Important e că aceste oscilații theta reflectă procesarea senzorială și formarea memoriei. Fluctuațiile în domeniul theta în EEG indică activitatea sincronizată a ansamblurilor de neuroni care transmit, integrează și procesează informațiile stocate în zone separate ale creierului [115]. Și anume, în timpul efectuării acțiunilor care asigură consolidarea memoriei de lucru și codificarea amintirilor episodice, în EEG predomină oscilațiile în gama *theta*.

De exemplu, atunci când animalele explorează obiecte noi sau navighează în mediul acvatic se generează ritmul *theta* [115]. Este semnificativ faptul, că sesiunile de stimulare magnetică localizată pe termen scurt a formațiunilor cerebrale la subiecții maturi sănătoși determină o creștere a puterii spectrale a oscilațiilor *theta* pe fondul unei creșteri a volumului memoriei vizuale de lucru [353]. Dovezile contrare demonstrează, că suprimarea ontogenetică a ritmului theta în timpul dezvoltării individuale postnatale timpurii la animalele de laborator (șobolani) este însoțită de manifestarea deficitelor

de memorie spațială, care persistă în organismul matur [240]. Nu este o coincidență faptul, că diversele tulburări ale bioritmurilor circadiene cauzate de o singură expunere la lumină sunt asociate cu o deteriorare a formării memoriei de lucru spațiale la recunoașterea obiectelor din mediul înconjurător. Testele experimentale de alternanță spontană în recunoașterea obiectelor din jur indică faptul, că succesul acesteia depinde de activitatea neuronilor septohipocampali generatori de oscilații theta [192, 409].

În general, intervalul ritmului *theta* în electroencefalogramă (EEG) la animalele de laborator (rozătoare) este în intervalul 5-12 Hz și depinde de asemenea factori precum tipul de animal, momentul zilei în care se realizează înregistrarea, arhitectura somnului [329] precum şi temperatura structurilor cerebrale. Desincronizarea activității cu bioritmurile naturale în activitatea zilnică sau orice tulburare a ritmurilor circadiene este adesea asociată cu un deficit de memorie de lucru pe fondul generării slăbite de oscilații *theta* în EEG care merită o atenție deosebită. Evaluarea activității locomotorii zilnice la un model animal pentru a induce aritmia circadiană sugerează, că ciclicitatea activității dispare treptat și devine fragmentată pe o perioadă de 24 de ore [271]. Atunci când activitatea locomotorie zilnică este fragmentată este detectată și o reducere a puterii spectrale a oscilațiilor din banda delta în EEG (0,5–4,0 Hz), asociată cu o creștere a puterii ritmului theta (5–8 Hz) [271]. În general, activitățile zilnice ale unei persoane la locul de muncă și la domiciliu sunt coordonate de grupuri neuronale extinse, larg reprezentate în diferite structuri ale creierului. O astfel de activitate neuronală coordonatoare asigură și eficiența și productivitatea funcțiilor cognitive de nivel înalt, dezvoltând vorbirea și construind relații sociale în familie și în echipa de lucru. Performanța acestor funcții este afectată în tulburările din spectrul autist. Este semnificativ, că persoanele cu tulburări ale spectrului autist prezintă o deficiență în conexiunile neuronale pe distanță lungă care stau la baza generării de ritmuri EEG de joasă frecvență, cum ar fi ritmul *theta*.

Mai mult, tendința înnăscută de a explora un alt mediu decât cel familiar și deja experimentat, este determinată genetic la diferiți reprezentanți. Importanța motivației și a întăririi emoționale pentru productivitatea învățării, consolidarea abilităților de muncă și de memorie este confirmată de faptul că predominanța ritmului theta în EEG este detectată și în prezența unei conotații emoționale pozitive a activităților cotidiene. În schimb, la persoanele cu tulburări de spectru autist puterea spectrală a ritmului theta este redusă. Cu toate acestea, apariția unui nou stimul social duce la o creștere a intensității ritmurilor *theta* în EEG. Stimulii amenințători condiționat se reflectă într-o creștere a reprezentării ritmurilor *theta* de joasă frecvență în EEG, în timp ce stimulii sociali pozitivi conduc la o creștere a ritmurilor *theta* de înaltă frecvență. Severitatea ritmului revine la nivelurile de fundal pe măsură ce

apare o obișnuință la noutatea stimulilor din mediu înconjurător. Astfel, stimulii de mediu amenințători și stimulii sociali pozitivi produc două forme diferite de vigilență sau excitare în timpul activităților zilnice, care apar ca două tipuri diferite de ritmuri *theta* în electroencefalogramă. Este evident, că un anumit statut emoțional determină eficiența și productivitatea proceselor cognitive, a învățării și a memoriei.

Fluxul senzorial multimodal direcționat din spațiul înconjurător către centrii de procesare ai creierului este un modulator puternic al activității neuronale ritmice. În special, sistemul senzorial olfactiv afectează semnificativ mecanismele memoriei pe termen scurt și puterea ritmurilor EEG datorită semnalelor chimice percepute de sistemele olfactive principale și auxiliare. O anumită paradigmă comportamentală în societate și în familie se reflectă în caracteristicile potențialului local de câmp (LFP). LFP de înaltă frecvență poate fi înregistrat în multe regiuni ale creierului în timpul diferitelor contacte sociale. Recepția unui stimul senzorial din spațiul înconjurător și din societate este însoțită de un salt în creșterea densității spectrale de putere (PSD) a potențialului local de câmp la o frecvență în domeniul *theta* comună în multe centre de procesare a creierului. Dimpotrivă, în absența stimulilor din spațiul înconjurător puterea spectrală a acestui vârf de ritm *theta* este semnificativ mai mica, în timp ce semnalizarea senzorială despre diverse obiecte și mirosuri din spațiul înconjurător are un efect de neuromodulare mult mai puțin pronunțat. Neuromodularea puterii spectrale *theta* se datorează probabil proceselor de control direct al fluxului senzorial ascendent. De asemenea, o astfel de neuromodulație poate fi indusă de starea internă a centrilor de procesare senzorială ai creierului, iar semnificația socială a stimulilor percepuți are un efect de modulare descendentă. Prelucrarea informațiilor senzoriale despre caracteristicile mediului ambiant în timpul activităților de serviciu asociate cu locomoția și navigația, precum și învățarea, consolidarea abilităților și consolidarea memoriei sunt efectuate în hipocamp. Din acest punct de vedere hipocampul este cea mai importantă formațiune a creierului și, nu întâmplător el este epicentrul dezvoltării bolii Alzheimer.

Această afirmaţie a fost deja testată într-un model de studiu, bazat pe înregistrările EEG cu aplicarea instalaţiei de electrozi și un microprocesor într-o cască de șantier pentru a colecta informații din opt părți ale creierului vizat [113, 429]. A fost depistată oboseala mintală la subiecții, care efectuează operații continui neîntrerupt timp de șapte runde [429].

Realizările Programului de Neuroprotecţie a lucrătorilor de pe şantiere necesită o depistare automată a distresului mintal şi fizic cu aplicarea unui dispozitiv EEG portabil. Această recunoaștere automată a distresului este deosebit de importantă pentru a detecta și gestiona distresul excesiv și de lungă durată la lucrătorii de pe șantierele de construcții unde nivelul de distres poate

varia semnificativ în funcție de numeroși factori de mediu ambiant. După eliminarea artefactelor semnalelor EEG au fost calculate trăsăturile relevante ale factorilor timp și frecvență în semnalele EEG. Printre multe metode disponibile pentru măsurarea stărilor emoționale, electroencefalograma (EEG) are un mare potențial de cuantificare. Deși măsurarea emoțiilor bazată pe EEG a fost testată și aplicată doar într-un mediu de laborator progresele recente în elaborarea de senzori EEG portabil, fără fir și la prețuri accesibile, deschid noi perspective pentru măsurarea neinvazivă a emoțiilor în mediul extern ([220]. Pentru a face acest lucru s-a aplicat un model de emoție dimensională bipolară, care constă în dimensiuni de valență (de la neplăcere la plăcere) și excitare (de la relaxare la excitare), pentru a cuantifica stările emoționale ale lucrătorilor. De obicei, oamenii evaluează confortul interior completând diverse chestionare de evaluare, cum ar fi confortul termic, vizual, acustic și percepția asupra calității aerului din interior [77, 330]. Acelaşi lucru este valabil și pentru mediile exterioare de construcție a clădirilor [94] în care obținem condițiile fiziologice actuale ale angajaţilor din construcții în primul rând prin chestionare subiective și identificarea riscurilor. Ca urmare, este nevoie urgentă de sonde eficiente care să poată monitoriza starea în timp real a personalului în medii complexe de construcție a clădirilor. Este evident, că anume creierul planifică și execută mișcări autonome și multe acțiuni și comportamente voluntare, iar semnalele EEG pot răspunde direct la activitatea sistemului nervos [212, 436]. Monitorizarea fiziologică, cum ar fi EEG este utilizată pe scară largă în cercetarea mediului de interior [247, 272]. Prin monitorizarea semnalelor EEG ale subiecților efectele diferitelor condiții de iluminare asupra eficienței muncii pot fi identificate. În stare de somn de recreere polisomnografia este folosită pentru a determina stadializarea și prezența tulburărilor legate de somn: apnee obstructivă (OSA), apnee centrală, tulburare comportamentală în somn cu mișcarea rapidă a ochilor [70, 398, 451].

Aplicarea tehnologiei EEG este binevenită la identificarea comportamentelor riscante și monitorizarea reacțiilor adverse ale lucrătorilor pe șantiere, iar aplicarea EEG în domeniul muncii în construcții este favorabilă înțelegerii aprofundate a stării mintale şi fizice a lucrătorilor în timpul executării sarcinilor [432]. Dispozitivele portabile de monitorizare, cum ar fi ceasurile inteligente, au crescut în popularitate în ultimii ani și pot fi conectate direct la telefonul mobil personal, simplificând utilizatorului să vizualizeze diverse date și să înțeleagă starea sa fiziologică actuală. Echipamentele portabile de monitorizare utilizate în mod obișnuit includ, în special electroencefalograful, contorul de mișcare al ochilor, accelerometrul, senzorii de temperatură a pielii, monitorul de ritm cardiac etc. Semnalele fiziologice la om pot fi monitorizate de diverse dispozitive portabile. Electroencefalogramele (EEG) se pot folosi

pentru a monitoriza semnalele EEG, care sunt esențiale pentru evaluarea comportamentelor nesigure în construcție și a reacțiilor adverse de muncă, muncitorii din construcții pot purta și dispozitive portabile de urmărire a ochilor pentru a determina riscurile în timpul procesului de lucru, iar senzorii de temperatură a pielii pot monitoriza temperatura pielii la moment pentru a obține starea senzației termice. A fost elaborată o cască EEG portabilă bazată pe modulul Neurosky ThinkGear (*NeuroSky, San Jose, CA, SUA*) pentru a colecta patru canale de detectare în diferite locații ale senzorilor, Fp1, Fp2, Tp9 și Tp10. Locația Fp1 a fost asociată cu atenția logică, iar locația Fp2 cu atenția emoțională. Cele două canale EEG frontale sunt comparate cu Tp9 și Tp10, care pot fi folosite ca referințe încrucișate. În plus, microcontrolere sunt dotate cu accelerometre pentru a capta mișcarea pe trei axe ale căștii [13, 100, 432]. Aryal și colab. a creat un sistem de detectare bazat pe aplicarea senzorilor infraroșii atașați la o cască pentru a monitoriza temperatura pielii în patru locații diferite de pe față, precum și ritmul cardiac și semnalele EEG. Combinația dintre temperatura pielii, ritmul cardiac și semnalele EEG prezice oboseala cu o precizie de până la 82%. Există o metodă cantitativă pentru evaluarea nivelului de oboseală mintală la subiecți pe baza măsurătorilor EEG tradiționale de pe scalp prin examinarea și analiza spectrelor EEG, cum ar fi frecvența gravitațională. Muncitorii mult transpiră atunci când lucrează continuu în aer liber la temperaturi ridicate, ceea ce afectează impedanța electrozilor și duce la o monitorizare inexactă, făcând-o incomodă. Ca rezultat, a fost inventat un alt dispozitiv de monitorizare EEG emergent și mai atractiv, EEG otic. Looney și colab. a dezvoltat primul EEG-ul urechii din lume în 2012, care a atras atenția generală la acea vreme. În general, beneficiile utilizării EEG-ului otic pentru monitorizare includ faptul că nu obstrucționează câmpul vizual și că EEG-ul otic este de obicei fixat în canalul extern pentru măsurare, făcându-l poziționat în siguranță. Urechea transpiră mai puțin, evitând efectele impedanței electrozilor cauzate de transpirația excesivă. EEG-ul otic poate fi folosit pentru a monitoriza expresiile faciale și mișcările corpului, iar această cercetare detectă emoțiile și determină stările mintale şi fizice la subiecţi. Există şi o cască intra-auriculară bazată pe senzori EEG Neurosky, care pot controla diferite funcții ale telefonului mobil folosind mișcări de clipire a ochilor și de mișcare a urechii. Electrozii multipli pot fi utilizaţi pentru a detecta 25 de expresii și gesturi faciale folosind patru tehnici diferite. Rezultatele au arătat, că cinci gesturi au avut o precizie de peste 90%, iar 14 gesturi de peste 50%. La lucrătorii din construcții aplicarea tehnologiilor EEG permite monitorizarea stării de spirit, monitorizează oboseala, distragerea atenției și a vigilenței. Aspectele identificării comportamentelor riscante în construcții prin EEG includ monitorizarea și simularea mediului de șantier în laborator prin tehnologia de realitate virtuală (Virtual Reality, VR).

Este necesară o metodă de monitorizare a stării în timp real pentru a surprinde cu precizie starea reală a subiectului la moment. Comitetul de cercetare etică de la Universitatea City din Hong Kong a aprobat studiul în care un electrod al holterului a fost plasat în al patrulea spațiu intercostal în dreapta sternului [324]. Semnalele GSR au fost receptate folosind senzori de la Shimmer (Shimmer Research, Dublin 11, Irlanda) cu senzori portabili, care pot fi transmiși computerului prin Bluetooth, utilizând ConsensysPRO (v 1.6.0). Costumul GSR include un senzor, doi electrozi purtați pe degetul arătător și mijlociu al mâinii stângi ale subiecților și o centură pentru fixarea dispozitivului pe mâini cu frecvența de 10 Hz [324]. Oboseala fizică a fost depistată în multe studii de cercetare anterioare [10, 13, 408, 438], ea perturbând concentrarea atenţiei. Sarcina cognitivă este o sarcină de identificare a pericolelor după paradigma testului de performanță continuă. În condiția de vigoare subiecții investigaţi îndeplinesc sarcinile cognitive într-o stare relaxată. În ce privește starea de oboseală aceștia realizează la început efortul fizic și mai apoi pe cel cognitiv [324]. În baza datelor articolelor originale [280, 310, 443], au fost detectate 14 caracteristici HRV care ar putea fi potențialul de a diferenția concentrarea și distracția atenției. Intervalul RR se referă la intervalul de timp dintre două vârfuri R normale consecutive ale semnalului ECG. Aceste caracteristici temporal ar putea indica modificări ale sistemului nervos simpatic (SNS) și parasimpatic (PNS); de exemplu, RMSSD estimează modificările mediate vagal reflectate în HRV [370]. Activitatea electrodermală (EDA) este o tehnică fiziologică pentru determinarea conductivității pielii umane prin aplicarea unei tensiuni mici dar constante pe piele și măsurarea modificărilor curenților electrici cauzate de transpirație [279, 424]. Deoarece glandele sudoripare sunt inervate de sistemul nervos simpatic, EDA este o măsură ideală a activării simpatice, care este influențată de hipotalamus și sistemul limbic (regiuni ale creierului asociate cu emoția), făcând EDA un bun indicator al stării de spirit, al excitării şi distresului unui individ [279]. EDA este în prezent cel mai eficient și mai sensibil parametru fiziologic pentru detectarea modificărilor în excitarea simpatică individuală datorită stabilității sale, simplităţii și sensibilității ridicate [279].

Un program de neuroprotecție și neuroreabilitare bazat pe metode de consolidare a integrării senzorio-motorii asigură înlăturarea și prevenirea slăbirii și afectarea funcționalității neurologice, mintale și fizice, precum și accelerarea și creșterea eficienței proceselor de învățare. În prezent, pentru a dezvolta integrarea senzorio-motrică, formarea și dezvoltarea funcțiilor de coordonare a centrilor creierului sunt utilizate cu succes tehnici bazate pe modelarea 3D și antrenamentul actelor motorii în timpul locomoției într-un spațiu tridimensional. Abordările din Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazate pe modularea integrării senzorio-motorii, care

vizează direct atingerea obiectivului de creștere sau menținere a plasticității țesuturilor, în special a țesutului nervos la un nivel caracteristic ontogenezei precise. Sarcina de a menține și restabili proprietățile plastice adecvate ale țesuturilor joacă atât un rol de conservare a funcţionalitătii şi adaptabilitaăţii, cât și unul terapeutic, de recuperare. Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare include în mod obligatoriu factorul de vârstă, care determină activarea și menținerea mecanismelor de remodelare adaptivă la o vârsta înaintată şi prevenirea deteriorării lor din cauza aprovizionării insuficiente cu nutrienți și a măsurilor de dezvoltare a integrării senzorio-motorii, a învățării și a memoriei. Elucidarea mecanismelor de bază de modulare și susținere metabolică a plasticității tisulare, în special a țesutului nervos, în punctele critice sau sensibile oferă ample oportunități pentru găsirea de soluții inovatoare în tehnologiile de educație pentru sănătate, prevenire a bolilor, ameliorare și reabilitare. Utilizarea Programului bazat pe antrenament proprioceptiv asigură consolidarea interacțiunilor senzorio-motorii la nivelul cortexul senzorial primar (S1) și cel motor primar (M1) pentru dezvoltarea capacităţilor remodelărilor plastice adaptive induse de către schimbările din mediul ambiant, detectate la periferia corpului, i.e. la limita interacțiunii organismului cu mediul. Căile intracorticale de integrare senzorio-motorie sunt cheie în neuromodularea semnalelor de comandă motorii direcţionate din cortexul motor. Dezvoltarea și consolidarea acestor conexiuni senzorio-motorii depinde în întregime de succesul implementării mecanismelor de neuroplasticitate și de suportul metabolic al acestora. În cadrul sistemului integrativ senzorial-motor, neuronii din S1 care se proiectează în M1 au câmpuri receptive somatice și, prin urmare, pot fi diferențiați în comparație cu alți neuroni. Antrenamentul proprioceptiv modulează şi integrarea senzorio-motorie, reorganizarea plastică și la nivelul segmentelor medulare. Ca răspuns, remodelarea plastică este declanșată periferic la nivelul aparatului neuromuscular. Acest lucru este extrem de important pentru prevenirea sarcopeniei, a dizabilităților, a recuperării după leziuni și accidente vasculare cerebrale. Aşadar, factorii de mediu, activitatea individuală și alimentaţiea zilnică modifică markerii plasticității tisulare, în special țesutul cerebral, provocând modificări ale sinaptogenezei în formarea ramurilor dendritice, a axonilor în centru și a contactelor neuromusculare la periferie.

Includerea în Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare a testărilor activității senzoriale și motorii în conformitate cu hărțile topografice ale dermatoamelor și miotomilor fac posibilă evaluarea obiectivă a nivelului segmentar al reglării nervoase și a severității tulburărilor în activitatea de control a centrilor nervoși. Pentru a asigura efectul neuroprotector al programului de antrenament proprioceptiv este necesar să se desfășoare în mod sistematic activități pe detecţie a supraantrenării sau stimulării

senzoriale excesive a aparatului proprioceptiv în întregime, cea ce duce la o slabire atât a funcţiilor executive la nivel efector, cât şi a celor coordonatoare centrale. Conceptual și strategic, Programul este de fapt un ghid în practicarea diferitelor activități zilnice de dezvoltare și educație. El prevede de asemenea utilizarea tehnologiilor pentru dezvoltarea individuală direcționată a abilităților de adaptare la mediul specific și, pe baza acestuia, formarea și performanţa abilităților profesionale. Pe lângă individualizarea activităților de formare, recuperare sau tratament condiția cea mai importantă ar fi o bază științifică fundamentală, care să confirme în mod convingător și concludent validitatea fiziologică, psihofiziologică sau fiziopatologică a extinderii limitelor de adaptare și prevenire a impactului factorilor nocivi. Totodată, principală semnificație socio-economică a programelor de formare, dezvoltare și menținere a capacităților fizice și mintale ale resurselor umane este de a asigura creșterea competenţelor profesionale şi a productivității muncii. Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare presupune ca factor primar-declanșator integrarea senzorio-motorie la diferite niveluri şi ameliorarea condiţiilor de muncă sau instruire, care se bazează cu influxul multisenzorial ascendent spre centrii nervoși de procesare (*processing*-ul), ce le asigură activitatea integrativă și îi aduce în strictă conformitate cu activitatea cognitivă, emoțională și neuromotorie. În special, din cauza problemelor legate de diminuarea modulării senzoriale sau integrării senzațiilor apar dificultăți în sistemul nervos în accesarea și utilizarea fluxurilor senzoriale de informații din propriul corp și din mediul ambiant. Integrarea senzorio-motorie la diferite niveluri este determinantă pentru implementarea autoreglării, planificării motorii și a perfecţonării abilităților profesionale.

Programul prevede prevenirea dificultăților de învățare (mintală și fizică), deficitul de atenție şi manifestările autismului, adesea asociate cu aceste afecțiuni. Atunci când capacităţile de concentrare a atenției, efectuarea procesării senzoriale, luarea deciziilor corecte și coordonarea comportamentul sunt diminuate, procesele de instruire a unor noi aptitudini pe bază fundamentală de menținere a conexiunilor interneuronale existente pot fi perturbate. Astfel de afecțiuni sunt observate atât la copii, adolescenți, cât și la persoanele mature din cauza regimului necorespunzător de muncă și recreere, leziuni, boli sau îmbătrânire naturală. Aplicarea în Program a stimulărilor multisenzoriale ne permite să ameliorăm combinația diferitelor acte de procesare, să consolidăm interconexiunea acestora şi integrarea senzorio-motorie. Realizarea lui promovează eficiența căilor de comunicare în centrele de procesare senzorială, iar ca rezultat coordonarea, precizia și viteza de efectuare a actelor motorii cresc [237].

O atenție deosebită se acordă Patologiei vertebrogene, în special sindroamelor algice cauzate de efortul fizic excesiv care a devenit o problemă

medico-socială importantă pentru contingentul în cauză [189]. Astfel de tehnologii moderne sunt oportune, ele fiind necesare pentru monitorizarea stărilor fiziologice, neuro- și psihofiziologice a tineretului studios și a angajaților de muncă fizică și intelectuală în condiții extremale [487] cu includerea în *screening*-ul reacțiilor somatice, locomotorii din timpul activităților zilnice la locul de muncă. De o importanță primordială pentru implementarea cu succes a programului este testarea obiectivă de laborator a dependenței reacțiilor somatice de ritmul circadian de muncă și relaxare. Conlucrarea cu personalul medical ne-a permis să efectuăm o analiză neurologică a activității reflexe somatosenzoriale și somatomotorii în timpul dezvoltării și diminuării acesteia, precum și un studiu electroencefalografic (EEG) şi electroneuromiografic (ENMG) la angajaţii specializați în diverse operațiuni ocupaţionale. Desincronizarea forțată a ritmului circadian a fost experimentată de lucrători și angajați care își îndeplinesc atribuţiile de serviciu *non-stop* cu un program de ture în industrie și prestări servicii.

Programul de neuroprotecție şi neuroreabilitare prevede *screening*-ul complet al funcţionalităţii aparatului neuromuscular, al sistemului de reglare a stării psiho-emoționale, a echilibrului metabolismului energetic și plastic, asigurarea capacității aerobe, echilibrul compoziției corporale (raportul țesuturilor muscular, adipos, osos, lichidului intra- și extracelular), asigurarea eficientei biomecanice a activitatii locomotorii, coordonării ciclului circadian "somn-veghe" şi a prezenței tulburărilor de somn.

Programul se bazează pe postulatul, că viabilitatea individuală, limitele de neuroplasticitate şi predispoziţie la neurodegenerare determină capacitatea de muncă și de serviciu în societarea modernă și este de o mare importanță Socială la nivel Național. Cercetările științifice și clinice de bază au furnizat dovezi concludente în sprijinul ciclului teoretic al handicapului-sărăcie: un număr mare de studii analizate confirmă existența unei corelații pozitive între dizabilitate, statutul socio-economic al indivizilor și societatea în ansamblu. Problema reabilitării și angajării persoanelor cu funcționalitate limitată este foarte actuală. În particular, Programul de prevenire a neurodegenerării se realizează prin reducerea insuficienței morfologice și funcționale, și anume, a sistemului neuro-muscular şi aparatului musculo-scheletic.

Prioritatea în implementarea Programului este eliminarea sau slăbirea cauzelor patogenezei sarcopeniei, osteoporozei și osteoartritei, care sunt unele dintre principalele cauze de invaliditate în rândul populației, chiar și în țările supradezvoltate. Tehnologii ale Biomecanicii moderne dotate cu metode progresive de Inginerie biomedicală, joacă un rol decisiv atât în diagnosticarea precoce a tulburărilor, cât și în ameliorarea lor și a afecțiunilor sistemului musculo-scheletic precum și în reabilitarea și restabilirea funcționalității sale diminuate sau pierdute. Implementarea Programelor

personalizate de dezvoltare, diagnostic, reabilitare și terapie biomecanică ne permite să influențăm activitatea metabolică a celulelor nervoase și musculare, remodelarea osoasă și distingerea consecințelor favorabile [312].

Potrivit experților de la Organizația Mondială a Sănătății, creșterea relativă a ponderii bolilor neurologice poate fi cauzată în primul rând de criza socială și economică. Comisia Europeană în finanțarea cercetării din domeniul Mediului și Sănătății sprijină politica de Sănătate și Siguranță Ocupațională, care conduce la dezvoltarea de instrumente și metodologii pentru o mai bună evaluare a riscurilor, proiectarea prevenirii bolilor și promovarea sănătății. Dizabilitatea este considerată cea mai mare problemă de sănătate publică a Națiunii, afectând nu numai persoanele respective ci și familiile lor, ca și societatea în ansamblu. Morbiditatea populației din cauza impactului negativ al activităților de muncă nu este doar o problemă medicală, ci și una socială și economică globală, demonstrând necesitatea dezvoltării unui program național eficient de prevenire a dizabilităților.

Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare necesită introducerea pregătirii fizice în activitățile zilnice pentru a nivela dezechilibrul inactivitate fizică/activitate. Cu toate acestea, pregătirea fizică ar trebui să fie strict individualizată. Individualizarea (personalizarea) diferitelor programe de formare, cursuri de recuperare sau tratament ar trebui să fie o condiție a concordanţei cu bazele științifice ale fiziologiei, psihofiziologiei şi fiziopatologiei, garantând extinderea limitelor acțiunii adaptogene, preventive, recuperative sau terapice ale acesteia. Mai mult decât atât, obiectivul principal semnificativ din punct de vedere socio-economic al instruirii este de a oferi o remodelare morfo-funcțională adaptogenă graduală la diferite niveluri, astfel încât adaptarea sau reabilitarea fiziologică implementată cu succes să contribuie ulterior la creșterea productivității muncii și la îmbunătățirea calificărilor profesionale. În realizarea Programului nu există nicio îndoială, că frecvența crescută a sesiunilor de antrenament, volumul acestora (produsul frecvenței și durata lor), precum și intensitatea excesivă a procedurilor de antrenament (reabilitare) (sau combinarea acestora) este adesea însoțită de o recuperare insuficient de productivă în pofida aportului deficitar de alimente.

Într-o astfel de situație, limitele acțiunii adaptative (neuroprotectoare) de antrenament (neurorecuperare) sunt semnificativ restrânse și, ca urmare, crește riscul de neurodegenerare, afectare și deteriorare [228]. Această reducere a limitelor de adaptabilitate, risc crescut de neurodegenerare și tulburări morfologice și funcționale este cumulativă și se caracterizează printr-o creștere a „distresului de antrenament”, care determină adesea o scădere pe termen lung a performanței cu semne și simptome fiziologice, psihofiziologice asociate de dezadaptare. Programul ia în considerare monitorizarea gradului de supraantrenament – de exemplu, la indivizii antrenaţi sistematic

refacerea performanței fizice și mintale poate dura o perioadă de câteva săptămâni sau luni. Programele aplicate de adaptare (reabilitare), lipsite de individualizare, pot, dimpotrivă, să asigure o îngustare a limitelor și o creștere semnificativă a riscului de neurodegenerare și deteriorare structurală. Ca urmare a supraantrenării și suprasolicitarii, performanța oricărei activități zilnice (casnică ca forță de muncă și birou) va scădea semnificativ, în ciuda „supercompensarii" performanței.

Cu toate acestea, o supratensiune de scurtă durată urmată de o perioadă corespunzătoare de reducere a intensității sarcinii poate duce la o creștere benefică a adaptabilității și capacității protector-regenerative a formațiunilor structurale [306].

Putem constata, că creșterea intensității Programului de antrenament cu efect cumulativ asupra structurilor supuse distresului nu este însoțită de o recuperare adecvată și o perioadă de regenerare tisulară necesară, organismul individului putând intra într-o stare de suprasolicitare extremă sau non- suprasolicitare funcțională. Această suprasolicitare extremă sau suprasolicitare nefuncțională duce la stagnarea și scăderea performanței în activitatea reflexă senzorială și motorie, care va continua săptămâni sau luni. În situația în care Programul induce un dezechilibru între antrenament și recuperare, apar primele semne și simptome de distres excesiv de antrenament pe termen lung, caracterizat prin scăderea performanței, oboseală crescută, reducerea producției de energie și plasticitate, aprovizionare, precum și o schimbare a profilului hormonal. În astfel de cazuri devine dificil să se facă distincția între „supraefortul extrem sau suprasolicitarea nefuncțională" sau așa-numitul „*Sindrom de supraantrenament*". Implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare se bazează pe detectarea semnelor precoce ale „*Sindromului de supraantrenament*" la un individ ca o „*dezadaptare pe termen lung*". „*Sindromul supraantrenării*" este denumit prin câțiva termeni alternativi – Burnout, suprasolicitare cronică, oboseală, sindrom de subperformanță inexplicabilă sau surmenaj. Sindromul de supraantrenament poate dura până la șase luni poate și mai mult. În cazurile de forme mai severe de "*Sindromul de supraantrenament*" cariera profesională a unui individ poate fi anulată. El a fost clasificat în simpatic și parasimpatic pe fondul unui dezechilibru stabilit simpatico-parasimpatic. Este evident, că o astfel de clasificare a sindromului de supraantrenament se bazează numai pe semnificația sa pentru coordonarea menținerii homeostaziei, adică îndeplinirea funcțiilor vegetative, dar nu somatice. În timpul realizării Programului în decursul formării adaptării la eforturile locomotorii, în primul rând, o alimentare adecvată cu oxigen a țesuturilor și eliminarea dioxidului de carbon stimulează în menținerea efectuării lucrului fizic la un nivel corespunzător cu un consum de energie optimizat.

Realizarea Programului prevede ajustarea bine planificată a regimului zilnic de muncă, serviciu, antrenament în perioada de recreere, ceea ce asigură construirea arhitecturii somnului ulterior, calitatea acestuia, profunzimea și utilitatea proceselor neuroprotectoare și de recuperare-reparație [226, 268, 317]. Prin urmare, pentru a asigura o productivitate a muncii suficient de mare şi a menține o capacitate de lucru adecvată în limite largi de adaptabilitate, precum și pentru a preveni morbiditatea profesională, este necesar să echilibrăm starea de veghe și somnul în ciclul circadian și să rupem un alt acest cerc vicios. Rezolvarea problemei poate fi facilitată prin îmbunătățirea mijloacelor de diagnosticare precoce a manifestărilor naturii violente a muncii sau a procesului educațional ce provoacă oboseala. Evident, oboseala și scăderea performanței pot fi o consecință directă a privării cronice de somn sau a deteriorării caracteristicilor sale calitative și/sau cantitative [226, 268]. De aceea, Programul prevede prevenirea naturii violente a muncii (violenţei ocupaționale) și comportamentului de autoconservare, care sunt dependente semnificativ de o oboseală generală. Au fost identificate două aspecte: oboseala fiziologică și oboseala subiectivă. Oboseala fiziologică depinde de calitatea și durata somnului, în timp ce oboseala subiectivă este afectată nu numai de prima, ci și de factorii de mediu la locul de muncă, locul de serviciu sau de studii. Compararea naturii violente și a hărțuirii la locul de muncă cu alte influențe psihosociale, volumul mare de muncă şi educațional, nivelul redus de siguranță demonstrează că *bullying*-ul este unul dintre cei mai dăunători predictori ai deteriorării sănătății mintale și a scăderii performanței [68, 226, 449]. Programul prevede evitarea exceselor muncă/educație care cresc riscul de tulburări de somn în combinație cu oboseala. Deci, manifestările de natură violentă, agresiunea și comportamentul agresiv ocupațional sunt predictori ai tulburărilor de somn [168, 226], creșterii gradului de oboseală şi scăderii productivității și a capacității de muncă [106, 355]. Diagnosticul precoce și controlul severității tulburărilor de somn și gradul de oboseală în creștere pot afecta direct și indirect manifestările comportamentului agresiv ocupațional-educațional. Pentru a evalua susceptibilitatea el se foloseşte un chestionar scurt modificat privind impactul negativ ocupațional SNAQ-R [355]. SNAQ-R conține nouă elemente ce reflectă gradul diferitelor impacte negative pe o scală de răspuns în frecvență de 5 puncte. Definiția dependenței de sex și vârstă este destul de evidentă, deoarece există indicii că genul și vârsta pot fi asociate cu expunerea la influența mediului cu prezența unor acte de comportament agresiv [355]. Programul prevede o selecție atentă a cadrelor administrativ-manageriale, întrucât o astfel de poziție poate avea impact asupra *bullying*-ului pe baza scării ierarhice din instituţii şi organizaţii, iar *bullying*-ul, prin definiție, conține elemente a diferenței de influenţă administrativă [355, 449], care prevede evaluarea obiectivă a stării mintale.

În prezent, sunt folosite diverse tehnici de examinare a stării sau a distresului psiho-emoțional.

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare ține cont cu strictețe de faptul, că schimbările în activitatea bioelectrică EEG reflectă, de asemenea, starea circulaţiei sanguine cerebrale. De exemplu, o creștere anormală a amplitudinii ritmului *theta* din anumite zone poate indica prezența unei demențe cerebrovasculare. O astfel de deviere în EEG este asociată cu o scădere a plasticității neuronale a formațiunilor centrale de reglare din cauza deteriorării fluxului sanguin cerebral regional și a metabolismului. Tehnologiile de neuromodulație a centrilor nervoși de reglare se bazează pe reglarea de înaltă precizie a activității de descărcare a impulsurilor neuronilor, de exemplu, prin stimularea sau suprimarea țintită a acestuia prin aplicarea unui câmp electric, magnetic sau a perfuziei unui medicament. Includerea în Program a tehnicilor de neuromodulație este solicitată în special în combinație cu acțiunele imunomodulatoare. O tehnică promițătoare este şi stimularea auriculară a nervului vag (Auricular Vagus Nerve Stimulation, aVNS) conform schemei [287, 372, 431]. Posibilitatea reală de a combina stimularea auriculară a nervului vag cu detectarea complexă a răspunsurilor fiziologice la acest efect neuromodulator asupra formațiunilor reglatoare din trunchiul cerebral, cortex și sistemului nervos vegetativ dă și mai mari speranțe pentru implementarea cu succes a acestor tehnici. Modelarea 3D la calculator a neuromodulării face ca tehnica de stimulare electrică transcraniană directă să fie strict vizată de ținta dorită [346]. Aplicarea modelării 3D computerizate cu un grad ridicat de rezoluție face posibilă urmărirea în detaliu a procesului de trecere a curentului electric prin formațiunile creierului și măduvei spinării în timpul neuromodulării și neurorecuperării, bazate pe stimularea spinală transcutanată în cazul de leziuni ale coloanei. Încluderea în programele de neuroprotecţie şî neuroreabilitare a tehnologiilor de neuromodulare bazate pe o combinație de stimulare a diferitelor modalități cu exerciții fizice deschide noi perspective promiţătoare.

În plus, un complex de efecte fizice modulatoare este de dorit să fie combinat cu o infuzie bine direcționată de produse farmaceutice eficiente, cunoscute pentru efectele lor adaptogene, neurorecuperabile și neuroprotective [107]. Unele produse biologice pot fi utilizate cu succes pentru a trata o serie de boli, inclusiv al acelora care afectează sistemul musculo-scheletic [162].

Aşadar, tendințele de dezvoltare a tehnologiilor pentru producerea de dispozitive perfecţionate pentru neuromodularea structurilor centrale și periferice de reglare nervoasă se caracterizează printr-o îmbunătățire a *screening*-ului răspunsurilor fiziologice și o scădere a gradului de invazie a metodelor. Evident, o dezvoltare mai reușită a tehnologiilor de neuromodulație necesită o conlucrare mai strânsă dintre neurofiziologi,

kinetologi, kinetoterapeuți, bio-ingineri și microelectroniști, neuroingineri, programatori etc.

3.7. Elaborarea conceptuală a Pasului 7 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare bazat pe aplicarea realizărilor ingineriei biomedicale

Din punct de vedere al științelor naturii, abordarea unei evaluări obiective a stării mintale ar trebui să se bazeze pe caracteristicile morfologice și funcționale ale centrilor superiori de procesare ai creierului. Prin urmare, testele de laborator utilizate în Program ar trebui să abordeze funcțiile globale ale creierului și să permită evaluarea calitativă și cantitativă a gradului de trezire, vigilență, concentrare și capacitatea de a lua decizii corecte și adecvate condiţiilor mediului ambiant.

Monitorizarea, diagnosticarea prealabilă și personalizarea programelor de neuroprotecţie pe baza ultimelor realizări din Ingineria Biomedicală reprezintă o condiție prealabilă pentru prevenirea tulburărilor funcțiilor aparatului neuro-muscular, locomotor și a bolilor neurodegenerative. Odată cu vârsta, conform datelor investigaţiilor imagistice şi volumetriei formaţiunilor cerebrale se constată creșterea și progresia zonei de distribuție a modificărilor atrofice în lobul temporal medial al cortexului cerebral, reducerea semnificativă a hipocampului şi a cortexului entorinal, care indică inițierea și evoluţia transformărilor neurodegenerative de severitate moderată, asociată cu dificultăţi de orientare în mediul înconjurător. Raportul dintre adâncimea coarnelor frontale și distanța intercaudală (CC/IT) reflectă prezența modificărilor neurodegenerative, care implică nucleii caudali. O scădere a raportului dintre diametrul mezencefalului și zona punții la reprezentanții grupei de vârstă mai înaintată în comparație cu cei mai tineri dovedește progresia neurodegenerării în zona mezencefalului. Pe acest fond, în 3 cazuri (20%) apar semne de paralizie supranucleară progresivă. Pe fondul semnelor de modificări cerebrale atrofice de severitate variabilă noi am evidențiat o

creștere a diametrelor şi ariei volumelor ventriculilor laterali, ventriculului III și ventriculului IV.

Testarea de laborator a stării mintale într-un anumit mediu și în timpul diferitelor tipuri de activități zilnice ar trebui să se bazeze pe identificarea răspunsului sistemului limbic al creierului și implementarea funcțiilor acestuia în formarea memoriei; funcții de vorbire (dominarea emisferei stângi); diagnosticul de disfuncție a regiunii parietale stângi (sindromului Gerstmann) precum și de disfuncția parietală dreaptă (neglijenţa accentuată) și disfuncția frontală. O condiție prealabilă este şi diagnosticul de disfuncție cerebrală (apraxie, gândire logică și abstractă, halucinații și deteriorarea dispoziției).

Programului prevede şi un *screening* al limitelor de adaptare, a capacității de muncă și a gradului de oboseală pe baza determinării rezistenței cardiorespiratorii (*fitness cardiorespirator, CRF*), care caracterizează interrelaţiile psiho-vegetative. Detectarea semnelor precoce de oboseală și suprasolicitare se realizează pentru a detecta insuficiența funcțională a activității cardiorespiratorii. Cu toate acestea, metodele nu sunt încă utilizate pe scară largă în modelul de ocupație, adică la locul de muncă în efectuarea operațiunilor și a activităților pentru evaluarea calitativă și cantitativă a funcționalității respiratorii și circulatorii în timp real.

Aşadar, tehnologiile şi echipamentele de măsurare compatibile biologic cu corpul unui individ activ necesită dezvoltarea și aplicarea lor nu numai pentru diagnosticare, ci și pentru *screening*-ul funcțional regulat în timpul activităților de muncă și a celor educaționale. Algoritmul pentru această metodă de evaluare a *fitness*-ului cardiorespirator utilizează variabile clinice și demografice și o combinație de valori ale frecvenței cardiace (HR) pe durata totală a timpului de testare funcțională (5 minute), care arată o corelație destul de mare cu valorile VO_2max evaluate. Se propune ca procedurile de testare pe teren pentru *fitness* cardiorespirator să satisfacă mai multe criterii, inclusiv validitate, validitate longitudinală, fiabilitate, siguranță și o relație cu măsurile de funcționalitate și adaptabilitate.

Pe baza tehnologiilor de perfecționare a abilităţilor umane în programele de neuroprotecție și neuroreabilitare ar trebui implementate unele metode fiziologice bazate pe adaptarea armonioasă a unei persoane la activitățile sale zilnice educaționale şi cele de serviciu, în general, la modul său de viață în anumite condiții de mediu ambiant care pot fi productive și eficiente. Programul mai vizează dezvoltarea şi implementare unei strategii de prevenire a tulburărilor neurodegenerative ale aparatului senzorial și neuromotor, bazate pe elucidarea mecanismelor fundamentale de coordonare a activităților acestuia în funcție de condițiile de trai, natura muncii cotidiene și a activității de serviciu, productivitatea energiei, metabolismul plastic

și alimentația. Implementarea practică include o combinație de metode complexe de evaluare și măsurare a indicatorilor moleculari, celulari, tisulari ai plasticității morfologice şi funcționale, manifestărilor timpurii ale neudegenerării cu modelarea experimentală și ocupaţională a anumitor tipuri de activitate individuală. O mare importanța socială și economică o are evaluarea abilităților unei persoane de a efectua zilnic acte motrice vitale și de a realiza atribuţiile sale profesionale care reprezintă, de fapt, etapa inițială a programului. Această evaluare este combinată cu determinarea particularităţilor alimentaţiei, ciclului circadian somn-veghe şi recreerei personale.

Screening-ul cuprinzător de laborator implementat în Program permite obținerea imaginii detaliate a procesării senzoriale și a sistemelor neuromotorii la modificările parametrilor fizici şi chimici ale activității individuale în anumite condiții de mediu. Datorită acestei abordări în timp util, este posibilă obiectivizarea fiabilă a încercărilor de personalizare, dozare și limitare a efortului funcțional exercitat de activitățile experimentale sau ocupaţionale. Programul mai propune introducerea unor metode avansate din punct de vedere tehnic de examinare de laborator, care continuă în timp real folosind dispozitive mobile compacte pentru a detecta gradul de adaptogenitate, stresogenitate sau patogenitate a efortului fizic şi/sau mintal. De o mare importanță în acest caz sunt conceptele de oboseală sau supraoboseală fizică, cognitivă, mintală, ocupaţională, care nu au o distincţie clară, ceea ce face dificilă studierea lor cuprinzătoare folosind metodele Fiziologiei și ale Psihofiziologiei.

Starea de oboseală nu numai că a căpătat o mare importanță în știință, ci a stat şi la baza unui concept care ia în considerare consecințele asupra organismului și sistemului senzorio-motor, în special, ale activităților zilnice în industrie, în sport, în performanța atribuţiilor de serviciu, care implică riscuri pentru sănătate și performanţă [195].

Programul prevede, că în situațiile în care abilitățile individuale de a efectua munca nu coincid complet cu cerințele unui anumit tip de activitate și cu timpul finalizării acesteia, oboseala se dezvoltă mai rapid și mai intens. Ea este însoțită de apariția fatigabilităţii generale, epuizării funcționale a sistemelor corpului cel mai expuse la suprasolicitare, ceea ce duce la scăderea performanței funcționale a unei persoane, a calității rezultatului final și a productivității muncii pe fondul pierderilor de energie crescute. Pentru evaluarea obiectivă a *marker*-ilor de mers și a diferitelor acte motorii efectuate de indivizi, senzorii de mișcare și vibrații portabili sunt foarte oportuni. Astfel de senzori de mișcare, plasați în diferite părți ale corpului, sunt adesea folosiți în Sport, Medicină și Reabilitare, dar pot fi folosiți și în Fiziologia și Medicina

ocupaţională. În special, numărul de paşi, frecvența lor într-o unitate de timp și durata trebuie determinate prin cuantificarea eficienței mersului, precum și analizarea variabilității vitezei de mers. Este foarte important să fie analizate acțiunile motorii la mers, alergare sau efectuarea operațiunilor de lucru pe baza detectării anumitor markeri, ce reflectă caracteristicile biomecanice ale părților în mișcare ale corpului. O astfel de analiză detaliată a mișcărilor este necesară pentru a identifica tulburările de mers la pacienți după un accident vascular cerebral, pentru diagnosticarea precoce a tulburărilor senzoriomotorii, care afectează abilitățile unui individ, precum și pentru a monitoriza restabilirea mersului automat.

Pentru implementarea cu succes a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare se folosesc dispozitive cu avantaje evidente ale specificației LoRaWAN®, care reprezintă un protocol de rețea cu o zonă largă de putere redusă (*Low-power Wide-area Network, LPWAN*) a alimentării de la baterie și conectivitate la internet fără fir prin rețele regionale, naționale sau cu zone mai largi de interacţiune, inclusiv comunicarea bidirecțională. Îmbunătățirea dispozitivelor de monitorizare a fluctuațiilor oricăror parametri fizici sau indicatori fiziologici, în special în timp real și transmiterea ulterioară a datelor la distanță poate fi realizată prin simularea mecanismelor de reglare, care funcționează în organismele vii. Pe parcursul implementării bazate pe optimizarea activității zilnice în timp real se folosesc tehnici de actigrafie sau accelerometrie. Baza tehnică a actigrafiei și accelerometriei este în permanență îmbunătățită pentru asigurarea libertăţii de acțiune a subiectului, obținând date obiective fiabile, reproductibile despre starea sa mintală și fizică. Abordarea tehnică bazată pe utilizarea accelerometrelor de la articulaţia mâinii oferă oportunități excelente pentru monitorizarea gradului de amplitudine totală a mișcării, a activității fizice, a navigației în spațiu și timp al activităților cotidiene la locul de muncă și domiciliu. Mai mult, utilizarea dispozitivelor compacte, mobile, fără fir (“*wireless”*), bazate pe elemente piezoelectrice, face posibilă monitorizarea calității și duratei somnului reparator în timpul ciclului zilnic de somn-veghe. De exemplu, aplicarea unui monitor compact la mâini Actiwatch-2 (*Philips, Regatul Unit*) permite clasificarea gamei totale de mișcări și gradului de activitate fizică la serviciu, acasă, și în timpul somnului de restabilire. Accelerometrele ActiGraph (GT1M; GT3X și GT3X+) cu *software*-ul actualizabil permite *screening*-ul în mod obiectiv a activităţii fizice în timpul mersului, alergării și plimbării cu bicicleta. Abordarea tehnică bazată pe accelerometrie permite dozarea și personalizarea strictă a sarcinii funcționale pentru a evita suprasolicitarea. Utilizarea diferitelor dispozitive tehnice pentru accelerometrie demonstrează oportunităţile lor potențiale în măsurările activității diurne sincronizate în

timp, de exemplu, utilizând dispozitivele Actiwatch-2 (articulaţie dominantă sau nedominantă) și ActiGraph GT1M (șold) pe o perioadă de șapte zile. În măsurările sistemice la indivizi practic sănătoși datele de accelerometrie sunt sincronizate cu înregistrările din agendă și cu rezultatele anchetei folosind un chestionar special. Dispozitivele permit monitorizarea în perioadele de veghe sau în perioadele de activitate crescută când ambele dispozitive sunt ataşate.

În acelaşi timp Programul prevede o evaluare obiectivă și fără erori a activității zilnice, strict necesară şi o analiză a modelului pe mai multe niveluri, bazată pe o comparație a activității individuale sincronizate în timp. Pentru a permite *screening*-ul sistematic al răspunsului aparatului musculo-scheletic la activitatea fizică zilnică sau lipsa acesteia, industria modernă de bioinginerie oferă diferiți senzori de vibrații și accelerometrie. Marele avantaj este că senzorii și accelerometrele moderne folosesc comunicația wireless și includ un microcontroler pentru procesarea și compensarea semnalului personalizat. Pentru a crește flexibilitatea în rezolvarea oricăror probleme legate de monitorizarea caracteristicilor biomecanice ale activității zilnice sunt deja utilizate dispozitive unice și triaxiale cu senzor încorporat de temperatură.

Activitățile de muncă și servicii în condiții extreme de mediu prezintă un interes deosebit, pentru care senzorii proiectați și fabricați sunt adaptați la condiții dure, zone periculoase, inclusiv medii explozive. În special, utilizarea senzorilor de vibrații avansați produși ne permite să atingem un nivel complet nou de monitorizare nu numai asupra obiectelor vii, ci și asupra dispozitivelor tehnice. Ei funcționează cu baterie și pot funcționa în regim liber (fără fir). În plus, sunt produse diverse accesorii de montare. Perfecţionarea dispozitivelor de monitorizare a fluctuațiilor oricăror parametri fizici sau indicatori fiziologici în timp real și transmiterea ulterioară a datelor la distanță poate fi realizată prin simularea mecanismelor de reglare, care funcționează în organismele vii. Senzorii de vibrații au, de asemenea, un microcontroler încorporat care efectuează o transformare rapidă Fourier (FFT) pe semnalul de ieșire. Utilizarea aparatelor de înregistrare în condiții de mediu extreme, severe și nefavorabile, este asigurată de introducerea unui dispozitiv cu Clasa de protecție IP66/IP67. Clasa de protecție IP66 protejează total echipamentul de pătrunderea impurităţilor și a altor particule solide (cu diametru de cel puțin 1,0 mm), precum și de efectele dinamice ale fluxurilor de apă. Echipamentele cu clasificare IP66 pot fi utilizate în medii normale uscate sau unde ele sunt expuse la praf și umiditate. Echipamentele cu gradul de protecție IP67 pot fi folosite și în condiții obișnuite de uscat, precum și atunci când sunt expuse la medii acvatice la o anumită adâncime și în condiții de iarnă cu zăpadă abundentă.

Individualizarea Programului poate fi asigurată prin implementarea progreselor moderne în domeniul tehnologiei biosenzorilor, care oferă oportunităţi de a evalua calitativ și cantitativ fluctuațiile indicilor fiziologici ai sistemului neuromuscular şi aparatului musculo-scheletic. Este semnificativ faptul, că clasificarea biosenzorilor reflectă prezența a două componente principale la ei: o *Biocomponentă* (compuși chimici, celule, țesuturi, organe) și un *Transductor*, care asigură transformarea și acționarea în conformitate cu legile fizice și chimice (optice; piezoelectrice; electrochimice). Principiile de bază ale aplicării sistemelor Biosenzor în Programul de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare determină algoritmul pentru crearea lor: „material biologic-element; biologic sensibil-convertor-microcircuit, bazat pe circuite electronice similare centrelor de procesare și reglare ale sistemului nervos" [276].

Aşadar, realizarea Programului este determinată de tehnologiile de vârf pentru crearea sistemelor de biosenzori, ce utilizează instalații de înaltă precizie. Anume instalațiile de producție progresivă fac posibilă crearea nanotehnologică a unor sisteme biosenzoare modernizate cu precizie microscopică bazate pe tendința de a imita aparatul senzorial receptor al obiectelor biologice, inclusiv al corpului uman. Sistemele de senzori biologici prezintă o sensibilitate și selectivitate ridicate la modificările parametrilor fizici şi chimici ai diferitelor modalități cu dispozitive biosenzoare de inginerie modernă. În această direcție evoluează constant sistemele de biosenzori, care asigură compactitatea, mobilitatea, portabilitatea și biocompatibilitatea acestora [276]. Astfel datorită dezvoltării sistemelor de biosenzori avansate, a fost deja creată posibilitatea de a continua *screening*-ul parametrilor fiziologici în timp real atât în repaus cât și în dinamica unei anumite sarcini funcționale chiar la nivel de unităţi motorii discrete. Monitorizarea biomecanicii actelor motorii, fluctuațiile de timp a vitezei de reacție, coordonarea mișcărilor, reglarea nervoasă superioară este deja realizată într-un mod complex în combinație cu simularea mediului ambiant pe simulatoare speciale cu realitate virtuală.

Monitorizarea neurofiziologică intraoperatorie a devenit posibilă graţie implementării sistemelor "Neuro-IOM" multicomponente (Fig. 54). Realizarea Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare poate fi asigurată şi de implementarea *software*-ului pentru înregistrarea multicomponentă şi analiza extrem de precisă și fiabilă a parametrilor fiziologici ai aparatului muscular și neuroreglare. Producția de sisteme biosenzoare cu un mare potential științific oferă echipamente care fac posibilă efectuarea microelectromiografiei și înregistrarea activității bioelectrice a fibrelor musculare individuale. Programul necesită oportunităţile sistemelor de biosenzori, care permit monitorizarea de înaltă precizie și fiabilă a fluctuațiilor parametrilor fiziologici ai aparatului

neuromuscular în timp real, în stare de repaus fiziologic și în timpul de activitate fizică. El se bazează pe diagnosticarea manifestărilor precoce ale proceselor neurodegenerative și monitorizarea eficienței procedurelor implementate. Dezvoltarea constantă a tehnologiilor pentru producerea sistemelor de biosenzori asigură, de fapt, în parte realizarea acestui program oportun. În decursul îndeplinirii atribuţiilor de serviciu și a activităților educaționale ale unei persoane pentru a preveni eșecul și degenerarea structurilor aparatului neuromuscular precum şi în implementarea programelor propuse de noi indroduce utilaj de telemetrie și monitorizarea continuă a parametrilor fizici și chimici fundamentali.

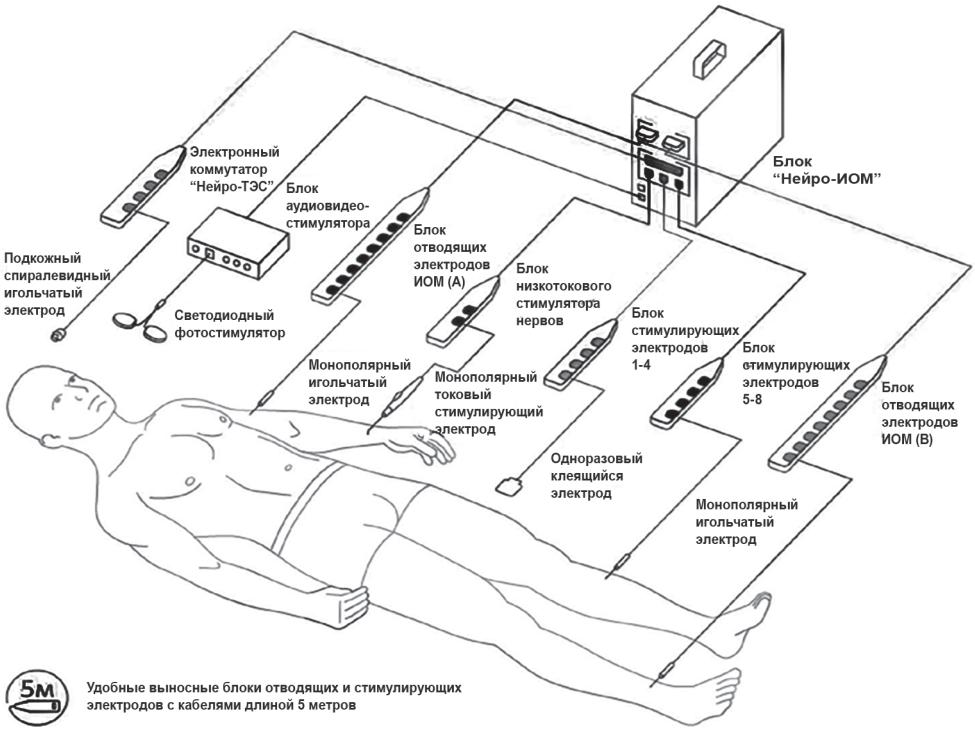


Figura 54. Schema de înregistrare multicomponentă a parametrilor fiziologici ai aparatului muscular și reglarea sa nervoasă (Unitatea "Neuro-IOM", Neurosoft, Federaţia Rusă) (în original)

Implementarea lor este determinată de introducerea inovațiilor tehnice moderne în monitorizarea arhitecturii somnului reparator după o perioadă de veghe activă. Îmbunătățirea unei astfel de monitorizări se realizează în direcția sistematizării și integrării acesteia. Astfel, pe lângă înregistrarea tradițională a electroencefalogramei, electrooculogramei, electromiogramei, înregistrarea video, saturația de oxigen din sânge și mișcările respiratorii se adaugă înregistrarea fluctuațiilor răspunsului galvanic al pielii (GSR) și

variabilitatea ritmului cardiac (HRV). Detecţia modificărilor conductivității electrice a pielii sau a impedanței electrice a pielii la subiecți indiscutabil oferă informații utile. Anume un astfel de *screening* și analiză multifactorială a somnului reparator face posibilă identificarea dependenței strânse a caracteristicilor somnului de așa-numitul confort multisenzorial în mediul în care are loc ciclul individual somn-veghe. Producătorii de mobilier, de sisteme de izolare fonică și ventilație, produse textile, inclusiv lenjerie de pat, încearcă să satisfacă necesitățile de recreere adecvată și refacerea centrelor de control pentru activitățile diferitelor sisteme senzoriale (vizual, auditiv, olfactiv și tactil) și integrarea acestora cu activitatea reflexă motorie. În timpul somnului condițiile corespunzătoare ale mediului sunt caracterizate de nivelul de confort sonor, care este evaluat prin intensitatea stimulării senzoriale şi auditive din spațiul înconjurător. Gradul de răspuns al centrilor senzoriali superiori de control ai creierului uman este evaluat folosind în principal metode psihofiziologice.

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare ar trebui să asigure optimizarea senzațiilor cauzate de diverși stimuli multisenzoriali din mediul ambiant pe durata somnului. Datele polisomnografice arată, că reprezentarea și puterea spectrală a ritmului *alfa* în EEG serveşte ca un indicator al răspunsului la stimulenţi senzoriali sonori din mediul ambiant şi reflectă o stare stabilă şi echilibrată asociată cu emoții pozitive. O creștere a severității și a puterii spectrale a undelor *beta* rapide, dimpotrivă, reflectă agitație, vigilență și alergie. Combinarea analizei spectrale a variabilității ritmului cardiac cu fotopletismografia permite efectuarea *screening*-ului modificărilor fluxului sanguin şi fluctuațiilor de volum în timpul pulsației vasului sangvin. Aşadar, creșterea amplitudinii oscilației peretelui vasului în timpul pulsației formează încă un indicator al funcționalităţii sistemului circulator periferic, care poate fi influenţat de suprimarea activităţii simpatice. Dimpotrivă, scăderea amplitudinii în timpul pulsației, la rândul ei, este cauzată de o activitate crescută a componentei simpatice a sistemului nervos vegetativ [302]. Cursul normal din punct de vedere fiziologic al etapelor și finalizarea ciclurilor de somn sunt strâns dependente de activitatea sistemului respirator și de schimbul de gaze în țesutul cerebral, care, la rândul lor, sunt interconectate la sistemul circulator. Când se înregistrează periodicitatea sau ciclicitatea respirației în condiții stresante și emoţiogene, este posibil să se depisteze un grad ridicat de periodicitate respiratorie la aproape toți cei chestionați, i.e. frecvența crescută a ciclurilor respiratorii. Acest grad crescut de periodicitate respiratorie în timpul diferitelor faze ale somnului este însoțit de episoade de trezire din somn, ceea ce este evident din înregistrările polisomnografice. Mai mult decât atât, conductivitatea electrică a pielii (EPA) este un indicator al gradului de

alertare (vigilenţă) și menținere a atenției concentrate, precum și un semn de trezire adecvată în perioada de veghe pe durata ciclului somn-veghe. Este evident, că activitatea electrodermală este o funcție a activării emoționale și cognitive, unul dintre indicatorii sensibili ai revitalizării activității senzoriale și motorii [302].

Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare include în mod evident un examen neurologic, efectuat noninvaziv și fără echipament costisitor. De exemplu, testul reflexului Babinski are o mare importanță diagnostică. Evidenţierea manifestărilor de formare a deficienţelor de coordonare, slăbirii musculare și dificultăților în controlul său poate fi efectuată pe baza acestui test la indivizii maturi (Fig. 55). Mediul ambiant trebuie amenajat pentru a minimiza probabilitatea traumatismelor. Persoanele cu această deficiență, de obicei, nu știu că suferă de un reflex Babinski pronunțat. Acest lucru este adesea diagnosticat numai atunci când se efectuează un examen special neurologic, care include un test complet al activității reflexe senzoriale și motorii. Severitatea reflexului Babinski la indivizii maturi este unul dintre principalele semne patologice de deteriorare a căilor piramidale descendente. Cu aplicarea examenului neurologic odată cu simptomul lui Babinski, iritația striată a tălpii determină extinderea tonică lentă a degetului mare, uneori izolat – cu imobilitatea restului degetelor de la picioare. În alte cazuri, extinderea degetului mare de la picior este însoțită de relaxarea şi extinderea simultană a restului de degete în evantai. Flexia membrului în articulația genunchiului contribuie la dispariția simptomului.

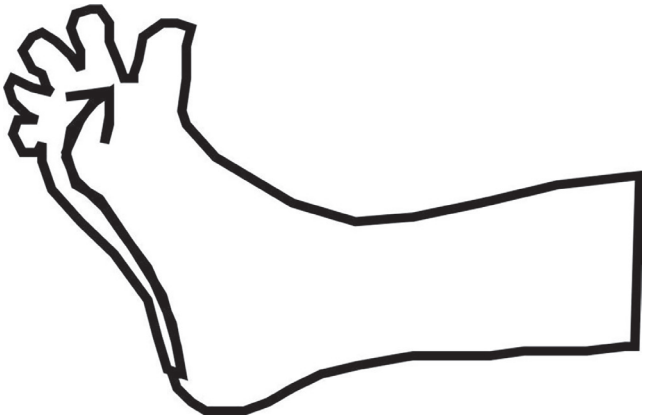


Figura 55. Reflexul Babinski la un adult (simptomul ventilatorului)

Programul se bazează şi pe detecţia obiectivă a limitelor de adaptabilitate, neuroprotecție și performanţe în activitatea zilnică a unui individ, asigurată de dezvoltarea tehnologiilor şi dispozitivelor tehnice și *software*-ului, compatibile biologic. Actualmente, Proiectele de inovare și dezvoltare sunt

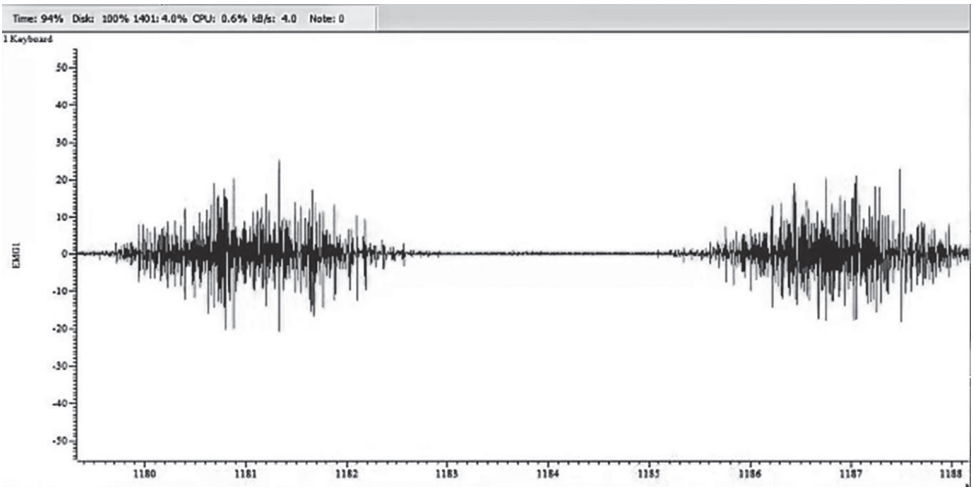
bazate pe modelarea matematică și simularea inginerească a mecanismelor fiziologice, care sunt de o importanță majoră.

Conceptual şi strategic Programul de neuroprotecție și neuroreabilitare este bazat din ce în ce mai mult pe realizările care implică Neuroingineria și tehnologiile creării Inteligenței Artificiale (AI). Supercomputerul modern poate crea pe arhitectura rețelelor neuronale ale creierului sau măduvei spinării. Diferite modele de activitate de procesare neuronală reprezintă, de fapt, un creier artificial care realizează o comunicare interneuronală foarte strânsă, i.e. manifestă plasticitate avansată. Realizările nanotehnologiilor oferă noi posibilităţi în tehnologiile de neuromodulare, care vizează extinderea semnificativă a limitelor de neuroprotecție, labilitatea și plasticitatea centrilor de reglare ai sistemului nervos uman, prevenind inițierea și geneza neurodegenerării. Tendințele de progresare a sistemelor tehnologice de neuromodulație și aplicarea lor în practica de zi cu zi a diagnosticului de laborator, terapiei și reabilitării formațiunilor reglatoare ale sistemului nervos central, periferic și autonom se caracterizează printr-o concentrare strictă asupra unor ținte specifice. Dispozitivele moderne de neuromodulație fac posibilă, de exemplu, efectuarea stimulării electrice a aferentelor (fibrelor senzoriale) prin reflexologia auriculară a nervilor vag, trigemen, sciatic, asigurând eficacitatea utilizării unor astfel de dispozitive pentru neuromodulație în timpul reabilitării neuromusculare. Succesul implementării Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare depinde de dezvoltarea tehnologiei pentru producerea de noi biosenzori în telemedicină şi deschide noi orizonturi în procedurile de evaluare calitativă și cantitativă a fluctuațiilor parametrilor fizici ai unui aparat neuromuscular funcțional, precum și în metodele de proiectare a sistemelor de biosenzori. Tehnologia de producere a sistemelor de biosenzori se dezvoltă rapid, după cum se poate observa din exemplul sistemului "Neurp-IOM" (Sistem universal multifuncțional de monitorizare neurofiziologică intraoperatorie). Sistemul "Neuro-IOM" permite rezolvarea unui număr mare de probleme de actualitate în conservarea și promovarea funcţionalităţii şi adaptabilităţii (Fig. 54). Programul propune implementarea *screening*-ului fiabil cu precizie înaltă al celor mai mici fluctuații ale parametrilor fiziologici din aparatul neuromuscular şi musculoscheletic în timp real în stare de repaus fiziologic și în timpul efectuării activității fizice. Tendințele de perfecționare a tehnologiilor de producere a sistemelor de biosenzori deschide noi perspective pentru realizarea Programelor de protecţie şî reabilitare care se bazează pe tehnici de telemetrie și monitorizare permanentă a parametrilor fizici de bază în dinamicul muncii și a activităților zilnice pentru prevenirea insuficienței și tulburărilor sistemului neuromuscular şi a aparatului musculo-scheletic. Progresele în tehnologiile neuroprotectoare sunt strâns dependente

de posibilităţile tehnice de înregistrare și digitalizare a electroencefalografiei (EEG), în special a poligrafiei [431]. Dispozitivele de inregistrare utilizate în monitorizarea activității zilnice la locul de muncă necesită intervenţii sporite în digitalizarea fluxului de semnale bioelectrice care, de fapt, poate fi utilizată ca mijloc de coordonare a lansării și controlului manipulărilor motorii efectuate de protezele moderne ale membrelor bionice. Metodologia de neuroprotecție și prevenire a neurodegenerării este din ce în ce mai echipată cu robotică, care poate oferi confort, biocompatibilitate și siguranță la locul de muncă, datorită introducerii bioinspirației și bionicii. Pentru a obține rezultatele scontate în îmbunătățirea dispozitivelor, în primul rând, se studiază fundamental mecanismul fiziologic de coordonare și performanță înaltă şi complexă a unui anumit act motor.

Conceptual Programul de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare se bazează pe inducerea fluxului ascendent al impulsurilor proprioceptive senzoriale în centrii de procesare subcorticali de către activitatea musculară, care în mod reflex promovează excitabilitatea neuronilor din cortexul cerebral, facilitează o activitate nervoasă mai mare, crește performanța și reduce oboseală mintală. Pentru realizarea programelor de neuroreabilitare integrarea senzorio-motorie este de o importanță fundamentală la nivelurile centrilor integrativi şi determinantă pentru fluxul descendent al semnalelor motorii generate în cortexul cerebral și ganglionii bazali, precum și la nivelul segmentelor măduvei spinării. Este de remarcat faptul, că reprezentarea somatică atât în zonele somatosenzoriale, cât și în cele motorii ale cortexului este practic aceeași, adică, construită în paralel. **Strategic** Programul se construieşte pe căutarea și utilizarea stimulentelor adecvate, care promovează integrarea senzorio-motorie şi modifică în mod caracteristic răspunsurile reflexe motorii. Acesta ar fi un model reflexogen al intensificării excitației transmise de synapse şi potenţării pe termen lung (LTP). **Unicitatea** Programului este aceea că prin utilizarea diverselor complexe de stimulare senzorială proprioceptivă se asigură remodelarea adaptativă a hărții de reprezentare a părților corpului în neocortexul somatosenzorial şi consolidarea integrării senzorio-motorii. **Conceptul** Programului se bazează pe fenomenele neuroplasticităţii neocortexului somatosenzorial, care posedă o capacitate unică de a se reorganiza ca răspuns la semnalele din mediul ambiant. Există, de asemenea, relații inverse: activitatea funcțională a anumitor părți ale corpului se modifică ca răspuns la schimbări ale proprietăților neuroplastice ale centrilor reglatori. Conceptual Programului de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare se bazează şî pe datele histomorfologice care au confirmat, că există conexiuni reciproce organizate somatotopic între cortexul senzorial primar (S1) și cel motor primar (M1). În același timp pentru prevenirea neurodegenerării și

a disfuncției motorii este extrem de important că inactivarea acestui input aferent din neocortexul senzorial poate afecta executarea actelor motorii – coordonarea motrică fină, stabilitatea contracției musculare, forța necesară de captare și capacitatea de a ține și de a transmuta obiecte grele. Pe parcursul realizării Programului inducerea influxului senzorial permite echilibrarea de semnal somatosenzorial cu răspunsul proprioceptiv motor din mușchii scheletici. Datorită acestui mod de interrelaţii funcționează un sistem unificat de planificare integrativă. Programul are impact central asupra acestui sistem integral la nivelul neocortexului senzorial primar şi motor, fiind bazat pe inducerea influxului senzorial multimodal şi promovează activitatea neuronilor neocortexului somatosenzorial şi motor. El extinde limitele de adaptabilitate, neuroprotecție și prevenire a neurodegenerării prin abordări inovatoare, progresive, care sporesc capacitatea oamenilor de proiectare și producție competitive. Succesul implementării Programului în condiții moderne este asigurat prin renovarea tehnologiilor de înregistrare a activității bioelectrice în diferite părți ale aparatului neuromuscular, în special prin creșterea rezoluției electroencefalografiei (EEG) și electromiografiei (EMG) (Fig. 56 şi Fig. 57). O descifrare mai detaliată a fluxului de semnale bioelectrice din creier furnizate computerului pentru procesare permite îmbunătățirea "Interfeței Creier-Calculator" sau "Interfeţei de control Neural" (*Brain-Computer Interface, BCI*). Pentru aceasta, a fost inventată o soluție de inginerie bazată pe un dispozitiv cu un număr semnificativ crescut de electrozi, când se folosește un fascicul dens în loc de un singur fir. Dispozitivele sunt îmbunătățite, se folosește un material biocompatibil pentru fabricarea lor și, în sfârșit, înregistrarea biopotențialelor devine din ce în ce mai detaliată și informativă, dar încă departe de complexitatea biologică reală a rețelelor neuronale [228].



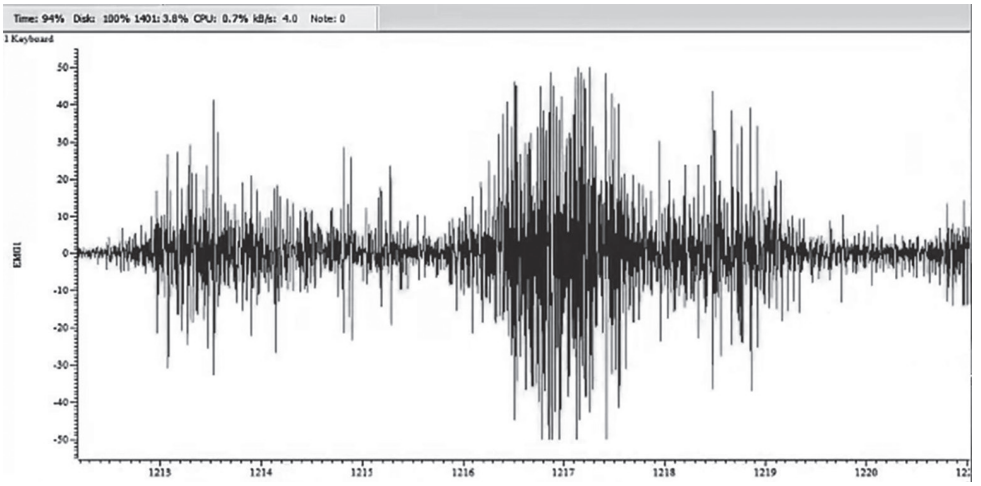


Figura 56. Dependența înregistrărilor EMG de efort fizic intensiv

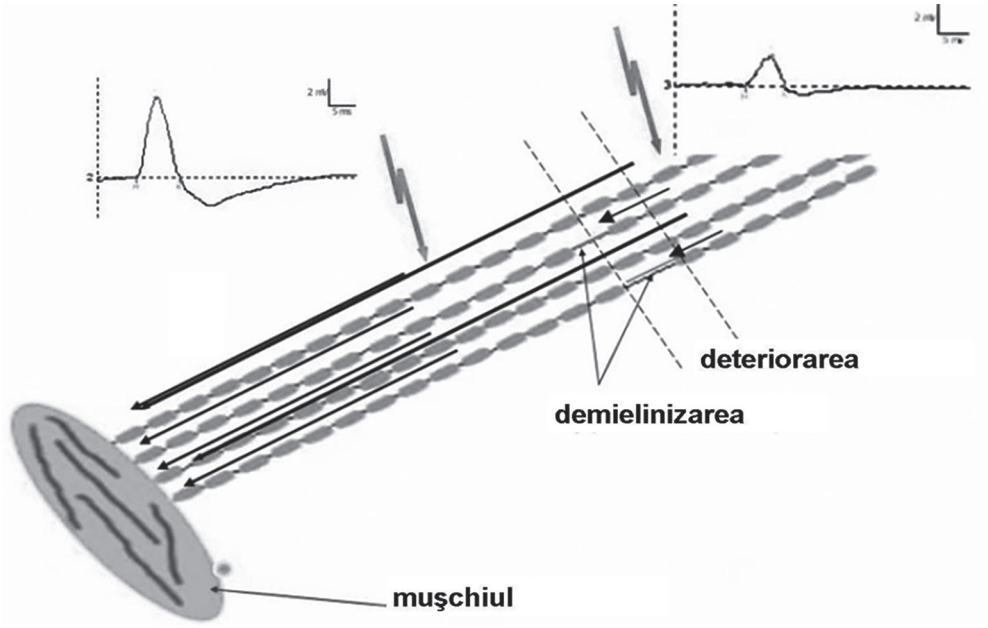


Figura 57. Diagrama care explică mecanismul de bloc ulnar ca urmare a demielinizării fibrelor nervoase motorii

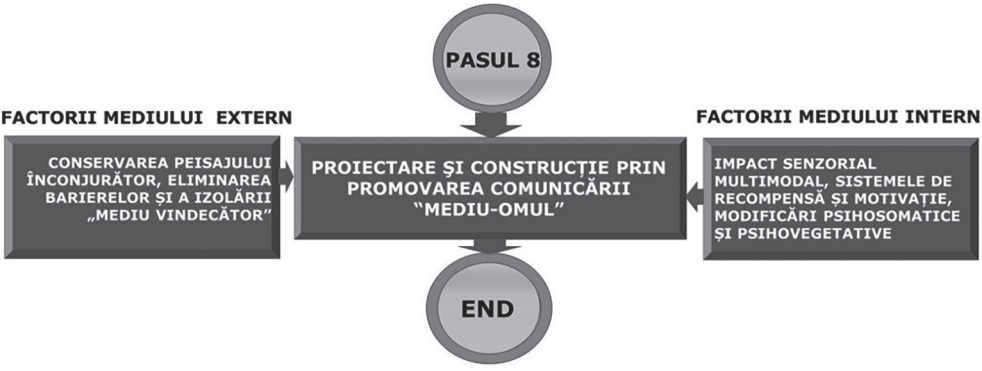
Programul prevede, că în paralel cu dezvoltarea dispozitivelor de inginerie, se creează un *software* modernizat, care se bazează pe cunoștințe fundamentale despre funcționarea rețelelor neuronale ale creierului. Aceste mecanisme stau la baza oportunităţilor sistemelor vii de percepție a mediului ambiant, procesare și stocare a informațiilor în memoria pe termen scurt și lung. Un exemplu uimitor de asemenea analog electronic artificial al centrului de reglare motor nervos *CYBERLEGs* este dotat cu capacitatea de a coordona

actele mecanice ale dispozitivelor tehnice (proteze). Cât de important este acest lucru pentru neuroreabilitare și întoarcerea pacientului la locul de muncă și capacitatea de integrare în societate se vede din realizările obținute.

Fibrele musculare artificiale sunt principalii executanți ai semnalelor-comenzi bioelectrice centrifuge, care permit transformarea fluxului de impuls într-un set complex de acte locomotorii biomecanice. Crearea de fascicule de fibre musculare artificiale coordonate mozaic face posibilă complicarea actelor motorii și extinderea limitelor de adaptabilitate la sarcinile fizice. Necesitatea crescută de reabilitare a pacienților care și-au pierdut unele abilități motorii a dat naștere unei noi ere a exoscheletelor. Astfel de dispozitive ataşate cu motor efector asigură perfecţionarea propriilor mișcări, creșterea productivităţii și preciziei, datorită armonizării dispozitivului tehnic cibernetic cu organismul viu. Exoscheletele sunt înzestrate cu capacitatea de a dezvolta eforturi incredibile și extinde semnificativ limitele activității motorii efectuate și coordonarea de înaltă precizie. Modelele moderne folosesc adesea fibre musculare pneumatice artificiale. Domeniul de aplicare al unor astfel de dispozitive este extrem de larg și depășește tehnologia de reabilitare a pacienților cu tulburări de locomoție [478].

Aşadar, descoperirea și modelarea mecanismelor fiziologice fundamentale, care stau la baza formării și coordonării de înaltă precizie a actelor motorii umane și animale oferă posibilitatea de a revoluționa gândirea științifică și tehnologică în industria protetică și robotică. Cercetarea și dezvoltarea demonstrează o dată în plus, că mecanismele perfecte, de precizie și înalt coordonate funcționează în sistemele vii pentru adaptarea la condiţiile mediului ambiant, implementate la nivel nano- și micro-, a căror biosimulatoare tehnice deschid mari oportunități în neuroprotecţie şi neuroreabilitare.

3.8. Elaborare conceptuală şi testările Pasului 8 al programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care necesită introducerea bioinspirației și biofilizării tehnologiilor de proiectare a mediului



Una dintre componentele de bază ale Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare este condiţionată evolutiv și fiziologic și constă în organizarea intenționată a mediului ambiant la locul de muncă și domiciliu, generând un efect neuromodulator și neuroprotector. Tehnologiile care asigură aceste mecanisme se bazează pe crearea unui „*Mediu îmbogățit*” (“*Environmental Enrichment”, EE*) (Fig. 58). Efectele “*Mediului îmbogățit*”, testate pe modele experimentale la animale de laborator, indică faptul, că îmbogățirea senzorio-motorie promovează corectarea tulburările neurologice determinate genetic, cum ar fi sindromul Down, boala Alzheimer, boala Huntington, boala Parkinson, schizofrenia și autismul. Medicii ocupaționali au folosit deja cu succes programe de terapie pentru pacienții cu autism și tulburări de procesare a inputului senzorial din mediu ambiant. S-a demonstrate, că terapia ocupaţională cu aplicarea modelului „*Mediul îmbogățit*” oferă îmbunătățiri în percepția, procesarea și producția limbajului și că dezvoltă abilități cognitive, de exemplu, la copiii cu TSA de toate vârstele (Fig. 59). Programele de terapie ocupaţională bazate pe „*Mediul îmbogățit*” sunt în curs de dezvoltare, relativ ieftine și pot fi administrate de părinți acasă sau de educatori în instituțiile de învățământ, sau prin combinație de ședințe la școală și la domiciliu.

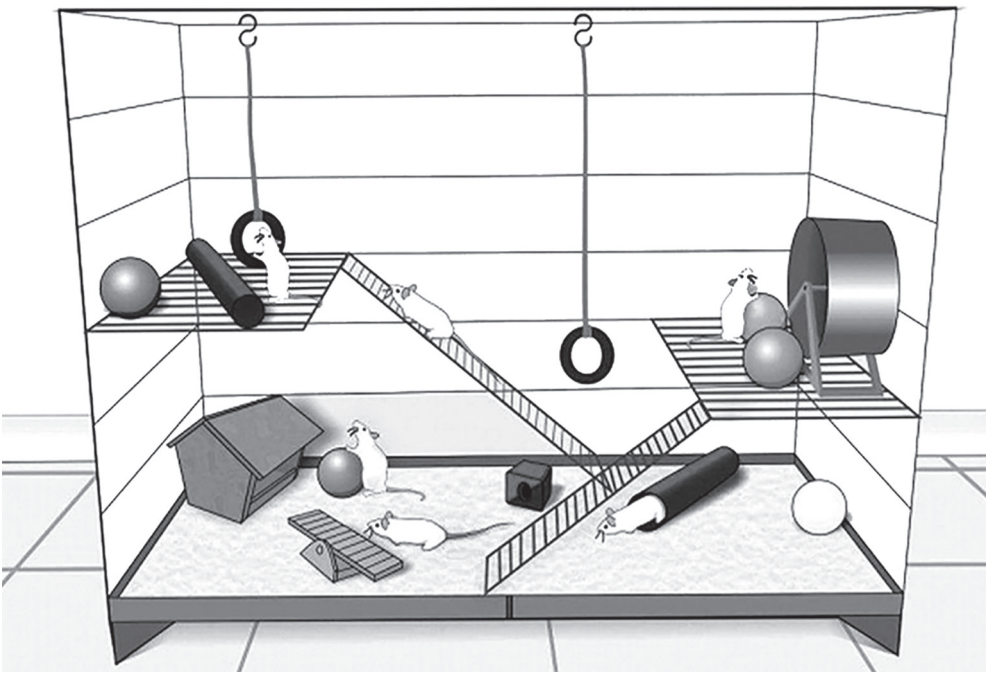


Figura 58. Schema proiectării „Mediului îmbogățit” pentru a promova o varietate de activități asociate cu dezvoltarea coordonării mișcărilor și orientării în spațiu la animale de laborator (şobolani)

Figura 59. Un exemplu ilustrativ de „Mediului îmbogaţit” pentru a promova o varietate de activități asociate cu dezvoltarea coordonării mișcărilor și orientării în spațiu la copii [Pieter Derycke Hanging and the environment - part 2 - environmental enrichment. 25 sep 2014]

De exemplu, programul „*Mediu îmbogățit*” al Dr. Teresa Garland include un protocol de 6 luni care se rotește la fiecare două săptămâni. Programul include activități multisenzoriale care sunt finalizate pe o perioadă de două săptămâni. Două sesiuni cu durata de 15-20 de minute au loc zilnic. Este important ca implementarea unui program bazat pe „*Mediul îmbogățit*” să asigure o îmbunătățire a procesării influxurilor senzoriale din mediul ambiant, conştientizarea și evaluarea realității, ceea ce indică consolidarea integrării multisenzoriale la nivelul centrilor superiori de procesare a creierului. Acest Program promovează dezvoltarea abilităților de acțiune colectivă comună și de concentrare în timpul comunicării sociale, care reduc severitatea autismului. Expresia excesivă a receptorilor adenozinei ($A_{2A}R$) în regiunele scoarţei cerebrale, hippocampusului și striatumului implicate în coordonarea comportamentului dependent de activitatea sistemelor de recompensă DA-ergice a fost depistată şi în asociere cu manifestarile asemenătoare cu depresie pe fondul schimbării activităţii locomotorii în mediul ambiant. Mai mult decât atât, expresia excesivă a receptorilor $A_{2A}R$ în telencefal este asociată şi cu depresie pe parcursul perioadei de vârstă mai înaintată, distresul cronic şi boala Alzheimer.

În decursul realizării Programului de Neuroprotecţie şi Neuroreabilitare se proiectează modelul „*Mediul îmbogățit*” cu aplicarea dispozitivelor și locaţiilor, care creează oportunitatea de a desfășura o activitate motrică; a consolida integrarea activității reflexe senzorio-motorii; a dezvolta abilitățile motorii în mod spontan și voluntar fără un efort excesiv. Un experiment

folosind acest model indică faptul, că o creștere a activității zilnice grație intensificării comportamentului motivat de explorare și navigare în spațiu determină implementarea mecanismelor de neuroplasticitate în centrii de procesare senzorială și de coordonare motrică. Datorită acestei lansări a mecanismelor de neuroplasticitate, „*Mediul îmbogățit*” are un efect neuroprotector și neuroreabilitativ, care ar trebui să stea la baza unui program de prevenire țintită a proceselor neurodegenerative și repararea elementelor deteriorate ale centrilor nervoși. Modelul prevede și stimulente sociale, promovând dezvoltarea socializării și comunicării în comunitate. Este evident, că dezvoltarea unor astfel de abilități la oameni asigură rezultatele muncii colective în atingerea scopurilor comune și rezolvarea problemelor.

Principiul cheie în proiectarea și crearea modelului „*Mediul îmbogățit*” este combinația complexă de stimulare socială bazată pe interacțiunea factorilor multimodali, atunci când orice element individual este integrat armonios în complexul general. Intensificarea căutării, activitatea zilnică motivată de cercetare fortifică starea mintală şi fizică, interacțiunea socială, funcțiile cognitive, focalizarea atenției, bazată pe remodelarea adaptativă profundă a aparatului neuronal, inducerea biosintezei factorilor de creștere neurotrofici, creșterea arborizării dendritelor și axonilor, sporind plasticitatea sinaptică și neurogeneza. Cu toate acestea, stimularea senzorială multimodală trebuie să fie optimizată și să evite suprasolicitarea, așa cum, de exemplu, se întâmplă într-un mediu urban pe fondul aglomerării extrem de mari a populației, o scădere a gradului de siguranță socială și de mediu. Chiar și tehnologiile de creștere a animalelor trebuie să aplice îmbogățirea mediului ambiant pentru a îmbunătăți calitatea îngrijirii animalelor domestice prin identificarea și furnizarea stimulilor de mediu necesari pentru a îmbunătăți starea fiziologică și mintală. O astfel de întreținere și îmbunătățire a statutului fizic și mintal a animalului se realizează prin stimularea unei varietăți de activități prin creșterea gamei și numărului de locații și obiecte din spațiul înconjurător, care sunt importante pentru comportamentul specific speciei.

Efectul neuromodulator modelului „*Mediul îbogățit*” este confirmat la diferite specii de animale de laborator și la oameni (inclusiv copii). Condiția principală pentru implementarea unei astfel de acțiuni de promovare este prezența în mediul înconjurător a anumitor locații, obiecte, dispozitive care provoacă orientare, activități de cercetare asociate cu descoperirea de noi locații, navigarea în spațiu, depășirea obstacolelor în mod voluntar și cu plăcere. „*Mediul îmbogățit*” proiectat schimbă de fapt comportamentul, oferă noutate și varietate de informații senzoriale multimodale percepute ce nu conțin amenințări și stresuri. Cu toate acestea, uneori, pentru a explora noi zone din spațiul înconjurător, activitatea unui animal de experiment sau a unei persoane crește riscul de deteriorare sau vătămare.

Proiectarea mediului ambiant a fost realizată cu utilizarea parcurilor pentru animale de laborator (șobolani) în acest model experimental, care este foarte util şi pentru studierea proceselor de îmbătrânire asociate cu diminuarea neuroprotecţiei şi creşterea riscului de neurodegenerare. Important e că „*Mediul îmbogăţit*" oferă şi o schimbare socială și de mediu, comunicare în societate. Animalelor de laborator li se oferă acces regulat și frecvent la locurile preferate, unde se activează sistemul de recompensă dopaminergic (DA-ergic).

Testarea fundamentală și confirmarea efectului neuroprotector neuroreabilitativ al mediului a fost realizată folosind acest model, care prezintă unul dintre cele mai utilizate experimental de eustres. Aplicarea lui a manifestat efectele benefice asupra proceselor ce stau la baza neuroplasticităţii şi neurorecuperării. Pe baza acestui fapt, conceptul dat poate fi aplicat cu încredere deplină la locul de muncă, în spațiul de locuit, spitale și centre de reabilitare pentru a induce şi facilita procesele de neurogeneză, precum şi creșterea gradului de ramificare a dendritelor și axonilor, consolidarea noilor conexiuni interneuronice, biosinteza receptorilor membranari și a canalelor ionice, formarea veziculelor sinaptice, deplasarea echilibrului dintre anabolism și catabolism cu înclinare spre anabolism etc. Ca urmare a acțiunii generalizate se îmbunătățește formarea memoriei și învățare, precum și mecanismele de neuroprotecţie, prevenire a neurodegenerării, corectare a tulburărilor neurologice și mintale. Îmbunătățirea spaţiului înconjurător a fost propusă ca un instrument experimental în anii 1940 de către Donald O. Hebb [54]. Au fost efectuate studii fundamentale pentru a descoperi legăturile dintre renovarea spaţiului înconjurător și promovarea proceselor cognitive și a comportamentului adaptiv. Deși în aceste studii inițiale efectele benefice ale îmbunătăţirii spaţiului înconjurător au fost examinate din perspectiva sistemului nervos, studiile ulterioare au arătat, că efectele sunt mai sistemice și mai complexe decât au fost concepute inițial. Impactul benefic al metodologiei date acţionează benefic şi asupra sistemului nervos, endocrin și imun [381, 456].

Dovezi acumulate demonstrează, că schimbarea mediului exterior asigură realizarea mecanismelor de imunomodulare, i.e. promovează un efect puternic imunomodulator. În special, aplicarea tehnicii experimentale bazate pe modelul îmbunătățirii mediului permite evidenţierea influenţelor benefice asupra funcţionalităţii celulelor ucigașe naturale (NK) şi anume asupra capacităţilor protectoare ale celulelor NK contra cancerogenezei [437].

Programul se bazează, de asemenea, pe planificarea și proiectarea mediului ambiant, având în vedere importanța determinantă a aderării la regimul circadian și rolul *zeigeber*-ilor exogenici, pentru o recuperare eficientă şi

productivă, care oferă acces deschis la lumină naturală sau iluminare artificială optimă. Iluminatul circadian face o mare diferență în unitățile de terapie intensivă și în măsurile ulterioare de recreere și reabilitare. Pacienții care sunt internați în unități de terapie intensivă sunt adesea confuzi, dezorientați, nu știu unde se află și dacă este zi sau noapte. Programul propune aplicarea iluminatului biodinamic, care ar asigura simularea ritmului natural al zilei și al nopții foarte important în perioadele de vulnerabilitate crescută. Iluminatul biodinamic are un efect pozitiv, în special asupra modelului de somn, permițând pacienților să doarmă mai bine noaptea, iar cei care dorm mai bine sunt mai relaxaţi, mai puțin confuzi și se refac mai rapid. Factorii naturali ai mediului ambiant şi, anume lumina circadiană contribuie, de asemenea, la reabilitarea mai rapidă a pacientului. Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare propune și diminuarea impactului iluminatului netradițional, artificial, care are efecte nefavorabile pentru lucrătorii din turele de noapte prin iluminarea circadiană. Există deja soluții, care oferă lumina ideală pentru lucrătorii nocturni și iluminatul natural (Fig. 60; Fig. 61 și Fig. 62).

Figura 60. Vizualizarea conceptului de pătrundere a luminii în interior (realizat cu ajutorul inteligenței artificiale GPT).

Figura 61. Soluție conceptuală pentru crearea unui sat într-un peisaj colinar, asigurând autonomie și pătrunderea luminii (realizat cu ajutorul inteligenței artificiale GPT).

Figura 62. Soluție conceptuală pentru asigurarea unui spațiu unificat și armonizarea cu mediul înconjurător (realizat cu ajutorul GPT).

Conceptual şi strategic Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare, bazat pe utilizarea factorilor naturali de mediu și a activității individuale de zi cu zi, include abordări practice ale Horticulturii sociale și terapeutice, reprezintând o metodologie de utilizare a plantelor și grădinilor pentru a schimba statutul fizic şi mintal, precum și abilitățile de comunicare și gândire. Este remarcabil că cultura agricolă şi cultivarea plantelor, precum și creșterea animalelor, printre altele, are o istorie de mii de ani cu tradiții bogate şi în Republica Moldova; ea reprezintă în același timp o inovație semnificativă în Terapia și Reabilitarea ocupațională modernă. Abordările practice din Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare, bazate pe utilizarea Horticulturii sociale și terapeutice, deschid perspective largi în crearea unui mediu care să ofere o recreere eficientă într-un mediu urbanizat, caracterizat de dezvoltarea unor metropole arhicentralizate şi supraaglomerate, artificiale şi agresive, nocive pentru viața zilnică şi bazate pe izolare. Grădinăritul permite crearea unui mediu ambiant minunat şi flexibil, care conceptual trebuie să promoveze procesele de restaurare a ecosistemelor. Mai mult decât atât, Horticultura socială și terapică folosește grădina ca un loc sigur și productiv pentru a dezvolta capacitatea cuiva de a se integra socialmente. Prin urmare, astfel de abordări practice sunt favorabile atunci când sunt utilizate ca agent de tratament pentru autism. Realizarea Programului se bazează pe proiectarea seturilor de activități individualizate în funcție de nevoile specifice de sănătate și pentru atingerea anumitor obiective. Beneficiile unui interes susținut și activ pentru grădinărit includ: o stare fizică mai bună prin exerciții fizice; îmbunătățirea mobilităţii; îmbunătățirea stării mintale printr-un sentiment comun de scop și realizare; oportunitatea de a se conecta cu ceilalți pentru a reduce sentimentele de izolare sau excludere din viaţă activă; dobândirea de noi competențe pentru a îmbunătăți șansele de a găsi un loc de muncă; o senzație mai bună de a fi în contact cu factorii naturali de mediu ambiant. Implementarea Programului de Neuroreabilitare bazat pe Horticultura socială și terapică aduce beneficii organismului uman în mai multe moduri: poate face parte din procesul de reabilitare a unei persoane, pentru a o ajuta să se refacă și să se simtă sigur după o boală sau un moment dificil din viața sa; să se recupereze dintr-o gamă largă de afecțiuni; să învețe noi abilități și să încetinească procesele neurodegenerative. Programul acesta, de asemenea, presupune şi recuperarea indivizilor după accidente vasculare cerebrale și în cazul de insuficienţe cardiovasculare, ale celor aflați în stadiile incipiente ale demenței și persoanelor cu dizabilități fizice și de învățare etc. El poate fi organizat și condus de voluntari, sau de organizații caritabile mai mari, cu un personal specializat. Programul poate avea propriul site şi poate crea facilități într-un centru de grădinărit sau o pepinieră. Proiectele de realizare

pot fi implementate și în instituțiile penitenciare sau în spitalele de tip închis. Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare, bazat pe utilizarea horticulturii sociale și terapice, oferă și soluții pentru alte probleme socio-economice în domeniul pomiculturii, sănătăţii publice și îngrijirii sociale, pedagogiei, terapiei ocupaționale sau asistenței medicale.

Sectorul Cercetare & Dezvoltare trebuie să se implice activ în promovarea beneficiilor activităților de grădinărit și horticultură. Este important să sporim înțelegerea oamenilor a influenţei pe care o exercită agricultura, astfel fiind posibil de a prelua și împărtăși idei cu alte persoane pentru a îmbunătăți continuu modurile în care lucrăm cu aceşti pacienţi. Dintr-o perspectivă mai largă Programul prevede crearea unui mediu ambiant la locul de serviciu şi la domiciliu, promovând sănătatea integrală (individuală şi publică). Planificarea, proiectarea, construcția întregii infrastructuri, arhitectura rurală şi urbană, bazate pe colaborare interdisciplinară trebuie să îndeplinească o varietate de cerințe care reprezintă un factor crucial al acestei abordări. Pentru atingerea acestui scop proiectele mici și mari pot fi implementate în spitale, centre de sănătate, aziluri pentru seniori unde mediul trebuie să fie în stare decentă, igienizat și lipsit de focare de infecţie. De asemenea, trebuie să respecte şi reglementările privind accesibilitatea și protecția împotriva situaţiilor excepţionale naturale şi antropice (inundaţii, incendii, cutremure de pământ etc.). Aceasta ar înseamnă, că mediul organizat conform Programului devine favorabil, funcțional și confortabil. În același timp, astfel de instituţii trebuie să creeze în mod constant o atmosferă, care să promoveze bunăstarea personalului și recuperarea pacienților mai rapidă şi eficientă. Combinarea acestor factori diferiţi implică o planificare şi o arhitectură corespunzătoare.

Implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, bazat pe proiectarea mediului în instituțiile medicale se realizează pe principalele postulate: asigurarea securităţii, siguranței și relaxării, confortabilităţii și deschiderii spre noi orizonturi. Soluțiile arhitecturale pentru realizarea de interior și exterior trebuie îmbunătățite în scopul promovării sănătății individuale și publice. Incontestabil, un mediu pozitiv habitual trebuie, în primul rând, să contribuie esenţial la menținerea sănătății mintale şi fizice prin prevenirea impactului factorilor stresori de mediu, zgomotului, predominanța luminii artificiale, diminuarea luminii naturale circadiane. Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare prevede asigurarea accesului liber de lumină în interiorul clădirilor; ventilarea şi curăţarea aerului, temperatura mediului ambiant de confort fiziologic, ca şi umiditatea şi calitatea sterilităţii aerului ca și factori cruciali în obținerea unui rezultat pozitiv. Programul de organizare a mediului în spitale, casele de îngrijire sociale și aziluri pentru seniori ia în considerare şi necesitatea amenajerii locurilor de muncă pentru

mulți angajaţi, deoarece bunăstarea personalului influenţează mult calitatea tratamentului şi recuperării pacienților și rezidenților.

Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare, bazat pe proiectarea mediului, se realizează şi în conformitate cu postulatul „*Arhitecturii sanogene*". Acest termen a fost lansat în premieră în anii '80 ai secolului trecut și este un domeniu specific, care investighează şi implementează în practică metodele bazate pe influența mediului ambiant asupra proceselor de tratament și recuperare. Termenul provine dintr-un studiu publicat în 1984 de Roger Ulrich, profesor de Arhitectură la Centrul pentru *Design*-ul Sănătății din Suedia, care a demonstrat, că pacienții ar putea fi externați într-un timp mai scurt, dacă s-ar respecta aceste condiţii. Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare, prevede că accesibilitatea la zonele de repliere şi izolare, ca și peisajele ambietale au un rol major în proiectarea arhitecturii interioare şi exterioare a spitalelor. Cu toate acestea, lumina naturală pe parcursul zilei și aportul de aer deschis şi curat au, de asemenea, o influență semnificativă asupra planificării clădirilor. Arhitectura modernă se concentrează astfel pe utilizarea activă a acestor elemente paramedicale. Prezenţa sălilor bine iluminate şi cu aer ventilat sunt factori indispensabili curabili. În acest sens, progresul tehnologic a creat elemente de siguranţă şi confort, care permit crearea unor micromedii din spitale şi casele sociale. De exemplu, uşile cu deschidere automată, ferestrele mari (termopane), în combinaţie cu sisteme de automatizare (ventilaţie automată, încălzire autonomă etc.) asigură, de asemenea, un microclimat ambiental confortabil. La fel, se respectă cerințele privind protecția antiincendiară și menţinerea temperaturilor stabile în încăperi cu ajutorul climatizoarelor şi a încălzirii autonome. Implementarea cu succes a Programului în conformitate cu conceptul de "*Arhitectura sanogenă*" include diverse componente și funcții orientate spre igiena, accesibilitatea și funcționarea fără atingere a ferestrelor și uşilor, evitând contactul cu posibile focare de boli transmisibile. "*Arhitectura sanogenă*" include următoarele elemente: prevenirea distresului ambiental, zgomotului provocat de trântitul uşilor, barierelor de trecere etc. şi se bazează pe abordarea integrată și pe utilizarea intersectorială, ceea ce reprezintă un avantaj major în domeniul sensibil al asistenței medicale, fie că este vorba despre accesibilitate pentru pacienți sau de comoditate și securitate pentru personalul de îngrijire sau de acces protejat. Realizarea Programului cu implementarea mediului cu impact vindecator începe cu experiențele utilizatorilor și cu oportunități colective de îmbunătățire. Toți utilizatorii unei clădiri trebuie astfel să-și ofere contribuția și *feedback*-ul pentru a tranforma mediul ambiant în unul favorabil, de exemplu, în instituțiile de asistență medicală. Un aspect important al acestuia este planificarea integrată a clădirilor, a exteriorului şi interiorului. Această

abordare nu numai că sporeşte eficiența serviciului medical, ci deseori reduce și durata spitalizării, dar și a arhitecturii și *design*-ului concentrate pe rezultatele tratamnentului şi recuperării pacienţilor, inclusiv spitalizarea mai scurtă. În general, aceste măsuri pot redresa și performanța financiară a spitalelor și a caselor de îngrijire. Este vorba de reducerea zgomotului, abilitarea utilizatorilor vulnerabili, menținerea igienei, măsuri de siguranță discrete sau ventilație naturală, care include caracteristicile fundamentale ale unei instalații eficiente, cu o atmosferă benefică. Utilizarea combinată între grupuri de produse se manifestă în pachete personalizate pentru unitățile de asistență medicală – de la zone de intrare, coridoare, săli de recreere și de așteptare până la săli chirurgicale, laboratoare și zone administrative. Proiectarea mediului este axată pe anumite beneficii: calitate îmbunătățită a aerului și costuri reduse cu energie prin *design*-ul ușilor și ferestrelor pentru ventilație natural, reducerea zgomotului prin tehnologie silențioasă de acționare și amortizare a ușii și izolație acustică automată pentru reducerea zgomotului, igienă îmbunătățită graţie intrării și ieșirii fără contact în încăperi, accesibilitatea pentru persoane cu mobilitate redusă prin intermediul sistemelor de uși automatizate, costuri reduse la energie prin proiectare inteligentă a climatizării cu gestionarea controlată a ferestrelor și ușilor, în funcție de temperatură și frecvența de acces, siguranță maximă datorată extracției fumului și căldurii cu ajutorul *design*-urilor și sistemelor adecvate. Există o mulţime de soluții pentru uși și ferestre în zonele de intrare-ieșire a blocului. *Design*-ul zonei de recepție are un impact direct asupra bunăstării pacienților, rezidenților și vizitatorilor. Accesul prin uși rotative sau uși batante simplifică și intrarea, în special pentru persoanele cu mobilitate redusă. Sistemele de uși automate permit, de exemplu, intrarea simultană în încăperi și coridoare fără contact și fără bariere.

Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare bazat pe conceptul "*Mediului sanogen*", asigură un stres redus, securitate sporită, caracterizată prin intrare şi trecere liberă fără obstacole pe culuare şi *living*-uri; transport protejat și lent fără opriri bruște, în special la deplasarea pacienţilor. Încăperile, proiectate în conformitate cu Programul, trebuie să fie utilizabile și controlabile într-un mod sigur și convenabil și să consume cât mai puțină energie. Aceste cerințe pot fi realizate prin automatizarea și conectarea inteligentă în rețea a echipamentelor tehnice. Accesibilitatea permite tuturor să se simtă egali în mod autodeterminat și fără ajutor dintr-o parte, asigurând o calitate mai bună a vieții, un confort și o siguranță sporită pentru tineri și persoane de vârstă înaintată. Există tot mai multe dovezi, că spațiile din mediul ambiant concepute în conformitate cu conceptul de „*Mediul sanogen*" asigură o reabilitare mai eficientă și mai rapidă folosind exemplul centrelor

oncologice moderne (*Maggie's Centers*), unde sunt organizate săli speciale care îndeplinesc cerințele Programului de Neuroprotecție pentru îmbunătățirea stării mintale și somatovegetative. Un element important al proiectului comunitar este *screening*-ul sănătății psihice (mintale), somatice, psiho-somatice și vegetative a rezidenților. De exemplu, rezultatele obținute de noi indică faptul, că la indivizii care au urmat antrenamentul în tabere de vară pe mal de râu sau în pădure, indicatorii abilităților aerobe ale organismului se schimbă semnificativ şi se manifestă prin modificări ale saturației cu oxigen din sânge în dinamica eforturilor fizice aerobe.

Pe fondul modificărilor favorabile adaptative la mediu ale sistemului de schimb de gaze, natura reacțiilor faciale psihomotorii ale indivizilor demonstrează predominanța mișcărilor faciale în zona de localizare a mușchilor *m. zigomaticus major* și *m. buccinator*, dovedind menținerea unei stări emoționale pozitive. Dezvoltarea metodelor educaționale pentru adaptarea optimă a lucrătorilor și angajaților la viitoarea lor profesie se bazează pe flexibilitate. Instituțiile de învățământ, industriile și departamentele moderne trebuie să urmeze cu adevărat o politică incluzivă de socializare a persoanelor cu probleme de sănătate. Rezultatele obţinute indică faptul că, într-adevăr, prezentarea unui semnal sensorial pozitiv din mediul ambiant este asociată cu o scădere semnificativă a deplasării punctelor în regiunea *m. corrugator supercilii* (cu 13,8%, P<0,05). Această scădere se manifestă pe fondul unei creșteri a gradului de deplasare în zona *mușchilor zigomaticus major* și *zigomaticus minor* (cu 27, 6 și respectiv 24,5%, P<0,05).

Prezenţa unui semnal senzorial, care informează despre o amenințare, zona de localizare a *mușchilor supracililor ondulatori* provoacă o deplasare a sprâncenelor și a crestelor sprâncenelor şi se deplasează semnificativ statistic cu 17,6% (P<0,05), precum și zona de localizare a mușchilor orbiculari oculari cu 19,7% (P<0,05), manifestată ca expansiune și contracție a orbitelor oculare. S-au făcut comparații cu rezultatele estimărilor în cazul de aplicare a unui stimul senzorial din mediul ambiant neutru în sens de securitate/ amenințare. În plus, a fost depistată o deplasare a punctelor în sistemul de coordonate semnificativă cu 23,5% (P<0,05) în zona localizării *mușchilor nazali* și *levator labii superioris*, manifestată ca o încrețire a nasului, indicând dezgust.

Presupunem, că metodologia de identificare și captare a mișcărilor faciale și corporale („*Motion capture*") poate fi utilizată cu succes pentru analiza calitativă și cantitativă a integrării senzorio-motorii în timpul comunicării verbale și nonverbale. Datele din analiza reacțiilor psihomotorii ca răspuns la modelarea fluxului senzorial reflectă în mod obiectiv gradul de integrare senzorio-motorie și natura reactivității individului la un complex de semnale

comunicative. Mai mult, tehnologiile de captare a mișcării și de urmărire optică pot fi utilizate cu succes pentru a recunoaște în mod obiectiv manifestările de agresivitate, care afectează semnificativ caracteristicile comunicării verbale și nonverbale.

Și ca răspuns la imitarea unui mediu amenințător manifestarea mișcărilor faciale în zona musculară al *m. corrugator supercilii* și *orbicularis oculi* semnificativ se majorează (Fig. A.2.86). Măsurătorile biomecanice ale activității motorii a mușchilor mimici sunt bazate pe identificarea formei feței și a mișcărilor acesteia. Prin această metodă de identificare și măsurare se construiește o imagine bidimensională (2D sau 3D) a feței unei persoane. Cu ajutorul unei camere și a unui software specializat, în imagine sunt evidențiate contururile ochilor, sprâncenelor, nasului, buzelor etc. și este calculată distanța dintre ele. Pe baza acestor date e construită o imagine convertită într-o formă digitală pentru comparație. Această metodă de cercetare poate fi completată prin înregistrarea unei termograme a feței. Ea se bazează pe distribuția unică a arterelor faciale, care furnizează sânge către piele și generează căldură. Pentru a obține imagini se folosesc camere speciale cu infraroșu (termoscanare). În Program a fost utilizată monitorizarea video, ceea ce a făcut posibilă aplicarea unui sistem de codificare a mișcărilor faciale. Am obținut un rezultat cantitativ prin măsurarea anumitor mișcări în zone ale feței (reacții psihomotorii), plasarea imaginii într-un sistem de coordonate și punând puncte pe zonele cheie cele mai mobile.

Pentru a asigura implementarea cu succes a Programului de neuroprotecție pe baza acțiunii factorilor de mediu, a activității zilnice și a alimentației, este necesar de proiectare și readaptare a tehnologiilor educaționale, care necesită inovații pentru formarea unui mediu favorabil, promovator şi motivaţional în procesele de educaţie, formare de noi abilități educaționale și de muncă, adaptarea la societatea modernă și, în special, la colectivul și echipa de muncă. În fruntea inovaţiilor se află implicarea obligatorie a studenților de diferite niveluri de pregătire în implementarea proiectelor, care vizează extinderea limitelor de adaptare și neuroprotecție a unei persoane în procesul muncii, activităţii de serviciu și recreației zilnice. În acest scop, studenții activi sunt selectați pe baza caracteristicilor specialității lor și a domeniilor de interes personal. Este necesară o revizuire și o sinteză sistemică a conceptelor moderne și a abordărilor practice în rezolvarea celor mai stringente probleme și crearea unui produs intensiv în știință bazat pe activitățile comune ale fiziologilor și inginerilor. Studenții, care participă la implementarea unor astfel de proiecte sunt obligați să obțină cunoștințe din ce în ce mai profunde în domeniul Fiziologiei și Ingineriei, Industriei de dispozitive biocompatibile și bioinspirate de înaltă tehnologie și trebuie să fie conștienți de importanța

lor pentru individ și societatea umană în ansamblu. Aşadar, pe prim plan se pune interacțiunea interdisciplinară în echipă a diverșilor specialiști.

Succesul implementării Programului de neuroprotecţie poate fi asigurat prin avansarea tehnologiilor în modernizarea procesului didactic, inspirarea motivaţiei şi prevenirea *burnout*-ului. E de remarcat faptul, că îmbunătățirea Sistemului de învățământ este consacrată în actele legislative ale Statului. În aceste acte se prevede că "…*trebuie create condiţii pentru realizarea nevoilor de sănătate mintală şi fizică*…". Cel mai important postulat în implementarea Programelor de Stat pentru a crea condiții pentru dezvoltare spirituală, i.e. mintală și fizică a generației tânăre sănătoase ar trebui să "*asigure securitatea mediului de activitate zilnică*", ceea ce este în concordanță cu Conceptul "*Securitate Internaţională*", elaborat de către profesorul doctor Barry Buzan. Pentru a asigura o abordare științifică, Dr Barry Buzan a identificat 5 (cinci) Sectoare de securitate: (1) – securitate socială; (2) – securitate politică; (3) – securitate economică; (4) – securitate militară; (5) – securitate ecologică (securitatea mediului). De exemplu, degradarea socială și ecologică: poluarea atmosferei; a e apei și ploilor acide, distrugerea spațiilor verzi și a animalelor constituie o amenințare pentru populaţia umană şi mediu, nu mai puțin importantă decât una militară. Un mare obstacol și o amenințare pentru implementarea Programului de neuroprotecție reprezintă mediul din instituțiile de învățământ care este potenţial amenințător și nesigur pentru sănătatea mintală (psihică) și fizică a copiilor, adolescenților și juniorilor. Dovezi fundamentale ale riscului de tulburări mintale se bazează pe vulnerabilitatea crescută a centrilor superiori de reglare ai creierului, precum și pe declanșarea mecanismelor de formare a distresului psiho-emoțional, anxietății, epuizării și sindromului de oboseală cronică, care implică zone ale cortexului prefrontal, a circumvoluțiunii cingulate, a hipocampului, a hipotalamusului și a amigdalei. Reacții neuropsihologice cheie: „*invazie*"; „*evitare*"; „*schimbarea gândirii și stării de spirit*"; „*trezirea și reactivitatea alterate*" asociate cu tehnologiile educaționale imperfecte sunt profund încorporate în aparatul neuronal al celor mai importante centre ale creierului. Diferite procese de învățare mintale și fizice, implementările oricărui program educațional se bazează fundamental pe restructurarea adaptativă flexibilă a rețelelor neuronale din centrele de control ale creierului. Mediul și activitățile zilnice ale unui individ au un efect formativ asupra rețelelor neuronale care stau la baza experienței, aptitudinilor și abilităților individuale unice acumulate pe parcursul vieţii. Rezulatele implementării tehnologiilor educaționale optimizate, eficiente și productive se caracterizează prin procese miraculoase de formare a noilor conexiuni neuronale, complicarea rețelelor neuronale și a engramelor de memorie, datorită arborizării (ramificării) crescute a dendritelor și axonilor și

formării de noi sinapse. Cu toate acestea, distresul cronic, depresia, anxietatea și epuizarea sunt însoțite de procese complet opuse. Mai mult, dezvoltarea traumei mintale declanșează o cascadă de reacții neuronale, neuroendocrine și imune care determină un răspuns generalizat al organismului și al sistemelor sale. Acest răspuns modifică radical comportamentul individual, motivația, calitatea somnului reparator, funcțiile somatice și autonome și provoacă, de asemenea, abuzul de alimente cu gust îmbunătățit artificial, băuturi alcoolice și băuturi energizante. Consecințele pot fi catastrofale pentru dezvoltarea individuală normală (activități educaționale și de muncă), precum și pentru socializare. Niveluri crescute de anxietate impiedică procesul educațional productiv și promovează traume mintale, atitudini negative și pierderea motivației față de procesul de învățare în sine. O descoperire importantă a fost apariția pe scară largă în comunitatea umană a fenomenului „*Experienţe Adverse Copilăriei*" (*„Adverse Childhood Experiences", ACEs*), care are o importanță determinantă semnificativă pentru formarea nu numai a sănătății mintale și fizice individuale, ci și a sănătății publice, i.e. sănătății întregii societăți, precum și succesului și eficacității proceselor educaționale. Fenomenul „*Burnout*" a devenit și o problemă socială presantă, dar nu numai la locul de muncă, ci și la pupitrul școlii. Acest fenomen este adesea asociat cu patologii mintale și fizice, pierderea capacității de muncă, dizabilități și chiar sinucidere. Ceea ce este important pentru implementarea Programului de neuroprotecție şi neuroreabilitare este dezvoltarea programelor educaționale progresive şi orientate social care țin cont în mod obligatoriu de realizările neurofiziologilor, neuropsihologilor, ergoterapeuţilor și specialiștilor reabilitologi, precum și ale logopediștilor și introduc un set de măsuri, care vizează, dezvoltarea motivației, prevenirea distresului, depresiei, anxietății, frustrării și epuizării. Este evident, că procesul educațional desfășurat în instituțiile de învățământ reprezintă un mijloc puternic și eficient de educare a membrilor viitoarei societăți în atitudinea lor față de Plaiul natal. Prima soluție simplă este crearea unui mediu pozitiv, armonios emoțional, de încredere, amiabil, creativ într-o instituție de învățământ, deoarece emoțiile sunt foarte strâns legate de procesul de învățare şi de memorie. Există o nevoie urgentă de a dezvolta, disemina și consolida o cultură a securităţii în societatea modernă. O condiție prealabilă pentru un proces educațional productiv este, în special, socializarea sănătoasă şi relațiile interpersonale și de muncă în echipă. Soluții de arhitectură și *design* al spaţiului înconjurător complet noi sunt dezvoltate și au fost deja implementate în proiectarea sălilor de clasă, laboratoarelor, bibliotecilor și *campus*-urilor pentru a crea un mediu cât mai atractiv într-o instituție de învățământ, asigurând armonizarea cu peisajul înconjurător, mediul biofil și prevenind izolarea în încăperi restrânse. Dezvoltarea

tehnologiei informației face deja posibilă extinderea semnificativă a limitelor și accelerarea cunoașterii interactive a proceselor și modelelor complexe.

De exemplu, dezvoltarea tehnologiilor de Realitate Virtuală imersivă (*Immersive Virtual Reality, IVR*) deschide noi oportunități în crearea unui mediu atractiv și a unor simulatoare de antrenament eficiente care facilitează și accelerează semnificativ procesul educațional. Aşadar, Mediul educațional devine extrem de atractiv și oferă oportunități nu numai de a învăța, ci și de a participa la implementarea unor proiecte reale semnificative din punct de vedere socio-economic, care face activitățile unei persoane moderne creative, intensive în cunoștințe și înalte tehnologii, precum și motivează autodezvoltarea constantă. Implementarea Programului de Neuroprotecție și Neuroreabilitare se realizează în strânsă legătură cu proiectarea și restaurarea peisajului natural din jur (Ecosistemului). În general, problema conservării şi reproducerii zonelor forestiere existente și a plantațiilor, ecosistemelor acvatice ale râurilor și lacurilor este de importanță globală, inclusiv pentru Republica Moldova. Pe lângă obiectivele extrem de importante de biodiversitate și conservare a ecosistemelor, programele moderne rezolvă și problemele de conservare a Sănătății publice a populației umane care le populează. Implementarea unui astfel de Program sistematizat şi complex începe cu proiectarea țintită a locurilor de reședință, a instituțiilor de educaţie şi învățământ, a locurilor de muncă și a activităților oficiale, a locurilor de activități recreative și, în final, a instituțiilor de tratament și reabilitare. Este de remarcat faptul, că la desfășurarea activităților educaționale se găsește o corelație negativă între mediul favorabil al unei instituții de învățământ preşcolare, şcolare, universitare și nivelul de stresare şi agresivitate la elevi (studenţi). Dimpotrivă, se poate argumenta că într-un mediu mai sigur nivelul de stresare şi agresivitate al persoanelor este redus.

Activitatea locomotorie ar trebui să fie diversificată și, pentru a forma o stare emoțională pozitivă, actele locomotorii practicate ar trebui să producă efectul noutății. Aplicarea modelului „*Comunitatea Râu-Lac*” ca parte integrantă a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare a fost realizată pe malul râului Nistru într-o tabără de vară sportivă și recreativă. Acest lucru nu a necesitat o organizare specială, deoarece studenții Facultății de Cultură Fizică și Sport participă anual la tabere de vară după finalizarea semestrului de primăvară, unde regimul închis de antrenament într-o tabără de sport și recreere într-o zonă forestieră de pe malul râului Nistru presupune un regim zilnic standardizat de activitate și recreere (somn), alimentație standardizată și aceleași condiții de ședere. Prin urmare, Programul de pregătire pe lângă mersul pe jos în zonă forestieră, include şi alergare, înot, canotaj, dansuri sportive, lupte şi arte marțiale. Teste fiziologice și psihofiziologice au fost

efectuate, iar semnificația statistică a diferenței a fost determinată prin compararea rezultatelor obținute de la aceiași indivizi cu 3 zile înainte de începerea Programului de pregătire în timpul taberelor de vară (definiții de fundal) și la 3 zile după încheierea Programului (definiții experimentale).

Astfel de comparație longitudinală utilizând un model idealizat pentru o evidenţiere a reactivităţilor fiziologice şi psihofiziologice la schimbarea bruscă a mediului şi activităţii zilnice, care conform ipotezei de lucru promovează și menține mecanisme de neuroprotecție. Un element important al proiectului comunitar este *screening*-ul stării mintale, somatice și vegetative. Aplicarea practică a unor astfel de modele pentru proiectarea activității zilnice într-un mediu motivant pare posibilă pe coasta bazinelor de apă închise într-un mod de așa-numitele „*Comunități Râul-Lac*", precum și „*Eco-Satul*" ("*Eco-Village"*). Există deja Rețeua Globală de localităţi ecologice (*Global Ecovillage Network, GEN*) şi o locaţie din Republica Moldova este menţionată în Reţeaua aceasta: *Schastlivoe* (Condreanca, Raionul Străşeni). Strategic pe termen lung, locuitorii unor astfel de comune (comunităţi) și "Eco-Satului" pot deveni păstrători ai ecosistemelor acvatice şi forestiere, iar conceptul de coexistență în armonie cu mediul ambiant ar trebui să devină dominant și protejat de legislație. Proiectul din cadrul Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare ar fi bine să includă 4 sectoare: "Mediu"; "Social"; "Economic"; "Ideologic". Implementarea cu succes a sectorului "Mediu" trebuie asigurată, de exemplu, prin organizarea utilizării surselor alternative de energie (solară, eoliană); purificarea și reciclarea apei; toalete cu compost; autosuficiență în aprovizionarea cu alimente și băuturi; materiale de construcție și moduri de transport ecologice, utilizarea resurselor în bucle închise etc. Atunci când proiectăm o comunitate armonizată cu mediul ambiant, ne bazăm pe postulatul, că implementarea proiectului ar trebui să ofere siguranță bidirecțională: protecția membrilor „*Comunității Râu-Lac*" și, pe de altă parte, armonizarea coexistenței oamenilor cu ecosistemul acvatic. Pentru a realiza astfel de proiecte este important să se studieze în profunzime relația trilaterală dintre infrastructura creată de om; arhitectura; elementele unui anumit habitat uman. Secvența acțiunilor este următoarea: efectuarea analizei contextuale a „*Terenului*" ("*Site*-ului); determinarea modelului condiţiilor climatice; includerea elementelor de "*Biomimicry*" în proiectare; stabilirea mecanismelor de relații între membrii comuniţăţii și mediul ambiant; evaluarea biocompatibilităţii materialelor de construcție utilizate; identificarea granițelor dintre locuitori și natură, precum și mijloacelor senzoriale ale comunicării lor transfrontaliere de diferite modalități; introducerea oligoelementelor naturale în proiectarea mediului intern și extern; asigurarea imersiunii factorilor naturali în spaţiul înconjurător prin ștergerea diferențelor

vizibile dintre cele create de om și cele naturale; proiectarea prezenței factorilor naturali în exterior şi interior şi utilizarea acesteia ca bază experimentală; în cele din urmă, asigurarea răspunsul arhitecturii la schimbările naturale temporare (scăderi de temperatură, umiditate, mișcarea maselor de aer, răsărit și apus). Conceptul de proiectare multisenzorială ar trebui înclusă în bază fundamentală a Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare şi se concentrează pe oferirea unei personalizări a mediului de activitate zilnică a fiecărui membru al comunității și se axează pe actualizarea experienței lor semnificative. O astfel de proiectare, bazată pe biofilizarea spaţiului înconjurător, necesită o abordare sistemică și o convergență interdisciplinară. În proiectarea „*Comunităţii Râu-Lac*" trebuie luate în considerare locația; dimensiunea; topografia; zonarea; condițiile climatice; posibilitățile de trafic de transport. Siguranța unei comunități armonizate cu ecosistemul unui bazin de apă interioară (râuri, lacuri, rezervoare), în primul rând, trebuie să fie asigurată printr-un management adecvat al inundațiilor care să minimizeze riscul apariției acestora.

Implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare este semnificativ complicată într-o zonă urbanizată și este în contradicție conceptuală cu creșterea rapidă a densității clădirilor și transformarea localităţilor în megaorașe. Proiectarea incorectă a mediului rural și urban devine o problemă ecologică, socială și economică extrem de dificilă de rezolvat și corectat. Proiectarea și dezvoltarea ar trebui să fie realizate în strânsă colaborare cu specialiști în Sănătate publică, Epidemiologie, Ecologie și Toxicologie, Amenajare peisagistică, Silvicultură şi, în final, Neuroştiinţe şi Kinesiologie. Avantajul de bază și valoarea principală a unei case, străzi, sat, bloc sau sector și orașul în ansamblu este capacitatea acestuia de a păstra și de a se integra armonios în ecosistemul în care se află și de a asigura promovarea adaptabilitaţii mintale și fizice. Chiar și în planificarea urbană rapidă de astăzi există exemple de proiectare a clădirilor ecologice. Primul postulat al unei astfel de dezvoltări, care este în concordanță cu Programul de Neuroprotecție și Neuroreabilitare trebuie să asigure conservarea şi, daca este cazul, refacerea ecosistemului: florei, faunei şi omului, ca și componente ale acestui ecosistem. Acest postulat este în concordanță cu principiul creării unui mediu „*Fără bariere*", care are ca scop asigurarea unei mișcări confortabile în spațiul rural sau urban, în special pentru persoanele cu mobilitate redusă. Constatăm, că este nevoia de organizare a mediului, care promovează o varietate de activităţi fizice și explorarea noului spațiu înconjurător. Cu toate acestea, activitatea motrice și orice altă activitate din mediul proiectat trebuie să fie sigure. În societatea modernă, siguranța mediului a căpătat o importanță vitală de proporţii.

Următorul postulat stabilește nevoia urgentă de împădurire suficientă a mediului, biodiversitatea spațiilor verzi în exterior și interior și disponibilitatea apei potabile și a rezervoarelor. Pentru a armoniza proiectarea și construcția conform acestui postulat, tehnologiile moderne de construcție fac posibilă realizarea de proiecte de construcție cu daune minime aduse mediului și să asigure contactul maxim între oameni și peisajul înconjurător. Anumite tehnologii de construcție asigură conservarea maximă posibilă a spațiilor verzi și plantarea organizată de noi specii pentru a menține biodiversitatea și amenajarea peisajului. Se poate spune cu certitudine, că Sănătatea individuală și publică și maladiile populației umane sunt un derivat al Mediului fizic și social ambiant.

Pe parcursul implementării Programului se ține cont de faptul, că distribuția populației umane la scară globală și regională este din ce în ce mai determinată de geografia orașelor, adică urbanizarea devine dominantă. Afluxul de noi rezidenți se observă mai ales în metropole (megaorașe) și marile centre regionale, nu numai din așezările rurale, ci și din alte orașe. Acest aflux rapid, negestionat, dar provocat de oameni în orașe pune o presiune tot mai mare asupra infrastructurii urbane, creând astfel probleme socio-economice, de mediu și de sănătate socială semnificative. Astfel, managementul atent și proiectat al procesului de urbanizare și migrație a populației din mediul rural spre centrele urbane devine o prioritate cheie pentru dezvoltarea națională. La momentul actual Urbanizarea este unul dintre cele mai importante procese socio-economice.

Menținerea unui mod de activitate zilnică amiabil cu mediul ambiant prin realizarea Programului devine mult mai dificilă din cauza traficului urban supraaglomerat. Întregul complex imens de factori de mediu creat antropic în zonele urbanizate și rurale, inclusiv, și în special, densitatea crescută a clădirilor, supraaglomerările, intoxicația, poluarea cu fum și praf a atmosferei provoacă inducerea de sindroame respiratorii, procese neurodegenerative în asociere cu reducerea semnificativă a iluminatului natural în timpul zilei și a iluminatului artificial pe timp de noapte. Contrazice și împiedică implementarea cu succes a Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare expunerea crescută la poluarea sonoră, provocând o supraîncărcare senzorială, deteriorarea aparatului auditiv și tulburări nervoase. Zgomotul excesiv al unei zone urbanizate interferează cu implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare. Programul prevede eliminarea impactul zgomotului și al iluminatului artificial pe timp de noapte, care schimbă forțat fazele bioritmului circadian, provocând tulburări de somn și scăderea capacității de muncă, a productivității și a calității muncii cetățenilor.

Aşadar, implementarea Programului de neuroprotecție și neuroreabilitare se bazează pe sistematizarea strictă și complexitatea activităților, inclusiv

şi rezolvarea satisfăcătoare a problemelor de mediu rural şi urban, cadrul natural trebuie să fie format ca o structură integrală și continuă, care să pătrundă în întreg spațiul satului, comunei sau a orașului și să se extindă în mediul suburban. Pentru atingerea obiectivelor socio-economice este foarte atractivă dezvoltarea industriei turismului, anume în ecosistemele acvatice ale Regiunii "*Nistru-Prut-Dunăre*". Asemenea proiecte ar trebui să fie sursa de restaurare a ecosistemelor care va readuce la viață societatea umană şi va schimba radical situația socio-economică.

Având în vedere cele expuse, Programul de neuroprotecţie şi neuroreabilitare include şi revizuirea, sintetizarea, proiectarea și dezvoltarea opțiunilor acceptabile de organizare a centrelor; taberelor și stațiunilor de recreere nu numai anual şi nu numai pentru pacienţi, ci și zilnic pe parcursul ciclului circadian somn-veghe și pentru subiecţii sănătoşi. Acest lucru necesită proiectarea și amenajarea estetică a spațiului înconjurător, care semnalează indirect și direct absența potențialelor amenințări la adresa siguranței [253].

Aplicarea practică a elaborărilor este oferită sub forma implementării Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare prin intermediul proiectării şi restaurării mediului ambiant. Programul acesta poate fi realizat printr-o abordare sistematizată în tehnologiile de îmbunătățire a stării generale fizice și mintale a indivizilor și a societății în ansamblu. În special, Programul să se concentreze pe promovarea integrării senzorio-motorii, funcţionalitatea şi productivitatea muncii şi activităţilor educaţionale; să ofere planificarea și proiectarea unui mediu de viață (habitat) promovator şi modulator pentru dezvoltarea individului și societăţii, i.e. Potenţialului Uman. Asistența medicală, orientată spre elucidarea maladiilor, este principală povară pentru bugetul public în orice stat din lume, având ca scop încercarea de a reveni la normal a unui idivid deja bolnav, care se confruntă cu dificultăți funcţionale fiziologice, neuro- și psihofiziologice. Programul de neuroprotecţie şî neuroreabilitare în ansamblu este focalizat pe îmbunătățirea, întărirea și menținerea activităţii cotidiene fizice și cognitive. Astfel, mediul urban este cel care modelează şi dirijează modul de viață al societății umane moderne. Urbaniştii trebuie să-şi construiască activităţile creative nu numai pe baza proiectelor arhitecţilor şi *designer*-ilor, ci şi ţinând cont de realizările moderne ale neuroştiinţelor [484].

Aşadar, în ciuda abundenței rezultatelor cercetării asupra mediului urban construit și a consecințelor asupra sănătății factorilor acestuia, crearea și implementarea Programului de neuroprotecţie şi neuroreabilitare rămâne a fi o sarcină dificilă şi nerealizabilă pentru moment. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe dezvoltarea cadrelor pregătite multilateral pentru materializarea determinanților sănătății în mediile rurale şi urbane, create de tehnologiile moderne în Construcţii şi Urbanistica Viitorului.

Modelele experimentale aplicate cu imersiune în "*Mediu hiperbaric umed*", "*Accident cu aparatul de respiraţie*" au permis demonstrarea unui efect de adaptare favorabil al hipoxiei intermitente, dovedind aplicabilitatea sa pentru programele de neuroprotecție și neuroreabilitare datorită activării direcționate a factorilor neurotrofici ai celulelor și țesuturilor cerebrale.

Suplimentul alimentar dezvoltat, bazat pe stimularea neuroplasticității și a acțiunii antioxidante a demonstrat un efect adaptogen și de protecție împotriva stresului, care asigură neuroprotecția și reabilitarea după tulburări și leziuni suferite.

Scăderea reprezentării și expresiei în funcție de puterea spectrală a ritmului theta, a ritmului *alfa* și, pe acest fond, a expresiei somnului REM atestă interrelaționarea strânsă a formării memoriei operative (de lucru), a memoriei spațiale, a consolidării emoțiilor, și anume, cu generarea ritmului *theta* provenit din hipocampus, care este adesea epicentrul patogenezei transformărilor neurodegenerative care stau la baza bolii Alzheimer.

Aplicarea modelului ocupațional indică faptul, că privarea selectivă de episoade de somnul REM în orele dimineții, la începutul activităților zilnice active, înrăutățește subiectiv – starea de spirit, iar obiectiv – formarea memoriei spațiale, depresia sinaptică pe termen lung și deteriorarea stării emoționale.

Combinarea antrenamentelor aerobice și anaerobice cu administrarea de preparate de origine vegetală cu acțiune adaptogenă permite creșterea condiției fizice aerobice, asigurarea unei acțiuni imunomodulatoare, a echilibrului simpatico-vagal în reglarea variabilității ritmului cardiac (HRV) și prevenirea oboselii premature.

Muncitorii din producția textilă și muncitorii din construcții de pe șantier, atunci când practică ture de noapte și suprasolicitarea aparatului senzorial și neuromuscular și musculo-scheletic, prezintă slăbirea generării ritmului *alfa* și a ritmului *teta*, treziri frecvente din somn și somn fragmentat.

Modelul „*Mediul îmbogăţit*" face posibilă creșterea semnificativă a capacităților neuroprotectoare și de neuroreabilitare ale organismului și prevenirea neurodegenerării.

4. ADAPTABILITATEA ȘI CĂILE DE MENȚINERE A SĂNĂTĂȚII CREIERULUI ÎN ERA CONTEMPORANĂ

E adevarat că, Conceptia Stresului a lui Gans Selye a avut o influentă substantială asupra stiintei despre om.

Într-o lume care se schimbă rapid și continuu, adaptabilitatea a devenit o abilitate crucială pentru supraviețuire și succes. Ritmul alert al inovațiilor tehnologice, volumul uriaș de informații și complexitatea provocărilor moderne ne impun să ne ajustăm constant modul de gândire, comportamentul și prioritățile. Specia umană (Homo sapiens) este supusă în condițiile actuale unor presiuni de mediu (habituale), mediatico-informaționale și psiho-sociale fără precedent în istoria evoluției sale (filogeneză). Aceste acțiuni uneori foarte agresive afectează existența noastră de stul de grav, dat fiind faptul, că întreaga ființă umană nu se poate conforma schimbărilor atât de rapide care au loc în lumea înconjurătoare care datorită progreselor științifie și tehnico-informaționale întrece capacitatea de adaptare psiho-somatică la noile condiții. Creierul ca organ integrativ la fel nu reușește să facă față schimbărilor fulminante. Apariția în ultimul timp a inteligenței artificiale reprezintă o provocare, chiar dacă are și multe elemente și influențe pozitive asupra societății. În acest context, sănătatea creierului joacă un rol esențial, fiind fundamentul pe care se construiește capacitatea de adaptare. Adaptabilitatea reprezintă capacitatea de a răspunde în mod flexibil la schimbări și de a găsi soluții creative în fața provocărilor. În era contemporană, unde schimbările sunt adesea imprevizibile, adaptabilitatea este legată direct de succesul personal și profesional. De exemplu, abilitatea de a învăța noi tehnologii sau de a naviga într-un mediu socio-economic instabil poate face diferența între stagnare și progres.

Creierul uman este în mod natural adaptabil datorită plasticității sale. Plasticitatea neuronală, sau neuroplasticitatea, permite creierului să formeze noi conexiuni, să se reorganizeze și să se adapteze la experiențe noi. Acest proces este însă influențat de factori precum vârsta, stilul de viață și sănătatea mentală.

Provocările sănătății creierului în era modernă sunt tot mai numeroase, întrucât stilul de viață contemporan impune o serie de factori care pot influența negativ funcționarea cognitivă. Era digitală ne oferă beneficii incontestabile, însă totodată ne expune unor riscuri semnificative. Printre principalele provocări se numără suprasolicitarea informațională, stilul de

viață sedentar, somnul insuficient și izolarea socială. Accesul continuu la internet și la rețelele sociale poate duce la oboseală mentală, dificultăți de concentrare și stres cronic. De asemenea, utilizarea prelungită a dispozitivelor electronice este asociată cu reducerea activității fizice, ceea ce afectează sănătatea generală și performanțele cognitive. Expunerea la ecrane înainte de culcare perturbă ritmul circadian, afectând calitatea somnului și procesele de memorare. În același timp, deși interacțiunile digitale sunt mai frecvente, izolarea emoțională poate crește riscul de depresie și declin cognitiv.

Pentru a menține sănătatea creierului și a îmbunătăți adaptabilitatea acestuia la provocările moderne, este esențial să adoptăm un stil de viață echilibrat. Activitatea fizică regulată stimulează circulația sângelui către creier, promovează neurogeneza și reduce riscul de afecțiuni neurodegenerative. Exercițiile aerobice, yoga și stretching-ul sunt deosebit de benefice pentru creier, deoarece contribuie la reducerea inflamației și la îmbunătățirea conexiunilor neuronale. De asemenea, o alimentație sănătoasă, bogată în antioxidanți, acizi grași Omega-3, vitamine și minerale, contribuie la menținerea funcțiilor cognitive. Peștele gras, fructele de pădure, nucile și legumele cu frunze verzi sunt esențiale pentru sănătatea neuronală. O hidratare corespunzătoare este, de asemenea, importantă, deoarece deshidratarea poate afecta concentrarea și claritatea mentală.

Gestionarea stresului joacă un rol crucial în protecția creierului. Practicile de relaxare, cum ar fi meditația, respirația profundă și mindfulness-ul, ajută la reducerea nivelului de cortizol, un hormon care poate deteriora conexiunile neuronale. Totodată, un somn de calitate, de cel puțin 7-9 ore pe noapte, este esențial pentru regenerarea neuronală și consolidarea memoriei. Crearea unei rutine de somn, evitarea utilizării dispozitivelor electronice înainte de culcare și expunerea la lumină naturală în timpul zilei sunt măsuri care pot îmbunătăți calitatea odihnei. De asemenea, tehnici precum ascultarea muzicii relaxante, băile calde și cititul unei cărți înainte de culcare pot contribui la inducerea somnului profund și odihnitor.

Menținerea unei activități cognitive intense este esențială pentru sănătatea creierului. Învățarea continuă, cititul, rezolvarea puzzle-urilor sau învățarea unei limbi străine ajută la menținerea agilității mintale. Creierul este asemenea unui mușchi care trebuie antrenat constant pentru a rămâne activ și performant. De asemenea, interacțiunile sociale sunt esențiale pentru sănătatea emoțională și cognitivă. Relațiile sănătoase și implicarea în comunitate contribuie la reducerea riscului de declin cognitiv și la creșterea rezilienței psihice. Participarea la activități sociale, precum voluntariatul sau cluburile de lectură, poate avea efecte benefice asupra stării mentale și emoționale.

Într-o lume în continuă schimbare, protejarea sănătății creierului devine o prioritate esențială. Adoptarea unui stil de viață echilibrat, gestionarea stresului și stimularea cognitivă sunt pași esențiali pentru a ne menține funcțiile cerebrale active și sănătoase pe termen lung. Creierul este cel mai prețios organ al nostru, iar îngrijirea lui reprezintă o investiție în calitatea vieții noastre, atât în prezent, cât și în viitor. Este important să fim conștienți de impactul pe care alegerile noastre zilnice îl au asupra sănătății noastre cognitive și să adoptăm obiceiuri care să ne sprijine funcționarea optimă a creierului. Doar printr-o abordare holistică și conștientă putem asigura un viitor sănătos și echilibrat pentru mintea noastră.

5. SĂNĂTATEA CREIERULUI ȘI BENEFICIILE ADAPTOGENILOR

5.1. Importanța sănătății creierului în menținerea homeostaziei organismului

Creierul, organul central al sistemului nervos, reprezintă centrul de comandă al organismului,fiind responsabil pentru integrarea și reglarea funcțiilor fiziologice și cognitive. Rolul său în menținerea homeostaziei este esențial, deoarece reglează activitatea sistemelor endocrine și autonome, asigurând echilibrul metabolic, cardiovascular și imunitar.

În contextul sănătății generale, disfuncțiile neurologice, determinate de stresul cronic, îmbătrânire sau boli cronice precum boala Alzheimer sau Parkinson, perturbă acest echilibru, conducând la efecte negative majore asupra organismului. Stresul cronic activează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA), determinând eliberarea prelungită de cortizol.

Nivelurile crescute de cortizol au un impact devastator asupra structurilor cerebrale, în special asupra hipocampului, o regiune crucială pentru memorie și învățare, accelerând procesele de neurodegenerare și provocând disfuncții cognitive semnificative.

Rolul adaptogenilor în susținerea funcțiilor neurologice și neuroprotective. Adaptogenii sunt substanțe naturale, majoritatea de origine vegetală, care contribuie la creșterea capacității organismului de a face față stresului și de a restabili homeostazia. Aceștia acționează prin mecanisme multiple, oferind protecție împotriva stresului oxidativ și neuroinflamației.

Mecanisme de acțiune ale adaptogenilor la nivel neurologic.

1. Modularea axei HPA: Adaptogenii, precum Rhodiola rosea (Rojaliță de munte) și Panax ginseng (Ginseng), reduc secreția excesivă de cortizol și promovează echilibrul hormonal, ameliorând efectele stresului cronic asupra creierului.

2. Stimularea neuroplasticității: Bacopa monnieri (Brahmi) și Withania somnifera (Ashwagandha) stimulează regenerarea neuronală și formarea de noi sinapse, îmbunătățind funcțiile cognitive.

3. Activitate antioxidantă și antiinflamatoare: Adaptogenii neutralizează speciile reactive de oxigen (ROS) și reduc expresia mediatorilor inflamatori, protejând celulele neuronale de efectele nocive ale stresului oxidativ.

Relevanța adaptogenilor în medicina preventivă și curative.

Medicina preventivă. Adaptogenii sunt utilizați pentru a preveni efectele îmbătrânirii asupra creierului și pentru a menține funcțiile cognitive optime. Studiile clinice demonstrează că plante precum Schisandra chinensis (Lămâița chinezească) contribuie la prevenirea declinului cognitiv asociat vârstei.

Medicina curativă.

1. În tratarea tulburărilor psihice: Adaptogenii sunt utilizați în protocoale pentru tratarea depresiei, anxietății și tulburărilor de somn. De exemplu, extractul de Withania somnifera a demonstrat o reducere semnificativă a simptomelor de anxietate în studii clinice controlate.

2. Sinergie cu terapiile convenționale: Combinația dintre adaptogeni și terapiile farmacologice poate îmbunătăți eficacitatea tratamentelor și reduce efectele secundare, oferind o abordare holistică pentru boli precum Alzheimer și Parkinson.

Plante medicinale cu rol adaptogen.

2. Rhodiola rosea *(Rojaliță de munte)*
Substanțe active: Rosavine, salidrozide.
Mecanism: Reglează axa HPA și reduce secreția de cortizol. Stimulează eliberarea serotoninei și dopaminei, îmbunătățind starea mintală.

3. Panax ginseng *(Ginseng asiatic)*
Substanțe active: Ginsenoside.
Mecanism: Protejează neuronii de stresul oxidativ și susține circulația cerebrală.

4. Withania somnifera *(Ashwagandha)*
Substanțe active: Withanolide.
Mecanism: Promovează neurogeneza și reduce inflamația cerebrală.

5. Bacopa monnieri *(Brahmi)*
Substanțe active: Bacoside.
Mecanism: Stimulează formarea de noi conexiuni sinaptice și susține memoria pe termen lung.

6. Schisandra chinensis *(Lămâița chinezească)*
Substanțe active: Lignani (schizandrine).
Mecanism: Îmbunătățește funcțiile cognitive și rezistența la stres.

Rolul adaptogenilor în susținerea sănătății creierului și în prevenirea disfuncțiilor neurologice este bine documentat. Proprietățile lor antioxidante, antiinflamatoare și neuroprotective îi poziționează ca un instrument valoros în medicina preventivă și curativă. Integrarea acestora în tratamentele clinice necesită însă cercetări suplimentare pentru a standardiza dozele și pentru a confirma eficacitatea lor în contextul unor boli neurodegenerative complexe.

5.2. Rolul mecanismelor antioxidante și antiinflamatoare în contracararea stresului oxidativ

1. **Antioxidanți**: Stresul oxidativ cauzat de specii reactive de oxigen (ROS) este un mecanism-cheie prin care stresul cronic dăunează creierului. Antioxidanți precum vitamina C, vitamina E, glutationul și compușii polifenolici neutralizează ROS, protejând neuronii de degenerare.
2. **Mecanisme antiinflamatoare:** Substanțe naturale precum curcumina (din turmeric) și resveratrolul (din struguri) au efecte antiinflamatoare și neuroprotective, reducând activarea microgliei și producția de citokine inflamatorii. Acestea contribuie la menținerea integrității neuronale și la susținerea funcției cognitive.
3. **Adaptogenii:** Plantele adaptogene, cum ar fi Rhodiola rosea și Ashwagandha, reglează răspunsul axei HPA, reducând secreția excesivă de cortizol și limitând efectele nocive ale stresului cronic.

Adaptogenii sunt substanțe naturale, în principal de origine vegetală, care cresc reziliența organismului la stres fizic, chimic și biologic, contribuind la menținerea homeostaziei. Aceștia sunt utilizați în medicina tradițională de secole, fiind recunoscuți pentru capacitatea lor de a întări răspunsul fiziologic și de a preveni efectele negative ale stresului.

Proprietățile adaptogenilor includ: capacitatea de a modula răspunsurile la stres fără a perturba funcțiile normale ale organismului; siguranța utilizării pe termen lung, fără efecte adverse semnificative; creșterea performanței mentale și fizice în condiții de stres.

Exemple clasice de adaptogeni includ **Panax ginseng, Rhodiola rosea,** și **Ashwagandha (Withania somnifera).**

Adaptogenii acționează prin multiple mecanisme care susțin sănătatea și protecția organismului împotriva stresului:

1. *Modularea axei HPA (hipotalamo-hipofizo-suprarenală):* Adaptogenii reglează eliberarea de cortizol, prevenind hiperactivarea axei HPA. De exemplu, **Rhodiola rosea** reduce secreția de cortizol, contribuind la restabilirea echilibrului hormonal.
2. *Reducerea stresului oxidativ:* Adaptogenii, precum **Ashwagandha** și **Eleutherococcus** senticosus, stimulează producția de antioxidanți endogeni (ex.: glutation, superoxid dismutaza) și reduc formarea speciilor reactive de oxigen (ROS).
3. *Activitate antiinflamatoare:* Aceștia inhibă expresia citokinelor proinflamatorii (TNF-α, IL-6) și reduc activitatea factorului nuclear-kappa B (NF-κB), responsabil pentru răspunsurile inflamatorii. **Panax ginseng** și **Schisandra chinensis** sunt bine studiate pentru aceste efecte.

Adaptogenii pot fi clasificați în funcție de originea lor și de forma utilizării:

1. Plante adaptogene:

Rhodiola rosea: Crește performanța mentală și fizică.

Withania somnifera (*Ashwagandha*): Reduce anxietatea și îmbunătățește memoria.

Panax ginseng: Sprijină imunitatea și neuroprotecția.

2. Compuși bioactivi:

Salidroside (din *Rhodiola rosea*): Efecte antioxidante și antiinflamatoare.

Ginsenosidele (din *Panax ginseng*): Modularea răspunsului la stres.

Withanolidele (din *Ashwagandha*): Neuroprotecție și antiinflamație.

3. Extracte vegetale standardizate:

Extractele vegetale sunt procesate pentru a conține concentrații constante de compuși activi, asigurând eficiență și siguranță.

Exemple: Extract de *Rhodiola rosea* standardizat la 3% rosavine și 1% salidroside; Extract de *Ashwagandha* cu 5% withanolide.

Principalele adaptogene și efectele lor asupra creierului.

Ginseng (*Panax ginseng*)

Efectele asupra memoriei, atenției și performanței cognitive: Ginsenosidele, compușii activi din Panax ginseng, îmbunătățesc funcția cognitivă prin stimularea sintezei de acetilcolină și reducerea stresului oxidativ. Studiile clinice au demonstrat îmbunătățirea memoriei, atenției și capacității de procesare cognitivă.

Rolul său în neuroprotecție și reducerea stresului: Panax ginseng are efecte neuroprotectoare prin inhibarea stresului oxidativ și reducerea inflamației neuronale. Este cunoscut pentru capacitatea sa de a reduce secreția de cortizol, promovând echilibrul axei HPA și susținând sănătatea mintală.

Rhodiola rosea

Impactul asupra rezilienței psihice și performanței mintale: Rhodiola rosea crește reziliența la stres psihic și îmbunătățește concentrarea și memoria. Extractele standardizate de Rhodiola (rosavine și salidroside) modulează nivelurile de serotonină și dopamină, contribuind la echilibrul emoțional.

Reducerea oboselii mentale și fizice: Rhodiola reduce oboseala prin stimularea metabolismului energetic celular. Studiile au arătat o creștere a performanței fizice și mintale în condiții de stres cronic.

Ashwagandha (Withania somnifera)

Susținerea funcțiilor cognitive și reducerea anxietății: Extractele de Ashwagandha au demonstrat capacitatea de a reduce anxietatea și stresul prin reglarea axei HPA și reducerea nivelurilor de cortizol. Ele îmbunătățesc funcțiile cognitive prin stimularea neurogenezei și modularea neurotransmițătorilor.

Neuroregenerare și rol în prevenirea degenerării neuronale: Ashwagandha sprijină regenerarea neuronală prin withanolide, compuși activi care protejează neuronii de inflamație și stres oxidativ, având un potențial semnificativ în prevenirea bolilor neurodegenerative.

Bacopa monnieri

Efectele asupra memoriei de lungă durată: Bacopa monnieri îmbunătățește memoria de lungă durată prin stimularea sintezei de proteine necesare formării memoriei. Studiile arată o creștere semnificativă a performanței cognitive la persoanele sănătoase și la pacienții cu declin cognitiv.

Modularea neurotransmițătorilor și reducerea inflamației cerebrale: Bacopa reglează activitatea neurotransmițătorilor dopamină și serotonină și reduce inflamația cerebrală prin mecanisme antioxidante.

Schisandra chinensis

Rolul său în reducerea stresului și susținerea funcției cognitive: Compușii lignani din Schisandra reduc stresul psihic și susțin funcția cognitivă prin modularea axei HPA și îmbunătățirea metabolismului cerebral.

Proprietăți antioxidante și adaptogene: Schisandra protejează celulele neuronale de stresul oxidativ și susține funcția mitocondrială, ceea ce contribuie la rezistența organismului la stres.

Eleutherococcus senticosus (Ginseng siberian)

Îmbunătățirea stării de vigilență și reducerea oboselii: Eleutherococcus îmbunătățește vigilența mintală și reduce oboseala, fiind eficient în condiții de stres prelungit sau sarcini mintale intensive.

Susținerea adaptării la stres fizic și mintal: Adaptogenul este cunoscut pentru capacitatea sa de a îmbunătăți rezistența la stres fizic și mental, prin modularea răspunsurilor fiziologice la stres.

5.3. Neuroprotecția și prevenirea bolilor neurodegenerative cu ajutorul adaptogenilor

1. Mecanisme neuroprotective ale adaptogenilor: reducerea neuroinflamației, inhibarea stresului oxidativ

Reducerea neuroinflamației: Adaptogenii, precum *Withania somnifera* și *Panax ginseng*, inhibă activarea microgliei și reduc expresia citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-6 și TNF-α. Acești compuși protejează neuronii de procesele inflamatorii care contribuie la degenerarea neuronală în boli precum Alzheimer și Parkinson.

Inhibarea stresului oxidativ: Speciile reactive de oxigen (ROS) și stresul oxidativ sunt factori principali în degenerarea neuronală. Adaptogenii, prin antioxidanți naturali precum ginsenosidele (*Panax ginseng*) și withanolidele (*Ashwagandha*), neutralizează ROS și promovează apărarea antioxidantă endogenă.

2. Rolul adaptogenilor în prevenirea și tratamentul bolilor Alzheimer și Parkinson

Boala Alzheimer: Adaptogenii reduc acumularea plăcilor de beta-amiloid și inhibă formarea fibrilelor tau. *Bacopa monnieri* îmbunătățește funcția sinaptică și memorie prin protejarea neuronilor de toxicitatea amiloidului.

Boala Parkinson: Adaptogenii, precum *Rhodiola rosea*, protejează neuronii dopaminergici de degradarea indusă de stresul oxidativ și neuroinflamație. Studiile preclinice arată că extractele de Rhodiola cresc nivelurile de dopamină și reduc simptomele motorii.

3. Susținerea regenerării neuronale și neuroplasticității

Neurogeneza: Adaptogenii stimulează proliferarea celulelor progenitoare neuronale și susțin regenerarea sinapselor deteriorate. *Ashwagandha* este bine documentată pentru capacitatea sa de a stimula neurogeneza prin activarea receptorilor pentru factorii neurotrofici.

Neuroplasticitatea: Adaptogenii, cum ar fi *Schisandra chinensis*, promovează formarea de noi conexiuni neuronale prin creșterea expresiei proteinei BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor). Acest efect este esențial pentru îmbunătățirea funcțiilor cognitive și adaptarea creierului la noile cerințe.

5.4. Studii clinice și dovezi științifice

1. Eficacitatea adaptogenilor în susținerea funcției cognitive: sinteză a studiilor clinice

Studiile clinice au demonstrat că adaptogenii pot îmbunătăți semnificativ funcția cognitivă, inclusiv memoria, atenția și viteza de procesare:

Panax ginseng: Un studiu randomizat controlat (Reay et al., 2005) a arătat că o singură doză de extract de ginseng a îmbunătățit performanța cognitivă și atenția în sarcini susținute. Efectele sunt atribuite ginsenosidelor care stimulează metabolismul cerebral și sinteza de acetilcolină.

Bacopa monnieri: Studiile clinice indică o îmbunătățire semnificativă a memoriei de lungă durată și a vitezei de procesare cognitivă după 12 săptămâni de administrare a extractului de Bacopa (Stough et al., 2001). Bacopa crește nivelurile de serotonină și susține regenerarea neuronală.

Rhodiola rosea: Administrarea de extract de Rhodiola (rosavine și salidroside) a arătat o îmbunătățire a funcției cognitive și o reducere a oboselii mintale în contexte stresante (Panossian et al., 2010).

2. Utilizarea adaptogenilor în tratamentul tulburărilor anxioase și depresive

Adaptogenii au demonstrat efecte anxiolitice și antidepresive semnificative în studii clinice:

Ashwagandha (Withania somnifera): Un studiu randomizat controlat (Chandrasekhar et al., 2012) a arătat o reducere cu 44% a scorurilor de anxietate la pacienții tratați cu extract de Ashwagandha timp de 60 de zile. *Ashwagandha* reglează axa HPA și reduce nivelurile de cortizol.

Schisandra chinensis: Studiile sugerează că *Schisandra* îmbunătățește rezistența la stres psihic și susține stabilitatea emoțională prin mecanisme adaptogene și antioxidante (Panossian et al., 2008).

Rhodiola rosea: Un studiu controlat (Darbinyan et al., 2007) a arătat reducerea simptomelor depresive și anxioase moderate după administrarea extractului de *Rhodiola* timp de 6 săptămâni. Efectele sunt atribuite influenței asupra serotoninei și dopaminei.

3. Siguranța și tolerabilitatea adaptogenilor în utilizare pe termen lung

Adaptogenii sunt considerați siguri și bine tolerați pe termen lung:

Siguranța Panax ginseng: Studiile au demonstrat că administrarea pe termen lung a extractului standardizat de ginseng nu este asociată cu efecte adverse semnificative, iar profilul său de siguranță este excelent la doze terapeutice (Reay et al., 2005).

Tolerabilitatea Ashwagandha: Studiile clinice indică o toleranță excelentă la administrarea de Ashwagandha, chiar și pe perioade de 6 luni. Evenimentele adverse raportate sunt minore și rare.

Schisandra și Rhodiola: Administrarea pe termen lung a extractelor standardizate de *Schisandra* și *Rhodiola* este considerată sigură, fără efecte adverse grave documentate. Aceste adaptogene au un profil favorabil de siguranță în populații diverse.

5.5. Perspectiva terapiei personalizate cu adaptogeni

1. Biotipizarea pacienților pentru administrarea adaptogenilor. Biotipizarea reprezintă procesul de clasificare a pacienților pe baza caracteristicilor lor fiziologice, metabolice și genetice, cu scopul de a optimiza tratamentul cu adaptogeni:

Metoda de evaluare: Evaluarea axei HPA (niveluri de cortizol și ACTH); analize genetice pentru susceptibilitatea la stres și metabolismul antioxidanților; profiluri metabolice și status inflamator.

Biotipuri comune în terapia cu adaptogeni:

Biotipul stresat cronic: Adaptogeni recomandați: Rhodiola rosea, Ashwagandha.

Biotipul inflamator: Adaptogeni recomandați: Panax ginseng, Schisandra chinensis.

Biotipul hiporeactiv: Adaptogeni recomandați: Eleutherococcus senticosus, Bacopa monnieri.

2. Combinația adaptogenilor cu alte terapii pentru efecte sinergice

Adaptogenii pot fi combinați cu alte intervenții pentru a amplifica efectele terapeutice:

Sinergism cu vitamine și minerale: Combinarea Ashwagandha cu magneziu și vitamina B6 pentru reducerea anxietății.Administrarea de Rhodiola cu antioxidanți precum vitamina C pentru susținerea funcției cognitive.

Interacțiuni cu terapiile convenționale: Boala Alzheimer: Combinația de Bacopa monnieri și medicamente anticolinesterazice pentru îmbunătățirea memoriei; **Depresie:** Rhodiola rosea și antidepresive SSRI pentru reducerea efectelor secundare.

Utilizare în terapiile complementare: Integrarea adaptogenilor cu acupunctura sau tehnicile de relaxare pentru reducerea stresului și susținerea sănătății mentale.

3. Implicațiile clinice și oportunitățile de cercetare viitoare. Adaptogenii reprezintă o frontieră promițătoare în medicina personalizată. Direcții importante de dezvoltare includ:

Validarea efectelor clinice: Necesitatea studiilor clinice controlate pentru a confirma eficacitatea și siguranța combinațiilor de adaptogeni.

Standardizarea dozelor: Crearea unor ghiduri clare privind concentrația și durata administrării pentru diferite afecțiuni și biotipuri.

Explorarea mecanismelor moleculare: Investigarea mecanismelor genetice și epigenetice prin care adaptogenii influențează răspunsul la stres.

Cercetarea efectelor sinergice: Evaluarea impactului combinațiilor de adaptogeni cu alte terapii pe diferite populații de pacienți.

Crearea de formule personalizate: Dezvoltarea suplimentelor personalizate pe baza profilului genetic, metabolic și psihologic al pacientului.

Concluzii:

1. Adaptogenii ca soluție pentru sănătatea creierului: Adaptogenii reprezintă o abordare promițătoare în susținerea sănătății creierului prin mecanisme complexe, cum ar fi reducerea stresului oxidativ, neuroinflamației și modularea răspunsului la stres. Proprietățile lor neuroprotective și capacitatea de a stimula regenerarea neuronală îi poziționează ca agenți valoroși pentru prevenirea și tratamentul afecțiunilor neurodegenerative, precum Alzheimer și Parkinson.

2. Prevenirea stresului cronic și susținerea sănătății mentale: Capacitatea adaptogenilor de a modula axa HPA și de a reduce nivelurile de cortizol subliniază utilitatea lor în gestionarea stresului cronic. Prin îmbunătățirea funcțiilor cognitive și susținerea rezilienței mintale, aceștia contribuie la o stare generală de bine și la creșterea calității vieții.

3. Integrarea în medicina personalizată: Terapia personalizată cu adaptogeni deschide noi oportunități de îngrijire individualizată, prin biotipizarea pacienților și utilizarea combinațiilor sinergice cu alte terapii. Cu toate acestea, optimizarea aplicării lor necesită cercetări suplimentare, inclusiv studii clinice controlate, pentru validarea efectelor, standardizarea dozelor și stabilirea protocoalelor de administrare.

4. Direcții viitoare de cercetare: Investigarea mecanismelor moleculare și epigenetice ale adaptogenilor, precum și studii asupra interacțiunilor cu alte terapii, vor contribui la integrarea lor eficientă în practica clinică modernă. Abordarea multidisciplinară este esențială pentru dezvoltarea unor protocoale terapeutice sigure și eficiente. Adaptogenii reprezintă un instrument valabil în medicina contemporană, cu potențialul de a revoluționa abordările în prevenirea și tratamentul afecțiunilor asociate stresului și bolilor neurodegenerative.

5.6. Recanalizarea creierului: Aspecte științifice și terapii naturale

Recanalizarea creierului este procesul de restabilire a fluxului sanguin în vasele cerebrale după o obstrucție, cel mai frecvent cauzată de un accident vascular cerebral (AVC) ischemic. Acest proces este esențial pentru prevenirea leziunilor neuronale ireversibile și pentru reducerea riscului de complicații severe precum edemul cerebral și deteriorarea funcțiilor cognitive.

Mecanismele fiziologice ale recanalizării. Recanalizarea implică două etape principale:

1. Repermeabilizarea vasculară: Obținută spontan sau prin intervenții medicale precum tromboliza cu activatori de plasminogen tisular (tPA) sau trombectomia mecanică. Obiectivul este eliminarea obstrucției vasculare pentru a restabili fluxul sanguin normal.

2. Reperfuzia tisulară: Restabilirea fluxului sanguin trebuie să fie graduală pentru a evita „leziunea de reperfuzie," care apare prin creșterea stresului oxidativ și a inflamației.

Aspecte științifice ale neuroplasticității și recanalizării. În urma ischemiei cerebrale, neuroplasticitatea joacă un rol crucial în refacerea conexiunilor neuronale. Factorii neurotrofici, cum ar fi *BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)* și *VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)*, sunt implicați în stimularea angiogenezei și neurogenezei.

Fitoterapia și recanalizarea creierului. Fitoterapia oferă o alternativă naturală pentru susținerea procesului de recanalizare, prin utilizarea plantelor medicinale cu proprietăți antiinflamatoare, antioxidante, antitrombotice și neuroprotective.

Plante medicinale recomandate și caracteristicile lor.

1. ***Ginkgo biloba*** (Arborele pagodelor)
   Substanțe active: Flavonoide (quercetină, kaempferol), terpenoide (ginkgolide, bilobalide).
   Mecanism de acțiune: Crește fluxul sanguin cerebral prin vasodilatație și reducerea agregării plachetare. Neutralizează stresul oxidativ, protejând neuronii de leziuni oxidative.
   Indicații: AVC ischemic, demență vasculară.
2. ***Curcuma longa*** (Turmeric)
   Substanțe active: Curcuminoide (curcumin), turmeronă aromatică.
   Mecanism de acțiune: Inhibă producția de citokine proinflamatorii (IL-6, TNF-α) și radicalii liberi. Susține angiogeneza și regenerarea țesuturilor ischemice.
   Indicații: Reducerea inflamației post-ischemie.
3. ***Salvia miltiorrhiza*** (Danshen)
   Substanțe active: Tanshinone, acid salvianolic.
   Mecanism de acțiune: Protejează endoteliul vascular și previne tromboza. Îmbunătățește microcirculația cerebrală prin scăderea vâscozității sângelui.
4. ***Rosmarinus officinalis*** (Rozmarin)
   Substanțe active: Acid rosmarinic, carnosol.
   Mecanism de acțiune: Efecte antioxidante și antiinflamatoare puternice. Stimulează circulația cerebrală și reduce tensiunea arterială.
5. ***Allium sativum*** (Usturoi)
   Substanțe active: Alicină, sulfuri de dialil.
   Mecanism de acțiune: Inhibă formarea cheagurilor de sânge și crește fluxul sanguin cerebral prin relaxarea mușchilor netezi vasculari.
6. ***Centella asiatica*** (Gotu Kola)
   Substanțe active: Asiaticozide, madecassoside.
   Mecanism de acțiune: Stimulează sinteza colagenului, îmbunătățind regenerarea țesuturilor vasculare. Promovează neuroplasticitatea prin creșterea expresiei BDNF.
7. ***Vaccinium myrtillus*** (Afin)
   Substanțe active: Antociani, taninuri.
   Mecanism de acțiune: Neutralizează radicalii liberi și protejează endoteliul cerebral. Susține elasticitatea și permeabilitatea vaselor de sânge cerebrale.

Terapii complementare și sinergice: Acupunctura: Stimulează circulația cerebrală și reduce inflamația post-ischemică; **Terapia cu oxigen hiperbaric (TOHB):** Crește oxigenarea țesuturilor ischemice și reduce stresul

oxidativ; **Exerciții fizice:** Activează rețelele neuronale alternative și susțin neurorecuperarea; **Suplimente antioxidante:** Coenzima Q10, vitamina C și resveratrol completează efectele fitoterapiei

Recanalizarea creierului este o intervenție crucială în tratarea ischemiei cerebrale, iar fitoterapia joacă un rol complementar semnificativ. Plantele medicinale, prin proprietățile lor antiinflamatoare, antioxidante și neuroprotective, oferă o abordare holistică pentru susținerea recuperării. Integrarea acestor terapii în practică necesită cercetări suplimentare, dar rezultatele actuale demonstrează promisiuni considerabile.

5.7. Concept medical inovativ: Sistem integrat de terapie personalizată și biotipizată

Titlu proiectat: „Metodă integrată de tratament personalizat și biotipizat prin infuzii vitaminizate și farmaceutice, sucuri medicinale și preparate fitoterapeutice pentru diverse afecțiuni"

Conceptul propus introduce un sistem integrat și inovator de tratament personalizat, care combină terapii avansate menite să optimizeze starea de sănătate a pacientului. Acest protocol terapeutic se bazează pe o abordare multidisciplinară ce include administrarea de infuzii intravenoase personalizate, sucuri medicinale funcționale, capsule vegetale cu extracte standardizate și emulsii liposomale avansate. Scopul acestui sistem este de a adapta tratamentul în funcție de particularitățile fiecărui pacient, utilizând tehnologii moderne pentru maximizarea eficienței terapeutice.

Infuziile intravenoase personalizate reprezintă o componentă esențială a acestui protocol. Acestea sunt formulate conform unor tehnologii avansate, adaptate diferitelor afecțiuni, precum cele metabolice, cardiovasculare sau oncologice. Compoziția acestor infuzii include vitamine esențiale (complexul B, vitamina C în doze mari), minerale (magneziu, zinc), aminoacizi și antioxidanți (glutation, coenzima Q10), contribuind astfel la refacerea echilibrului metabolic și la susținerea funcțiilor esențiale ale organismului.

În paralel cu administrarea intravenoasă, se utilizează sucuri medicinale funcționale, formulate pe baza unor rețete individualizate, adaptate nevoilor fiziologice și patologice ale pacientului. Aceste sucuri conțin ingrediente atent selecționate pentru beneficiile lor terapeutice, cum ar fi sfecla roșie, cu rol detoxifiant hepatic, ghimbirul, cunoscut pentru efectele sale antiinflamatorii, și morcovul, care sprijină sănătatea cardiovasculară. Administrarea acestora se face zilnic, conform unui protocol bine definit, contribuind la refacerea echilibrului nutrițional al pacientului.

Un alt element central al tratamentului este reprezentat de capsulele vegetale cu extracte standardizate, care oferă o biodisponibilitate crescută a substanțelor active. Acestea pot conține extracte de curcumin, resveratrol,

armurariu sau ginseng siberian, fiecare având proprietăți specifice ce contribuie la susținerea funcțiilor organismului și la reducerea stresului oxidativ. Administrarea acestor capsule se realizează conform unui protocol personalizat, în funcție de necesitățile pacientului și de obiectivele terapeutice stabilite.

Emulsiile liposomale avansate constituie o metodă modernă de administrare a substanțelor bioactive, asigurând o absorbție optimă și o eficiență terapeutică superioară. Exemple relevante includ emulsii cu vitamina D, antioxidanți sau carotenoizi precum astaxantina, care contribuie la susținerea funcțiilor imunitare și metabolice. Aceste formule sunt administrate zilnic, în doze calculate în funcție de profilul individual al pacientului, optimizând astfel efectele terapeutice.

Caracterul inovator al acestui sistem terapeutic derivă din mai mulți factori esențiali. În primul rând, personalizarea tratamentului se realizează pe baza unei analize detaliate a profilului pacientului, incluzând teste biochimice, genetice și metabolice. Această abordare permite identificarea precisă a biotipurilor fiziologice, ceea ce contribuie la ajustarea terapiei în funcție de particularitățile individuale. În al doilea rând, integrarea fitoterapiei, farmacoterapiei și nutriției personalizate creează un protocol unic, care maximizează sinergia dintre diferitele metode terapeutice.

Acest sistem este adaptabil pentru o gamă variată de afecțiuni, incluzând sindromul metabolic, bolile oncologice, stările post-chimioterapie, tulburările neurologice, afecțiunile hepatice și renale. Pe lângă personalizarea tratamentului, un alt aspect esențial îl reprezintă monitorizarea continuă a evoluției pacientului. Implementarea unei platforme digitale permite urmărirea în timp real a răspunsului terapeutic, oferind posibilitatea ajustării dinamice a dozelor și a compoziției tratamentului.

În concluzie, acest sistem integrat de tratament personalizat reprezintă o abordare inovatoare, menită să optimizeze eficiența terapeutică și să îmbunătățească calitatea vieții pacienților. Prin combinarea unor terapii avansate și utilizarea unor tehnologii de ultimă generație, acest protocol oferă soluții eficiente și sigure pentru gestionarea sănătății, contribuind la prevenirea și tratarea unei game largi de afecțiuni.

Domeniile de aplicare ale acestui protocol terapeutic sunt variate, cuprinzând medicina preventivă, curativă și personalizată. În cadrul medicinei preventive, se pune un accent deosebit pe detoxifierea organismului, stimularea sistemului imunitar și reducerea stresului oxidativ, factori esențiali pentru menținerea sănătății pe termen lung. Medicina curativă, pe de altă parte, folosește aceste metode complementare pentru a trata și ameliora afecțiuni cronice și acute, contribuind la reducerea simptomatologiei și la accelerarea procesului de recuperare. Medicina personalizată, însă, merge

dincolo de aceste abordări standardizate și creează programe individualizate de reabilitare și optimizare funcțională, adaptate nevoilor fiecărui pacient.

Prin aplicarea acestui protocol terapeutic, se urmărește obținerea unor rezultate semnificative. În primul rând, eficiența terapeutică este amplificată prin utilizarea unei abordări integrate, care combină diferite metode într-un mod sinergic. În al doilea rând, prin utilizarea unor formule naturale și bine tolerate de organism, se reduc efectele adverse asociate tratamentelor convenționale. Pe termen lung, beneficiul major al acestei strategii constă în îmbunătățirea calității vieții pacienților, oferindu-le soluții sigure și personalizate pentru gestionarea sănătății lor.

Pentru atingerea acestor obiective, tratamentul integrat este structurat în mai multe etape esențiale. Prima etapă constă într-o evaluare complexă a pacientului, care presupune o anamneză detaliată, în cadrul căreia se analizează istoricul medical complet, prezența unor afecțiuni cronice, tratamentele anterioare, sensibilitățile sau alergiile existente. În paralel, se efectuează analize diagnostice cuprinzătoare, incluzând teste biochimice pentru determinarea profilului metabolic, evaluarea markerilor inflamatori și stabilirea nivelurilor de vitamine și minerale esențiale. De asemenea, sunt realizate analize genetice și metabolice, menite să ofere o înțelegere detaliată a susceptibilității pacientului la diverse patologii și să permită adaptarea tratamentului în funcție de particularitățile sale biologice.

Identificarea biotipului fiziologic al pacientului reprezintă un alt element fundamental în procesul de personalizare a terapiei. În funcție de caracteristicile individuale, pacienții pot fi clasificați în mai multe tipologii: metabolic (predispuși la obezitate, dislipidemie, diabet), inflamator (predispuși la afecțiuni autoimune și inflamații cronice), hiporeactiv (cu imunitate scăzută și tendință spre fatigabilitate) și hiperreactiv (cu sensibilitate crescută la stres oxidativ și alergii). Stabilirea biotipului permite o corelare precisă între caracteristicile pacientului și afecțiunile de care suferă, asigurând astfel o strategie terapeutică bine direcționată.

Odată stabilite aceste aspecte, se poate trece la elaborarea protocolului terapeutic personalizat. Acesta poate include administrarea de infuzii intravenoase, compuse din vitamine esențiale (precum vitamina C și complexul B), minerale (magneziu, zinc) și antioxidanți (glutation, coenzima Q10). Acestea sunt dozate individualizat, în funcție de greutatea corporală, vârstă și statusul metabolic al pacientului, iar frecvența administrării este ajustată în funcție de răspunsul terapeutic observat.

Pe lângă infuziile intravenoase, protocolul poate include și administrarea de sucuri medicinale, formulate cu ingrediente atent selecționate pentru efectele lor benefice asupra organismului. De exemplu, sucul de sfeclă roșie contribuie la detoxifierea hepatică, ghimbirul are proprietăți antiinflamatorii,

iar țelina acționează ca un diuretic natural. Aceste sucuri sunt administrate zilnic, în doze specifice, adaptate fiecărei afecțiuni în parte. În completarea acestui regim, se pot utiliza capsule vegetale cu extracte naturale, precum combinația de curcumin și piperină pentru efectele sale antiinflamatorii sau resveratrolul asociat cu coenzima Q10 pentru susținerea activității antioxidante la nivel celular.

Emulsiile liposomale reprezintă o altă metodă avansată de administrare a substanțelor active, asigurând o absorbție optimă și o biodisponibilitate crescută. Acestea pot conține vitamina D3, vitamina E și acizi grași Omega-3, contribuind la menținerea sănătății generale și la susținerea proceselor metabolice esențiale. Administrarea acestor emulsii se face zilnic, în doze precise, adaptate nevoilor pacientului.

Monitorizarea și ajustarea dinamică a tratamentului sunt componente esențiale pentru asigurarea eficienței pe termen lung. Analizele biochimice sunt repetate la intervale regulate de 4-6 săptămâni, iar evoluția simptomelor este atent urmărită pentru a permite adaptarea dozelor și modificarea compoziției tratamentului, în funcție de răspunsul pacientului. Acest proces continuu de optimizare asigură o echilibrare perfectă între eficacitate și siguranță, reducând riscul de efecte secundare și maximizând beneficiile terapeutice.

Un aspect deosebit de important în succesul pe termen lung al acestui protocol este educația pacientului. Acesta trebuie să fie informat în mod corespunzător despre principiile sănătății și despre modalitățile prin care își poate menține echilibrul fiziologic. Prin urmare, pacienții primesc ghiduri personalizate, cu recomandări clare privind alimentația, suplimentele recomandate și modul corect de administrare a acestora. În plus, suportul psihologic și motivațional joacă un rol esențial în menținerea aderenței la tratament, ajutând pacientul să înțeleagă importanța respectării indicațiilor terapeutice și să își mențină determinarea pe parcursul procesului de recuperare.

Prin această abordare integrată, personalizată și dinamică, pacienții beneficiază de tratamente eficiente și sigure, adaptate nevoilor lor individuale. Această strategie inovatoare nu doar că optimizează rezultatele terapeutice, dar contribuie și la îmbunătățirea semnificativă a calității vieții, oferindu-le pacienților șansa unui trai mai sănătos și echilibrat.

POSTFAȚĂ

Măsurile prevăzute de etapa 1 a programului de neuroprotecție și neuroreabilitare, care vizează stimularea funcționalității și adaptabilității sistemului de schimb gazos în interacțiune cu sistemul circulator, în special a fluxului sanguin cerebral, asigură creșterea aptitudinii aerobe, toleranța la hipoxie, productivitatea biosintetică a factorilor neurotrofici şi efectul neuromodulator al sistemelor monoaminergice.

Combinarea antrenamentelor aerobice și anaerobice cu diete cu indice glicemic redus și îmbogățite cu proteine în combinație cu preparate de origine vegetală cu acțiune adaptogenă asigură echilibrarea metabolismului energetic și plastic, schimbarea raportului dintre țesuturile adipos și muscular spre valoarea țesutului muscular scheletic.

Caracteristicile specifice ale activității zilnice la locul de muncă, așa cum arată modelul experimental „*Munca în ture de noapte*" și modelele ocupaţionale cu expunerea la eforturi multisenzoriale și motorii în perioadele de somn (recreere) și de veghe (activitate), modifică arhitectura somnului, perturbând ciclicitatea somnului ulterior restaurativ, crescând incompletitudinea somnului nonREM și a somnului REM și reducerea ritmurilor *delta*, *alfa* și *theta* în asociere cu asimetria lor.

Modelul evolutiv de remodelare adaptativă a mecanismelor somnului uniemisferic cu unde lente (somnul Delta sau somnul non-REM) își dovedește caracterul neuroprotector, care asigură integrarea senzorio-motorie în timpul monitorizării mediului, controlul respirației concomitent cu inhibarea senzorială.

Efectele neuroprotectoare, reparatoare și curative ale adaptogenilor derivați din plante sunt produse în combinație cu antrenamentul aerobic, anaerobic și cu alimentaţia optimizată, crescând fitness-ul aerobic, adaptabilitatea și echilibrând variabilitatea ritmului cardiac și compoziția corporală către o proporție predominantă de mușchi scheletici.

Complexul de antrenament proprioceptiv selectat individual în cadrul programelor kinetoterapeutice asigură dezvoltarea și consolidarea transformărilor plastice ale țesuturilor nervoase, musculare, ale aparatului articular și ligamentar, dezvoltarea competențelor profesionale și implementarea programului de neuroreabilitare.

Tipurile de activități profesionale asociate cu formarea unei suprasarcini asupra sistemelor senzoriale de diferite modalități (vizual, sonor), acțiunea vibrațiilor locale și generale, creșterea fondului electromagnetic, determină

o scădere a proprietăților neuroprotectoare ale centrelor nervoase, crescând riscul de patogeneză a țesuturilor neurodegenerative, insuficiența sistemelor monoaminergice, neurotrofine și dezvoltarea bolilor Alzheimer și Parkinson.

Modelul de mediu îmbogățit dovedește importanța pentru centrele cerebrale a noutății mediului, a siguranței și a naturii sale hedonice, a promovării unei varietăți de activități zilnice adecvate dezvoltării și a stimulării sistemelor centrale de recompensă.

Pentru a căuta noi oportunități de prevenire a dezvoltării suferinței și a bolilor profesionale, este necesar, în primul rând, să aplicăm determinarea în mod obiectiv limitelor de adaptare și să identificarea semnelor precoce ale manifestării transformărilor morfofuncționale dezadaptative în centrele de control senzorio-motor în dinamica activităţii muncii dintr-un mediu stresogen. Pentru a atinge în mod eficient și eficient astfel de obiective, este necesar să se implice cele mai recente progrese în inginerie biomedicală. Principalele cerințe pentru dispozitivele moderne de înregistrare sunt mobilitatea, compactitatea, biocompatibilitatea, prevenirea artefactelor și disponibilitatea tehnologiilor wireless.

Proiectarea și construcția modernă a mediilor rurale și urbanizate, precum și organizarea locurilor de muncă ar trebui să fie justificate din punct de vedere evolutiv, ecologic și fiziologic pentru a conserva, restabili ecosistemele, a asigura dezvoltarea durabilă și biodiversitatea, securitatea alimentară și socială. Pentru a asigura o astfel de cerință, este nevoie urgentă de interacțiune interdisciplinară între designeri, ingineri constructori și specialiști în științe naturale: ecofiziologi, neurofiziologi și psihofiziologi, toxicochimiști, hidrochimiști, agrochimiști etc.

Sistemul de educație profesională, de dezvoltare a competențelor forței de muncă ar trebui să fie construit în conformitate cu realizările neuroștiințelor moderne, care dovedesc necesitatea urgentă a unui mediu motivant, satisfăcător, care promovează o varietate de activități și asigură punerea în aplicare a mecanismelor de neuroplasticitate și neuroprotecție. Principiile fundamentale ale inițierii și menținerii proceselor de neuroplasticitate dovedesc necesitatea introducerii principiilor terapiei ocupaționale și diversificării actelor care favorizează integrarea senzorio-motorie și formarea memoriei de lucru. Pentru a moderniza simulatoarele care dezvoltă anumite operațiuni de lucru, este necesară o utilizare mai largă a tehnologiilor de realitate virtuală de imersiune (IVR). Tehnologiile IVR ajută în plus la prevenirea formării oboselii mintale și fizice

Transformarea mediului urban și rural ar trebui să asigure crearea unui mediu fără bariere, armonizarea cu peisajul înconjurător, expunerea la factorii naturali de mediu și prevenirea izolării într-un mediu artificial. În condițiile centralizării și urbanizării moderne a mediului de viață și a *boom*-

ului construcțiilor, este extrem de important să se implementeze proiecte bazate nu pe distrugerea ecosistemelor, ci mai degrabă pe regenerarea și formarea ecosistemelor cu păstrarea biodiversității și interacțiunea armonioasă. În paralel cu dezvoltarea orașelor, este necesară proiectarea spațiului de locuit în zonele rurale sub forma unor comunități autosuficiente. Prima condiție și principiu pentru construirea unor astfel de comunități este siguranța sau armonizarea cu peisajul înconjurător, prevenind procesele distructive antropice. Al doilea principiu este de a se asigura că comunitatea este atractivă pentru activități de stil de viață și sănătate sau eco-turism. Această atractivitate este asigurată de unicitatea locației, condițiile de mediu și locurile de muncă care oferă oportunitatea de autorealizare profesională. „Stingerea" satelor din mediul rural se datorează tocmai lipsei locurilor de muncă, lipsei infrastructurii și activităților recreative eficiente. Progresele moderne în neuroștiință demonstrează nevoia urgentă de modernizare a tehnologiilor educaționale bazate pe siguranță, motivație și apeluri la activitate creativă. Pentru productivitatea activităților educaționale, este important să se evite condițiile care declanșează un nivel crescut de anxietate, depresie și incapacitate de auto-realizare, în special la adolescenți. Aceste principii nu trebuie să fie declarative, ci permanent implementate în practică în conformitate cu tehnologiile educaționale stricte.

ION MEREUȚĂ, ANATOL BACIU, EMIL SÎRBU, VASILE FEDAȘ, VLADIMIR CARAUȘ, GHENADIE ROTARU

BRAIN HEALTH IN THE CONTEMPORARY ERA

CHIȘINĂU • 2025

CZU:612.82:616.89=135.1=111
S19
DOI: https://doi.org/10.52692/scec

Approved by the Scientific Council of IFS at USM,
Official report No. 2 of February 6, 2025
Scientific Council of ASM, Academic Medical Center,Official report No. 3 of January 30, 2025
Plagiarism check: Similarity report via Sistemantiplagiat.ro, report date: 12/4/2024.

Institutions:
- Moldova State University
- Institute of Physiology and Sanocreatology
- "Gheorghe Țîbîrnă" Academy of Medical Sciences of the Republic of Moldova
- "Reviva Med" Academic Medical Center
- "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova
- SA Interventions in Atmosphere, Romania

Authors:
Ion Mereuță, Academician, Professor, President of ASM "Gheorghe Țîbîrnă" of RM, Professor at the Oncology Department, USMF "N. Testemițanu," Director of IFS, Moldova State University, General Director of CMA "Reviva Med," Republic of Moldova.

Anatol Baciu, Doctor Habilitated in Biological Sciences, Specialist in Neurophysiology, Senior Scientific Researcher at IFS USM, Electroneurophysiologist at CMA "Reviva Med," Academician of ASM "Gheorghe Țîbîrnă" of RM, Republic of Moldova.

Emil Sîrbu, PhD in Biological Sciences, Specialist in Epigenesis, General Director of SAIA Romania, Academician of ASM "Gheorghe Țîbîrnă" of RM, Romania.

Vasile Fedaș, Doctor Habilitated in Medical Sciences, Professor at ULIM, Specialist in MSV, Academician of ASM "Gheorghe Țîbîrnă" of RM, Republic of Moldova.

Vladimir Carauș, PhD in Biological Sciences, Director of RxD at CMA "Reviva Med," Academician of ASM "Gheorghe Țîbîrnă" of RM, Republic of Moldova.

Ghenadie Rotaru, PhD in Medical Sciences, Medical Director of CMA "Reviva Med," Academician of ASM "Gheorghe Țîbîrnă" of RM, Republic of Moldova.

Compilation and Digital Formatting:
Lilia Poleacova

Reviewers:

Stanislav Groppa, Doctor Habilitated in Medical Sciences, University Professor, Academician of ASM, Academician of the Medical Sciences Academy of Romania, Academician of ASM "Gheorghe Țîbîrnă" of RM, Republic of Moldova.

Gheorghe Duca, Doctor Habilitated in Chemical Sciences, Academician of ASM, Academician of the Romanian Academy of Sciences, Academician of ASM "Gheorghe Țîbîrnă" of RM, Republic of Moldova.

Vitalie Ojovan, Doctor Habilitated in Philosophy, Director of the Brain Health Center at USMF "N. Testemițanu," Republic of Moldova.

Constantin Ionescu-Tîrgoviște, University Professor, Academician of the Romanian Academy, Specialist in Physiology and Medicine, Romania.

CIP DESCRIPTION BY THE NATIONAL BOOK CHAMBER OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Brain Health in the Contemporary Era / Ion Mereuță, Anatol Baciu, Emil Sîrbu [et al.]. – Chișinău : [S. n.], 2025 (Căpățînă-Print). – 586 p. : fig.

Tit. pe cop., text paral.: lb. rom., engl. – Bibliogr.: p. 546-585 (620 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-5-86654-353-3.

612.82:616.89=135.1=111

S 19

ISBN: 978-5-86654-353-3.

© Ion Mereuță, Anatol Baciu,
Emil Sîrbu, Vasile Fedaș,
Vladimir Carauș, Ghenadie Rotaru

"The human brain has always been in the focus of science,
continuing to remain the great enigma of life."
Ion Mereuță

The monograph is dedicated to Academician Victor VOICU – an academic personality and an emblematic figure in Romanian science, medicine, pharmacology, and culture, for all the scientific and methodological support provided to the scholars of Bessarabia.

LIST OF ABBREVIATIONS

5-HT-ergic	Serotoninergic
ACh-ergic	Acetylcholinergic
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ADN	Deoxyribonucleic Acid (DNA)
agrEPR	Agranular Endoplasmic Reticulum
Akt	Serine/Threonine Protein Kinase
AMPK	AMP-Activated Protein Kinase
AN	Nucleic Acids
AP	Action Potentials
ApoE	Apolipoprotein E
ARC	Arcuate Nucleus
ARNm	Messenger Ribonucleic Acid (mRNA)
AVC	Stroke (Cerebrovascular Accident)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BMR	Basal Metabolic Rate
CAC	Circulating Angiogenic Cells
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate
cdk-4	Cyclin-Dependent Kinase 4
cnIC	Central Nucleus of the Inferior Colliculus
CREB	Cyclic AMP Response Element-Binding Protein
CRH-ergic	Corticotropin-Releasing Hormone-ergic
CVF	Forced Vital Capacity
CVLM	Caudal Ventrolateral Medulla
Cygb	Cytoglobin
DA	Dopamine
DA-ergic	Dopaminergic
DG	Dentate Gyrus
DMH	Dorsomedial Hypothalamic Nucleus
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Optical Density of Nucleic Acids)

DR	Dorsal Raphe
DRd	Dorsal Raphe Nucleus
DRN	Dorsal Raphe Nucleus
EaSI	Employment and Social Innovation
ECoG	Electrocorticogram
EEG	Electroencephalogram
EGF	Epidermal Growth Factor
EHpG	Electrohippocampogram
EMG	Electromyography
EPC	Endothelial Progenitor Cells
EPO	Erythropoietin
F/VC	Forced Vital Capacity Ratio
FCCefort	Heart Rate Frequency Under Effort
FGF21	Fibroblast Growth Factor 21
FSE+	European Social Fund Plus
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
FSM	Muscle Blood Flow
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
GAS	General Adaptation Syndrome
GDNF	Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor
gEPR	Granular Endoplasmic Reticulum
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
HBO_2	Hyperbaric Oxygenation
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
HIF-1-alpha	Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HRV	Heart Rate Variability
HVA	Homovanillic Acid
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGF-I	Insulin-Like Growth Factor I
LC	Locus Coeruleus
LHA	Lateral Hypothalamic Area
LIF	Leukemia Inhibitory Factor
LIP	Lactate Inflection Point

LPO	Lipid Peroxidation
LTP	Long-Term Potentiation
M1	Primary Motor Cortex
MA-ergic	Monoaminergic
MAG	Myelin-Associated Glycoprotein
MAO-B	Monoamine Oxidase B
MEK	Methyl Ethyl Ketone
MIBK	Methyl Isobutyl Ketone
Nacc	Nucleus Accumbens
NE	Norepinephrine (Noradrenaline)
NEAT	Non-Exercise Activity Thermogenesis
NE-ergic	Norepinephrinergic
non-REM	Non-Rapid Eye Movement Sleep
NTS	Nucleus Tractus Solitarii
Ocl	Organochlorines
ODD	Sustainable Development Goals (SDGs)
OMS	World Health Organization (WHO)
OP	Organophosphate Pesticides
OSA	Obstructive Sleep Apnea
RNP Particles	Ribonucleoprotein Particles
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen
PeFLH	Perifornical Area in the Posterior Lateral Hypothalamus
PFC	Prefrontal Cortex
PIA	Individual Adaptation Program
$RCSO_2$	Cerebral Oxygen Saturation
REM	Rapid Eye Movement Sleep
RM	Metabolic Rate
ROS	Reactive Oxygen Species
RTN	Retrotrapezoid Nucleus
S1	Primary Somatosensory Cortex
SABA	Biologically Active Food Supplement
SFC	Chronic Fatigue Syndrome
SN	Substantia Nigra
SOD	Superoxide Dismutase

SPD	Sensory Processing Disorder
SpO_2	Peripheral Blood Oxygen Saturation
TDEE	Total Daily Energy Expenditure
TEF	Thermic Effect of Food
Trk	Tropomyosin Receptor Kinase
VC	Tidal Volume
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLPO	Ventrolateral Preoptic Nucleus
VT	Tidal Volume
VTA	Ventral Tegmental Area

PREFACE

The loss of human resources or human capital, both quantitatively and qualitatively, is particularly relevant for the Republic of Moldova, based on alarming statistics regarding demographic changes, depopulation of settlements, increasing morbidity and mortality, as well as signs of degradation of terrestrial, coastal, and aquatic ecosystems. For example, as early as 1989, it was established that approximately 35 million U.S. citizens had physical or mental disabilities that interfered with their daily activities. Over 9 million of these individuals were so severely affected that they could not work, attend school, or manage a household. Disability is considered the greatest issue affecting the human population, even in socio-economically developed countries. Many important medical, social, and economic aspects highlight the necessity of developing an effective national program for disability prevention. As the number of people surviving in life-threatening environmental conditions increases, aspects related to quality of life must be more thoroughly considered in government agency decisions. The need to intensify the search for effective disability prevention strategies is also emphasized by an aging population. According to the World Bank report on Moldova, the proportion of elderly people could significantly increase by 2060, reaching 30%. For example, in the United States, by 2020, there were 51.4 million people over the age of 65, accounting for 17.3% of the population, compared to 31.7 million and 12.7% in 1990. Moldova spends 10% of its GDP on the "Health" sector. This share is comparable to that of developed countries, yet these expenditures do not result in a healthier population. Beyond the fact that the declining workforce has a strong impact on GDP, the treatment and care of individuals with physical and mental disabilities represent a major cost element in public policies. For example, in the United States, these costs amount to $149.4 billion. It is imperative to develop a fundamental scientific basis, conduct experimental testing, and apply health screening of brain function for individuals working in specific environmental conditions, alongside a technological approach based on sensorimotor exercises under optimized conditions to prevent neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's, etc.).

The authors, using a research hypothesis and strictly following a systematic program of workplace and housing environment design, daily activity planning, and an optimized diet based on organic foods, significantly support

the neuroprotective properties of regulatory cerebral neuronal networks, neuroendocrine, endocrine, and immunomodulatory mechanisms, and the maintenance of brain vitality and functionality.

The study of brain health has evolved significantly in recent decades, with advances in neuroscience, pharmacology, and emerging technologies. The human brain, a complex and adaptable structure, is constantly challenged by the fast pace of modern life, exposure to stress, and environmental factors. In this context, therapeutic approaches aimed at protecting, optimizing, and regenerating brain functions are of crucial importance.

A key aspect of contemporary research is the integration of artificial intelligence in neurology and neuropharmacology. Predictive models based on artificial intelligence enable a deeper understanding of neurodegenerative mechanisms, facilitating the early identification of cognitive disorders and the development of personalized therapies. Advanced algorithms are used to analyze vast neuroscience databases, accelerating the discovery of new molecules with therapeutic potential and optimizing treatment selection. Artificial intelligence supports the design and testing of new neuroactive drugs, contributing to increased efficiency in pharmacological development.

From the perspective of a pharmacological scientist, modern pharmacotherapy for brain health relies on increasingly specific mechanisms of action, targeting neuroinflammatory processes, oxidative stress, and neurotransmitter dysfunctions. The nootropic class, including substances such as piracetam, modafinil, or semaglutide with emerging neuroprotective effects, has demonstrated benefits in maintaining cognitive function and preventing neurodegenerative decline. In addition, acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists, and neurotrophin-based therapies open new directions for the treatment of Alzheimer's, Parkinson's, and other neurological conditions.

A growing area of interest in pharmacology is adaptogens, natural substances capable of enhancing the body's ability to cope with stress and support neurochemical homeostasis. Plants such as *Rhodiola rosea, Panax ginseng*, or *Withania somnifera* have demonstrated neuroprotective effects by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and reducing the negative impact of chronic stress on the brain. Adaptogens not only optimize stress responses but also improve neuroplasticity, supporting cognitive recovery under conditions of mental overload.

Closely related to this concept, neurocognitive adaptability is essential for the long-term health of the brain. The human brain has an extraordinary ability to structurally and functionally reorganize in response to internal and external stimuli. This neuroplasticity can be enhanced through a combination

of factors, including physical and mental exercise, optimized nutrition, exposure to stimulating cognitive environments, and specific pharmacological interventions. Strategies such as gene therapy, administration of neurotrophic peptides, and modulation of the gut microbiome are emerging as promising directions for maintaining brain health.

The approach to brain health requires a multidisciplinary vision, integrating advances in neuroscience, pharmacology, and technology. Artificial intelligence accelerates discoveries in this field, innovative pharmaceuticals offer increasingly personalized solutions, and adaptogens, along with cognitive adaptability optimization strategies, open new horizons for preventing and treating neurological pathologies. This work represents a valuable contribution to understanding and promoting brain health, a fundamental goal of contemporary medicine.

I believe that this monograph introduces new approaches and proposes adaptability mechanisms for maintaining Brain Health.

Victor VOICU
Professor, Member of the
Romanian Academy

1. BRAIN HEALTH IN THE CONTEMPORARY ERA: CHALLENGES AND PERSPECTIVES

Mental health is important at every stage of life—childhood, adolescence, and adulthood—and is defined by a psychological level of well-being characterized by the functionality of the human being under satisfactory conditions of emotional, behavioral, biological, and social adaptation. Mental health gives a person the ability to enjoy life, to identify a balance between daily activities, experiences, and psychological adaptation efforts within their own value system.

According to the World Health Organization (WHO), mental health includes "subjective well-being, a sense of self-efficacy, autonomy, competence, intergenerational dependence, self-actualization of intellectual and emotional potential, among others." WHO envisions continuity in human well-being, which is reflected in the manifestation of their skills, their ability to cope with stress under normal life conditions, productive work capacity, and their contribution to the community. However, cultural differences, subjective assessments, and competing professional theories may bring differing views on how to define and approach the concept of "mental health."

Brain health encompasses the physiological, biological, and functional aspects of the brain, including the prevention of neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's and Parkinson's), optimization of cognitive functions (memory, attention, learning), maintenance of neuronal integrity, and support for neuroplasticity. It refers to the general state of the brain as an organ. Mental health primarily focuses on the emotional and social state of the individual, including stress management, interpersonal relationships, and adaptation capacity. It is a component of brain health, a subcategory of it, and an integrated approach should include both perspectives to achieve overall well-being.

A person with health and behavioral problems may face stress, depression, anxiety, relationship problems, pain, addiction, learning difficulties, mood disorders, or other psychological issues. Managing health problems may involve counselors, psychotherapists, life coaches, psychologists, healthcare practitioners, or doctors, depending on qualifications and professional methods.

Factors contributing to mental health and brain problems include biological, genetic, or brain chemistry-related factors, life experiences such as trauma or abuse, family history of mental health issues, etc.

Early warning signs that may indicate a person is at risk of a mental health problem include known eating disorders (eating too much or too little), sleep disorders (sleeping too little or too much, disturbed sleep), a tendency to isolate oneself from people and/or usual activities, lack of energy, feelings of emptiness or that nothing matters in life, unexplained pain, feelings of helplessness or hopelessness, increased consumption of tobacco, alcohol, or drugs, confusion, memory loss, marginalization, anger, frustration, worry, fear, strained relationships with family and friends, significant mood changes affecting relationships, and persistent thoughts or memories causing discomfort.

Ways to maintain a positive state of brain health include seeking professional help when necessary, socializing with others, maintaining a positive attitude, physical activities, helping others, a healthy sleep schedule, and developing coping skills.

The human brain is the center of cognitive, emotional, and physiological functions and faces considerable challenges in the context of the contemporary era. Chronic stress, digital technology, imbalanced nutrition, and pollution are factors that negatively affect brain health. Rapid technological development and socio-economic changes have transformed the way we live and work. These transformations have brought significant benefits but also a series of risks for mental and neurological health. Brain health in the contemporary era requires a multidisciplinary approach to identify harmful factors and promote effective prevention strategies.

1. Chronic Stress and the Accelerated Pace of Life

Chronic stress, caused by a large workload, constant competition, and financial insecurity, affects cognitive and emotional functions. Cortisol, the hormone released during stress, can have neurotoxic effects on the hippocampus, the region responsible for memory and learning.

2. Overuse of Digital Technology and AI

Prolonged exposure to screens and electronic devices negatively impacts concentration, sleep, and social interactions. Studies also suggest that excessive use of technology can lead to structural changes in the brain, such as a reduction in gray matter volume in certain areas.

3. Imbalanced Diet

The modern diet, rich in sugar, saturated fats, and processed foods, contributes to chronic inflammation, which negatively affects brain functions. A lack of essential nutrients such as omega-3s, B vitamins, and antioxidants can accelerate cognitive decline.

4. Environmental Pollution

Exposure to air pollution, aromatic and polycyclic hydrocarbons, benzo[a]pyrene, iron oxide, cadmium, lead, sulfur dioxide, nitrogen oxides,

particulate matter, carbon monoxide, dioxins and furans, heavy metals, and toxic chemicals is associated with an increased risk of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. Fine particles in the air can cross the blood-brain barrier, causing inflammation and oxidative stress.

Thus, some perspectives and solutions could include:

● **Promoting a balanced lifestyle:** Adopting healthy habits, such as regular physical activity, stress management techniques, and a proper sleep schedule, can help maintain brain health.

● **Digital education:** Promoting mindful use of digital technology, limiting screen time, and implementing regular breaks are essential to reduce the negative impact of advanced technologies on the brain.

● **Optimizing nutrition:** Consuming a balanced diet, rich in vegetables, fruits, fatty fish, nuts, and seeds, can support brain health. Nutritional supplements can be used in cases of nutritional deficiencies.

● **Reducing exposure to pollution:** Public policies aimed at reducing environmental pollution and implementing individual protective measures, such as wearing masks and using air purifiers, can positively impact brain health.

Brain health is a crucial aspect of overall well-being, and contemporary challenges require integrated interventions. By adopting a healthy lifestyle, using technology responsibly, and reducing exposure to harmful factors, we can protect the brain and promote a more balanced and harmonious life.

In conclusion, some key aspects and arguments related to brain health in the contemporary era:

1. The Importance of Brain Health for Overall Well-being: The brain is the control center for all bodily, cognitive, and emotional functions. A healthy brain contributes to optimal intellectual performance, emotional stability, and balanced physiological functioning. Neurological or mental disorders affect quality of life, work capacity, and social relationships, highlighting the direct link between brain health and overall well-being.

2. Contemporary Challenges Require Integrated Interventions:

● **Chronic Stress:** It can damage brain structures responsible for memory and learning. Managing stress through relaxation and mindfulness techniques is essential.

● **Impact of Digital Technologies:** Responsible use of technology prevents focus and sleep disorders, improving mental health.

● **Pollution and Modern Diet:** Reducing exposure to toxins and optimizing nutrition directly contribute to preventing inflammation and supporting cognitive functions.

3. Adopting a Healthy Lifestyle:

● Regular physical activity stimulates neurogenesis and releases endorphins, reducing stress and improving mental health.

● Adequate sleep supports neuronal regeneration and hormonal balance, being fundamental for cognitive and emotional functions.

4. Responsible Use of Technology:

Limiting screen time reduces mental fatigue and prevents complications.

5. Increased Exposure to Chronic Stress:

The accelerated pace of modern life, intense competition, and financial pressures increase stress levels, which directly affect cognitive functions such as memory, focus, and decision-making. Managing stress through techniques like meditation, yoga, or controlled breathing is essential for brain health.

6. Impact of Digital Technologies:

Overuse of electronic devices negatively affects concentration, creativity, and sleep. Additionally, excessive use can lead to digital fatigue syndrome and social isolation. Responsible use of technology is needed to prevent these effects.

7. Unbalanced Modern Diet:

The contemporary diet, rich in processed foods, sugars, and unhealthy fats, contributes to chronic inflammation that affects brain health. A diet rich in antioxidants, omega-3 fatty acids, and essential vitamins can support cognitive functions and reduce the risk of neurodegenerative diseases.

8. Increased Exposure to Pollution:

Air pollution and exposure to toxic substances are major factors affecting brain health. These can increase the risk of diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and other neurological conditions. Reducing pollution through individual measures and public policies is crucial.

9. Decline in Social Interactions:

Social isolation, exacerbated by modern technology and changes in lifestyle, affects mental and emotional health. Strong social relationships stimulate cognitive functions and reduce the risk of depression and anxiety.

10. Promoting an Active Lifestyle:

Regular physical activity has a positive impact on the brain, improving neurogenesis, blood circulation, and mental health. It is a key factor for maintaining optimal cognitive functions.

11. The Role of Sleep in Brain Regeneration:

In the contemporary era, sleep disorders are becoming more frequent due to stress and excessive use of electronic devices. Quality sleep supports neuronal regeneration and memory consolidation, being essential for brain health.

The perspective of a healthy brain in the modern era is based on a series of factors that integrate lifestyle, technology, the environment, and education. Here are some promising directions:

● **Prevention and Early Intervention**

Early diagnosis of neurological and mental disorders through advanced technology, such as brain imaging and artificial intelligence, can contribute to preventing cognitive decline. Mental health education programs can help the population recognize early signs of chronic stress, anxiety, or depression.

● **Technology as an Ally for Brain Health**

Using apps for meditation, cognitive training, and stress management offers practical solutions for maintaining mental health. Virtual Reality (VR) and Artificial Intelligence (AI) can be integrated into cognitive therapies and neurological rehabilitation.

● **Advances in Nutrition and Supplements**

A better understanding of nutrigenomics (the interaction between genes and nutrition) allows personalized recommendations for maintaining cognitive functions. The development of innovative supplements, such as nootropics, promises to improve cognitive performance without adverse effects.

● **Promoting a Healthy Lifestyle**

Raising awareness about the importance of sleep, physical activity, and stress management brings long-term benefits for brain health. Public education programs focused on brain health can change unhealthy behaviors, such as excessive consumption of processed foods or abusive technology use.

● **Reducing the Impact of Pollution on the Brain**

Environmental policies that reduce air pollution, exposure to heavy metals, and toxic substances can significantly impact neurological health. Promoting green spaces in cities can reduce psychological stress and improve mental health.

● **Improving Digital Education**

Education about the conscious use of technology can help reduce screen time and protect brain health. Modern technologies can be used to develop healthy routines by monitoring sleep, physical activity, and mental health.

● **Innovations in Treating Neurological Disorders**

Advanced research in neuroscience opens new perspectives for treating neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. Gene therapy and regenerative medicine (including stem cell use) promise solutions for repairing and regenerating damaged neuronal tissue.

● **Building a Healthier and More Connected Community**

Strong social relationships are a protective factor for brain health. Modern perspectives emphasize creating communities that support mental well-being

through positive social interactions. Integrating mental health programs in the workplace helps employees maintain emotional balance and manage stress better.

A healthy brain in the modern era can be maintained through a combination of advanced technology, behavioral changes, effective public policies, and education, all focused on mental and cognitive well-being. Furthermore, mental health issues are common, and help is provided in various forms by professionals, organizations, or institutions. People with mental health issues can achieve well-being through specialized help, and many of these individuals can fully recover.

Although the brain receives a large quantity of plastic and energy substances through its rich vascularization, its raw material is still information. Unlike all other organs and systems, which specialize in processing substances and energy, the brain specializes in processing (processing) information, which is absolutely necessary for regulating internal organs and human behavior in a very variable environment. Sensory organs and internal receptors specialize in detecting and receiving information; the brain specializes in processing the received information and transmitting the resulting decisions to various organs and systems. Thus, the entire organism becomes a very complicated communication system, through which a large amount of information circulates to regulate all organs and human behavior. Despite the large amount of molecular, genetic, endocrine, and immune information transmitted by the circulatory system, nerve information plays a very important role in the functioning of the organism. It contributes to the integration of all organs and systems and the regulation of human behavior in a very variable and, often, hostile environment, such as the living environment of contemporary humans. Therefore, the brain seeks to receive and process as much information as possible in order to adapt the organism's behavior to the changes occurring in the surrounding environment.

The society in which we live today is characterized by the exponential growth of information production and mass transmission means. Thus, contemporary humans are bombarded from all sides by a growing mass of information. Therefore, whatever activity they perform, contemporary humans must receive and process an increasing amount of information, both at work and during their free time, when they should actually be resting. When they get home, tired from work, where they had to process a large amount of information and bear increasing professional stress, contemporary humans are bombarded with phones, newspapers, books, magazines, radio, and television, which flood them with the most stressful news.

Then, the person works on the computer and navigates the internet, a period during which their brain, instead of resting, continues to receive

and process a large amount of information. Because humans today live in an informational society characterized not only by extremely rapid changes in lifestyle, diet, clothing, rest and relaxation habits, and the exponential increase in the production of information and mass communication tools, the brain has become the most demanded organ. After a long period in which humans had to perform intense physical activity to ensure their survival, which mainly involved the muscular system and cardiovascular apparatus, technical and scientific progress, through mechanization and automation, has reduced physical effort but increased neuropsychic effort. Modern humans no longer have to engage in the exhausting physical efforts that our grandparents did, but regardless of the activity they perform, they must receive and process much more information, which is not easy to bear. If we compared the brain to an electronic computer, we would have to emphasize the fact that, unlike the electronic computer, which processes completely neutral information, the brain is an emotional computer, which gives every piece of information it receives a certain emotional tint. For the brain, there is no completely neutral information, only pleasant and unpleasant information. In the human brain, there are pleasure centers and a reward-punishment system that makes it seek pleasant information and avoid unpleasant ones. Unpleasant information can harm a person more easily than pleasant information, although even the pleasant ones are not without some risk.

Because the brain has a limited capacity to receive and process information, information overload can lead to disorders such as fatigue, irritability, anxiety, depression, sleep disturbances, headaches, palpitations, tachycardia, dizziness, chest pain, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, muscle cramps, chills, sweating, tics, and others, which we categorize as the information aggression syndrome, or information stress. Closely related to the issues caused by information overload, there are also problems related to oxidative stress. This is caused by the appearance of free oxygen radicals, which have a destructive action on the body. As is known, 98% of the oxygen inhaled is used in redox processes. However, 2% of the inhaled oxygen is transformed into free oxygen radicals, which are highly aggressive and attack cell membranes and DNA. Therefore, free oxygen radicals are involved in many inflammatory diseases, cancer, and the aging process. To defend itself from the harmful effects of free radicals, the body has a series of antioxidant mechanisms, such as glutathione and coenzyme Q10. For this reason, organs with very active metabolism, such as the heart, kidneys, and liver, contain higher amounts of coenzyme Q10. The heart contains 114 mcg/g, kidneys 66 mcg/g, and liver 54 mcg/g of tissue. However, the brain, despite having a very active metabolism, contains only 13 mcg/g of tissue, a quantity that decreases

after the age of 20. Therefore, the brain has the greatest need for antioxidant substances provided by food.

A range of internal and external factors, such as physical effort, metabolism, pollution, toxins, alcohol, and psychological stress, can lead to an increase in the production of free oxygen radicals, which would increase the brain's need for antioxidants, which could be provided by foods containing vitamins C, A, E, polyphenols, and selenium.

To process the numerous pieces of information it receives, the brain needs certain plastic and energy substances that help maintain its extremely complex structure and provide the energy necessary for its functioning. Approximately 60% of the brain's mass is made up of complex fats, phospholipids, and essential omega-3 fatty acids, which are the most abundant in the brain and derive from alpha-linolenic acid, found in fish, seafood, and some plants. Modern humans, however, mostly consume omega-6 fatty acids. Normally, the ratio between omega-3 fatty acids and omega-6 fatty acids should be 1:1. Due to the fact that modern humans consume many omega-6 fatty acids, the ratio between the two categories is 1:20. On the other hand, modern humans consume many trans fatty acids, obtained through the high-temperature processing of vegetable oils, which are not very beneficial for the brain. Also, for normal function, the brain needs certain amino acids necessary for the synthesis of neurotransmitters, which are involved in transmitting information from one neuron to another, such as tyrosine, from which noradrenaline and dopamine are synthesized, or tryptophan, precursors of serotonin.

But besides the essential plastic substances required to sustain its extremely complicated structure, the brain also needs certain energy substances. This is because, in order to process the information it receives, neurons consume twice as much energy as somatic cells. Therefore, although it represents only 2% of the body's weight, the brain consumes 20% of the energy produced by the body. And, very importantly, unlike somatic cells, which can consume both carbohydrates and lipids, the brain can only consume carbohydrates. It consumes 50% of the glucose transported by the blood. On the other hand, it has no energy reserves, relying entirely on the glucose brought by the blood. For this reason, a drop in blood sugar is primarily felt by the brain. Finally, besides lipids, proteins, and carbohydrates, the brain also needs certain vitamins, such as B vitamins, which are involved in lipid metabolism, as well as vitamins A, C, and E, which have an antioxidant role, and certain minerals, such as selenium, magnesium, and zinc, which are involved in many enzymatic processes and also have an antioxidant role.

These and many other issues will be discussed in this paper.

2. THE NECESSITY OF DEVELOPING NEUROPROTECTION AND NEUROREHABILITATION FOR BRAIN HEALTH

2.1. The Primordial Importance of the Body's Gas Exchange System for Its Functionality, Adaptability, and Performance

The emission of carbon dioxide into the atmosphere due to human activity (energy production, transportation traffic, industrialization, and urbanization) has reached catastrophic proportions. NASA's advanced research methods provide compelling evidence of an annual increase in the concentration of CO2, CO, and other toxic gases in the atmosphere, combined with a decrease in atmospheric oxygen levels, as well as the oxygenation of oceans and inland waters. The adaptation of living organisms occurs in relation to a certain type of functional activity, as well as the environment in which vital activities take place. For a person, staying and working in an aquatic environment also has a determinant adaptive value, and sometimes the aquatic environment is their workplace, as with divers. The work of divers, sports and military training in aquatic conditions, and water tourism represent a serious, sometimes extreme, challenge for the functional abilities of a modern person. The method of restorative medicine based on hyperbaric oxygenation (HBO2) already has a rich history and is widely implemented in clinical and rehabilitation practice. HBO2 represents a set of therapeutic measures or health maintenance based on specific physical impacts on the human body. The effect of HBO2 on cerebral blood flow has been shown to be suppressive, meaning vasoconstrictive, and it is not conducive to angiogenesis. It is particularly interesting that the brain of cetaceans (Cetacea) and pinnipeds (Pinnipedia), being chemosensitive and vulnerable to oxygen deficiency, proves to be absolutely viable during such long and frequent dives at great depths in the aquatic environment. The combination of oxygen deficiency with excess carbon dioxide is proven to be a strong disruptive factor, potentially capable of inducing adaptation, stress, pathology, and death. All these factors represent additional aggravating circumstances that must be considered during adaptation. Maintaining the functional capacity of brain centers under such extreme conditions is ensured by unique adaptation mechanisms. Adaptation to hypoxia leads to increased oxygen saturation during the rest period by facilitating ventilation function and chemoreflexes, as well as reducing sympathetic tone associated with

hypoxia. The central nervous system and the brain, in particular, are very sensitive to even the slightest changes in gas exchange and the functionality of external and internal respiration.

Performing job duties in the aquatic environment can be associated with insufficient and inadequate breathing due to increased respiratory resistance and physical overstrain of the body. It has been shown that regional cerebral blood flow, blood volume, and cerebral metabolic rate of oxygen consumption are directly related to brain functions. Hypoxia and hypercapnia are alternative sensory stimuli for hemodynamic reactions in the brain's structural formations. The adaptive response or plasticity of the cellular elements of the control centers in response to significant reductions in oxygen supply is also ensured by the launch of the biosynthesis of various high-molecular-weight functional factors. Globin protein is synthesized in the brain's control centers, along with the expression of cytoglobin in response to so-called "oxidative stress." The hippocampus, thalamus, hypothalamus, etc., are precisely the centers where neuroglobin (NGB) synthesis is induced. An increased expression of NGB is observed in neurons in vitro under hypoxia or insufficient oxygen supply, as well as, for example, in focal cerebral ischemia in vivo. Both the induction of NGB biosynthesis and its neuroprotective effect show specificity, especially in relation to hypoxia compared to other stress factors. Undoubtedly, the expression of NGB is inducible by hypoxia, and the triggering of this expression ultimately ensures the viability and survival of neurons under hypoxic-ischemic conditions. The expression of NGB is strongly intensified under hypoxia (hypoxemia) and post-anoxic reoxygenation conditions. Neuron survival can also be ensured by activating other defense reactions, such as the "extracellular-regulated kinase transduction pathway." The hypoxic stimulus is the main determining factor in regulating the expression of hypoxia-sensitive genes, such as the neuroglobin (NGB) gene. Differences between neuroglobin and cytoglobin (Cygb) in response to oxygen supply deficiency suggest that these two globins may play different roles in maintaining brain viability under hypoxic or post-ischemic conditions. At the same time, a regulatory response of myoglobin (Mb) expression is found in the muscles of rats and mole rats, suggesting similar functions of Mb and NGB. Tissue globins provide pronounced tolerance to the action of natural ecological hypoxia, for example, in mammalian species such as the mole rat. This is consistent with the concept of the cytoprotective role of NGB and Cygb globins, which they have under pathological hypoxic/ischemic conditions. Despite the various side effects of hypoxic, hypoxemic, and hypercapnic states, it is of utmost importance that such states act as a powerful trigger for the adaptive response.

Recent studies confirm that neurogenesis in the nerve tissue of the hippocampus is improved through the action of hypoxia in vitro. It has been shown that periodic hypobaric hypoxia promotes the emergence of endogenous progenitor cells, leading to the formation of new young neurons in the hippocampus of mature animals. Intermittent hypoxia is associated with antidepressant-like effects in a variety of animal species, including forced swimming tests, long-term moderate stress, or feeding suppression tests. There is evidence that intermittent hypoxia stimulates neurogenesis by improving the expression of BDNF in hippocampal cells. Interestingly, the antidepressant effect of hypoxia and the increased cell proliferation induced by hypoxia are observed. Periodic exposure, where repeated episodes of hypobaric or normobaric hypoxia are interspersed with periods of normoxia, has long been used for training pilots, climbers, and athletes. Such hypoxic effects are even used for the treatment and prevention of human diseases, such as hypertension, coronary artery disease, Parkinson's disease, and acute myeloid leukemia.

Periodic hypoxia induces the proliferation of progenitor cells in the hippocampus, resulting in the formation of young neurons in the dentate gyrus (DG) of mature animals. It has been demonstrated that various brain injuries or ischemia also stimulate neurogenesis in the so-called neuroproliferative regions of the brain in mature individuals, through the epidermal growth factor-like heparin-binding growth factor (HB-EGF). HB-EGF belongs to the epidermal growth factor (EGF) family and is found in neurons in the brain. HB-EGF expression increases following exposure to a hypoxic stimulus or ischemic injury to the neural regulatory formations where neurogenesis is induced, thus impacting long-term potentiation (LTP) processes and memory formation in the hippocampal structures. There is now evidence that the BDNF-TrkB signaling pathway is important not only for the development and maintenance of the integrity of nervous and coronary vascular systems but also plays a crucial role in the formation of malignant neoplasms (carcinogenesis). It has been shown that enhanced expression of TrkB in response to experimental ischemic brain injury is specifically linked to tissue hypoxia.

During the perinatal period in mammals, depletion of HIF-1 alpha biosynthesis can lead to fetal death. As is already known, hypoxic conditions or oxygen deficiency in circulating blood trigger the biosynthesis of HIF-1 alpha, which in turn initiates the expression of certain target genes. This initiation begins the biosynthesis of factors that ensure the viability and survival of cells and tissues under such conditions. The newly synthesized factors include, among others, enzymes necessary for glycolysis. HIF-1 alpha

also initiates the expression of the so-called vascular endothelial growth factor (VEGF), which facilitates the implementation of angiogenesis mechanisms (proliferation of the vascular system and increased vascular density in certain blood-fed formations). As a result, the degree of vascularization of areas facing oxygen and blood supply deficits is significantly increased. It has been demonstrated that HIF-1 alpha acts by binding to elements that specifically react with HIF-1 alpha, located in promoters, and include the sequence NCGTG. The biosynthesis of HIF-1 alpha is also triggered during endurance exercises, when the degree of oxygen consumption prevails over oxygen delivery. HIF-1 alpha is considered the primary reactive transcription factor under conditions of adaptation to so-called hypoxic stress. The main actions of HIF-1 alpha are ensuring anaerobic energy production in cells and inducing and maintaining angiogenesis and erythropoiesis. Voluntary movements modulate the production of neurotrophic factors in neural formations. Neurotrophins, in turn, activate changes in neuroplasticity. For example, in the lumbar spinal cord, physical exercises (such as running) lead to increased expression of the gene for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its transducer receptor (TrkB). BDNF affects neurotransmitter release processes at nerve terminal levels through the synaptic transmitter—synapsin I. Physical exercise has the potential to maintain and restore synapsin I levels in the spinal cord. Physical activity contains the potential to maintain and modulate the functions of neural centers and compensate for them in the event of structural injury.

Due to its beneficial effects on neural centers, physical activity allows the maintenance of an adequate level of cognitive and motor activity in elderly individuals, promotes successful recovery after traumatic injury to neural formations, and induces neurogenesis. This effect of physical activity is primarily due to the selective induction of neurotrophic factor production in specific brain and spinal cord centers. These observations, along with evidence that BDNF is a powerful modifier of neuronal excitability and synaptic transmission, suggest that it is a key effector of experience-dependent neuroplasticity.

Until recently, neurogenesis was understood as a process unique to early prenatal and postnatal periods, excluding any neuronal regeneration in the mature brain. Intermittent hypoxia also produces antidepressant-like effects in various animal species, including forced swim tests, long-term mild stress tests, or feeding suppression tests. There is evidence that periodic hypoxia activates BDNF expression in the hippocampus. Various brain injuries or cerebral ischemia stimulate neurogenesis in the so-called neuroproliferative regions of the mature human brain. In the central nervous system, neuroprotective

mechanisms are also activated, ensuring the viability of control centers for sensory and motor skills during physical training or work activities involving immersion in the aquatic environment.

Cerebral blood circulation, both globally and regionally, significantly increases during apnea diving exercises, mainly due to the corresponding reduction in cerebral vascular resistance. It is hypothesized that neurons in the brains of seals are highly tolerant to hypoxia. An increase in CO2 concentration in the blood is also important for triggering and implementing the adaptive response of neural regulation centers to changes in blood supply. Hyperoxia and excessive oxygenation of the blood lead to narrowing of cerebral blood vessels, while hypoxia, on the contrary, causes vasodilation and increased cerebral blood flow. It is believed that the vasoconstrictive response of the brain to hyperbaric oxygenation sessions is adaptive, protecting the brain from excess oxygen penetration during the process of vascular tone adaptation to hypoxia or aerobic training. Hypoxemia can occur under conditions of normal or higher-than-normal oxygen consumption by tissues, such as during intense aerobic exercises.

The effect of hypercapnia on the body depends on the rate, duration, and degree of increase in the concentration of carbon dioxide in the blood and tissues. To implement a systemic program of neuroprotection, neurorehabilitation, and prevention of neurodegeneration, it is important to clearly define the characteristics of the "ischemic cascade." Ischemia, formed due to impaired blood supply to nervous tissue, triggers the "ischemic cascade." Ischemic states in the brain are accompanied by an increase in catalytic enzyme activity. Increased catalytic activity is characteristic of a phenomenon known as autophagy. Under physiological conditions, the activity of cathepsins is limited to lysosomal compartments, where cathepsins are involved in protein transformation by degrading unnecessary proteins into amino acids. The increased enzymatic activity of cathepsin D serves as a biomarker of lysosomal activity. The action of pathogenic stress factors, such as global cerebral ischemia, induces the release of cathepsins into the cytoplasm, where they carry out their proteolytic action and may contribute to direct cellular degradation. Cathepsin B is a trigger for pro-inflammatory caspases in the absence of tissue reperfusion. Interestingly, inhibiting cathepsin activity has a neuroprotective effect in experimental stroke, indicating the involvement of cathepsins in neurodegenerative processes. Evidence shows that lysosomal degradation is a trigger for specific cascades of reactions, including the activation of pro-inflammatory caspases. On days 3 and 7 after hemorrhagic injury, the largest number of cathepsin D-positive cells at the perihematomal site are neuroglial, although some cathepsin D+ cells appear to be neurons.

Such an increase in cathepsin expression, i.e., proteolytic enzymatic activity in nerve and neuroglial cells due to a significant change in cerebral blood flow under the influence of hypoxia, ischemia, and intracerebral hemorrhage, can be used as a biological marker of neurodegenerative processes and an indicator of apoptosis activation.

Primary adaptive responses required by athletes during their stay at high altitude primarily include an increase in erythropoietin (EPO) levels in red blood cells. Important non-hematologic altitude adjustments also exist in elite athletes, such as enhanced buffering capacity and potential improvements in exercise economy, as well as extensive genetic responses to hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 alpha) [265]. There are six main nutritional intervention themes that must be considered. Changes in the macronutrient and fluid requirements of high-altitude athletes should be considered from two perspectives: (1) the direct impact of a hypoxic environment on physiological processes affecting metabolism and daily intake, utilization, and loss of macronutrients and fluids [399]. Such studies report a decrease in protein biosynthesis and an increase in protein requirements, as well as changes in energy, carbohydrate (CHO), and fluid turnover. Hypoxia and the low humidity of the air, characteristic of high-altitude environments, also contribute to increased fluid loss by the body both at rest and during exertion. Chronic adaptation to aerobic exercises significantly extends the morphological and functional capacities of the respiratory system, particularly manifested as an increase in alveolar surface area and pulmonary diffusion [259].

Therefore, the periodic use of maximum aerobic exercise intensity allows us to rapidly and effectively supply oxygen to active muscles and other cells and tissues involved in forming a systemic structural adaptation trace. Aerobic training contributes to the development of the myocardium, manifested as an increase in the size and volume of the left ventricle and, consequently, in cardiac output. The aerobic training course has such a significant effect on cardiac activity that it is characterized by the development of active myocardial hypertrophy. Histological analysis of adaptive cardiac muscle has shown an increase in its vascularization. Aerobic training also results in a slower increase in heart rate. Increased myoglobin reserves: myoglobin is responsible for extracting oxygen from red blood cells for delivery to muscle cell mitochondria. The increase in maximal oxygen consumption (VO2max) allows us to increase the amount of oxygen that can be absorbed by the respiratory system, transported by the circulatory system, and utilized by the muscular system to produce ATP with ergonomic effects. The lactate inflection point (LIP) is increased: LIP is the point of highest intensity at which there is a balance between lactate production and its removal from

the blood. Chronic anaerobic adaptation in training is manifested by muscle hypertrophy: an increase in the size and growth of muscle fibers due to the number of myofibrils as well as actin and myosin protein filaments, allowing advanced production of endurance and strength.

2.2. Combining strength training (anaerobic) with optimized nutrition is a physiological way to balance muscle plasticity and adipose tissue.

It is significant that the level of gene expression and BDNF protein concentration increase with the intensity and volume of both aerobic and anaerobic strength training. Training volume is the product of the duration of each exercise session with the frequency of these sessions; as a result, we obtain the total training volume for a given period of time. This increase in gene expression and BDNF protein concentration can even be detected up to 3 months after daily physical training sessions, such as running, for example, showing no depletion of biosynthesis. The effect of aerobic exercise on neurotrophic factor biosynthesis is evident even when only half of the total loading period is exercised. Interestingly, after the early use of physical exercise, subsequent secondary exposure to exercise leads to reinduction of BDNF expression, which is equivalent to what usually occurs only after several weeks. This rapid reinduction of BDNF expression through secondary exercise suggests that exercise ensures the formation of neuroplastic memory initiated by prior induction of BDNF biosynthesis. The data allows for the further development of exercise programs aimed at recovery and rehabilitation [336].

Synapsin I is a synaptic mediator ("mediator") that mediates the effect of BDNF on synaptic plasticity in nerve cells, especially in processes related to the release of neurotransmitters in nerve terminals. Aerobic and anaerobic physical exercises, as well as intellectual and emotional exercises, are potentially able to restore synapsin I levels in the control centers of the spinal cord, which have been reduced for one reason or another [225]. Thus, an increased baseline level of neuromuscular activity during individual development and adequate intake of macro- and micronutrients are necessary conditions for maintaining sufficient productivity of BDNF biosynthesis and other neurotrophins to enhance neuronal plasticity in motor control centers. BDNF administered to damaged control centers in the spinal cord triggers the regenerative growth of nerve tissue and stimulates effector activity (execution), i.e., the contractile activity of skeletal muscles. BDNF is a key effector of experience-dependent neural plasticity, also known as activity-dependent neural plasticity. Synapsin I, GAP-43, and CREB seem to mediate the action of BDNF, playing a major role in the mechanisms by

which BDNF modifies neural and synaptic plasticity [225, 366]. GAP-43 is widely present in nerve tissue, particularly during the intensification of axonal terminal growth. It plays a key role in the mechanism for efficient axonal growth, neurotransmitter release, and the formation of memory and learning traces. CREB is the most expressed transcription factor in brain cells and is necessary for the successful formation of different types of memory. The CREB factor is important for spatial orientation, successful spatial learning, and probably plays an important role in ensuring the resistance of neurons to conditions potentially leading to stroke (in pre-stroke conditions). The action of neurotrophins depends on the presence of receptors on target cells and their sufficient functional activity. The action of neurotrophins is mediated by receptors belonging to the tyrosine kinase family of transmembrane receptors (Trk). Neuronal maturation is developed and consolidated in certain nerve control centers. Immunohistochemical analysis has repeatedly confirmed that, when physical exercises are performed on both trained and untrained subjects (laboratory animals), positive immunoreactivity (+) for BDNF in cells at spinal cord segments is primarily located in the soma (body) of ventral motor neurons. Positive immunohistochemical reaction (+) for BDNF is also observed in sensory nerve fibers in the dorsal horns of the gelatinous substance, which carry sensory influx from the periphery to the central nervous system [179, 366].

Western blot analysis of nerve tissue in motor control centers confirmed that synapsin I protein levels in trained subjects were significantly higher than in untrained subjects [110]. Thus, physical exercises increase gene expression that encodes the molecules responsible for neuronal plasticity in the brain and spinal cord. Laboratory testing of changes in BDNF production can successfully be used as an index of the reactivity of nerve control centers to physical, cognitive, or emotional stress. The triggering effect of sensory and motor exercises on the biosynthesis of neurotrophic factors is evident. Equally important is the fact that after the early use of exercise, secondary exposure to effort induces the re-expression of BDNF, equivalent to its induction, which usually occurs only after several weeks of training. This rapid reinduction of BDNF expression through secondary exercise suggests that exercise promotes the formation and consolidation of memory traces. Personalized exercise programs are necessary to ensure optimal individual development and the plastic abilities of nerve centers for controlling sensory and motor activities. Enriching the motor activity of a developing organism objectively leads to the formation of a better-adapted response to different environmental conditions and potential brain and spinal cord injuries. It is clear that voluntary exercises, aerobic training such as walking, running,

swimming, rowing, training body position coordination skills in space, and locomotion, as well as anaerobic strength exercises, increase the neuronal plasticity of the brain and spinal cord. Since performing a complex of voluntary, dosed exercises, on the other hand, promotes local triggering of gene expression, biosynthesis of growth factors, including brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and improves neurogenesis and angiogenesis in the mature hippocampus. Along with environmental factors and individual activity, daily nutrition is also an environmental factor affecting tissue plasticity, particularly brain tissue, and especially neurogenesis in the mature hippocampus. Aerobic energy production by the mitochondrial apparatus of actively working cells and tissues is achieved, as is known, as a result of proton transport through the inner mitochondrial membrane. The proton flow significantly contributes to energy consumption, representing about 20-30% of the Basal Metabolic Rate (BMR). The amount of non-shivering respiration in brown adipose tissue is affected by UCP-1 protein, thyroid hormones, and leptin [92, 204, 447]. Clearly, strict calorie diets trigger a chain of adaptive transformations that prevent further weight loss and maintain the balance of energy metabolism and plasticity. Shortly after the cessation of the restrictive diet and the adaptive exercise program, the body mass index often returns to the values recorded before the diet began. Moreover, this increase in body mass is mainly due to the addition of adipose tissue in the body composition [150, 447, 266, 345].

To ensure adequate energetic and plastic limits for adaptation and the formation of a systemic structural trace, various growth factors from different tissues play a decisive role. Thus, the biological function of fibroblast growth factor 21 (FGF21), as a metabolic regulator, was first reported by researchers at the internationally recognized Lilly research laboratories. FGF21 is a hepatokine and is encoded by the FGF21 gene. The therapeutic effect of FGF21 is explained by its pleiotropic metabolic role found in many target cells and tissues, such as adipose tissue, liver tissue, pancreas, and hypothalamic nuclei. It can be concluded that FGF21 acts as a key regulatory factor to ensure sufficient adaptation limits to the action of stress factors of various modalities. The beneficial effect of FGF21 is to limit the progression of injury and the transition to different pathological processes. The beneficial metabolic results following the consumption of a calorie-restricted diet are not associated with the induction of FGF21. However, overeating with excessive nutrient intake also affects the expression and biosynthesis of FGF21. An increase in the body's adaptability (adaptability) forms the basis for building its resistance to stress or non-specific resistance, reducing the likelihood of pathologies, premature aging, and early mortality in response to the action

of disruptive factors or stimuli from various exercise complexes in the body and developing the "General Adaptation Syndrome" (GAS) according to Dr. Hans Selye's concept [9]. It is particularly important that the basis of the general adaptation syndrome is formed and that nerve and neuroendocrine connections are re-established and consolidated. The consolidation of new nerve connections is primarily ensured by synaptic plasticity, i.e., the ability to restructure interneuronal and neuromuscular connections (contacts). Synaptic plasticity is understood as a whole series of structural and functional transformations underlying the formation of long-term potentiation (LTP) [11, 290, 359]. Strength training (anaerobic) induces a complex cascade of adaptive processes at the molecular and cellular level. The result of triggering and implementing such a cascade of key events is a qualitative and quantitative change in the plasticity of nerve control centers, as well as other structures of the neuromuscular system. One of the key neurotrophins, BDNF, appears to underlie central and peripheral molecular processes that ensure plastic energy metabolism and, in general, homeostasis. Strength training (anaerobic), like aerobic training, has an effect on the body accompanied by a sharp increase in BDNF levels [151]. It is assumed that circulating BDNF in the blood is of both central and peripheral origin. It is possible that exercise temporarily increases BDNF levels in the blood by activating cellular processes such as biosynthesis, absorption, and degradation [129, 170].

Experts define neuroplasticity as the ability of the cellular elements of the central nervous system to adapt to changing environmental conditions, resist damage, and capture new information by modifying nerve connections and their functions. Neurotrophins support activity-dependent neuroplasticity. Neurotrophins have attracted significant attention from researchers, who have a main goal of finding new ways to treat and prevent such undesirable neurodegenerative processes, as well as other metabolic disorders. The effect of neurotrophins on synaptic plasticity is ensured by elements of energy metabolism. While at the periphery, neurotrophins are involved in metabolic processes, increasing lipid oxidation in skeletal muscles through AMP-activated protein kinase (AMPK) [86]. Strength training (anaerobic) can, in fact, be the means that maintains the functionality of the neuromuscular system and, in particular, the brain and spinal cord. According to current data, regular strength exercises improve the implementation of the command functions of the brain and spinal cord and reduce the risk of neurodegenerative brain diseases, such as Alzheimer's disease and other forms of dementia. Researchers wonder: how does physical exercise have its magical effect on the brain and spinal cord centers? It has been found that strength training (anaerobic), through the neurotrophic action of BDNF, stimulates the

implementation of neuroregenerative processes, including the formation of new neurons (neurogenesis). The increase in BDNF levels caused by physical strength training (anaerobic) is, in a way, a guarantee of preventing the damage of existing nerve cells, as well as the maturation of other new ones. BDNF levels level off 30 minutes after the end of training and then, after 1 hour, drop below baseline levels. It is hypothesized that the decrease in BDNF levels in the blood after a physical training session occurs because the brain captures it by increasing its passage through the blood-brain barrier and entering the central nervous system [238]. A good reason for the urgent need to use strength training (anaerobic) and improve brain function is also the fact that an average person begins to lose cells from the brain centers and nervous tissue as early as the age of thirty. Syndromes such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease are associated with the death of nerve cells and a significant reduction in their relative proportion in nervous tissue. Therefore, an increase in BDNF biosynthesis induced by strength training (anaerobic) can prevent or slow the progression of these diseases. Physical strength training (anaerobic) not only increases BDNF production in the brain but also in the periphery in skeletal muscle. There is a perception that strength training primarily ensures the creation of more muscle mass, but little attention is given to the fact that strength training primarily remodels the control nerve centers. Neurotrophic factors, with an inductive effect, trigger and maintain biosynthesis processes not only in the nerve centers but also in the neuromuscular apparatus, thus ensuring their high morphofunctional status. Such an action of neurotrophins can be considered adaptive, regenerative, determining the plasticity of the neuromuscular system that ensures locomotor functions. Neurotrophins modulate not only the survival and viability of proprioceptive sensory neurons and motoneurons but also the development and differentiation of myoblasts and muscle fibers [155]. It is significant that the expression of genes, the biosynthesis of neurotrophins, and their receptors are improved during the development and differentiation of muscle cells, especially in the early stages of individual organism development. There is no doubt that the adequate production of neurotrophins in the neuromuscular apparatus ensures its formation and development in children and adolescents. Furthermore, regeneration, restoration, and rehabilitation processes in a mature organism are also determined in a certain way by the activity of neurotrophins [129]. Eating disorders represent a critical global public health issue. Among these disorders, the main ones are malnutrition, overeating, obesity, and non-invasive nutrition-related diseases. Among students of various age categories in developed countries, the proportion of children, adolescents, and young men with obesity ranges from 14 to 20%. State programs primarily emphasize the

importance of nutrition and combining it with physical activity in educational institutions. Globally, the World Food Program operates, which, in particular, provides for mandatory balanced and adequate nutrition for the population of different age categories. The World Health Organization (WHO) and various other bodies that determine public health and education policy require a reduction in the inclusion of trans fats in the diet [1]. The WHO Assembly calls on member states to urgently implement the "Comprehensive Nutrition Plan for Mother, Infant, and Young Child" and the "Global Food Monitoring Platform" to achieve global objectives for the entire human population on the planet. The proportion of underdeveloped children is quite high globally and, therefore, represents a major target. Preventing excess body mass and obesity in children and adolescents is one of the number one problems on the planet. 100 WHO member countries convened a Commission that developed a series of recommendations aimed at preventing obesity in children and adolescents. WHO is working to monitor and analyze the situation on the planet for 6 main targeted objectives. In many low- and middle-income countries, public health policy focuses on preventing poor nutrition at all costs to prevent the underdevelopment of the young generation, premature morbidity in the adult population, disabilities, and mortality in the elderly. Refusing a targeted "Healthy Nutrition" policy leads to severe negative consequences for the country's socio-economic situation, workforce capacity, and defense capabilities. Inflammation of the hypothalamus is one of the key mechanisms of the disturbance of normal physiological regulation of homeostatic energy and plastic balance. A diet with a high index of carbohydrates and lipids is most likely the primary behavioral and ecological factor that contributes significantly to the development of inflammatory processes in the hypothalamus and the development of severe consequences on energy and plastic metabolism. The failure of the neuronal response to negative feedback signals from the circulatory bed (leptin, insulin) in the case of excessive adipose tissue accumulation, leptin resistance, and insulin resistance worsens the inflammatory responses of cells precisely because of excessive visceral fat. A dangerous consequence of excess tissue lipids that are unsuitable for their storage is lipotoxicity. The accumulation of visceral fat causes a lipotoxic effect on the hypothalamus, whose inflammation creates a vicious cycle, worsening the disruption of neuroendocrine mechanisms regulating metabolic balance. In the case of excessive adipose tissue accumulation, the hypothalamus becomes insensitive to leptin and insulin, indicating a deterioration of energy balance regulation by the hypothalamus [123, 242, 297, 377].

2.3. The Circadian Rhythm of Active Wakefulness and Recuperative Sleep is a Strict Necessity for Daily Individual Activity

There are several hypotheses regarding the restorative and reparative function of sleep. One of them suggests that sleep periods are necessary to induce and maintain processes that ensure the neuronal plasticity of the centers controlling the nervous system [448]. The ability of nervous centers to increase their plasticity allows them to perform their control functions at a new, more optimized level by remodeling the main elements of their internal structural formation and increasing their adaptability to stressful influences. The role of sleep in enhancing neuronal plasticity may have several facets and may include processes for triggering and maintaining the expression of significant functional genes, as well as the reactivation of neural ensembles during post-exercise sleep [198, 337, 378]. It is important to note that sleep deprivation, whether partial or total, affects the implementation of learning processes and memory formation. The learning process strongly depends on the functional state of the hippocampal structures and the success of long-term potentiation (LTP) in hippocampal neurons. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), cAMP response element-binding protein (CREB), and calcium-calmodulin-dependent protein kinase II (CAMKII) are key modulators of learning processes that depend on the functional state of the hippocampus and the success of long-term potentiation in its cells [65, 304]. BDNF is involved in ensuring synaptic plasticity through: (1) regulation of axonal and dendritic branching and remodeling; (2) synaptogenesis at branched axonal terminals; (3) enhancing synaptic transmission efficiency; (4) facilitating the functional maturation of excitatory and inhibitory synapses [66, 303].

Spatial learning or contextual learning induces the expression of BDNF mRNA in the hippocampus. The hippocampus is involved in assimilating new information. BDNF influences the biosynthesis and phosphorylation of synapsin I. Thus, synapsin I is a criterion for evaluating the effect of BDNF on the synaptic transmission mechanism. After sleep deprivation or forced wakefulness, the expression of BDNF mRNA, synapsin I, and CREB is attenuated. The BDNF mRNA level in the hippocampus positively correlates with the duration of non-REM sleep episodes, the relative proportion of non-REM and REM sleep, as well as changes in the overall sleep duration. Changes in BDNF mRNA levels negatively correlate with the relative proportion of wakefulness. The mRNA levels of synapsin I and CREB significantly correlate with the same indicators of the wake-sleep cycle [87, 88, 143, 144, 182, 262, 349, 358, 365]. The degree of CREB biosynthesis is increased after wake periods compared to sleep periods. The effect of wakefulness on the central nervous system (total sleep deprivation for a short 8-hour period) leads to an

increase in the BDNF mRNA level in neurons of certain areas of the cerebral cortex. Selective wakefulness during REM sleep for 6 hours suppresses the biosynthesis of BDNF protein in the cerebellar cortex and brainstem centers [138, 139, 281]. Selective REM sleep deprivation is detrimental to spatial learning and memory. These unfavorable consequences are based on changes in the gene expression levels of key neurotrophic factors in hippocampal neurons [138, 174, 217, 309]. The usual sleep-wake cycle is the most obvious 24-hour model of human behavior, and the sleep-wake cycle involves a very complex set of interactions, which in turn involve many neurotransmitter circuits and hormones, none of which are exclusively responsible for sleep generation [142, 250, 299, 316].

The main brain structures and neurotransmitter systems involved in the sleep-wake cycle are presented in the mature brain [116]. In the waking state, orexinergic neurons (also known as hypocretin) from the lateral hypothalamus project and excite various populations of neurons that promote wakefulness from the posterior brain and mesencephalon, including monoaminergic neurons (MA-ergic) that release histamine [90], dopamine, norepinephrine, and serotonin; cholinergic neurons from the posterior brain that release acetylcholine, and an important group of widely spread neurons that produce glutamate [76, 111, 132, 136, 444]. Acute activation of the stress axis also contributes to the regulation of the sleep-wake process by promoting wakefulness and suppressing sleep. During wakefulness, MA-ergic neurons project (dashed line) and inhibit the ventrolateral preoptic nuclei (VLPO). During sleep, circadian and homeostatic sleep factors activate VLPO neurons, which release the neurotransmitters gamma-aminobutyric acid (GABA) and galanin at their terminals [296]. These neurons are triggered during sleep in proportion to their homeostatic impulse. During REM sleep, MA-ergic neurons remain inhibited, while cholinergic neurons (ACh-ergic) are activated. REM-On neurons project to the spinal cord and cause muscle paralysis (atonia) [292]. Moreover, the level of loss of atonia can predict the development of Parkinson's disease. The complex interactions associated with sleep-wake generation are, under normal conditions, regulated by two endogenous factors known as the homeostatic process (Process S), which is enhanced by wakefulness, and the circadian process (Process C) [141]. The mechanisms underlying such pervasive gene expression changes in the brain hemispheres are not fully understood [295]. Another aspect is that gene expression in cortical neurons is induced by the action of neuromodulatory systems, which have widespread projections in the nervous formations. The discharge activity of neurons in these modulating systems increases during wakefulness and decreases during sleep. In contrast, neurotoxic damage to

the serotoninergic neurotransmitter system (5-HT-ergic) does not affect the expression of these genes in any way. The most well-known genes whose expression decreases after norepinephrine (NE) depletion by the neurotoxin DSP-4 can be grouped into several functional categories. These categories include genes for factors that regulate neuronal plasticity, signal transduction, energy and lipid metabolism, as well as cellular responses to distress [119, 376]. The course of the internal biological clock strictly depends on periodicity signals from the external environment. Such signals were called "zeitgebers" (from the German "zeitgeber" – "time giver"). Zeitgebers are physical indicators of the passage of time and thus allow the adjustment of the internal biological clock or, conversely, desynchronization [342]. The daily light regimen, social factors, food intake, the alternation of work and recreation play the role of zeitgebers. However, social factors and the alternation of work and recreation are relatively weak zeitgebers compared to sunlight. Night shift work is widely represented in many industries, especially in those where a continuous production or service process takes place. The adverse effects of night shift work on the human body include short-term impairment, such as decreased vigilance, calmness, and, consequently, insufficient work efficiency. The work and recreation regime is an environmental and individual activity factor that affects the fundamental mechanisms of nervous and neuroendocrine regulation of somatic and autonomic activity of the body, in strict accordance with the daily (circadian) biorhythm [72, 249, 420]. A sudden phase shift caused by increased work activity in the dark during night shifts is subject to slow balancing and correction and requires several repetitive cycles, which form the transition state of circadian desynchrony. The consequences are severe and often lead to cardiovascular and gastrointestinal disorders, obesity, diabetes, infertility, and some forms of cancer [170, 307]. Behavioral and physiological reactions of the animal body in the experimental model are similar to those observed in night shift workers [347]. An 8-hour forced activity period during the normal rest phase leads to a shift in the circadian rhythms of c-Fos gene expression, modulates the rhythm of PER1 gene expression in the arcuate nucleus (ARC) and the dorsomedial nucleus of the hypothalamus (DMH), separating this system from the suprachiasmatic system and the paraventricular nuclei, which is closely involved in the regulation mechanisms of the circadian rhythm. Women with various occupations who work in shifts also have a potential risk of breast cancer [64, 118, 147, 193, 196].

A significant increase in the risk of developing mammary carcinogenesis is observed among nurses who perform work duties during the night and on non-stop shifts [350,351]. Exposure to artificial lighting during work or

night shifts is officially considered a potential occupational carcinogen based on the reduction in melatonin levels, which should reach their peak at night [367]. Among the main professional categories are workers in light industry enterprises (textiles and footwear), medical personnel, flight attendants, operators and dispatchers in ground, maritime, and air transport, as well as employees of emergency centers, and firefighters. Close relationships between circadian dysfunction and the development of human cancer, prognosis, and treatment have been previously characterized [172, 187, 374, 380]. The increase in breast cancer incidence in women exposed to light at night during production and service activities is attributed to a higher risk of occupational illness. The correlation between nighttime professional activities, exposure to artificial lighting, and the risk of carcinogenesis in the mammary gland is most evident in extended periodic night shift work over more than 20 years [159, 213, 284, 325, 354]. At the presentation of IARC Reports in 2019, the name of this carcinogen was changed to "Night Shift Work." The clarification about the nocturnal nature of work and service emphasized the fundamental significance of circadian rhythm disruption due to increased activity in the dark, involving the use of artificial light [213]. Outdoor artificial lighting used at night may be associated with neoplastic degeneration of the prostate and mammary tissue, particularly in younger individuals and women in the premenopausal stage [69, 83, 169, 360]. Circadian sleep-wake rhythm disorders, particularly harmful changes in the structure and quality of sleep, contribute to strokes, myocardial infarction, metabolic syndrome, and oncogenesis [116, 313]. These complex gene expression regulation systems are closely linked to key physiological processes in the human body: sleep-wake cycle [369], neuroplasticity, epigenomic rhythms [286], neuroendocrine regulatory axes, vegetative tone, immunity, blood circulation, and heart activity [120, 293], microbiome activity [8, 121, 418], as well as aging [255] and oncogenesis [135, 187, 197, 227, 229, 371, 374, 393]. An individual's chronobiology modulates cellular and tissue metabolism, determines individual nutrient preferences, and, in turn, food intake influences circadian rhythms through mechanisms dependent on nutrient availability and oxidative status [257, 294, 348]. Peripheral circadian oscillators provide feedback to the central oscillator through secondary endogenous time indicators (zeitgebers) such as food intake, digestion and nutrient absorption, daily physical activity, and fluctuations in body temperature [257, 256]. The chronobiological theory suggests that women who work or perform official duties during their biological night have an increased risk of cancer [193, 246, 254].

2.4 Environmental factors – Triggers of adaptive remodeling of the body's systems or potential harms in case of overstrain

Overtraining (overexertion) induces a narrowing of adaptability and protection limits due to the development of fatigue in central nervous system regulatory structures. Objectively, the consequences of central fatigue allow for the use, for example, of electroencephalography and subsequent spectral analysis of it, known as DC potentials (omega-waves). The analysis of omega-waves for assessing central fatigue was proposed in the 1930s, but it is little publicized in global media. In fact, the normal integrated amplitude of omega-waves ranges from 0 to 46 millivolts, reflecting sufficient activation of brain arousal systems. Such EEG activity (in the "green zone") indicates that physical or mental training performance is favorable and can continue. A decrease in amplitude below "zero" (<0 millivolt, in the "orange or red zone") reflects central nervous fatigue due to various reasons: informational or emotional overload, physical overtraining, as well as nutrition and medication administration. The anaerobic threshold, also known as the lactate threshold, reflects the critical point at which blood lactate levels increase [84, 124, 134, 174, 183, 184, 215, 375]. To facilitate raising the anaerobic threshold, intermittent interval training is recommended. An optimized balance manifests as a well-regulated blood lactate level, which can be easily determined using modern biomedical engineering. Periodic monitoring (screening) allows for tracking the evolution of adaptive processes triggered by applied training to correct the individual adaptation program [55]. By systematically performing diverse training complexes within the Individual Adaptation Program (IAP), an individual gains experience in recognizing their own overtraining as the first signs of it and the narrowing of adaptation limits. Overtraining also induces a loss of motivation and appetite. Morphological changes in the periphery are characterized by an increase in muscle fiber, ligament, tendon, and joint injuries.

A prerequisite for preventing overtraining syndrome is including adequate recovery periods in the individual adaptation program, i.e., the proper alternation of training and relaxation. The daily work and rest (recreation) schedule should align with the individual's internal biological clock. All these regulatory nervous and neuroendocrine centers are targets for external environmental stress influences, as well as stress hormones from the internal environment. The hippocampus plays a key coordinating role in providing adaptation mechanisms, learning, memory formation, and accumulated experience. Thus, receptors for insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin are found in the hippocampus. Hippocampal neurons respond to circulating insulin for precise coordination of glucose transporter molecule

release to cellular membranes [171, 175, 231, 301, 441]. Adaptive processes in the body, triggered by environmental or internal disruptive factors, prevail during the resistance phase of the stress response and primarily occur in the regulatory systems. The General Adaptation Syndrome theory highlights regulatory mechanisms based on neuroendocrine processes. It has been found that insufficient CRH-ergic ascending influence on the upper parts of the brain contributes to the development of neurodegenerative syndromes such as Alzheimer's disease. At the structural systemic footprint formed at the brain control centers during the General Adaptation Syndrome dynamics, newly formed nerve connections consolidate (fix). The consolidation of new nerve connections is primarily ensured by synaptic plasticity. Synaptic plasticity is understood as a series of structural and functional transformations that characterize long-term potentiation (LTP) [11, 12, 439]. Neurotrophic factors are involved in regulatory mechanisms of the General Adaptation Syndrome at the control centers of the cerebral cortex, hippocampus, amygdala, thalamus, and hypothalamus. The role of BDNF and its TrkB receptors is considered proven in processes ensuring synaptic plasticity during learning and memory formation [151, 230]. It is concerning that post-traumatic syndrome, as well as distress of various natures, can initiate the Val66Met (valine-66-methionine) polymorphism in the BDNF molecule. Investigating the initiation mechanisms of single nucleotide polymorphism, for example, in post-traumatic syndrome associated with psycho-emotional distress, is of exceptional importance for identifying potential risk factors for pathology, revealing pathogenesis mechanisms, and halting the disease. The living organism's ambient environment can exert a powerful influence on its life activity and system functionality. The way different environments influence activity and functionality is partially studied in the field of stress research. The response to disruptive factors or stimuli from various exercise complexes in the body develops the "General Adaptation Syndrome." Strength training (anaerobic) induces a complex cascade of adaptive processes at the molecular and cellular level. One of the key neurotrophins, BDNF, seems to underpin the central and peripheral molecular processes ensuring plasticity, energy metabolism, and, in general, homeostasis [129, 170]. Experts define neuroplasticity as the ability of central nervous system cellular elements to adapt to changing environmental conditions, resist damage, and capture new information by modifying nerve connections and their functions. Neurotrophins support activity-dependent neuroplasticity, acting via signaling pathways on neurons, instructing them to survive, differentiate, and grow. Therefore, neurotrophins have attracted considerable attention from researchers aiming for a primary goal: finding new ways to treat and prevent unwanted neurodegenerative

processes and metabolic disorders. The effect of neurotrophins on synaptic plasticity is ensured by elements of energy metabolism, while in the periphery, neurotrophins are involved in metabolic processes, increasing lipid oxidation levels in skeletal muscles via AMP-activated protein kinase (AMPK).

People who carry out military tasks are often exposed to extreme environmental factors and are forced to adapt to them. For example, thermal stress, which occurs when performing professional tasks under extreme temperature and humidity conditions, is a constant acute problem for military personnel [328]. The dangerous consequences of incomplete or inadequate thermal adaptation can generally be fatal in the case of heatstroke and a critical violation of physiological functions. Therefore, to ensure success in military operations and to maintain the functionality of military personnel, it is necessary to develop a method to enhance their mental and physical performance by expanding the limits of neuroplasticity and adaptation to heat or cold [128, 146]. Heatstroke or thermal shock occurs due to the body's inability to dissipate excess heat, i.e., heat loss. Currently, especially in the military, the harmful effects of heatstroke are easier to prevent than to treat. There is a so-called thermic effect of food (TEF), which includes all the energy consumed during the ingestion, absorption, metabolism, and storage of nutrients from consumed food. The macronutrient composition of the diet determines the thermic effect of food, which represents about 10% of the total daily energy expenditure (TDEE). In individuals with limited energy intake, non-exercise thermogenesis (NEAT) is reduced and may remain suppressed for some time after transitioning to an unrestricted diet. The physiological adaptation and energy capabilities of the body, within their critical limits, determine the range of optimal environmental conditions for its life activity. This conditionality can be described in the form of the so-called "performance curve," whose shape is interpreted in the context of physiological adaptive mechanisms at the organism and cellular level.

A series of environmental factors associated with daily individual activity and the Western lifestyle, characterized by the consumption of a high-calorie diet, physical inactivity combined with psycho-emotional stress, contribute together to an imbalance. Myokines (cytokines derived from muscle cells) may have an anti-inflammatory effect and stimulate adaptive changes in tissue metabolism. "Adaptogen" is a term that, according to Nikolai Vasilyevich Lazarev's definition, can be applied to plants that exert an action aimed at "increasing the non-specific resistance of the body, its adaptability, and stress resistance." One such plant is *Eleutherococcus senticosus*, whose rhizomes contain glycosides (eleutheroside B – syringine; eleutheroside AM; fridiline and isofraxidine). *Rhodiola rosea* ("golden root", *Rhodíola rósea*) is known for its properties of inhibiting the growth and development of cancer cells.

Furthermore, the idea of using effective drugs that could improve cognitive and physical performance was developed during World War II for use by pilots and submarine crews [308]. The first publications on the results of a study of the stimulating and tonic properties of an extract from the plant *Schisandra chinensis* appeared in military journals published in the Soviet Union. V.K. Arseniev wrote about the importance of the "magical root of life" for the population of China, Korea, and the Ussuriysk region of Russia, i.e., ginseng (*Panax ginseng*). In the 1950s-60s, the development of ideas regarding the use of plant adaptogen preparations to increase work productivity and the ability to survive in extreme stressogenic environmental conditions continued. The author of the adaptogen concept, which demonstrates the possibility of using certain plant-derived chemical compounds for "increasing the non-specific resistance of the body to stress," is considered the toxicologist Nikolai Vasilyevich Lazarev, who formulated it in 1947. The adaptogen concept is also based on Hans Selye's theory of the "General Adaptation Syndrome." The study of plants with adaptogenic effects became an independent field within biomedical sciences. I.I. Brekhman, N.V. Dardymov, and N.K. Fruentov, continuing the ideas of N.V. Lazarev, proclaimed that "adaptogens are safe agents that increase non-specifically the resistance to harmful physical, chemical, biological, and psychological (stressors) factors, providing a normalizing effect regardless of pathological conditions." Adaptogens, combined with training, enable better adaptation to heavy tasks during Olympic training, military training, space flight, as well as in daily work activities [428]. The adaptogenic action aims not at blocking the stress response, but at alleviating it to prevent the exhaustion of the neuroendocrine secretion apparatus of the hypothalamus and the adrenal glands. In sports, supplements, creatine, glutamate, and other ergogenic agents are used to achieve higher athletic results. Adaptogens, in combination with physical training, produce, among other things, modulation of control centers that coordinate the stress response. The adaptogenic effect is also characterized by the presence of a sufficient amount of antioxidants. Plastic metabolism should ensure the successful remodeling of structure and function, which underlies adaptation, according to F.Z. Meerson: the formation of a systemic adaptive structural trace. Maintaining a sufficient level of testosterone in the body is a key factor for muscle tissue development and the implementation of reparative processes in the dynamics of bodily tasks. Physical and psychological suffering suppresses the production of this hormone, weakens its effect, and generally suppresses the functioning of the reproductive system, as well as the immune system (immunosuppressive effect). Adaptogens have a protective effect on the biosynthesis mechanisms of testosterone, facilitating adaptation to stressful conditions. In a synergistic combination with various physical exercises,

adaptogens show their best effect on the development of endurance, strength, speed, sensory-motor skills coordination, and attention concentration. The effect of adaptogens, which ensure an increase in the physical capacities of the body, has been proven in the study of extracts from the following plant species: *Rhodiola rosea*; *Eleutherococcus senticosus*; *Schizandra chinensis*; *Panax ginseng*. There are also other plant species that can be assigned to the adaptogen subgroup: *Rubus coreanus*; *Pseudosasa japonica*; Chinese bamboo; *Anoectochilus formosanus*; *Camellia sinensis*; *Allium sativum*. Extracts from these plants, such as erkang, have an effect aimed at increasing mental resilience, attention concentration, and physical development [201]. Combining physical and mental (intellectual) training with the consumption of adaptogens contributes to achieving high results, both in sports and in daily work, as well as in the learning process. It is important that the mechanism of action of adaptogens differs from the mechanism of the effect of various stimulants, such as amphetamines. Therefore, with the use of stimulants, a jump in physical performance in racehorses is accompanied by a subsequent drop in it and the development of fatigue. Whereas, a combination of physical exercises with the use of adaptogens (*Rhodiola rosea*, *Eleutherococcus senticosus*, or *Acathopanax*) leads to a good constant working capacity, and the maximum average physical performance is not accompanied by its minimum. I.I. Brekhman and N.V. Dardymov in the 1960s argued that the use of adaptogens combined with exercise increases physical and mental endurance, strength resistance, stress resistance, and reduces fatigue while improving concentration and accuracy [185].

To increase the productivity of ATP biosynthesis, alternative energy sources are included in the paper. Excessive distress induces an increase in lipid peroxidation (LPO system) and the formation of free radicals in active tissues; therefore, an adaptogen, protective mechanism also provides an antioxidant effect. The extract of Chinese magnolia vine (Schisandra chinensis) can produce a strong antioxidant effect. In their works, A.G. Panossian and G. Wikman, using extracts of Rhodiola rosea, Eleutherococcus senticosus, Schisandra chinensis, and Panax ginseng, have tried to study their adaptogenic effects on physical performance. A pronounced adaptogenic effect of these medicines occurs in combination with training, specifically on energy metabolism and plasticity in the active muscle groups of the musculoskeletal system [128]. Laboratory animals under the influence of the adaptogen show the ability to remain active longer during the swimming test without signs of fatigue. The extract of Eleutherococcus senticosus root also shows the ability to extend the swimming duration in laboratory animals (rats). Some researchers have separately studied the adaptogenic effect of the active component salidroside (2 (hydroxyphenyl) ethyl beta-

D-glucopyranoside) from Rhodiola rosea extract. This active ingredient is known to be a protective agent for erythrocytes against oxidative stress. The adaptogenic effect of salidroside from Rhodiola rosea extract manifests as an increase in stress resistance and a delay in the onset of fatigue. Even a single dose of Rhodiola rosea extract in laboratory animals (rats) is capable of producing stimulating, antidepressant, and anxiolytic effects [258]. The anti-inflammatory effect of adaptogens, manifested against the background of protection against stress, is observed when strength training (anaerobic) is performed, and the adaptogenic effect aims to prevent damage and repair muscle tissue and lower creatine kinase levels [459]. The Chaga extract contains many minerals and an enzyme – superoxide dismutase (SOD), which gives it a strong antioxidant effect. The presence of such biologically active substances in Chaga extract results in a protective effect that shields the DNA molecule from oxidative damage. Active compounds in adaptogenic plants have a strong effect on the expression of genes encoding neurohormones that modulate neuroprotective processes of vital and homeostatic reactions. Bioactive adaptogenic substances of plant origin affect the regulation of 88 of the 3516 genes ensuring the activity of adaptive signaling pathways in response to stress factors. Adaptogenic plants, like melatonin, activate adaptive signaling pathways and regulate gene expression: UCN, GNRH1, TLR9, GP1BA, PLXNA4, CHRM4, GPR19, VIPR2, RORA, STAT5A, ZFPM2, ZNF396, FLT1, MAPK10, MERTK, PRKCH. One of these plants is Rhodiola rosea ("golden root"), known for its properties to inhibit the growth and development of cancer cells. In total, over 70 plant species are described as adaptogens. However, the molecular mechanisms that provide their healing and adaptogenic effects on the body are not yet clear. The tonic effect of Panax ginseng was described in antiquity in the 1st century BC in China. Panax ginseng has been used in China for 2000 years to improve qi and vitality. The most standardized extract from Panax ginseng is G115, which contains 4% ginsenosides. To date, the adaptogenic effect of Panax ginseng extract has not been investigated in basic scientific research on humans. In laboratory animals (mice), it has been found that the adaptogenic effect of Panax ginseng (G115 preparation) is associated with an increase in the density of the capillary network and the development of the mitochondrial apparatus in active skeletal muscles. The functional activity of the thyroid gland and the production of triiodothyronine, tetraiodothyronine are induced when using an extract from the Ashwagandha plant (Withania somnifera). In addition, the extract offers favorable changes in the contractile activity of the heart muscles, normalization of cholesterol levels, and maintenance of fertility and reproductive activity, hematopoiesis, and functional status of the immune system, reducing convulsive preparedness and seizure manifestations. This

broad spectrum of action is complemented by the fact that Ashwagandha extract promotes wound healing, relieves back pain, and unilateral paralysis (hemiplegia). A positive and negative correlation was found between the time spent sitting or in a sedentary position and the intensity of physical activity performed, on one hand, and the risk of mortality among survivors of colorectal cancer, on the other hand. The training program induces a variety of adaptive transformations in the transcriptome and proteome of skeletal and cardiac muscles. As a result of such transformations, the structure and functions of somatic muscle cells and cardiomyocytes change [323, 341].

2.5. Organic food as a way to provide quality building materials for neuroprotection and neurorehabilitation mechanisms

The term "pesticides" includes a wide variety of compounds, including insecticides, fungicides, herbicides, rodenticides, molluscicides, nematicides, plant growth regulators, and others. In first-world countries, it has been observed that a diet containing fresh fruits and vegetables far outweighs the potential risks of consuming very low pesticide residues from crops. An increasing body of evidence shows that regular consumption of fruits and vegetables reduces the risk of many types of cancer, high blood pressure, heart disease, diabetes, stroke, and other chronic diseases. Lewis et al. discussed the nutritional benefits of apples and blueberries in the U.S. diet and concluded that their high antioxidant concentrations act as protective agents against cancer and heart disease. Lewis attributed the doubling of wild blueberry production and the subsequent increase in consumption mainly to the use of herbicides that improved plant control [402]. High-risk groups exposed to pesticides include workers, formulators, sprayers, mixers, loaders, and agricultural workers. During production and formulation, the likelihood of hazards may be greater because the processes used are unsafe. In an industrial setting, workers are exposed to an increased risk as they work with a variety of toxic chemicals, including pesticides, raw materials, toxic solvents, and inert carriers. Studies have shown that over 90% of water and fish samples from all waterways contained one or more pesticides. Pesticides were found in all samples from large rivers with mixed influences from agricultural and urban land use, and in 99% of samples from urban rivers [356]. Groundwater pollution with pesticides is a global issue. According to USGS, at least 143 different pesticides and 21 transformation products have been found in groundwater, including pesticides from all major chemical classes. The effects of environmental pesticide exposure on a range of neuropsychiatric conditions raise questions about the underlying pathological mechanisms. The risk ratio for developing Alzheimer's disease was slightly higher for exposure to organophosphate pesticides (OP) (HR = 1.53, 95% CI,

1.05–2.23) than to organochlorines (OCl) (HR = 1.49, 95% CI, 0.99–2.24), after adjusting for variables, including the Apolipoprotein E (ApoE) genotype [142]. Similarly, a recent case-control study observed a 3.8-fold increase in the OCl DDE metabolite in the serum of AD patients (n = 79) compared to control participants (n = 86).

2.6. Sensory-Motor Integration and Optimization of Movement Biomechanics – Determining Factors for a Productive Daily Individual Activity

An organism's ability to adapt to changing environmental conditions provides a variety of forms and functions of biological systems observed in living nature and is also key to preserving ecosystem biodiversity. Moreover, the distribution limits of species within an ecosystem and their responses to climate change depend on the flexibility of the adaptive remodeling of the organism's physiological activity in the dynamic fluctuations of environmental conditions from optimal to extreme [140]. Such an increase in activity, caused by a combination of physical training with diet, contributes significantly to regulating the energy and plastic metabolism balance, eating behavior (appetite), and the Work and Recreation Regimen. Nervous sensory projections, ascending from adipose tissue, reach the brainstem formations, particularly the hypothalamic nuclei, specifically the neurosecretory cells of the paraventricular nucleus and the preoptic region of the hypothalamus [17]. These projections likely form a feedback loop between the sensory elements of adipose tissue and the neuroendocrine regulatory centers that maintain homeostasis. Somatosensory stimulation alters tissue and nerve center sensitivity to insulin, affecting the endocrine function of the pancreas [106]. However, insulin receptors are present in the peripheral nervous system, and insulin signaling stimulates the growth of neurites and the regeneration of sensory neurons. Changes and variations in diets used during aerobic and anaerobic strength exercises significantly affect the metabolic energy and plastic state, influencing the lipid profile. During the resistance phase, the body requires significant support, including nutritional support in the form of optimal energy substrate intake and building material for the plastic restructuring of structures involved in forming the "Adaptive Structural Trace" [417, 489].

The development of neuromodulation technology provides an increasingly targeted effect on nerve centers and the delivery of pharmaceutical agents to target structures. Various pulse models ensure the stimulation or suppression of regulatory nervous activity. The development of neuromodulation technology offers an increasingly targeted effect on nerve centers and the delivery of pharmaceutical agents to target structures. Elena Rozhkova

[2021] demonstrated that nanoparticles serve as an internal light source. The multimodal combination of various natural environmental factors in neuromodulation and immunomodulation techniques produces a powerful effect on neural plasticity and skeletal muscles. An aversive ("unpleasant") stimulus can also be encoded by DA-ergic neurons through a pause in their tonic impulses [148]. Aversive stimuli from the environment, potentially capable of provoking disgust, modulate DA-ergic system activity differently in various brain regions. Motor acts during the sleep-wake cycle induce corresponding discharge activity at a specific frequency in DA-ergic neurons. The neuromodulatory action of ACh-ergic neurons from the basal prosencephalon is ensured by their direct projection to the cerebral cortex. The consequences are severe and often lead to cardiovascular and gastrointestinal disorders, obesity, diabetes, infertility, and some forms of cancer. Neurogenesis processes are ensured by mechanisms involving neurotrophic factors. Neurotrophic factors are a family of molecules playing a decisive role in ensuring the survival and differentiation of neurons during individual development, as well as maintaining neuronal and synaptic plasticity throughout life [157]. Several mechanisms are carried out with the participation of various signaling molecules, such as neurotransmitters, neuropeptides, and growth factors, through which neurogenesis is triggered, regulated, and its contribution to maintaining neuronal plasticity throughout the individual's life is provided [158]. Myelin-associated glycoprotein (MAG) and the membrane protein Nogo-A, secreted by neuroglial cells, have a neuroprotective effect. The newborn brain is the most vulnerable and sensitive to the positive or negative influences of environmental factors, not only those unrelated to nutrition (stressors of any kind, lack of social support) [277], but also those directly related to nutrition.

Neuroplastic Transformations Affecting Corticospinal and Corticobulbar Tracts, with Implications for Parkinson's Disease, Memory, and Neurological Rehabilitation. Neuroplastic transformations affect the corticospinal and corticobulbar tracts, which project certain axons to the brainstem nuclei. The discovery of these mechanisms is based on fundamental studies of neuroplasticity and neurodegeneration of DA-ergic neurons and is urgently needed for the prevention, treatment, and rehabilitation of Parkinson's disease. The flux of these signals from above enables the coordination of the balanced body position required in space. Neuroplastic transformations in the cerebellum make it possible to perform integrative activities and processing (processing) when multisensory information, coming through various sensory pathways from the visual and auditory analyzers, proprioceptors (from skin, joints, ligaments, tendons, skeletal muscles), and higher nervous centers–such as the brain–is obtained [130, 385]. The increased risk of

Alzheimer's is particularly inherent in obese middle-aged individuals. All these mechanisms have a detrimental effect, particularly on the plasticity of nerve tissue, and are involved in the neuropathology of Alzheimer's disease [278]. Maintaining optimal cellular metabolism in neurons and neuroglial cells is necessary for cellular differentiation and strengthening interneuronal connections. By correcting the nature of nutrition in combination with daily activity, it is possible to physiologically improve the formation and structural and functional development of the brain and spinal cord centers. It is evident, particularly in the tissues of the brain and spinal cord, that nerve regulation centers are most susceptible to multisensory stimuli during intrauterine and early postnatal development. With low functional specificity during the early stages of development, these structures are capable of recovering quite well from injuries, whereas a high degree of structural and functional differentiation is achieved only in adulthood.

Thus, the onset of a critical or sensitive period in formation, development, or rehabilitation is marked by a pronounced increase in metabolic demands due to the high energy and plasticity costs. To form and strengthen the communication capacity of CA1 hippocampal neurons, it is important to ensure adequate metabolic support for synaptogenesis processes, which determine the subsequent complexity of the dendritic network [189, 289, 322, 326, 404, 425]. For example, a period of rapid dendritogenesis in hippocampal neurons is preceded by increased energy usage and plastic material, triggering the expression of the iron transporter gene, growth factor gene expression, and the formation of their bioelectric properties. The general fundamental principles of such mechanisms for developing plasticity and its dependence on nutrient supply, oxygen, and metabolite excretion are likely similar for other brain regions. A high basal metabolic rate creates a significant demand for timely delivery of oxygen, glucose, amino acids, iron, zinc, etc., to developing tissues. Nutrient supply to certain brain regions, particularly those in need, depends on the timing of substrate administration, its dose, and the duration of the delivery period to the tissue. Nutrient deficiencies that support basic metabolism and tissue plasticity lead to acute dysfunction. Zinc deficiency is typically associated with a weakening of protein biosynthesis processes, exacerbating plastic metabolism imbalance. It is important to note that, in addition to neurocognitive and neuromuscular effects, micronutrient deficiencies can cause psychopathology pathogenesis in adult subjects [203]. Iron deficiency in the metabolic supply of the fetal and newborn brain is associated with a significant disruption of neuronal connection integrity, due to a weakened expression of genes for synaptic plasticity factors (Profilin 1 and Profilin 2; Cofilin-1, BDNF, and SDF-1) [91]. A diet deficient in iron during early developmental stages influences hippocampal volumetry [234,

394]. As a consequence of the weakening of gene expression and protein biosynthesis for tissue plasticity factors, particularly in the hippocampus, in adult subjects, spatial memory disorders are observed during maze passage [156]. Furthermore, iron deficiency during the critical period induces permanent dysregulation of synaptic plasticity genes, including through epigenetic modifications of chromatin. Dietary interventions are effective environmental inducers and modulators of plastic properties formation and consolidation, particularly in nerve tissue.

The hippocampal complex is one of the most sensitive structures in the brain, responding to environmental factors, individual activity, and diet [1, 78]. To ensure stable metabolic interactions, close contact with local blood vessel networks is important. This contact with the circulatory bed promotes the delivery of nutrients and biochemical stimuli from the systemic environment to the neurogenic environment [168]. However, caloric restriction of food causes moderate stress, which actually seems to be beneficial for tissue plasticity. The laws of mechanics have begun to be applied to the study of animal and human locomotor activity. The first three-dimensional (3D) mathematical analysis of human gait biomechanics was conducted by Wilhelm Braüne and his student Otto Fischer in 1891. The movement of the limbs during walking or running is a pendulum under the influence of gravity. Thus, walking is an advance or literally a fall forward, restrained by the body mass thrown on the supporting limb as it advances. "The father of Bioengineering," Hermann von Helmholtz (1821-1894), during his military career, applied knowledge of the biomechanics of the human body and its energy supply by widely applying and discovering the laws of Thermodynamics, Electrodynamics, optics, and acoustics. An apparatus was built by Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne (de Boulogne, 1806-1875), which allowed neuromuscular stimulation, and he also developed and described the technique of using surface skin electrodes. In 1861, in the second edition of his book "Paraplégie Hypertrophique de l'enfance de cause cérébrale," Duchenne described a young man with the form of muscular dystrophy that now bears his name. Charles Darwin (1809-1892) reproduced photographs obtained by G. Duchenne in his book "The Expression of the Emotions in Man and Animals." The modern stage of biomechanics development is characterized by the application of the "Multilevel Movement Control" theory, including human locomotion, developed by Nikolai Alexandrovich Bernstein (1896-1966). This theory laid the foundation for the development of new principles in understanding the vital activity of the human body. N.A. Bernstein's concept of solving motor problems underpinned human mental activity and opened the way for studying consciousness at higher levels, its place, and its role in locomotor activity. The disclosure of mechanisms for the formation, structure, and

solution of various motor tasks is also a merit of N.A. Bernstein. The main theoretical provisions of cybernetics of the human body were formulated. His concept and idea of solving motor problems were fundamental to human mental activity. N.A. Bernstein's theories of movement coordination, without which modern biomechanics cannot be imagined, were written and edited. In recent decades, Ariel S. Vitenzon has conducted unique studies on the biomechanics and neurophysiology of typical gait in patients with various musculoskeletal and central nervous system diseases [363, 364]. Based on these studies, the concept of "Compensating motor defects and regulating muscle activity during pathological gait" was proposed. Along with the vital necessity of physical exercise, there is also the latent danger of stress-induced (maladaptive) morphofunctional changes in the neuromuscular apparatus due to overtraining or overstimulation. Incorrect body posture and poor posture create conditions for the development of chronic fatigue, painful syndromes, degenerative changes in cells and tissues, and then pathogenesis. Emerging kyphosis in the spine is potentially capable of causing demyelination of nerve fibers in the main ascending (sensory) and descending (motor) tracts of the spinal cord [126, 384, 387]. The founding father of Occupational Medicine, Bernardino Ramazzini (1633-1714), argued that prevention is far more important than therapy ("An ounce of prevention is worth a pound of cure"). His immortal work on occupational diseases, "De Morbis Artificum Diatriba" ("Diseases of Workers"), identified health hazards. Workplace functionality is under the decisive influence of environmental factors in interaction with individual mental and somatic abilities, as well as the nature of educational and occupational activities (physical or intellectual) [200]. The temperature regime at the workplace due to global climate changes and the safety level for employees at advanced health risk are often overlooked when analyzing economic development, especially in terms of daily activities and labor productivity [224]. Certain countries could lose up to a few percentage points of their annual GDP, estimated to be several billion dollars [297]. The importance of socio-demographic, occupational, morphofunctional, and psychological factors for maintaining physical and mental health is currently increasing [189]. For the sustainable development of an industrialized country, not only the development of human capacities is important, but also the harmonious interaction of the human factor with the developing production infrastructure, such as robotics, which is also applicable in rehabilitation treatments. Strategies focused on strengthening human resources potential create the foundations for economic innovation and the growth of Human Capital, which is crucial for concluding symbiotic agreements, organizing perfect production, and, as a result, boosting the national economy. From an educational perspective, it is essential to train employable personnel and

prepare them for defense, as well as to develop Research and Development Programs. There is a close relationship between the environmental conditions of employment and Economic Performance with Sustainable Development. If the percentage loss of "productive work hours" reduces annual GDP across all countries, the total losses will be substantial.

The close links between climate change, human security, public health, risks, and vulnerabilities in economic development have been identified [145, 200]. The International Labour Organization (ILO) and the European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions constantly strive to monitor global trends in changing working conditions and service provision. The non-stop regime persists in fulfilling military duties, healthcare, military medical and emergency institutions, workers and employees in air, naval, and land transport, offshore oil platforms, and geological exploration stations, in industries and hospitality businesses, etc. [177]. During recreation throughout sleep, although energy consumption and digestive processes are reduced, various other important processes occur, including cell regeneration, toxin elimination, expression of pro-inflammatory cytokines, memory consolidation, and information processing by the brain. The spread of breast cancer in human society has a growing socio-economic impact globally. With 1.67 million cases reported in 2012, it is the second most frequently diagnosed type of cancer in the world [96, 153]. In 1969, the International Agency for Research on Cancer (IARC) initiated a program to assess the carcinogenic hazard of chemical compounds to the human body, involving the publication of critically reviewed monographs in certain fields. The Working Group of the IARC Report reviewed the results of studies on cancer in individuals who work night shifts, including those with transoceanic flights involving sudden time zone changes, as well as experimental studies on laboratory animals exposed to disruptions in light-dark and sleep-wake circadian rhythm phases. The review carried out by this working group was the first guided by the preamble of the IARC Report and was updated in 2019 in the Employment and Social Innovation (EaSI) Program of the European Union. For the 2021–2027 period, the EaSI program became one of the structures of the European Social Fund Plus (ESF+).

According to Mary Reilly (1961), Occupational Therapy can be considered the greatest medical idea of the 20th century. Occupational therapists often work with patients and clients who have mental health problems, disabilities, the consequences of injuries, and morphological and functional disorders of the sensory and neuromuscular systems [95, 433]. The proportion of muscle mass in healthy subjects decreases with age, which often leads to reduced physical performance and a decreased quality of life. It is important that in individuals with sarcopenia, the concentration of anti-inflammatory adipokines is reduced

against the background of increased levels of pro-inflammatory adipokines. The consequences are worsened by the fact that the accumulation of visceral and ectopic adipose tissue contributes to the progression of carcinogenesis, accelerating the proliferation and increasing the aggressiveness of tumor cells through the remodeling of the cancerous microenvironment [463]. In the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, it is important to consider that proprioceptive sensory flow is strictly specialized and differentiated, due to the distribution of signals along different ascending somatosensory pathways. Therefore, the "thermal" neuron does not respond to skin cooling or touch, for example, because there is no skin heating. The specific modality of somatosensory neurons is ensured by specialized somatosensory receptors and central interneuronal connections in signal integration areas. Tactile stimuli that vary over time produce more complex sensations, such as the sensation of an object moving, an object fluttering (20 to 50 Hz), or its vibration (100 to 300 Hz). There is a concept that Merkel cell carcinoma develops specifically from Merkel cells. This highly undesirable phenomenon has attracted the attention of many researchers. This carcinoma is a rare but aggressively developing form of skin cancer, which is difficult to treat with different types of therapies. The reflexogenic pathway, triggered by physical-chemical effects on the skin, muscles, joints, and tendons, plays a decisive role in further sensory-motor integration. Fundamental studies have found that even a single acute psycho-emotional distress initiates a failure in processing sensory signals from the ambient environment, weakening sensory-motor integration mechanisms, and consequently complicating the fine coordination of somatomotor acts. Such consequences of psycho-emotional distress aggravate the implementation of learning and memory mechanisms.

The action of psychoemotional distress is found at the level of glutamate receptors in the synaptic contact zones between neurons in the cerebellar cortex. As a result of intercellular contacts and neurotransmissions, they are remodeled in the presynaptic and postsynaptic regions, which represent the true expression of neuroplasticity. In the presynaptic region, this occurs at the level of the exchange, release, and reuptake of the neurotransmitter, while in the postsynaptic region, it happens at the level of receptors and ion channels [74, 157, 188, 389]. Psychoemotional distress during daily activity increases the expression of GluR2 genes in the stellate cells of the cerebellar cortex, associated with the prolongation of the delay in synaptic ion currents. Mental contribution is primarily an emotional, cognitive, intellectual component. The centrifugal mental effect is reflected, of course, not only in somatic reactions but also in the activity of the autonomic nervous system, neuroendocrine and endocrine regulation, and the state of the immune system. Such opportunities arise only when sensitive, appropriate methods for qualitative and quantitative

evaluation of mental and physical reactions are used. Fibromyalgia is clear evidence of the close relationship between higher nervous centers involved in psychoemotional distress mechanisms and peripheral somatic executive formations. Moreover, in 73-88% of cases, women suffer from fibromyalgia due to emotional distress. In people suffering from Parkinson's syndrome, when fine motor coordination is affected, psychoemotional distress causes a shuffling gait and numbness ("freezing"). Anxiety and depression have a similar effect on somatic motility. This effect of mental states on somatic motility is based on the so-called motor block [269]. Generalized anxiety is often accompanied by increased muscle tone in certain areas of the body, but without causing hypersensitivity. In this state, desynchronization manifests between somatic changes and their individual perception. Individuals with anxiety symptoms react less lability and flexibly to any stimulus and signals. Psychovegetative interactions in the context of psychoemotional distress are characterized by irritability and anger (42%); fatigue (37%); loss of interest, motivation, and energy (35%); headaches (32%); appetite deterioration (17%); heaviness in the stomach (24%); weakening or impairment of reproductive functions (11% of cases). The General Adaptation Syndrome (GAS) or response to stressogenic conditions in the surrounding environment (disruptive environmental factors) represents a functional state anchored evolutionarily in the organism to ensure adequate and optimal coordination of interactions between two systems: an integral system of the organism and the system in its environment. The close relationship between the processing results of the ascending sensory flow and the emotional state of the individual can be demonstrated by an example such as Sensory Processing Disorder (SPD) in childhood. It has been shown that this syndrome, based on sensory integration dysfunction, is characterized by an emotional-behavioral response [288, 382]. The proportion of psychosomatic disorders among children, adolescents, and young people undergoing training in various educational institutions is significantly increasing. Among these disorders are the pronounced morphofunctional somatic and vegetative disorders [495]. Such opportunities open up only when sensitive, appropriate methods of qualitative and quantitative evaluation of mental, psychosomatic, and psychovegetative reactions are used.

Diagnostic data of psychosomatic disorders in adolescents indicate that the characteristic symptoms are more often found in girls. A cascade of reactions that remodel tissue plasticity in a physiologically natural way can be triggered by somatosensory stimulation with physical stimuli of various modalities. Reflexogenic stimulation is most significant when combined with medicinal plants, an adequate diet, physical exercises, and psychotherapy. The practical use of various somatosensory reflexogenic stimulations ensures the action

of mechanisms regulating energy balance, metabolic homeostasis, and anti-inflammatory mechanisms. The production of physiologically active factors (tumor suppressor candidate 5, TUSC5, and synuclein-γ), depending on the degree of obesity manifestation, shows an unusually high co-expression in adipocytes and sensory neurons. Insulin receptors are present in the peripheral nervous system, and insulin signaling stimulates neurite growth and sensory neuron regeneration. Aging processes in neurons of various brain formations are also characterized by the aggregation and accumulation of certain cellular markers. Interestingly, Alzheimer's disease, accompanied by memory impairment, increased fatigue, speech disorders, increased emotional apathy, behavioral disturbances, and confused thoughts [252, 260]. Chemical compounds found in nerve and glial cells of nerve centers, and the very fact of their increased biosynthesis, are primarily of interest because they are a clear indicator of the course of degenerative or regenerative processes. Due to this stimulatory effect on the production of growth hormone, ghrelin is involved in regulating the plastic transformations of nervous and muscular tissue, and this mechanism is carried out with the participation of the neurosecretory centers of the hypothalamus. Compensatory and adaptive mechanisms have a certain limit to their functional reserves, and therefore the state of adaptation, such as hypoxia with excessive and intense stress, can be replaced by an exhaustion phase, leading to pronounced functional, metabolic, and structural disorders, up to irreversible ones.

Ultrastructural analysis has made it possible to classify neurons based on the nature of their destructive modifications: 1) cells with light cytoplasm, a decrease in the number of organelles, a damaged nucleus, focal destruction of the cytoplasm; 2) cells with increased osmophilia of the nucleus and cytoplasm, accompanied by changes in almost all components of the neuron; 3) cells with an increase in the number of lysosomes, indicating an increase in catabolic activity. In neuroglial cells, dystrophic changes can also be detected using ultrastructural analysis. In astrocytes, the number of dark osmophilic glycogen granules increases. There is an increase in the proliferation of oligodendrocytes, and the number of glial satellites also increases. In satellite glial cells, ultrastructural changes in mitochondria are evident—they are swollen and lack cristae; the size of lysosomes and the number of lipid inclusions also increase. Excessive hypoxia, which acts over a long period, is known to slow neuroregenerative processes. Voluntary movements performed modulate the production of neurotrophic factors (neurotrophins) in nerve formations. Neurotrophic factors, in turn, activate changes in neuroplasticity. BDNF affects neurotransmitter release processes at nerve terminals through the synaptic transmitter – synapsin I. Due to its beneficial effect on nerve centers, physical activity allows the maintenance

of an adequate level of cognitive and motor activity in the elderly, promotes successful recovery after traumatic damage to nerve formations, and induces neurogenesis. The effect of physical activity is primarily due to the selective induction of neurotrophin production in certain brain centers and the spinal cord. However, it remains unclear how the selective induction of neurotrophin production by effort modulates critical characteristics of neuronal plasticity. It has been shown that BDNF, delivered to the affected areas of the spinal cord, triggers the regenerative growth of nervous tissue and can stimulate the contractile activity of skeletal muscles. These observations, together with evidence that BDNF is a strong promoter of neuronal excitability and synaptic transmission, suggest that BDNF is a key effector of experience-dependent neuroplasticity. The action of neurotrophins is mediated by receptors belonging to the transmembrane tyrosine kinase family (Trk). To mediate BDNF action, the primary signal transducer, TrkB, is used. A close correlation can be detected between the increase in BDNF mRNA levels and the distance traveled by the subject. Neurogenesis has been understood as a process unique to early prenatal and postnatal development stages. The neurogenesis process is ensured by mechanisms involving neurotrophic factors, a family of molecules with a critical role in the survival and differentiation of neurons during individual development, as well as in maintaining neuronal plasticity throughout life. Time spent sitting/lying down during wakefulness correlates positively with changes in the oxidation of fats normalized by lean mass in body composition. The negative impact of uncontrolled stress factors in work and educational activity performance dynamics cancels sleep and, as a result, becomes harmful, narrowing adaptability limits and increasing the risk of neurodegenerative processes. Norwegian researchers provided additional evidence for the effect of bullying on the increased severity of insomnia over time, without reciprocal effects of insomnia on aggression risk. However, the effect of chronic sleep disturbances may occur later, for example, after at least 6 months. A discovery in the production and use of neuromodulatory devices could be inspired by such situations. Robert G. Heath observed that stimulating specific deep brain structures provides a powerful analgesic effect.

2.7. Technological Innovations for Detecting Manifestations of Mental and Physical Fatigue and Optimizing Daily Individual Activity

The vitality and work capacity of the human and animal organism, based on sufficiently good abilities to maintain an appropriate posture, move the body in space, and perform any productive and coordinated motor act, are ensured by the neuromuscular apparatus.

The neuromuscular system and, consequently, motor activity, functional insufficiency, and sensory-motor reflex disorders lead to pathologies

(atrophy, paralysis, etc.) due to degenerative processes. Therefore, there is an urgent need for technical sources to diagnose the earliest manifestations of functional disorders induced by degenerative processes. A significant acute social and economic issue is maintaining and increasing the working capacity of citizens, increasing labor productivity, and ensuring the competitiveness of the final product, which can be solved in an unpopular way. This way of solving the problem is characterized by Bioinspiration in production and any other daily human activity. Bioinspiration will bring all human production activities into a friendly and harmonious form with the environment. The creation of bioinspired means of mechanization, automation, and robotics will help find and expand the limits of human adaptation in production, service, and educational activities, increase safety at the workplace, and improve productivity. Bioinspiration differs from biomimicry in that biomimicry seeks to accurately reproduce the designs of biological materials. Bioinspired research and development represent a return to the classical origins of science based on observing the amazing functions performed by organisms. The most intriguing function performed by living objects is locomotion (movement or navigation of the body in space) and, of course, nervous regulation, coordination, and biomechanical metabolic optimization of the entire motor activity of animal-origin organisms. The characteristics are quite perfect: broad adaptation limits and neuroprotection, optimization of locomotion, feeding, motor activity efficiency, and, overall, viability in the specific environment, high efficiency, maneuverability, and adaptability. Bioinspired engineering devices present a potential for ensuring and adapting work activity in extreme environments for hydraulic engineers, divers, and shipbuilders. The progress of "Motion Capture" technology makes it possible to study in detail, subject it to thorough analysis, and simulate on a computer biomechanical models of different locomotor acts from living systems. A detailed study and 2D and 3D computer modeling of human locomotion biomechanics stimulate the development of sports training and rehabilitation program technology. Information technologies, due to the improvement of modern software, make it possible to create a more and more realistic three-dimensional model of any motor acts, including facial expressions in real-time. Biological System models open up entirely new possibilities in the development of correction, optimization, and adaptation programs for daily human activities depending on changing environmental conditions. Such progress is possible with the presence of biosensor systems, perfectly equipped with artificial detectors (sensors) and actuator devices (motor action control centers). These biosensor systems play a central role in collecting environmental information, processing it, and generating command signals to correct actions depending on changes

in body position in space (when the center of gravity shifts, the body falls or turns). Modern biosensory systems are bioinspired by proprioceptive reflex activity and the vestibular system of living organisms.

Biomechanical models for designing enhanced maneuverability for obstacle avoidance using a sensor system (detectors) are employed not only in the development of bioinspired devices but also in improving rehabilitation programs. The most advanced models to date have been created by the Boston Dynamics research and production center or by the German corporation "FESTO." FESTO collaborates with Institutes, Universities, and Development Companies in the "Bionic Learning Network" program. Bioengineering products extend the boundaries of human adaptation to increased tasks and help prevent neurodegenerative changes in structures exposed to overstrain, which can be ensured through the creation of "Working Hand" models applicable in the manufacturing technology of manipulators that operate delicately and with microscopic precision. The motion control system of such a "Working Hand" model is based on the perception and processing of signal flows from electromyography of the hand muscles. Technologies for creating artificial muscle fibers allow significant modification of energy supply and effector performance, ensuring the development of exoskeletons, which are requested for rehabilitation activities. The use of flexible manipulators offers great opportunities when working with fragile objects of various shapes. The optimization and efficiency of a particular bioinspired artificial model are greater the deeper we understand the living operating apparatus of movement (locomotion) [149].

Thus, global environmental problems, climate change, social and geopolitical issues can be solved, including by introducing Bioinspiration and Biophilia into all human creative activities. The potential of Bioinspiration and Biophilia is just beginning to develop on the path of creating increasingly harmonious, biocompatible materials, optimized, productive, convenient, and energy-efficient devices and technologies, as well as civil and industrial construction projects that will change the environment.

2.8. Planned organization of the promoter's daily work environment, in the workplace, educational institution, and during recreational and rehabilitation activities

In 2009, the UN General Assembly declared April 22nd as Earth Day. Stating that Planet Earth and its ecosystems are our shared home, we must therefore strive to harmonize with Nature to achieve a balance between the economic, social, and environmental needs of present and future generations. Harmonizing human community life with Nature ensures the sustainability of ecosystems and society. In Japan, for example, an extensive research

program called the "Nature Harmony Research Program" was initiated and implemented by the Center for Biology, Environmental, and Ecosystem Studies (NIES, Japan). Five projects are included in this program, aimed at ensuring biodiversity, understanding the fundamental mechanisms of interactions within ecosystems, and discovering innovative ways of conserving them. The program's results are incorporated into ecosystem and watershed management, technologies for the conservation of rare plant and animal species, and processes for making agreements and improving legislation. Another program, implemented by the University of Tokyo, is creating a society in harmony with Nature and aims to master the influence of forests in Japan and beyond. UN Secretary-General António Guterres noted at a high-level briefing at the Security Council that without effective management of our water resources, we risk exacerbating disputes between communities, sectors, and even increasing tensions between nations. Water should remain a reason for cooperation, not conflict [205]. Water resources must be allocated equitably and rationally. The issue of ensuring access to drinking water already exists in many regions of the planet.

In the 21st century, the concept of security has shifted from a militaristic one to an ecological, economic, social, and political one. Environmental degradation: air and water pollution, the occurrence of acid rains, destruction of green spaces, and the reduction of biodiversity, represents a huge threat to the environment and population. Preventing the spread (pandemic) of ethnonationalism, xenophobia, racial discrimination, and any other form of discrimination, ideological wars, provincialism, stratification, and polarization of the human community is the main task of the social security sector. There has been an urgent need to develop, disseminate, and strengthen a culture of safety in society [200]. The educational process in educational institutions is a real and effective means of educating the members of future society. Any form of behavior of a social individual is strongly influenced by the environment created during daily life: in the family, school, within a work team, or in a public place. Modern achievements in the field of Life Sciences research and development – Neurophysiology, Psychophysiology, etc., demonstrate that great innovative efforts are needed for improving the educational system and professional training, based primarily on creating an environment that promotes mental and physical functionality and adaptability, as well as the development of learning capacity and teamwork. Security is essential in creating a favorable educational environment.

Certainly, creating an appropriate environment in an educational institution is one of the most important tasks for the formation, training, and socialization of the members of a social community. The concept of "International Security" primarily applies to the prevention of the spread

of ethnonationalism, xenophobia, racial discrimination, and any other forms of discrimination, ideological, informational, and economic wars, as well as isolationist provincialism. The stratification and polarization of the human community is the primary task of International Security and Stability. It is significant that there is a negative correlation between a favorable environment in an educational institution (primary school, gymnasium, high school, college, university) and the level of aggression in society. The safer and more stable the environment, the lower the level of aggression. Critical periods in education for students are between grades 5-9 and grades 10-11. Adolescents deserve special attention due to the psychophysiological, neuroendocrine, and morphological characteristics of the pre- and pubertal periods. A sense of security and absolute support provides the student (or student, course participant) with more efficient academic performance and development because emotional status and training productivity are closely linked to each other and based on important physiological processes, such as neuroplasticity.

The concept of "International Security," introduced by Professor Barry Buzan, has been recognized worldwide. To ensure a scientific approach, Dr. Barry Buzan identified five (5) sectors of security: (1) social security; (2) political security; (3) economic security; (4) military security; (5) ecological security. Environmental degradation (ecological): air pollution, water pollution, acid rains, deforestation, and the degradation of green spaces and biodiversity pose a threat to the environment no less dangerous than a military one. The entire multisensory influx transmitted to the brain's upper regulatory centers is, first of all, subject to informational processing to detect the presence or absence of potential "Threats," i.e., "Security" of existence. The result of this information processing, signaling the presence of threats, induces neural interactions in the strategic center to form a state of anxiety and fear in the amygdala, which involves other brain structures in the urgent response mechanism: the prefrontal cortex, cingulate gyrus, and hippocampus.

An ambient environment containing strong threatening stimuli can contribute to the occurrence of psychological trauma, which in turn triggers the pathogenic mechanism of post-traumatic syndrome involving the brain's higher centers in a chain. Mental trauma or post-traumatic syndrome triggers a cascade of neuronal and neuroendocrine changes that integrate along the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal system, causing behavioral, somatic, and autonomic consequences that interfere with an individual's normal development (educational and professional activities). An important discovery was the widespread emergence in the human community of the phenomenon "Adverse Childhood Experiences," which is of significant importance for creating a "Safe Social Environment" and for

the success and effectiveness of the educational and individual development process. Increased levels of anxiety interfere with efficient educational processes and diminish psychological trauma, negative attitudes, and loss of motivation toward self-education (self-directed learning). The first simple solution is to create a positive, emotionally harmonious, trustworthy, friendly, and creative environment in an educational institution because emotional status is closely related to the entire educational process. There is an urgent need to develop, disseminate, and strengthen a "Culture of Security" in society. A prerequisite for a productive educational process is healthy socialization, interpersonal relationships, and teamwork.

In general, the urbanism concepts proposed in the 20th century can be divided into two main groups: 1. The concept of continuous urbanism, based on the construction of a "Linear City" (developed by Soria y Mato, Le Corbusier, C. Doxiadis, the NER group, etc.), is the most dangerous for the environment by dismembering it and affecting natural landscapes, breaking ecological links, depriving the ecosystem of the capacity to reproduce, and maintaining sustainability and biodiversity; 2. The concepts of discontinuous urbanism are characterized by a "granular" structure of urbanism (expressed in the ideal schemes of E. Howard, V. Kristaller, E. Gloyden). Such concepts are considered more ecologically attractive. The advantages of discontinuous urbanism are based on decentralization theory by Eliel Saarinen, as well as on P. Abercrombie's redevelopment project for London. P. Abercrombie compared the continuous growth of cities to "the growth of a cancerous tumor." In general, such a conceptual approach is clearly anti-urbanistic. Regarding the types of cities formed in the 20th century, even famous architects, creators of modern architecture, made pessimistic remarks. Frank Lloyd Wright, who believed that "modern civilization can not only survive the city but also benefit from its death." The concentration of Earth's population in huge cities disturbs the planet's balance. Therefore, humanity should be more evenly distributed across the globe. The well-known researcher of modern architecture, Michel Ragon, once noted that cities in the 20th century quickly became outdated and turned into "dead cities" – a heavy inheritance from the people of the third millennium. The validity of this statement, made in the 1960s, was fully justified by the end of the century when problems of reconstruction and ecological urban renewal arose. The city is the main form of settlement for modern man: on the one hand, it is not a natural habitat for people, so it negatively affects their health; on the other hand, it replaces the natural landscape, causing a disruption of ecosystems and the biosphere as a whole, which has an even more harmful effect on human health. In urban ecology, several generalized approaches and concepts of the ecological city have been formed: 1. "The city as a self-organizing system" (Yu.P. Bocharov, V.A. Lavrov, B. Marchend, E.

White, J. Borton); 2. “The city as an element of the developing biosphere” (V.V. Vladimirov, V.L. Glazychev, B. Commoner); 3. “A city consisting of an architectural and natural subsystem” (L.S. Zaleskaya, E.M. Mikulina, I.A. Fomin), etc. In the early 1980s, the “Ecopolis” program, proposed by a group of specialists in Ecology and Biology, became famous. “Ecopolis is a city and its surrounding suburbs, where people and wildlife support each other, where ecological parameters are put in manageable conditions, and where residents are prepared for constant changes, both in their Lifestyle and in Nature” [395]. In “Ecopolis,” there is a constant experiment on the reciprocal adaptation of the environment and the human organism.

This program is more of an ecological and socio-cultural nature, and the architectural and urban components of the process are weakly reflected in it. In the early 1980s, the concept of the “Biotic City” was proposed and developed by A.N. Tetior. According to this concept: “A Biotic City is a settlement in which favorable conditions have been created for the existence of all living beings: flora, fauna, and humans.” To address the creation of the “Eco-City” and “Eco-Village,” it is specifically proposed that buildings and structures be given “biopositivity” properties, meaning their ability to organically fit into the surrounding natural landscape, be adapted, and ensure the existence of wildlife elements within and on the surface of the buildings; resources should be saved, and non-renewable resources should not be required for construction; no barriers should be created in the pathways of matter and energy circulation; no unusable pollution should be emitted into the environment, and high quality of life should be created. In Scandinavian countries, the planning of “Zero Cities,” built by analogy with zero waste production, is common. Technologies and life in such cities are planned as a single complex. Reorganization began in small cities, then expanded into larger cities, and now has gained a global character, supported by the UN.

Since the early 1980s, supporters of urban-ecological approaches have set the goal of creating cities that can be organically integrated into the natural environment, regardless of their size, to achieve an ecological balance between the city and its suburbs. It has been calculated that to achieve this goal, especially ensuring a balance in the exchange of matter and energy, the following resources are needed for a city with a population of 1 million residents: 1. The supply of oxygen requires an area about 100 times larger than the city’s own territory (the territory of a green city produces 300-400 times less oxygen than its own needs); 2. Approximately 100 times more territory is needed for collecting surface waters for the city’s water supply; 3. About 100 times more territory is required for the recreational needs of citizens; 4. 100 times more territory is needed for growing agricultural products. Therefore, the city must have an area about 200-400 times larger

than its existing area. It concludes that, under modern management types, ecological balance is possible not at the city level itself but at the level of the design area. Throughout history, cities have expanded horizontally and, i.e., grown vertically due to lack of space. There are ideas to build the usual cities with streets and houses that are replaced by "Glass Mountains" with millions of residents. In such "Glass Mountains," all infrastructure will be designed and built: housing, schools, offices, shops, recreational areas, transport, and even factories. Vertical city projects are already being created, turning the entire city into a single skyscraper. For example, the "City in the Clouds" in Shenzhen, which borders Hong Kong. By 2030, one of the most important cities in China will have a 600-meter stalagmite. Rejecting conventional skyscrapers will create a more comfortable and safer environment with an abundance of green public spaces. The modernized design focuses on saving transport and high-tech agricultural production in mega-cities. This goal can be achieved with vertical farms and orchards that require minimal space and allow for year-round harvesting, in addition to making the environment livelier and more pleasant. The first such projects have already been implemented. The towering "One Central Park" in Sydney was recognized as the main skyscraper of 2014. French architect Jean Nouvel, together with botanist Patrick Blanc, created the tallest vertical garden: over 300 types of flowers rise along the facade to a height of 100 meters. The shadow of the plants made it possible to build a residential building a quarter cheaper than its counterparts. The network of "Smart Cities" represents the next important goals that will revolutionize our understanding of how we interact with the environment and gadgets, which interact with each other. Smart cities will be equipped with sensory systems that, based on clever algorithms, will maintain order and predict our needs and desires. And this is no longer a fantasy: industrialized countries in the Persian Gulf are already recording extraordinary profits from the sale of hydrocarbons in creating the cities of the future. This is the $20 billion Masdar project in Abu Dhabi, a scientific city designed by British architect Norman Foster. Remarkably, life in Masdar is centered around the Science and Technology Institute, and fifty thousand residents will be involved in high-tech developments. Upon its completion in 2020, the city itself became a symbol of modern technology, with all the necessary energy coming from renewable ecological sources. We are accustomed to the fact that our buildings do not change over time. But this is just a convention. The Masdar project represents a single integrated system that can adapt like a living organism. The urbanism technologies of the present and future are characterized by the creators' desire to harmonize with the surrounding environment. "What if we didn't build houses from glass and concrete, but grew them like plants?" asks architect David Benjamin (The

Organic Mushroom-Brick Tower) from "The Living." In 2014, the architect won the prestigious "MoMa PS1 Young Architects Award" by constructing a pavilion with real mushrooms in the courtyard of the Museum in New York. Mushroom bricks turned out to be a very durable and flexible building material, as well as ecological and ideal for recycling. After standing for three months, the pavilion was dismantled and gradually transformed into ordinary compost. The technologies for constructing buildings in the near future, in 50 years, could be based on building with such organic, recyclable materials. Instead of cutting trees for construction, future architects will grow new organisms by finely tuning their DNA. At least David Benjamin himself is convinced that this will be the case, and humanity will take care of the environment and transition to rational consumption. The only reason modern cities exist is human interaction. It is important that cities in the 21st century facilitate and enhance communication between people and push them toward creativity, work, and leisure.

In modern training, therapy, and rehabilitation practice, intermittent hypoxic training, simulating "mountain air" breathing, induces erythropoiesis, biosynthesis of hemoglobin and myoglobin, angiogenesis, and, as a result of adaptive remodeling, significantly improves aerobic physical condition. The combination of strength (anaerobic) training with an optimized diet significantly increases synaptic plasticity, inducing long-term potentiation of central and neuromuscular synapses, skeletal and cardiac muscles, and balancing carbohydrate, lipid, and nitrogen metabolism.

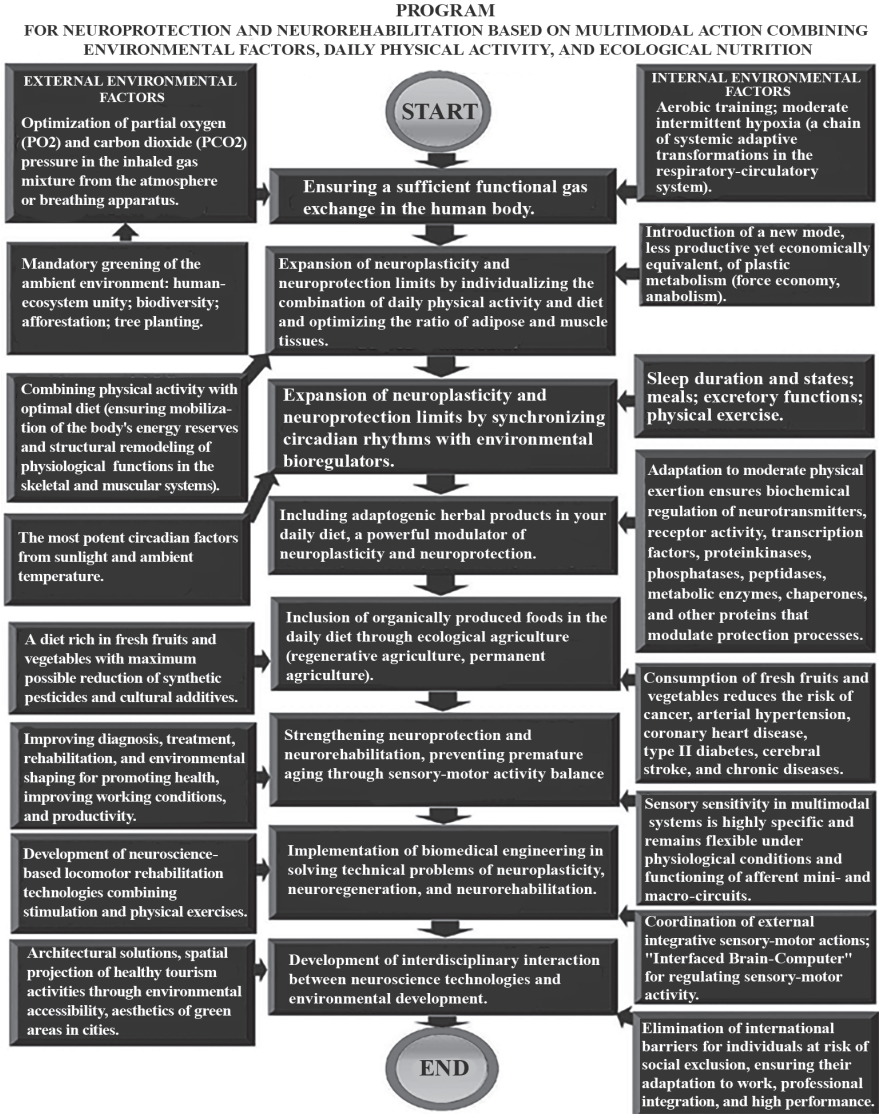
The strict cyclicity of sleep and wake episodes and stages is determined by the expression of clock genes, daily, monthly, and seasonal rhythms of environmental factors, and the internal biological clock, which, in turn, dictates the urgent need to adapt individual work and recreation regimes.

Neuroprotection and neurorehabilitation approaches based on combining aerobic and anaerobic exercises, as well as mental training with the use of plant-based adaptogenic supplements, open great perspectives for increasing work capacity and preventing burnout.

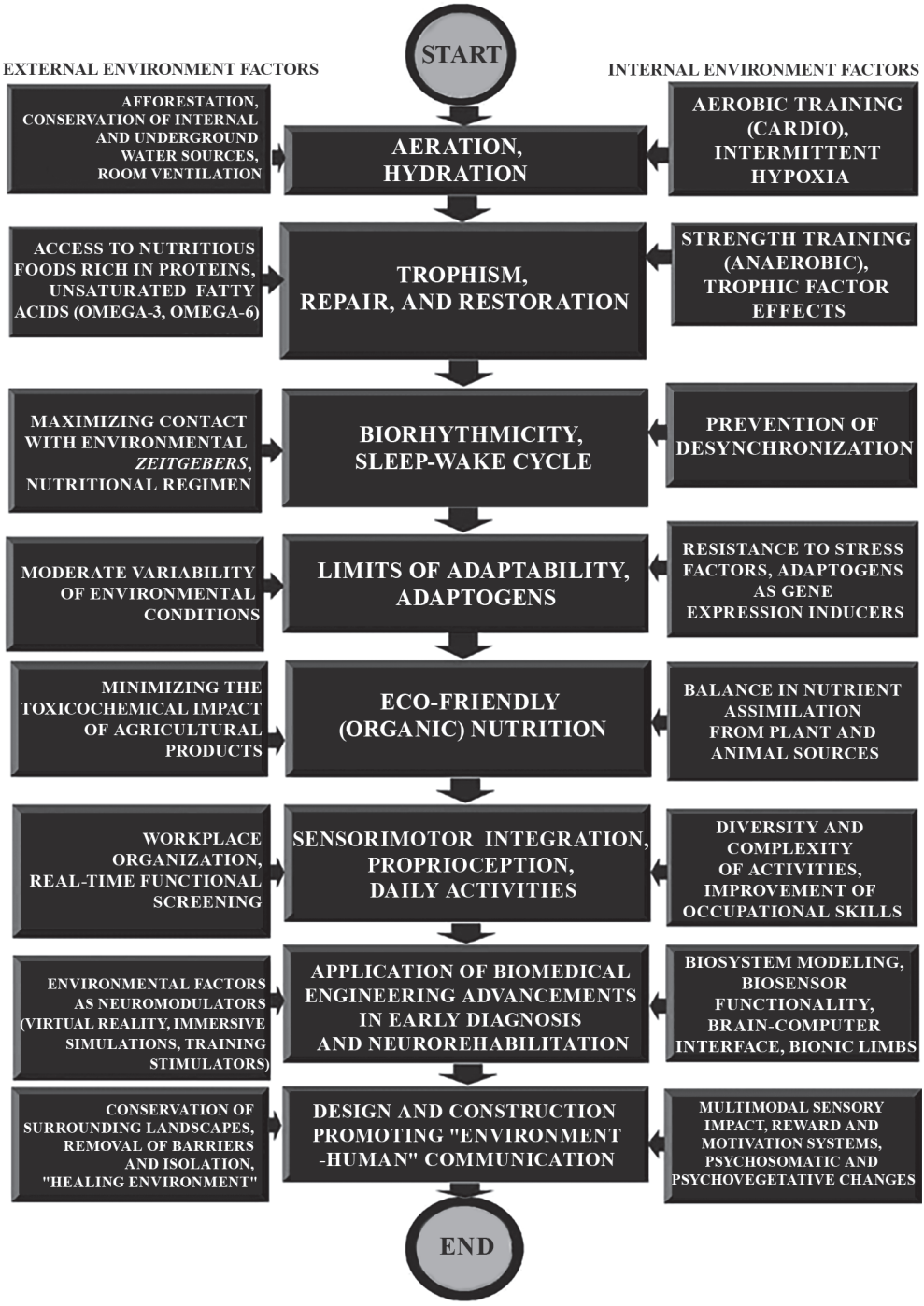
The design and construction of rural and urban environments are rarely evolutionary and physiology-based, although there is a development direction for "curative" and "sensory" architecture. The design and construction of living spaces for the human population today and in the future should be based on the principle of maintaining the viability and regeneration of ecosystems and their constituent elements, including humans.

3. NEUROPROTECTION AND NEUROREHABILITATION PROGRAM, TEST RESULTS IN AN EXPERIMENTAL MODEL AND IN THE PERSON-ENVIRONMENT-OCCUPATION-PERFORMANCE MODEL

The neuroprotection and neurorehabilitation program has been systematized in the form of a sequential action algorithm.



NEUROPROTECTION AND NEUROREHABILITATION PROGRAM EXPRESSED THROUGH KEYWORDS



3.1. Step 1. Testing of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Ensuring Sufficient Functional Gas Exchange in the Body

To objectify and substantiate the main steps in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, a variety of experimental and occupational training models or work activity models were selected, which are suitable for maintaining and developing gas exchange systems; balancing energy and plastic metabolism; synchronizing the sleep-wake cycle; and sensorimotor integration. The first selected model was the "Intermittent Hypobaric Hypoxia" experimental model, carried out in a hypobaric environment, followed by a simulated experimental combination of hypoxia/hypercapnia through dyspnea during sleep, mimicking obstructive sleep apnea or "Breathing Apparatus Accident." After experimental modeling, neuroplasticity remodeling tests were conducted at the cellular, microscopic, and macroscopic histochemical, immunohistochemical, and biochemical levels.

An alternative model is the "Prior Aerobic Training" and breath-holding exercise (apnea). This experimental combination makes it possible to test and train the general and local gas exchange system to initiate energy and plastic metabolism processes in actively functioning tissues, primarily in nervous tissue.

The next experimental model is based on the training of the thermoregulation system (swimming in water with a gradual decrease in temperature, starting from 18-22°C and reaching 12-15°C), which, in combination with gas exchange training, provides a strong stimulating effect on angiogenesis, energy, and trophic supply to active tissues.

Thanks to the collaboration with the team led by Dr. Oleg I. Lyamin and Prof. Jerome M. Siegel at the Marine Biological Station in Utrish (Novorossiysk) at the N.A. Severtsov Institute of Ecology and Evolution (Moscow), and participation in the Sleep Research Project at the Institute of Neuroscience and Human Behavior at the University of California, Los Angeles (UCLA), the particularities of sleep in aquatic mammals were investigated.

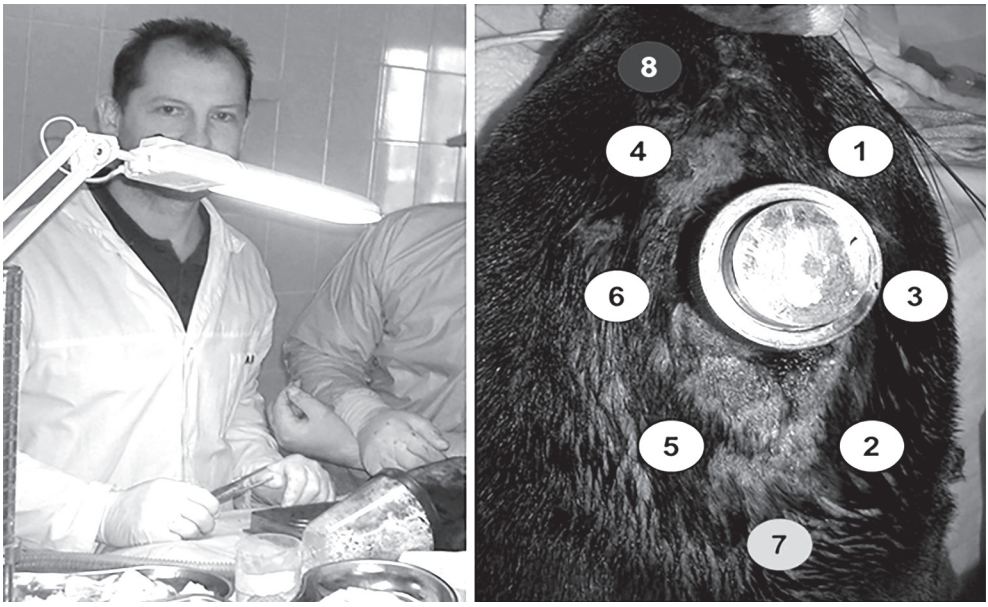
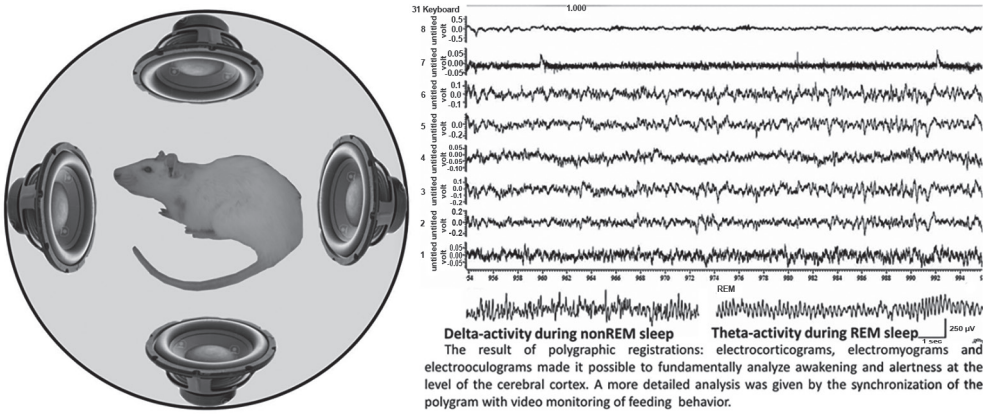


Figure 1. Neurosurgical intervention for electrode implantation for subsequent polysomnography: 1 and 4 - frontal electrodes; 3 and 6 - parietal electrodes; 2 and 5 - occipital electrodes; 7 - for electromyography (EMG); 8 - for electrooculography (EOG).

During the implementation of the project, continuous polysomnographic screening of the sleep-wake circadian cycle was conducted on wild animals. Spectral analysis of polygraphic electrophysiological recordings and their synchronization with video monitoring of the animals' daily activity allowed for the assessment of interhemispheric and intrahemispheric asymmetry under conditions of forced desynchronization (sleep deprivation) through communicative sensory sound signals.



The result of polygraphic registrations: electrocorticograms, electromyograms and electrooculograms made it possible to fundamentally analyze awakening and alertness at the level of the cerebral cortex. A more detailed analysis was given by the synchronization of the polygram with video monitoring of feeding behavior.

Figure 2. Application of an ambient sensory sound signal during sleep episodes for the purpose of sleep deprivation.

For wild animals—the northern fur seal (*Callorhinus ursinus*) and dolphins (*Tursiops truncatus*)—the mechanisms of evolutionary adaptation of sleep to specific aquatic and underwater environmental conditions were investigated.

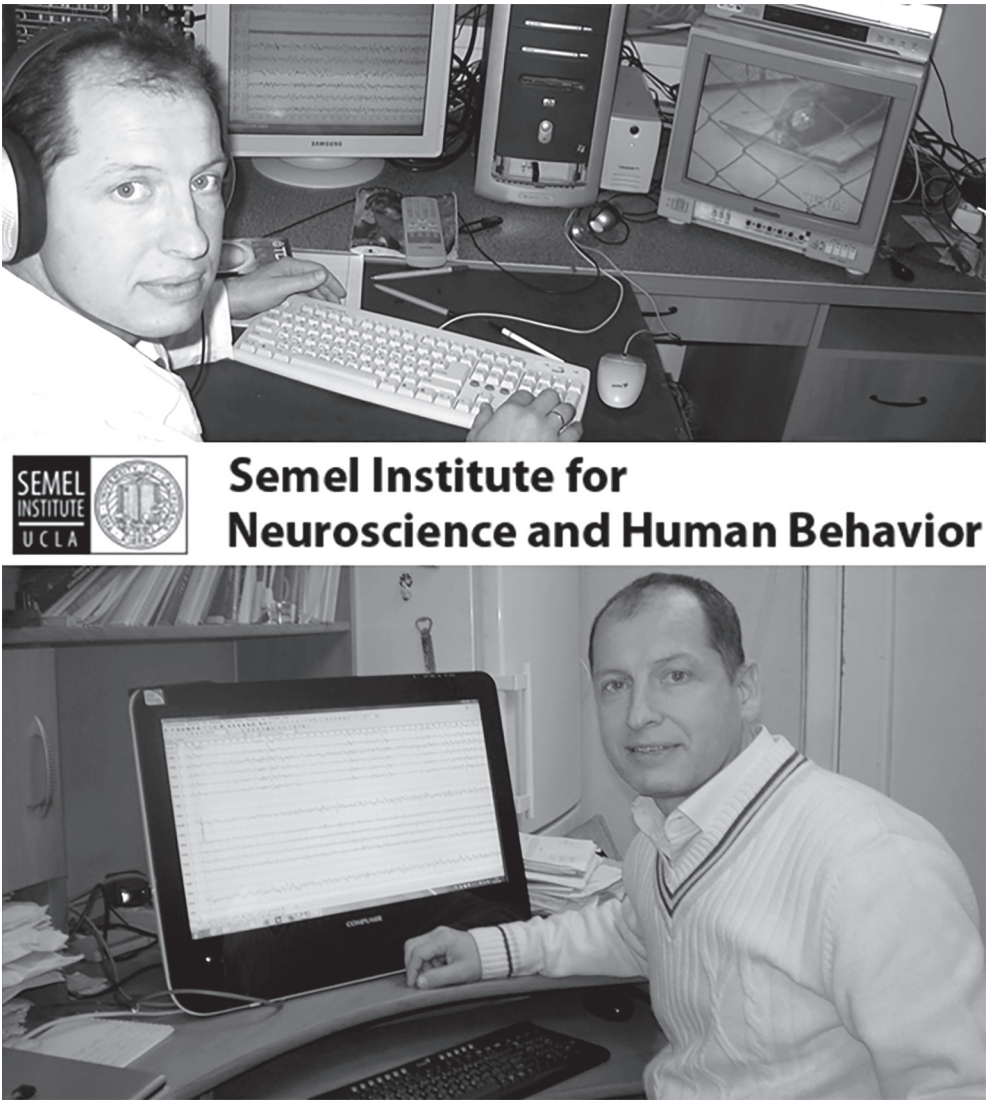


Figure 3. Continuous polysomnographic recording. Collaboration with the team led by Dr. Oleg I. Lyamin and Prof. Jerome M. Siegel at the Utrish Marine Biological Station (Novorossiysk) in the implementation of a joint project between the Sleep Research Center of the Institute of Neuroscience and Human Behavior (University of California, UCLA) and the N.A. Severtsov Institute of Ecology and Evolution (Moscow), in collaboration with the I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry (Saint Petersburg).

This mode of adaptation of brain activity is remarkable, as it is characterized by the highest degree of interhemispheric asymmetry during slow-wave sleep (Delta sleep or non-REM sleep), which occurs unilaterally or unihemispherically. The evolutionary determinism of the emergence of unihemispheric slow-wave sleep demonstrates the excellent neuroplastic and neuroprotective capacities, as well as the flexibility of the mammalian brain, which prevent neurodegenerative processes and cerebral blood circulation disorders.

Hyperventilation reactions were recorded during video monitoring of dolphins (*Tursiops truncatus*) in a controlled environment (n=1) during both sleep and wakefulness while swimming at the water's surface and diving underwater. The hyperventilation response was observed at a specific frequency (every 40 minutes) when the animal suddenly surfaced from underwater. This response is similar to the apnea reaction observed in experimental animals and in humans with obstructive sleep apnea.

It is well known that during the REM sleep stage, the body's homeostasis undergoes the so-called "vegetative storm," characterized by a sudden surge in the functional activity of the respiratory and circulatory systems, against a backdrop of cervical muscle atonia and rapid eye movements, which are distinctly manifested in EMG and EOG recordings.

To achieve the proposed objectives, the conceptual and strategic development of an Algorithm or Basic Steps in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program is being undertaken. The first step–Step 1–is: **"Ensuring adequate functional gas exchange in the human body."** The neuroprotection and neurorehabilitation program includes procedures to optimize gas exchange both within the internal and external environment of the organism. Internally, this is achieved through aerobic training and adaptation to moderate intermittent hypoxia, while externally, it is accomplished by modifying the partial pressure of oxygen (O_2) and carbon dioxide (CO_2) in the inhaled gas mixture from the atmosphere or respiratory apparatus.

Conceptually and strategically, it is crucial to include in Step 1 of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program the **mandatory biofilization** of the environment on a local, regional, and global scale. This is primarily characterized by enhanced favorable interactions and unity between humans and ecosystems, biodiversity, sustainability, land management, afforestation, and the preservation of groundwater, surface water (phreatic), and frozen water sources.

At this stage, the project's objectives include determining the neuromodulatory and neuroprotective effects of monoaminergic (MA-ergic) neurotransmitter systems in the brain, triggered by the combination of environmental factors (hypoxia with hypercapnia), using high-performance

liquid chromatography (HPLC) and electrochemical detection. The examination of MA-ergic neurotransmitter system activity was followed by a histochemical analysis of neuroplasticity changes by measuring nucleic acid (DNA + RNA) content in the subcellular compartments of neurons and satellite neuroglial cells in sensory processing and signal generation coordination centers.

To achieve these objectives, experimental testing of the neuromodulatory effects of environmental factors was conducted, characterized by significant decreases in O_2 saturation in the inhaled gas mixture (hypoxia) as well as in circulating blood (hypoxemia), combined with an increase in CO_2 concentration (hypercapnia).

The concept of neuromodulation in the Program is based on the natural physiological response of brain centers or peripheral nerves to stimulation or suppression of physical effects, including the targeted infusion of pharmaceutical agents in small doses at their direct site of action. Such a physical effect on the human body can be considered extreme and, of course, either adaptogenic or stressful. The adequacy and efficiency of respiratory and circulatory activity are of primary importance for the well-coordinated management of the body's functional control systems, namely the central nervous and neuroendocrine regulatory systems.

It has been found that, in wild animals, the response to 8–12 minutes of circulatory dyspnea is characterized by a decrease to 46±10% of the average blood circulation in eupneic muscles. By the end of dyspnea, muscular blood circulation reaches 31±8% of the eupneic level. In sleep apnea, the adaptive mechanism allows the blood lactate level to remain unchanged, even when the partial pressure of arterial and venous oxygen (PO_2) drops to 15–20 mmHg. In athletes experiencing apnea during underwater dives, bradycardia, arterial hypertension, and a redistribution of blood circulation also manifest. Due to such physiological adaptations, in a trained body experiencing apnea associated with severe hypoxemia, no impairment of brain control centers occurs, and oxygen is consumed moderately. Such adaptive responses can be conditionally termed peripheral, although they also affect cerebral blood flow.

Intermittent hypoxia training is also used for the prevention and treatment of non-invasive diseases in humans, such as arterial hypertension, coronary artery disease, Parkinson's disease, and acute myeloid leukemia. The adaptive response induced by hypoxia includes a downregulation of energy demand to prolong cellular survival. The influence of hypoxia is characterized by the upregulation of glycolytic enzyme activity and glucose consumption. Moderate hypoxia allows neurons to maintain ATP production levels against the background of increased glycolytic flux. The vascular and metabolic response to hypoxia (hypoxemia) is mediated by the hypoxia-

inducible factor (HIF), which plays a key role in mediating the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), glucose transporter (GLUT1), and glycolytic enzymes.

A reduction in metabolic rate (MR) is observed during exposure to hypoxia combined with hypothermia, and its acceleration occurs during the resting period, which may be induced by exercise in cold water, followed by an overall increase in metabolic rate. The invention of such a submersible technique has opened up broad opportunities to avoid the strong physical effects of other environmental factors in underwater conditions. From a biomedical perspective, maintaining vitality under such extreme daily activity conditions represents a unique model of organism adaptation and functional system remodeling at the molecular, cellular, tissue, and systemic levels.

Under such conditions, there is a high probability of enduring the combined effects of hypoxia/hypercapnia. Central chemosensitivity to changes in CO_2 concentration occurs in multiple areas of the brainstem. One such area is the retrotrapezoid nucleus, which is included in Mitchell's chemosensory zone as part of the medulla oblongata. The cellular elements of this nucleus are involved in the implementation of respiratory regulation mechanisms. Experiments have shown that lesioning this nucleus, i.e., deactivating it, eliminates the problem of CO_2-induced hyperventilation. Hypercapnia leads to the development of acidosis, in which the pH drops from 7.45 to 7.15. Acidification also appears and persists in the intracellular environment of neurons.

Hypercapnic acidosis causes an increase in excitability in certain neurons and, as a result, an increase in the frequency of bioelectric discharge activity. In the astrocytes of the retrotrapezoid nucleus, hypercapnic acidosis can also cause persistent intracellular acidification and membrane depolarization. The mechanism of this chemosensitivity is realized both synaptically and through specific processes based on the action of CO_2 on the cell. The primary stimulus is likely intracellular pH (pHi), even more so than extracellular pH (pHo). Clearly, CO_2 chemosensitivity is ensured by various signaling pathways and ionic mechanisms.

Chemosensitivity to hypercapnic effects is also present in the neuronal apparatus of the noradrenergic (norepinephrinergic, NE-ergic) brainstem center (locus coeruleus, LC). Changes in neuronal activity in the locus coeruleus correlate closely with fluctuations in pHi. Neuroglial cells (astrocytes) contribute to the regulation of extracellular glutamate, K+, and H+ ion concentrations. They also play an important role in CO_2 sensitivity by enhancing extracellular acidification and intensifying central chemoreceptor signaling. The combined effect of hypoxia/hypercapnia on the body induces oxidative stress.

The duration, degree, and type of hypoxic/hypercapnic exposure, as well as the age of the individual subjected to this environmental influence, determine

the severity of the consequences and the likelihood of neurodegenerative transformations in neuronal regulatory centers. Intermittent hypoxia/hypercapnia plays a neuroprotective role, for example, during the dives of marine mammals in underwater environments and in cases of obstructive sleep apnea. Unfortunately, obstructive sleep apnea or other sleep-related breathing disorders are associated with neurocognitive abnormalities, including attention deficits, lower levels of reactivity, and impaired learning-initiation processes.

Thus, the fundamental and applied importance of studying gas exchange systems is evident not only for solving issues in occupational physiology and eco-physiology but also for developing treatments in clinical practice. The oxidative stress caused by intermittent hypoxia is accompanied by intensified lipid peroxidation, the formation of free radicals, the production of distress marker proteins, and neuronal death resulting from apoptosis. The distress caused by hypoxia, in the context of increasing free radical concentrations, is characterized by a weakening of antioxidant protection. The cerebral metabolic rate of consumed O_2 in certain areas of the brain is directly related to neuronal activity.

Respiratory functionality and balanced gas exchange are the main subjects of modern research. The primary objective was to experimentally stimulate the effect of combining hypoxia and hypercapnia on the bioelectrical activity of brain structures and to test the possibility of preventing their depressive effects through aerobic training. The application of the "Pre-aerobic Training" model allows for the discovery of neuroprotective mechanisms by facilitating the maintenance of spectral power in beta-alpha rhythms in the neocortical areas and theta rhythm in the hippocampus.

Electrophysiological recordings of electrocorticograms (ECoG) and electrohippocampograms (EHpG) were performed before and after the "Pre-aerobic Training" Program. Subsequently, spectral analysis of ECoG and EHpG recordings demonstrated that the combined effect of hypoxia/hypercapnia, which we simulated, leads to a significant decrease in the spectral power of the beta rhythm in ECoG (by 47.3%, $P<0.05$).

Similar data were obtained in other investigations [48].

We also observed a reduction in alpha rhythm expression in the occipital regions in animals at rest (recreation), and the frequency of its occurrence, amplitude, and spectral power were estimated. Furthermore, we found that theta rhythm indicators, originating from the entorhinal cortex, increased significantly, while those originating from the hippocampus showed a tendency to decrease. In animals subjected to the "Pre-aerobic Training" model, beta and alpha rhythm characteristics remained unchanged compared to the preliminary recordings (before the experiment) and were significantly

higher than those in the first experimental group (by 26.7%, $P<0.05$, and 33.8%, respectively).

Immediately after the completion of the experimental model "Breathing apparatus accident," the frequency and spectral power of the theta rhythm originating from the hippocampus were significantly higher in animals pre-adapted to "Pre-aerobic Training" compared to non-adapted animals. We assume that one consequence of the increased concentration of CO_2 and HCO_3- anion dissolved in extra- and intracellular environments is a significant decrease in pH. Any of these consequences of hypercapnia can lead to changes in neuronal discharge activity. A decrease in pH may inhibit the activity of K+ ion channels and Na+/K+ pumps. It is believed that this inhibition of K+ channels and Na+/K+ pumps is a major event in the mechanism of neuronal activity changes under the influence of hypercapnia. Activation of Ca^{2+} channels may also contribute to CO2 chemosensitivity in brain centers [38, 53, 65, 182].

Experiments from other authors have shown that under the influence of hypoxia corresponding to an altitude of 3000 meters, the spectral power of the rhythm in the 10-13 Hz range (alpha) in electroencephalogram decreases. As the severity of hypoxia effects increases (up to an altitude of 6000 meters), there is an even more significant reduction in the power of a wide range of alpha rhythm frequencies. Inhalation of a respiratory gas mixture with 3% CO_2 (PCO_2 = 45 mmHg) allowed for the observation of a stable trend toward reduced neuronal activity. Electrophysiological recordings showed that beta rhythm (frequency – 14-30 Hz; amplitude – 5-30 μV), gamma rhythm (frequency – >30 Hz to 120-170 Hz; amplitude – <10 μV), and multi-unit neuronal activity were depressed under the influence of hypercapnia.

It is significant that the degree of rhythm depression is directly proportional to the severity of hypercapnia (from 3% CO_2 to 6% CO_2) [232]. Of great interest are the results obtained, which indicate that the reduction in beta and alpha rhythm characteristics was reversed and the severity of the theta rhythm (frequency – 4-8 Hz; amplitude – 20-60 μV) in the hippocampus increased after aerobic training. In an experimental animal model, aerobic exercises involving running on a treadmill or in the activity wheel are coupled with the initiation of spatial activity in the animal. Neurogenesis, which is intensified as a result of the application of the "Pre-aerobic Training" Program, leads to an improvement in the functioning of the gas exchange regulation system and the locomotor functions of the body [460, 462].

Thus, the experimental model based on a simulation of the combined effects of hypoxia/hypercapnia offers an opportunity to investigate the bioelectrical activity of brain structures and identify early manifestations of a reduction in the spectral power of EEG rhythms and their topographical distribution. Aerobic pretraining has proven to maintain sufficient spectral

power of beta and alpha rhythms in the neocortical fields, as well as theta rhythm in the hippocampus. Furthermore, the application of this experimental model allowed the manifestation of the adaptogenic effect of the "Pre-aerobic Training" Program on the neural apparatus of the cortical and hippocampal areas. It has already been shown that promoting bioelectrical activity in the hippocampus, which is the source of theta rhythm, improves neuroplastic remodeling [460, 462].

After the first day of sleep during the rest period (from 8:00 AM to 5:00 PM), interrupted by episodes of waking due to the execution of the experimental model "Breathing apparatus accident," a statistically significant increase in serotonin (5-HT) concentration in the tissue of the medullary bulb in the motor respiratory center area (nucleus tractus solitarius, NTS) was observed, compared to the control group (534.0±27.2 vs. 439.0±23.4 pg/mg of wet tissue, $P<0.05$) (Fig. 4).

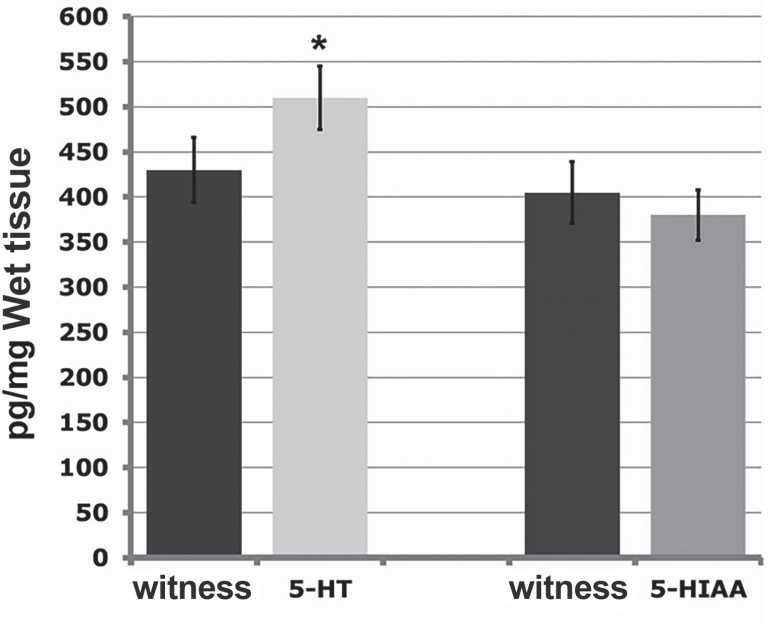


Figure 4. Serotonin turnover in the dorsal respiratory group of the brainstem (NTS) after the first day of the execution of the experimental model "Breathing apparatus accident" (5-HT; 5-HIAA, pg/mg wet tissue).

For animals experimentally adapted to intermittent hypoxia, after 15 days of executing the experimental model "Breathing apparatus accident," the serotonin (5-HT) concentration increased, accompanied by a decrease in the concentration of the 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) metabolite in the medullary bulb (the area of the locus coeruleus, LC), compared to the group of non-adapted animals (Fig. 5).

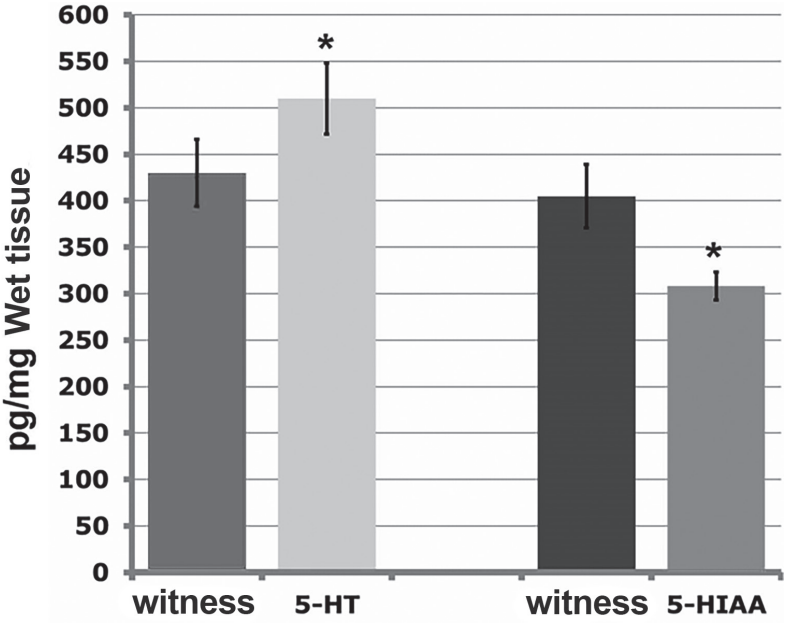


Figure 5. Changes in serotonin turnover towards prominent anabolism and reduced catabolism in the dorsal respiratory group of the brainstem after 15 days of adaptation (5-HT; 5-HIAA, pg/mg wet tissue).

After a 15-day period of daily procedures during the execution of the experimental model "Breathing apparatus accident," an increase in the concentration of 5-HIAA in the dorsal raphe nucleus (DRd) and norepinephrine (NE) in the medullary bulb in the area of the locus coeruleus was observed (494.0±19.1 vs. 407.0±17.6; 573.0±23.5 vs. 463.0±21.4 pg/mg of wet tissue, respectively) (Fig. 6).

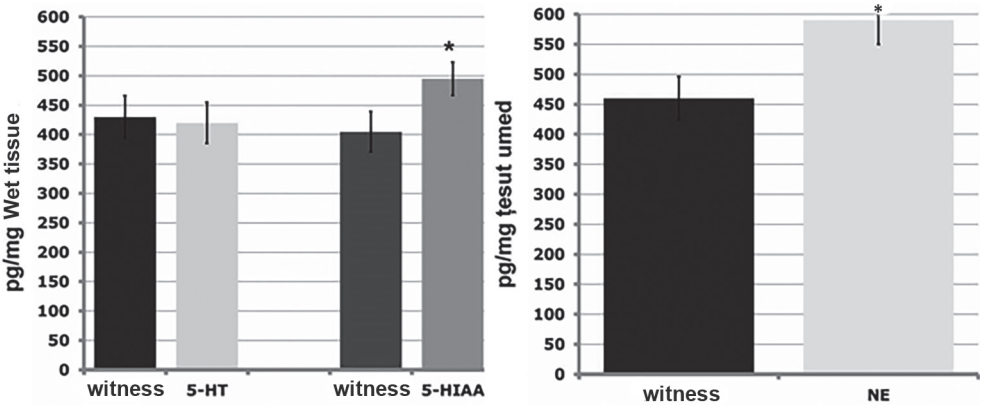


Figure 6. Serotonin turnover in the dorsal raphe nucleus (DRd) and norepinephrine concentration in the dorsal respiratory group of the brainstem (NTS or Sol) after the 15th day of intermittent dyspnea (5-HT; 5-HIAA; NE, pg/mg wet tissue).

Moreover, a statistically significant prolongation of the wake latency period is observed.

During adaptation to the "Intermittent Hypobaric Hypoxia" model, an increase in the relative number of neurons with reduced nucleic acid content (QAN) in the nucleus (carion) of the paraventricular hypothalamic nucleus (Pa) was identified. On this background, the level of nucleic acids in the cytoplasm (perikaryon) was significantly increased (by 26.9%, $P<0.01$) (Fig. 7).

In the nucleolus of neurons (the center of ribonucleoprotein particle assembly, RNP) in the paraventricular hypothalamic nucleus, the quantity of QAN (DNA + RNA) exceeded the control group level by 24.7% ($P<0.05$) (Fig. 7).

After 1 hour of hypoxic influence, the level of AN in the nucleus of the neurons (carion) increased by 24.2% in the center of the brainstem's neurotransmitter NE-ergic system (LC) ($P<0.05$).

After 3 hours (180 min) of hypoxic influence, a significant decrease in the quantity of QAN (by 22.4%, $P<0.05$) was observed in the cytoplasm of neurons in the paraventricular hypothalamic nucleus, while in neurons of the supraoptic nucleus, the level returned to the control level. However, after a period of 3 hours (180 min), the QAN in the cytoplasm (perikaryon) of neurons in the NE-ergic brainstem center (LC) increased by 39.1% ($P<0.01$) (Fig. 7).

The observations regarding exposure to intermittent hypobaric hypoxia for 15 days, which is both stressogenic and adaptogenic, are also of interest. The reaction of neurons in the dorsal vagal nucleus is delayed and longer than in the paraventricular hypothalamic nucleus and NE-ergic brainstem center (LC). After the adaptation period to the "Intermittent Hypobaric Hypoxia" model for 15 days, neurons in the paraventricular nucleus show signs of exhaustion of the cellular biosynthetic machinery (Fig. 7).

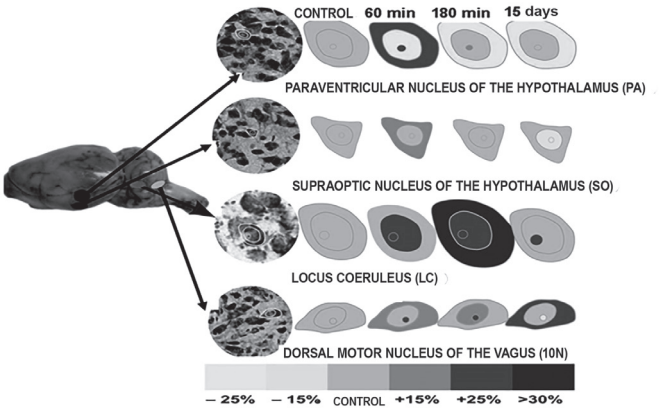


Figure 7, which illustrates the reactions of the protein biosynthesis apparatus in neurons from the brain centers based on changes in the quantity of nucleic acids (QAN) in cellular compartments.

The enzymatic activity of monoamine oxidase B (MAO-B), which is responsible for the breakdown of monoamines, is reduced in the anterior hypothalamus region. The proteolytic enzymatic activity in the serotoninergic trunk center region (raphe nuclei) after 15 days of hypoxic influence is below the level of the control group (26.4%, $P<0.01$). The activity of monoamine oxidase A is also suppressed in the serotoninergic center region (raphe nuclei).

For the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, developed within the project, experimental confirmation of the concept has been obtained that adaptation to "Intermittent Hypobaric Hypoxia" contributes to maintaining a sufficient level in the terminals of 5-HTergic neuronal axons in the respiratory motor center by reducing its degradation, as well as increasing the cellular neuronal tolerance to the effects of environmental factors (hypoxia and/or hypercapnia). The monoaminergic (MAergic) neurotransmitter systems act in neuromodulatory mechanisms, coordinating various processes: adaptive responses, locomotion, feeding, sexual behavior, learning and memory, collective social behavior, and aggression. In the neuromodulatory mechanisms of animal behavior, MAergic neurotransmitter systems, when modulated, perform various functions. The enzymatic activity of monoamine oxidase B (MAO-B), responsible for the breakdown of monoamines, is reduced in the anterior hypothalamus region. The proteolytic activity in the serotoninergic trunk center region (raphe nuclei) after 15 days of hypoxic influence decreases below the level of the control group (26.4%, $P<0.01$). The activity of monoamine oxidase A is also suppressed in the serotoninergic center region.

Thus, physical effort on the gas exchange system (the experimental model "Intermittent Hypobaric Hypoxia") and the energy production system contributes to the neuromodulation of positive feedback, which connects the neurons of the noradrenergic bulbar center (LC) and the neurosecretory cells of the anterior hypothalamus. This bidirectional neuromodulatory connection is likely enhanced in the "locus coeruleus-hypothalamus" direction, where it is further sustained by the suppression of monoamine degradation in the hypothalamic nuclei. The hypoxic influence, which leads to adaptive remodeling, enhances the modulation of neurons in the 5-HTergic DRd center and causes inhibition of the activity of cathepsin D and monoamine oxidase A in this brain region.

It is important to note that prior adaptation to aerobic physical activity in the first 3 days led to an increase in the relative proportion of cells with an increased QAN amount both in the sensorimotor cortex and the respiratory motor center, reaching 156% ($P<0.05$) and 143% ($P<0.05$), respectively, compared to the control group (Fig. 8).

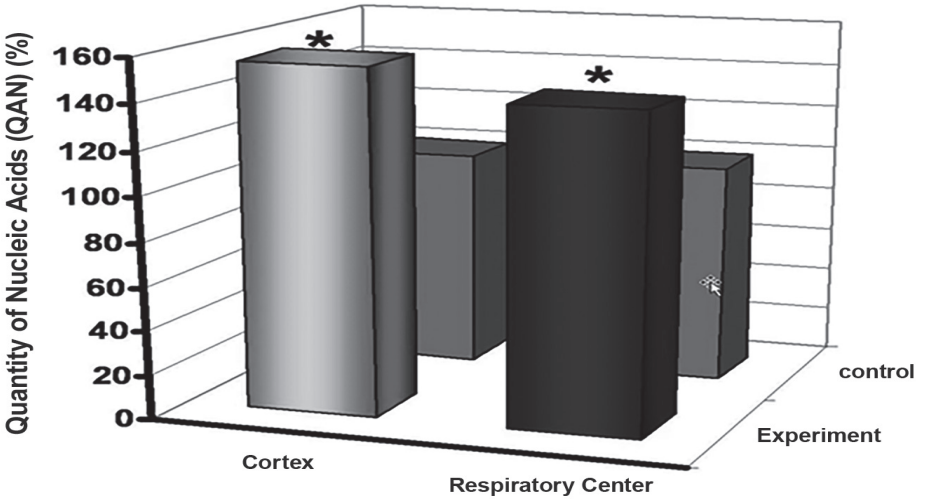


Figure 8. The amount of nucleic acids (QAN) in the brain centers after 3 days of daily aerobic physical activity.

The results of the densitometry of the colored product in neurons indicate that the amount of QAN per cell in the pyramidal neurons of the sensorimotor cortex increased by 39.3% ($P<0.01$) after a 3-day load, compared to the control group. In the neurons of the respiratory motor center, QAN per cell increased by 23.4% ($P<0.05$). It is important to note that the amount of QAN per cell also increased significantly statistically, but it was more pronounced in the neurons of the respiratory motor center: by 28.6% ($P<0.01$) compared to the control group level. (Fig. 9.)

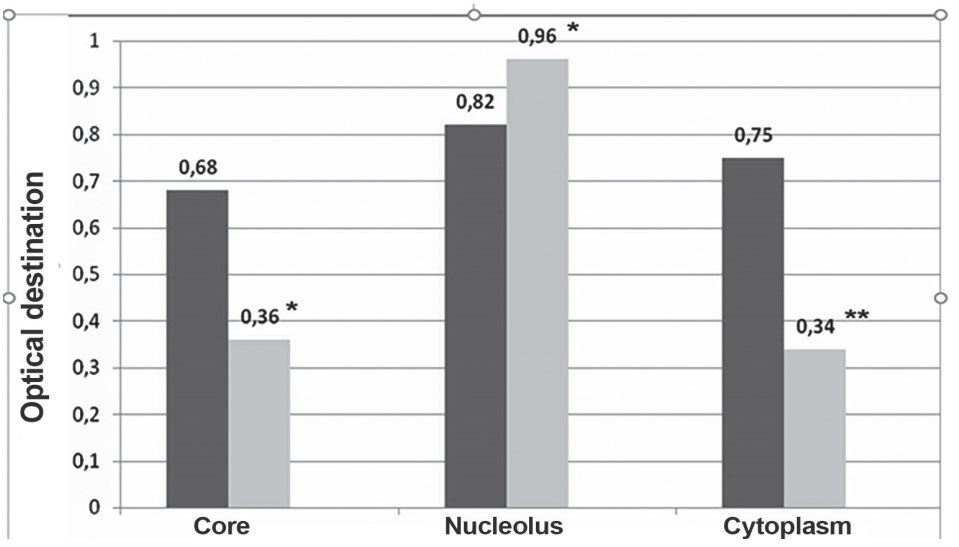


Figure 9. Optical density of nucleic acids in the neurons of the serotoninergic center in the brainstem (dorsal raphe nucleus, DRd).

A comparison of the results obtained from animals preadapted and non-adapted to 'Preliminary Aerobic Training' exposed to underwater dives in the 'Hyperbaric Wet Environment' with the application of the 'Simulator' is very demonstrative. In the preadapted animals, the increase in the amount of QAN per cell, specifically in the neurons of the respiratory motor center, was significantly smaller by 17.3% ($P<0.05$) than in the non-adapted animals (Fig. 10).

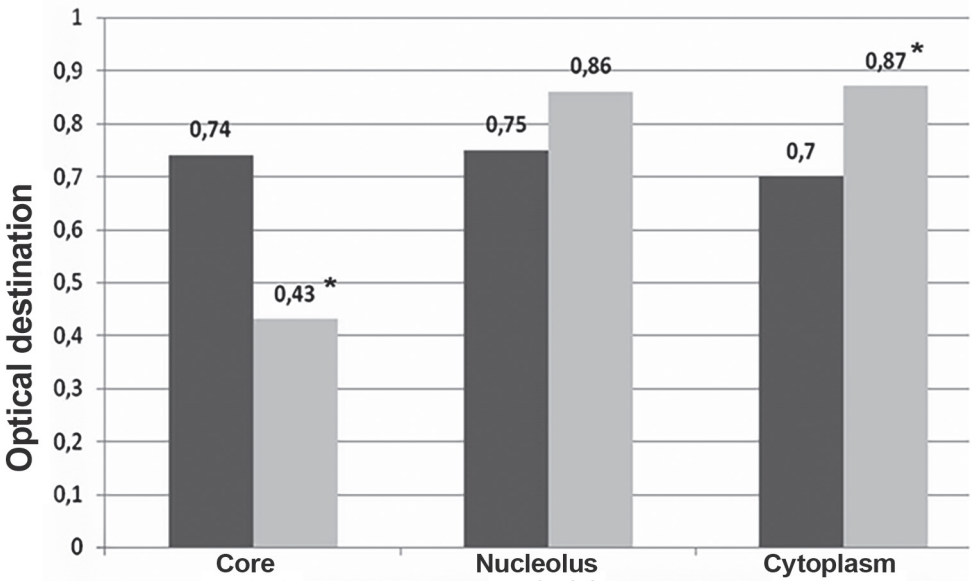


Figure 10. Optical density of nucleic acids in the dorsal respiratory neurons

However, the increase in the amount of QAN per cell in the pyramidal neurons of the sensorimotor cortex in the adapted animals was 26.7% ($P<0.05$) higher than in the non-adapted animals after completing the experiment using the 'Hyperbaric Wet Environment' model.

The relative proportion of cells with increased QAN in the adapted animals exceeded this figure in the non-adapted animals in the pyramidal neurons of the sensorimotor neocortex. In another series of histochemical analyses, a comparison of preadapted and non-adapted animals through the 'Preliminary Aerobic Training' model showed that after aerobic training, both in adapted and non-adapted animals, the proportion of cells with increased QAN was higher in the respiratory motor center.

Moreover, the results obtained in laboratory animals (rats) demonstrated that the percentage of neurons with increased QAN predominated in the lateral hypothalamic area (LHA) and the ventral tegmental area (VTA) in the animals adapted to the combination of the 'Preliminary Aerobic Training' and 'Intermittent Hypobaric Hypoxia' models (Fig. 11).

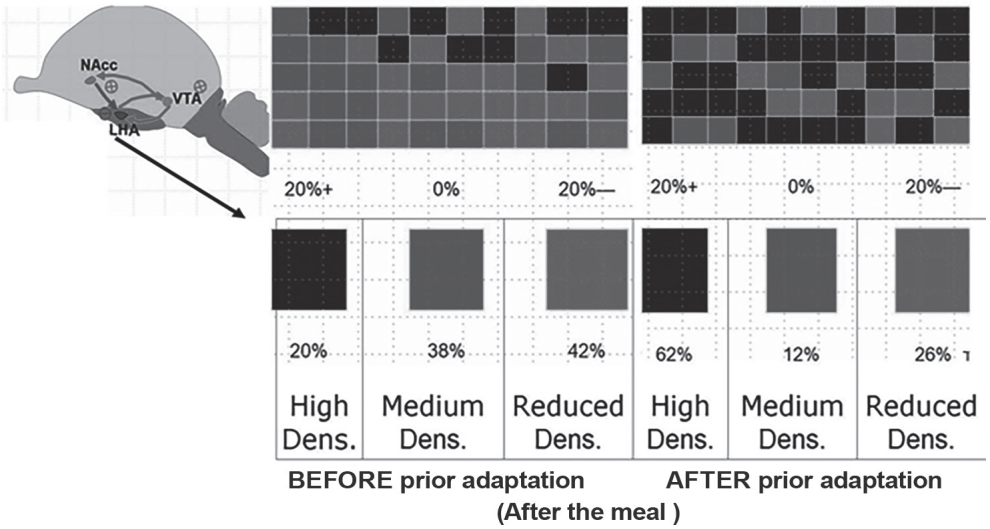


Figure 11. Redistribution and percentage of neurons with high, medium, and low optical density in the lateral hypothalamic area (LHA), involved in the connection with the ventral tegmental area (VTA) and the nucleus accumbens (NAcc)

The relationship between neurons, optical density, and the amount of QAN per cell (low, medium, and high) after the "Prior Aerobic Training" adaptation program shifts toward the predominance of neurons with increased optical density and QAN levels. The personalized neuroprotection and neurorehabilitation program can promote neuroplasticity changes in the activation system centered in the LHA and the DA-ergic reward system in the VTA and nucleus accumbens (NAcc) by balancing activation and reward systems, energy metabolism, and plasticity.

Therefore, the increased representation of cells with higher QAN levels was detected in the sensorimotor cortex during hypoxic actions and may be characteristic of the organism's periodic exposure to environments where repeated episodes of "Intermittent Hypobaric Hypoxia" alternate with periods of "Normobaric Normoxia." This experimental model simulates hypoxic training for pilots, mountaineers, and performance athletes.

According to studies by other authors, a positive immunohistochemical reaction to BDNF+ has also been detected in the nerve fibers of sensory neurons in the dorsal horns of the spinal cord in laboratory animals. Performing a set of exercises promotes a pronounced increase in the expression of BDNF mRNA and synapsin I, including in the CA1 and CA3 layers of the hippocampus and dentate gyrus. It is known that BDNF action, mediated through two pathways (via TrkB and p75NTR receptors), generally has a beneficial effect on neuron differentiation, dendrite branching, cell survival, and synapse growth. This effect is carried out by mature BDNF through TrkB receptors. It is important

to note that neurodegeneration, neuronal death, and long-term synaptic depression are attributed to proBDNF (immature) action through p75NTR receptors. The NTRK2 gene is also known for encoding the tyrosine kinase receptor B (TrkB) and is in fact a chemoresponsive and oxygen-regulated gene. There is evidence that NTRK2 expression is stimulated by the hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1-alpha). It has been shown that increased TrkB expression in response to ischemic brain damage is closely related to tissue hypoxia. TrkB expression is likely regulated by partial oxygen pressure. The transcription of the gene encoding TrkB, NTRK2, is indeed stimulated by hypoxia through a mechanism involving HIF-1-alpha.

Thus, the personalized neuroprotection and neurorehabilitation program can promote neuroplasticity changes in the activation and DA-ergic reward systems by balancing energy and plastic metabolism. This approach in neuroprotection and neurorehabilitation technology, based on the physiological balance of energy and plastic metabolism in neural tissue, can be successfully applied in resorts and recreation centers. For the regions of Moldova, it is preferred to apply the proposed personalized program in a resort or recreation center located in river or dam lake areas to achieve the "Person-Natural Environment" interaction.

Additionally, after the application of the "Prior Aerobic and/or Anaerobic Training" program, the ratio of adipose tissue to muscle tissue in body composition shifted in favor of muscle tissue predominance. Periodic exposure to a hypoxic environment, where repeated episodes of hypobaric hypoxia alternate with periods of normoxia, has long been used for the prevention, treatment, and recovery of cardiovascular and neurodegenerative conditions (Parkinson's disease) and acute myeloid leukemia.

According to the working hypothesis, neuroplasticity of cortical motor centers, the hippocampus, and the brainstem can be strengthened by prior adaptation to aerobic and anaerobic physical training, intermittent hypoxia for daily activity, and service operations in potentially harmful subaquatic or hypoxic environments. Basic research data confirm that neurogenesis in neural tissue from the hippocampus region is improved by adaptation to moderate intermittent hypoxia. Other authors have observed that intermittent hypobaric or normobaric hypoxia promotes the appearance of endogenous progenitor cells, leading to the formation of new young neurons, for example, in the hippocampus of mature animals. Furthermore, intermittent hypoxia also produces effects similar to antidepressants in various animal species, including the forced swim test, long-term moderate stress test, or food intake suppression. There is evidence that intermittent hypoxia activates BDNF expression in hippocampal neurons. It has been demonstrated that

various brain injuries or ischemia stimulate neurogenesis in the so-called neuroproliferative zones of the adult human brain.

Numerous fundamental and applied studies indicate that both aerobic and anaerobic physical training primarily trigger and maintain the expression of genes that encode neuropeptides, molecular factors involved in implementing the mechanisms of neural plasticity in the processing centers of the nervous system. Aerobic physical training specifically targets the adaptability and survival of cellular elements in the control systems for somatic and autonomic (vegetative) functions. The key to this action is the induction of expression and biosynthesis of BDNF, which is undoubtedly a central factor in providing neuroplastic changes in the centers of the nervous system. It is noteworthy that the reactivity of a brain formation, such as the hippocampus, to physical activity is associated with a spike in gene expression and BDNF biosynthesis. The degree of gene expression and BDNF protein concentration increases with the volume of aerobic exercises, showing a positive correlation [112, 336]. It is already proven that voluntary aerobic training, as well as strength training (anaerobic), exercises for developing movement coordination and flexibility, increase the neuronal plasticity of the control centers in the brain and spinal cord, and, in general, their functional capacities [419].

Through experimental modeling of aerobic physical activity in laboratory animals, fundamental transformations in the neuronal and neuromuscular apparatus can be detected, such as the growth of dendritic fields, branching density of dendrites and axons, total surface area of dendritic spines, membrane receptor density, and their affinity for neurotransmitters, as well as the number of vesicles in nerve terminals [295]. A prolonged period of systematic aerobic exercise is accompanied by an increased demand for sufficient gas exchange and an adequate blood supply to the central nervous control formations. One of these modulatory factors, HIF-1-alpha, is known to modulate anaerobic energy production under conditions of imbalance between demand and oxygen supply, as well as aerobic energy production [482]. It is significant that the cessation of physical exercises leads to a decrease in gene expression and biosynthesis of neurotrophic factors. In the presence of unwanted brain injuries, such a decrease in the expression of neurotrophic factors can lead to an increased vulnerability of the brain's control centers to neurodegenerative tissue transformations. Combining aerobic physical training with adequate nutrition, which involves careful planning of diet and using organic products, is important. The combination of training with proper nutrition has a remarkable effect on the neuromuscular system at the molecular and cellular levels, especially in an aging or damaged brain. Aerobic physical training, performed prior to the onset of focal ischemic brain injury, results in an

increased expression of neurotrophic factors (BDNF, GDNF) and the activation of neuroprotective mechanisms that allow the preservation and reinforcement of sensory and motor cortex functions. Any brain injury also induces the adaptive biosynthesis of BDNF in neuroglial cells (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), both locally and in distant brain areas from the injury focus. It is important that the newly synthesized neurotrophic factors protect the nerve tissue from further damage and neurodegeneration, trigger restorative and reparative processes in nerve tissue, synaptogenesis associated with functional recovery, and compensatory sensorimotor learning. It has been shown that brain neuroplasticity mechanisms are activated immediately in the early periods after focal cortical damage or exposure to neural centers, such as dopaminergic neurotoxins. The weakening of performance in various sensory, motor, and cognitive functions, as a result, leads to the deterioration of behavioral responses amidst a reduction in neuroplastic remodeling. Early forced locomotor loading, as shown in an animal model, induces a neuroprotective effect, preventing programmed cell death (apoptosis). On the other hand, delaying or halting rehabilitation training for sensory and motor functions is prodegenerative. In the chronic stage after brain control center damage, the implementation of an individualized training program continues to reactivate plastic mechanisms and, as a result, facilitates the rehabilitation of sensory and motor functions [261].

According to data obtained by other authors, the adaptive response induced by hypoxic stimulation includes a downregulation of energy demand to prolong cellular survival. The influence of hypoxia is characterized by an increase in the activity of glycolytic enzymes and glucose consumption. Moderate intermittent hypoxia allows the maintenance of neurons and the level of ATP production against the backdrop of increased glycolytic flux [296].

It is evident that the vascular and metabolic response to hypoxia (hypoxemia) is mediated by the hypoxia-inducible factor (HIF) [265]. A successful approach to improving hypoxemia, for example, in diabetic patients, could be the application of intermittent hypoxia combined with aerobic training [265]. Adaptation to the model of “Intermittent Hypobaric Hypoxia” leads to an increase in oxygen saturation during the resting period by facilitating ventilation function and chemoreflexes, and reducing sympathetic tone associated with hypoxia. This training effect could be induced by immersion and exercise in cold water. Thus, immersion in cold water increases the metabolic rate [215, 309, 364].

Testing the catabolic (proteolytic) activity in neurons and neuroglial cells of regulatory centers under conditions of altered cerebral circulation,

against varying degrees of adaptation, can objectively reflect the presence and intensity of autophagic and reparative activity. In particular, the activity of cathepsins (cathepsin B and cathepsin D) also reflects the initiation and maintenance of apoptosis in degenerated cells. Taking all of this into account, we applied an analysis of cathepsin D enzymatic activity in the same motor centers: the sensorimotor cortex and the respiratory motor center NTS or Sol. The analysis of cathepsin D showed that, after 3 days of adaptogen physical activity in the sensorimotor cortex, the activity was 15.6% lower than in the control group ($P<0.05$). This reduction is assumed to be interpreted as an adaptogen effect of hypoxic training. In the respiratory motor center, cathepsin D activity showed an even more significant deviation compared to the control group, with a 25.8% reduction ($P<0.05$). However, among the neurons of the dorsal respiratory group, the proteolytic activity of cathepsin D slightly exceeded, but significantly, the activity of the control group by 13.4% ($P<0.05$).

The experimental model based on immersion in a "Hyperbaric Wet Environment" simulated under an underwater bell also showed an effect on catalytic activity. In the sensorimotor cortex, an increase in cathepsin D enzymatic activity was detected by 12.4% ($P<0.05$). In the respiratory motor center, an increase in cathepsin D activity was detected by 17.3% ($P<0.05$) [468]. Immersion in the "Hyperbaric Wet Environment" combined with adaptation to aerobic training (swimming, temperature = 18-22ºC) did not result in such a pronounced increase in cathepsin D proteolytic activity. On the contrary, cathepsin D activity was significantly lower than in the control group by 14.6% ($P<0.05$) and 19.6% ($P<0.05$) weaker than in non-adapted animals. Pre-adaptation to aerobic training allowed a reduction in proteolytic activity, as seen by the cathepsin D activity in the sensorimotor cortex, which was 18.2% ($P<0.05$) lower than in the non-adapted animal group [473].

When implementing the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, it is also important to conduct a metabolomic analysis, which provides the discovery of the main pathways that are suitable targets for techniques aimed at combating resistance to the treatment of malignant neurodegenerative tissue diseases (gliomas and glioblastomas). The program should assist in identifying metabolic patterns for differentiating and predicting different types of brain tumors. Metabolomics is based on both untargeted and targeted analysis of the genome, transcriptome, proteome, as well as the influence of the intracellular and interstitial environment, meaning the complete set of all endogenous and exogenous metabolites present in the biological material analyzed (cerebrospinal fluid, plasma, urine, and saliva). The Neuroprotection and Neurorehabilitation Program takes into account

the need for measures to prevent the formation of vascular growth disorders, necrosis, hypoxia, and cell migration, which determine the infiltrative nature and poor prognosis of glioblastomas. Unfortunately, initially sensitive brain tumors eventually develop resistance to anti-angiogenic therapy, at least offering increased survival without progression in glioblastoma patients. In proliferating malignant cells with recurrent tumor growth under hypoxic conditions, there is a decrease in dependence on the tricarboxylic acid cycle and oxidative phosphorylation in energy production processes and an increase in dependence on glycolysis and lactic acid production. Creating hypoxic conditions in the tumor microenvironment leads to cellular genome instability due to the increased production of reactive oxygen species (ROS) and modifications in DNA repair mechanisms. During hypoxia, the aggressiveness of malignant neoplasms increases due to clonal selection. In general, the immune system is susceptible to the effects of hypoxia through various pathways, leading to a weakening of the anti-tumor response. Exposure of neoplastic cells to hypoxic environmental conditions mediates increased expression of hypoxia-inducible factors. The Neuroprotection and Neurorehabilitation Program will benefit from the action of hypoxia-inducible factors, which, in turn, trigger the expression of over 150 genes, whose products coordinate adaptive responses to hypoxia. Therefore, during the implementation of the program, there is an urgent need for metabolomic analysis of malignant neurodegenerative tissue tumors with different degrees of hypoxia in the tumor microenvironment, allowing us to identify the degree of hypoxic adaptation of cells and, consequently, the probable degree of aggressiveness and resistance to treatment.

A group of authors observed in a topographical investigation of somatosensory evoked potentials that the responses of neurons in the sensory and motor cortex are profoundly suppressed in laboratory animals exposed to severe hypoxia or ischemia. Moreover, such suppression of neuronal responses extends bilaterally to both hemispheres [206]. It was also shown that the recovery of sensory and motor functions after an experimental stroke (cerebrovascular accident) is associated with the reorganization of cortical representation in the primary somatosensory neocortex (S1) and the primary motor neocortex (M1) after specific somatosensory stimulations and motor acts. Activation of neuroplasticity processes, restoration, and neurorehabilitation of brain formations has certain behavioral and neurophysiological indicators. However, the potential to increase the intensity of neuroplastic transformations in sensory and motor centers of superior and peripheral control through chronic physical activity under conditions of increased oxygen demand and energy supply remains unexplored [295].

The results of optical density (DNA+RNA) determinations and calculations of the quantity of nucleic acids (QAN) per volume of the tested cellular structure (Vn; Vnl; Vcyt and Vsom—nucleus, nucleolus, cytoplasm, and soma) showed that the experimental model, based on chronic intermittent dyspnea, led to a significant statistical reduction in the nucleic acid level both in the nucleus and in the cytoplasm of neurons from the 5-HT-ergic stem center (nucleus raphe dorsalis, DRN). This reduction in QAN was 19.8% and 22.5% ($P<0.05$ and $P<0.01$, respectively) compared to the control group values. A less significant but reliable increase in the quantity of nucleic acids was observed only in the neuronal nuclei (up to 122.3%, $P<0.05$) compared to the QAN of the nuclei in the control animals. It is important to note that the neuroplasticity changes, estimated by measuring the total nucleic acid content in the entire cell body of satellite neuroglial cells, are characterized by an increase in the number of satellite neuroglial cells against the backdrop of neuronal weakening (up to 129.7%, $P<0.05$), compared to the control level (Fig. 12).

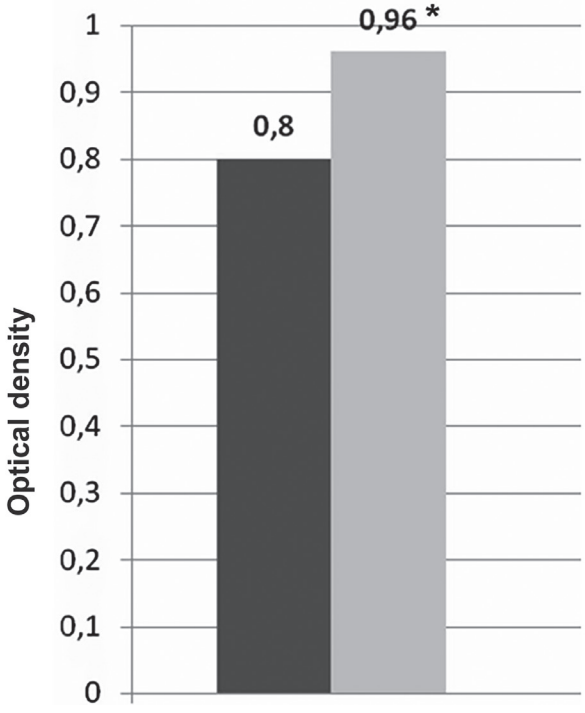


Figure 12. Optical density of nucleic acids in glial satellite cells from the serotonergic stem center.

In the nuclei of neurons from the dorsal respiratory group (nucleus tractus solitarius, NTS or Sol), the QNA value was reduced by 33.4% ($P<0.05$) compared to the control group. At the same time, in the nucleus and cytoplasm

of neurons from the Sol, a high QNA value was maintained, specifically 118.4% and 123.3% (P<0.05) compared to the values in the control group (Fig. 13).

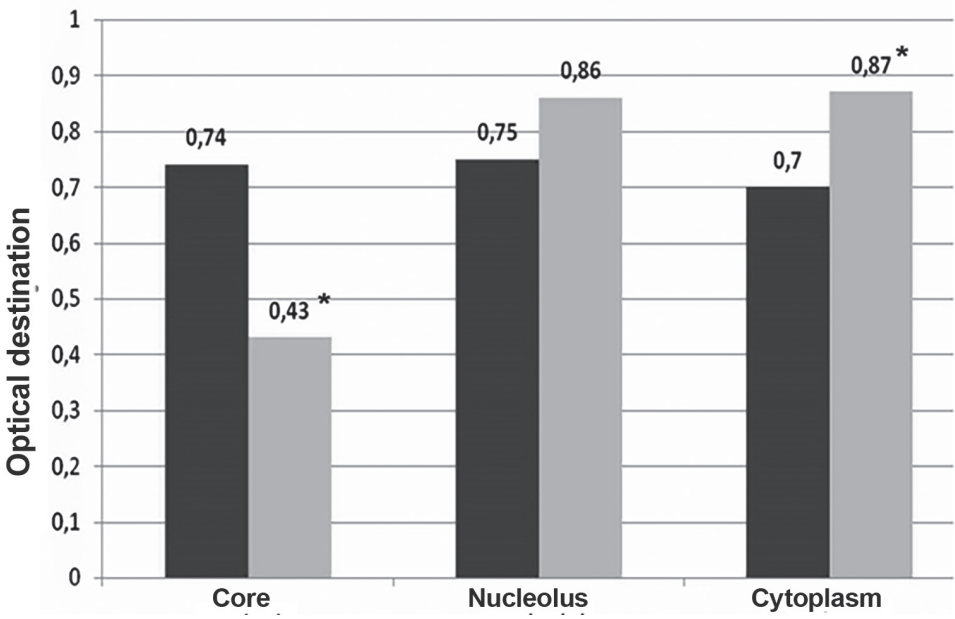


Figure 13. Optical density of nucleic acids in dorsal respiratory neurons.

The optical density of nucleic acids showed a tendency to decrease in neuroglial satellite cells (Fig. 14).

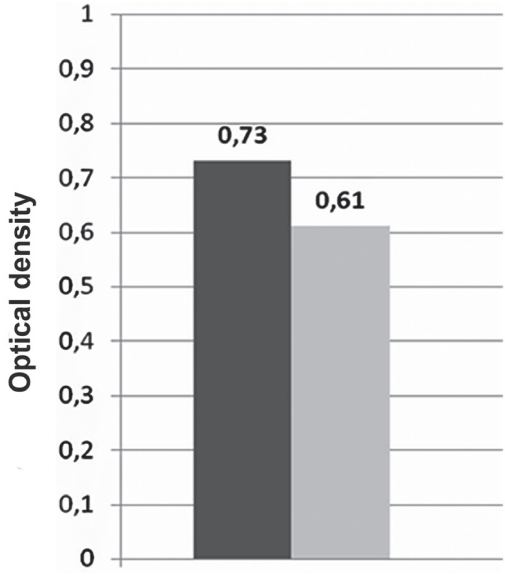


Figure 14. Optical density of nucleic acids in satellite glial cells from the dorsal respiratory group

In the neurons of the population in the dorsal respiratory group after exposing the animals to the experimental model based on chronic intermittent dyspnea, the densitometry and morphometry indices demonstrate that plasticity is maintained at a sufficient level. The increase in the quantity of nucleic acids in the nucleus of the neurons from the serotonergic center after applying the experimental model "Accident with the respiratory apparatus" can likely be explained by the fact that chronic intermittent dyspnea initiates the acceleration of the ribonucleoprotein (RNP) formation process, i.e., the future subunits of the ribosomes.

On the other hand, a significant reduction in QNA in the neuronal nuclei may mean that the transcription and synthesis of new RNA molecules are suspended. The reduced level of nucleic acids in the cytoplasm, particularly ribosomal RNA (rRNA), clearly demonstrates the weakening of protein synthesis activity in these cells. The results obtained suggest that chronic experimental intermittent dyspnea during the paradoxical phase of sleep (REM sleep) for a long period of time leads to a decrease in the plasticity of neurons in the brainstem of the serotoninergic neurotransmitter system (5-HT). It is known that this 5-HTergic center interacts closely with the motor respiratory center in the brainstem and ensures hyperventilation upon waking from sleep. Hyperventilation upon waking from sleep in response to apnea or hypopnea is a physiological reaction of the body, especially of the brain centers, to oxygen deficiency or the predominance of CO_2 in the blood circulating to the brain, i.e., to hypercapnia. Similar hyperventilation reactions were recorded by us during video monitoring of dolphins (Tursiops truncatus) in the conditions of a dolphinarium (n=1). It is known that during the REM sleep stage, the organism's homeostasis undergoes what is called a "Vegetative Storm," characterized by a sudden increase in the functional activity of the respiratory and circulatory systems, accompanied by cervical muscle atony and rapid eye movements, typically manifested by EMG and EOG. It was found that hypercapnia, including in the case of dyspnea, is the main trigger of the reaction that ultimately leads to pulmonary hyperventilation. It is evident that the systems ensuring awakening from sleep are activated during intermediate dyspnea. The activation of awakening systems is ensured, among others, by the 5-HTergic neurons from the DRd brainstem center. This is why the studied neurons show a significant reduction in the level of nucleic acids in the nucleus and perikaryon. In such a situation, the role of biosynthetic material suppliers is taken over by neuroglial satellite cells. Remarkably, in the dorsal respiratory (motor) group, no significant change in the amount of nucleic acids in the neuroglial satellite cells is detected.

It has also been found that the occurrence of transient cerebrovascular circulation disorders in 66% of patients is associated with prolonged emotional

distress and arterial hypertension within the framework of neurocirculatory dystonia. Other risk factors (hypodynamia, exhausting mental work, overstrain, cervical osteochondrosis, developmental anomalies of the cervical spine) also have a certain influence on the onset of characteristic clinical symptoms (headache, dizziness, etc.). Furthermore, one-third of women had genital pathology (inflammatory diseases, endocervicosis, fibroids). An important link in the development of cerebrovascular pathology is the increase in TG and LDL-C concentration with a simultaneous decrease in HDL-C.

Transient cerebrovascular circulation disorders in women of reproductive age occur in the form of cerebral angiodystonic paroxysms (syncopal, cephalic, vestibular), autonomic paroxysms (sympathoadrenal, vagoinsular, mixed), hypertensive crises, and transient ischemic attacks, mainly in the vertebral artery system. The development of cerebral dysthemia most often (70%) occurs against the background of arterial hypertension and symptomatic hypertension (renal, endocrine). A combination of arterial hypertension and cervical spine pathology (osteochondrosis, developmental anomalies) was typical for individuals with transient cerebrovascular circulation disorders in the vertebrobasilar system. In patients with rheumatic and congenital heart conditions, transient cerebrovascular circulation disorders manifested as vegetovascular paroxysms, and less frequently as focal symptoms.

As is known from the literature, hyperlipoproteinemia may be a predisposing factor for the development of cerebrovascular pathology in women of reproductive age with transient cerebrovascular circulation disorders. Throughout all phases of the menstrual cycle, patients in this group showed a significant increase in TC, TG, and LDL-C. It is important to note that 40% of the observed patients with cerebral blood flow disorders were also diagnosed with gynecological diseases or their consequences. Due to the decline in ovarian production of sex hormones, the development of atherosclerotic changes in the vascular wall occurs more rapidly due to the accumulation of unused cholesterol in the blood, which is the primary source for the formation of sex hormones [178, 415, 442].

Among ischemic events, strokes in the carotid basin are more frequent (72.4%). The development of stroke is preceded by several etiological and pathogenetic factors: atherosclerosis combined with arterial hypertension, arterial hypertension, renal and endocrine hypertension, congenital heart defects, and, in rare cases, infectious and allergic cerebral vasculitis (rheumatism, nodular periarteritis). Cerebral vascular atherosclerosis is not only a risk factor but also a cause of cerebral infarction, as confirmed by instrumental investigative methods (REG, Doppler ultrasonography, angiography, MRI with cerebral vessel visualization) and post-mortem material analysis. Notably, sleep disorders were recorded in only 3.5% of

cases. Moreover, in patients with cerebrovascular circulation disorders of various etiologies, sleep structure is not studied at all, and sleep disorders are not identified.

Therefore, the Neuroprotection Program mandates polysomnographic examination of individuals with cerebral blood flow disorders, as some sources indicate that 67% of transient cerebrovascular circulation disorders, stroke development, and atherosclerosis are accompanied by chronic sleep insufficiency or sleep disorders. The most common sleep disorder in these cases is obstructive sleep apnea or sleep hypopnea (OSA), characterized by breathing cessation or weakening during sleep. Additionally, it has been proven that sleep apnea can lead to stroke [116, 214].

The neuroprotection and neurorehabilitation program is biologically inspired and focuses not on treating diseases but on prevention and recovery after treatment through a fundamental change in the functionality of life-support systems and their adaptability to environmental conditions. This is achieved by optimizing the balance between daily activity and recreation periods, dietary regime and composition, directed coordination of individual psycho-emotional states, and other factors. It is evident that contemporary society's daily activity is characterized by a significant imbalance between physical exertion, which promotes energy expenditure, and abundant food intake against a background of reduced mobility. For example, in developed countries (USA, UK, Canada, Australia), the proportion of the population with excessive body weight and obesity exceeds 50%. Diabetes mellitus and psycho-emotional distress are becoming an epidemic. Moreover, psychosocial and emotional distress trigger the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.

Based on this, we propose the practical application of the Neuroprotection Program aimed at preventing imbalances in carbohydrate, lipid, and protein metabolism by combining aerobic physical exercise with hypoxic/hypercapnic and hypothermic training in an aquatic environment. This combination of multimodal adaptogenic actions significantly increases energy expenditure and metabolic rate while improving an individual's psycho-emotional state. Validation of this program component was carried out using an experimental model to investigate metabolic reactivity and select appropriate biochemical and biophysical indicators that reflect adaptive remodeling and the prevention of mental and physical overstrain. The experimental model includes performing aerobic exercises [472].

Thanks to collaboration with the Faculty of Physical Education and Sports, it was possible to include a contingent of practically healthy student-athletes in the experiment. They completed a 28-day "Aerobic Training Adaptation" program. As a result, it was found that after a 4-week (28-day) personalized adaptation program, the individual anaerobic threshold increased significantly,

along with an increase in blood oxygen saturation (SpO_2) (Fig. 15 and Fig. 16), indicating an improvement in the body's aerobic capacity and, indirectly, energy metabolism.

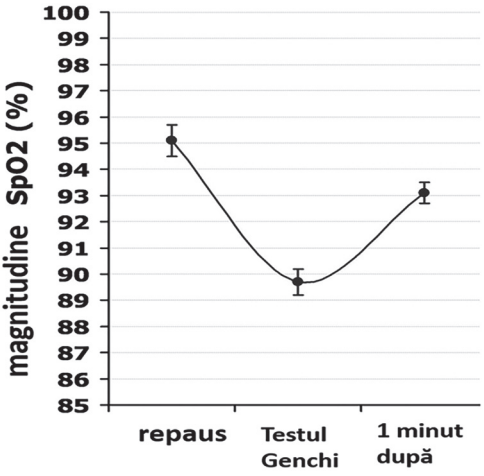


Figure 15. The curve of SpO_2 value changes before the start of the camp session in a state of physiological rest, during the Genchi test, and during recovery.

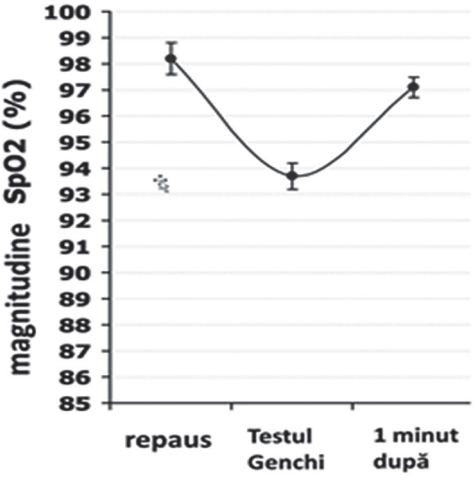


Figure 16. The curve of SpO_2 value changes after a camp session in a state of physiological rest, during the Genchi test, and during recovery.

The obtained results suggest that by applying such individualized programs like "Adaptation to Aerobic Training," it is possible to prevent the imbalance of carbohydrate, lipid, and protein metabolism. The application of the "Motion Capture" technique for mimetic muscles to evaluate psychomotor reactions opens new opportunities for the objectification and validation of personalized neuroprotection and neurorehabilitation (recreation) programs. Otherwise, excessive physical exertion may trigger the development of oxidative distress, characterized by the presence of free radicals and an insufficiency of antioxidant systems. The decrease in glucose levels after the last training session is less pronounced compared to the first session performed at the beginning of the Adaptation Program, which suggests the prevention of hypoglycemia after physical exertion.

The improvement of the psycho-emotional state was evidenced by the activity of the following muscles: **zygomaticus major, zygomaticus minor, buccinator, orbicularis oris, levator anguli oris, and lateral frontalis,** which express a positive emotional state, while reducing movements in the areas of the **corrugator supercilii, procerus, orbicularis oculi, and nasalis** muscles. Thus, the multimodal "Adaptation to Aerobic Training" Program, based on a combination of aerobic training with hypoxic/hypercapnic and

hypothermic training, ensures the balance of carbohydrate, lipid, and protein (nitrogen) metabolism while improving the psycho-emotional state.

For conceptual developments, it should be considered that in other studies, the authors have already shown that after a short **five-day challenge test** involving a diet containing 30% carbohydrates in animals (**rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss***), which had previously experienced hypoxic simulation, the mRNA levels of gluconeogenic genes in the liver and glucose transporter genes in both the liver and skeletal muscles significantly increased during the juvenile stage. Additionally, the mRNA levels of glycolytic genes were reduced in fish with a high-carbohydrate dietary history. Both the hypoxic exposure and dietary characteristics had minimal effects on plasma metabolites or global epigenetic modifications after the challenge test, for example, in young (***Oncorhynchus mykiss***) fish. Therefore, an acute hypoxic stimulus during early development, either alone or combined with a high-glucose stimulus at the first feeding, can modify growth performance and glucose metabolism at the molecular level in juvenile trout [299].

A particularly remarkable aspect is the evolutionary determination of adaptive capacity, such as in aquatic mammals, to improve aerobic metabolism during and after breath suspension (apnea) while diving underwater. The strongest candidate for positive selection along Cetacean lineages has been the **citrate cycle signaling pathway.** In Cetacean tissues, there are rate-limiting enzymes involved in the **gluconeogenesis pathway**, which are expected to enhance lactate clearance after apnea or dyspnea. Hypoxemia caused by circulatory, respiratory, or other insufficiencies becomes the cause of **intermediate carbohydrate metabolism disorders.** The development of oxygen supply deficiency to the cells leads to a shift from aerobic to anaerobic metabolism, where the primary energy source becomes **anaerobic glycolysis.**

The breakdown of glucose under these conditions produces an excess of **lactic acid and pyruvic acid.** Lactic acid enhances the dissociation of tissue oxyhemoglobin and the expansion of coronary vessels, thus compensating for hypoxic phenomena. However, the prolonged presence of excess lactic acid in tissues also leads to **impaired oxidation of the glucose substrate,** which further reduces the efficiency of ATP synthesis. The deficiency of high-energy compounds underlies transmembrane ion transport disorders and changes in **membrane permeability.** Ultimately, this results in **structural, neurodegenerative, and functional damage, leading up to cell apoptosis** [466].

The age period from 22 to 45 years in human ontogenesis represents a phase of stability in morphofunctional and mental development and can be divided into two stages: “Stability” (22-28 and 29-35 years) and “Relative

Stability" (36-45 years) in men. Ontogenetic development during this period is sex-dependent (earlier in women): "Stability" (21-26 and 27-32 years) and "Relative Stability" (33-40 years). The sensitivity and vulnerability of psychosomatic and psychovegetative interrelations, as well as of the respiratory and locomotor systems, can be expressed at any stage of ontogenesis.

To assess the morphofunctional status of the respiratory and locomotor systems and identify vulnerable points throughout ontogenesis, specific evaluation criteria were first selected. The primary criterion reflecting the morphofunctional status of the respiratory system is respiratory rate. Examinations have highlighted the vulnerability of psychovegetative interrelations during the adaptation program to aerobic training, sometimes expressed by an increase in respiratory rate (tachypnea) accompanied by a decrease in breathing depth, i.e., a reduced tidal volume (VT).

Objective criteria reflecting the degree of vulnerability of psychovegetative interrelations, particularly within the respiratory system, were identified through monitoring during functional physical tests involving walking and running. The dynamics of reactivity more objectively demonstrate the vulnerability of psychosomatic and psychovegetative interrelation mechanisms. The transition point in the adaptation period is characterized by an increased respiratory rate accompanied by a reduction in VT, meaning an increased F/VT ratio (indicative of shallow rapid breathing). This was observed during tests on practically healthy and athletically trained individuals using spirometry with a compact and portable spirometer (Spirobank II, Advanced).

Another criterion clearly indicating the degree of vulnerability is the reduction in vital capacity (VC) and forced vital capacity (FVC). The sensitivity and vulnerability of the respiratory and locomotor systems were assessed by combining aerobic and proprioceptive training while monitoring reactivity and recovery changes through spirometry and blood oxygen saturation assessments, as well as sensory and motor coordination of the locomotor apparatus.

Maximal oxygen consumption ($VO_{2max/kg}$), whether measured directly or indirectly, objectively characterizes changes in an individual's aerobic capacity throughout ontogenesis and the dynamics of physical adaptation or maladaptation. Psychosomatic and psychovegetative interrelations are most sensitive to insufficient oxygen supply to higher cerebral centers and the accumulation of carbon dioxide in the circulatory system, which was observed after indirectly determining changes in maximal oxygen consumption (VO2max).

A demonstrative and objective criterion of psychosomatic and psychovegetative interrelations during reactivity and adaptation to cognitive,

emotional, or physical effort is the linear dependence between maximal oxygen consumption (VO_{2max}) and heart rate under exertion (HRexercise). Determining this dependence during the development of aerobic capacities following the application of the "Adaptation to Aerobic Training" Program has shown a persistent linear growth trend (Fig. 16).

The obtained results indicate that aerobic capacity, which fundamentally determines the functional state of cerebral regulatory centers and, consequently, psychosomatic and psychovegetative interrelations, undergoes significant modifications during adaptation through aerobic training. This essential change leads to increased sensitivity and vulnerability of the bidirectional psychosomatic and psychovegetative interrelations.

It is important to note that a specific running speed and surface incline correspond to the anaerobic threshold level, which is determined by a surge in lactate concentration in peripheral blood. This has practical significance for the individualization of aerobic physical effort. For example, in the age group of 22-35 years, the speed corresponding to the anaerobic threshold is: **Vanaerobic = 18.6 ± 0.9 km/h,** indicating that these individuals have more advantageous aerobic capacities compared to those aged 36-45 years.

In parallel with identifying psychovegetative reactions to the adaptation program, screening of psychosomatic reactivity is necessary, for example, using a compact and mobile actigraph device, which allows the recording of proprioceptive activity. Actigraphy can also be associated with accelerometry, applied using a device equipped with a piezoelectric sensor (accelerometer) that generates electrical potentials triggered by any movement in circulation areas. Thanks to this feature, variations in locomotor activity during the sleep-wake circadian cycle can be observed [396, 424].

An important indicator of psychovegetative interrelations is the degree of activation of gas exchange in the body during mental and locomotor efforts. Such activation can be expressed through a sudden change in maximal oxygen consumption (VO2max), which is associated with the contractile activity of skeletal muscles and the release of CO_2 into the venous system.

Therefore, various training and educational programs implemented, for example, in summer camps, must necessarily include the monitoring (screening) of oxygen consumption levels, carbon dioxide emissions, and blood oxygen saturation. The obtained results objectively confirm that the VO2max indicator significantly increases in the examined individuals after completing the program of activities conducted during a summer camp session.

We can assume that even a relatively short (28-day) outdoor recreational activity program, aimed at developing the locomotor abilities of juniors, can

enhance the body's gas exchange capabilities. This beneficial effect is achieved in part through adaptive transformations of the oxygen supply system to the actively functioning musculoskeletal system.

Supporting this perspective, significant changes in maximal oxygen consumption in peripheral blood (SpO2) were also observed based on pulse oximetry results during the Genchi test dynamics (Fig. 15, Fig. 16). Indirect measurement of VO2max after completing a recreational session in the summer camp demonstrates a significant difference between trained and untrained individuals (Tab. 1, Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4).

Table 1.

Indicators of maximum oxygen consumption (VO2max), determined before the start of the summer camp trip.

Group	Maximum Heart Rate (bpm)	Load Heart Rate (bpm)	Maximum Oxygen Consumption (VO_{2max}) (ml/min/kg)
1	181±6	80.1±3.2	37.4±3.2
2	183±7	82.3±3.3	46.4±4.8
3	180±5	79.7±3.5	49.7±5.9

Table 2.

Indicators of maximum oxygen consumption (VO2max), determined after completing a summer camp trip

Group	Maximum Heart Rate (bpm)	Load Heart Rate (bpm)	Maximum Oxygen Consumption (VO_{2max}) (ml/min/kg)
1	191±3*	87.1±2.3	58.8±1.3*
2	189±4	93.5±1.9*	60.3±1.9
3	192±3*	88.6±3.4	68.5±2.9*

Note: * - $P < 0.05$

Group 1 (n = 5) – Individuals (male gender) aged 18-19 years;
Group 2 (n = 5) – Individuals (male gender) aged 19-20 years;
Group 3 (n = 5) – Individuals (male gender) aged 20-22 years.

Table 3.

VO2max values measured in untrained individuals

Group	Maximum Heart Rate (bpm)	Load Heart Rate (bpm)	Maximum Oxygen Consumption (VO_{2max}) (ml/min/kg)
1	181±6	80.1±3.2	40.4±3.2
2	183±7	82.3±3.3	50.4±4.8
3	180±5	79.7±3.5	54.7±5.9

Table 4.

VO2max values determined in trained individuals

Group	Maximum Heart Rate (bpm)	Load Heart Rate (bpm)	Maximum Oxygen Consumption (VO_{2max}) (ml/min/kg)
1	191±3*	87.1±2.3	60.8±1.3*
2	189±4	93.5±1.9*	63.3±1.9
3	192±3*	88.6±3.4	72.5±2.9*

Note: * - $P < 0.05$

The results obtained indicate that the recreational and outdoor development activity program in a forest park area, practiced during summer camp hikes in the form of active locomotor activity, promotes the development of gas exchange processes in the bodies of adolescents. This is evident from the combined testing of the average time for breath-holding (apnea), maximal oxygen consumption (VO_{2max}), and blood oxygen saturation (SpO_2). The SpO_2 modification curve shows the acceleration of blood oxygen saturation recovery after another test involving breath-holding in the same individuals, but now at the end of the camp hike. Furthermore, a positive correlation was found between the dynamics of SpO_2 changes and the vital lung capacity (VC) of the individuals examined ($r = 0.73$, $P<0.05$).

For an adequate, objective, qualitative, and quantitative evaluation of adaptability, gas exchange, and circulatory abilities of the individual's functional systems in the dynamics of increasing workloads, the monitoring program should include at least the determination of maximal oxygen consumption (VO_{2max}), calculation of the respiratory quotient (RQ = CO_2 released / O_2 consumed), degree of arterial blood oxygen saturation (SpO_2), and indication of sympathetic/parasympathetic balance based on heart rate variability (HRV). When conducting aerobic training of increasing intensity and duration, the monitoring program should also include an evaluation of workload severity based on the determination of the anaerobic threshold. The concept of "anaerobic threshold" originates from the dual mechanism of glucose use as an energy substrate: aerobic (using oxygen) and anaerobic (without using oxygen). The anaerobic energy production system starts later than the aerobic one, operates less efficiently, but is essential for the development of the body's general endurance under oxygen deficit conditions. It is important to note that a relatively low "anaerobic/aerobic" ratio indicates comfort in performing aerobic exercise, and in this context, a sharp increase in blood lactate levels is not detected. Further increases in aerobic exercise lead to a shift in the "anaerobic/aerobic" ratio against the backdrop of rising lactate levels. The anaerobic threshold is also known as the lactate threshold because it

reflects the critical point of increased lactate levels in the blood. The anaerobic threshold shows marked individual variability and also varies depending on the type of physical training or sport discipline. Untrained individuals have a low anaerobic threshold, around 55% of VO_{2max}. In comparison, elite athletes have a higher anaerobic threshold, which is 80-90% of VO_{2max}. Consequently, the anaerobic threshold can serve as a clear indicator of "aerobic fitness," i.e., the balancing of aerobic and anaerobic energy production systems during the increase in physical activity intensity. Clearly, as adaptation capacities and overall endurance increase, the performance of energy production systems improves alongside the increase in the anaerobic threshold. Interval training is necessary not only from an energetic standpoint but also from the perspective of plastic metabolism. A clear cyclicity, alternating between the phase and the anti-phase, is also evident during power training, when the accumulation of proteins in muscle tissue is replaced by their loss (Fig. 17) [295, 471].

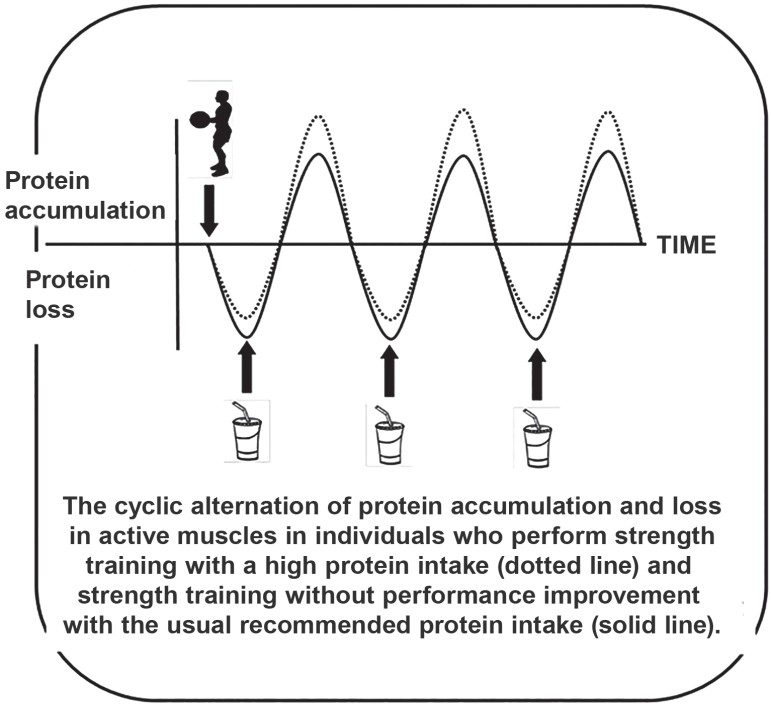


Figure 17. The cyclicity of plastic metabolism and its change when strength training is combined with a high level of protein intake [Phillips S.M., et al., 2005].

Thus, the organization and implementation of recreation and development programs in camp conditions, based on the implementation of locomotor activity, ensures productivity and optimizes the gas exchange in the body,

while the adaptively modified gas exchange allows the maintenance of locomotor performance. The duration of breath-holding (Shthanghe and Ghenci tests) depends not only on the sensitivity of the peripheral chemoreflex but also on the baseline levels of blood gases and metabolic rate, i.e., the rate of gas exchange. The fundamental mechanisms underlying the "locomotion-breathing" connection mainly consist of the interaction between central and peripheral nervous regulation influences and the smooth coordination of locomotor dynamics and the cyclicity of gas exchange. The intensity of locomotor actions performed and their adequate oxygen intake is of particular relevance. It is evident that an increase in the intensity of one or another locomotor action is accompanied by the voluntary activation of gas exchange, i.e., hyperventilation. Hyperpnea, associated with intense locomotor activity, is ensured by the increased contractile activity of respiratory muscles and the accelerated exchange and transport of gases. As a result, intrapulmonary pressure differences increase significantly against a strong flow of inhaled and exhaled gas mixture. The regulatory respiratory center in the brainstem receives increased ascending stimulation, resulting in an increased frequency of respiratory cycles due to shorter periods (inspiration and expiration, Ti and Te). However, in this case, Te is reduced more significantly than Ti. At some point, during intense locomotor exercises, the pressure of the gas mixture inside the alveoli approaches atmospheric pressure. The diffusion gradient of gases increases both between venous blood and alveolar air, and between alveoli and arterial blood, as well as between arterial blood and active muscle tissue. The altered nature of breathing is also reflected in the regulatory activity of the cerebral cortex, which coordinates voluntary respiratory cycles, while the limbic system and hypothalamus control emotional responses.

The initiation and maintenance of the contractile activity of skeletal muscles, which ensure locomotion, induces the function of the gas exchange system, and an adequate supply of oxygen to muscle tissue and the removal of carbon dioxide allows for maintaining physical performance at an optimal level while optimizing energy consumption. Furthermore, the coordination of the paired action of the locomotor system and the gas exchange apparatus enables the strengthening of sensorimotor integration at different levels. The fact that locomotion triggers ventilation is considered proven. However, the mechanism by which active respiratory muscles influence locomotor activity is not fully clear. The gas exchange system has an individualized limiting effect on locomotor activity during physical training, as it ensures the homeostasis of the gaseous composition of circulating blood, optimal oxygen supply to tissues, and the removal of carbon dioxide during intense physical exercise. In well-trained individuals, during intense locomotor activities, ventilation can

increase 30 times compared to resting conditions. This multiple increase in ventilation significantly exceeds, for example, the increase in cardiac output during intense physical exercise.

The correlation found in healthy individuals may differ somewhat in situations affected by factors such as lung diseases, obesity, hypothyroidism, hyperthyroidism, etc. For the objective, physiologically justified individualization of the adaptation and promotion program for neuroprotection and neurorehabilitation through the improvement of aerobic abilities, certain provisions proven by the obtained results are of decisive importance. As a person develops physical performance and aerobic abilities, maximal oxygen consumption significantly increases, ensuring optimal ventilation. The results of pulse oximetry reflect the optimization of the blood's oxygen transport function. Monitoring SpO_2 serves as an objective means of detecting the dosage and limitations of aerobic training. Significant changes in pulse oximetry indices in trained subjects compared to untrained subjects, for example, those who are not sufficiently adapted to aerobic physical effort, show that an appropriate adaptation program can increase blood oxygenation capacity and cardiac output; improve the functional state of external and internal respiration, optimize energy production and consumption, etc. Pulse oximetry indicators objectively reflect the degree of aerobic physical activity on the body and the aerobic fitness level of the individual. A significant decrease in saturation alongside an increased heart rate indicates an increased workload.

One of the main objectives proposed was the conceptual and applied development of approaches to prevent imbalances in energy and plastic metabolism, as well as gas exchange disorders (breathing syndromes) through the physiologically conditioned activation of high-precision neural regulatory mechanisms. As is known, the high-precision regulation of biological rhythms (circadian, ultradian, seasonal) of somatic and vegetative (homeostatic) functions occurs in strict dependence on the influence of external and internal environmental factors [226, 250]. The coordination of daily activities in a specific environment, gas exchange, and the sleep-wake cycle would allow us to direct and modulate the biological rhythm of central oscillators of daily activity. The potential for the practical application of neuromodulatory actions from multimodal external environmental factors represents a significant potential for physiological balancing and correction of disturbed gas exchange regulatory mechanisms. It is important to note that inhalation of smoke, toxic chemicals, gastric content aspiration, viral or bacterial infections, and direct or indirect damage to the upper respiratory pathways can induce acute respiratory distress syndrome, which is characterized by significantly disturbed gas exchange and energy metabolism.

A crucial technological possibility is neuromodulation for the treatment of inflammation, based on the immunomodulatory action of the parasympathetic autonomic nervous system and an indirect inhibition of the cytokine storm triggered by respiratory syndrome [287].

It has been demonstrated that peripheral blood oxygen saturation (SpO_2) measured at rest increases after the "Aerobic Training Adaptation" Program (from 93.1±0.6 to 97.9±0.2%, $P<0.05$) compared to the pre-adaptation period. This improvement reflects the enhancement of aerobic properties in peripheral blood. The degree of reduction in blood glucose levels during the exercise session decreased after adaptation compared to the first session. Adaptogen aerobic training is associated with a genuine increase in high-density lipoproteins, with a reduction in low-density lipoproteins. At the level of the brain's regulatory centers, a single system composed of chemo-sensitive formations operates: the retrotrapezoid nucleus (RTN); the dorsal raphe nucleus (DRN); the caudal nucleus of the solitary tract (NTS); the locus coeruleus (LC); the caudal ventrolateral medulla (CVLM); the pre-Bötzinger complex in the ventral respiratory center of the brainstem; and the perifornical region of the posterior lateral hypothalamus (PeFLH) [412].

Thus, the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program provides for focal-specific sensitivity to fluctuations in CO2 and H+ concentrations and a sensitive response to hypoxic stimuli (insufficient O2 intake) from the external environment and/or hypoxemic signals from the internal environment. The program implements research and development based on experimental testing of approaches to preventing respiratory syndrome, i.e., disturbed gas exchange and energy metabolism, promoting the neuromodulatory effect of environmental factors, circadian biorhythm, and optimized nutrition. The indirect effect on respiration is achieved through the dorsal 5HT-ergic raphe nuclei and the parasympathetic autonomic nervous system [76, 431]. Vagal neuromodulation and immunomodulation are important for preventing dysfunction of the pulmonary branch of the vagus nerve and the pathogenesis of chronic respiratory diseases, such as asthma and obstructive sleep apnea syndrome. Vagal neuromodulation may be a promising immunomodulatory prophylaxis for respiratory syndromes due to its manifest systemic anti-inflammatory effects (Fig. 18) [56, 431].

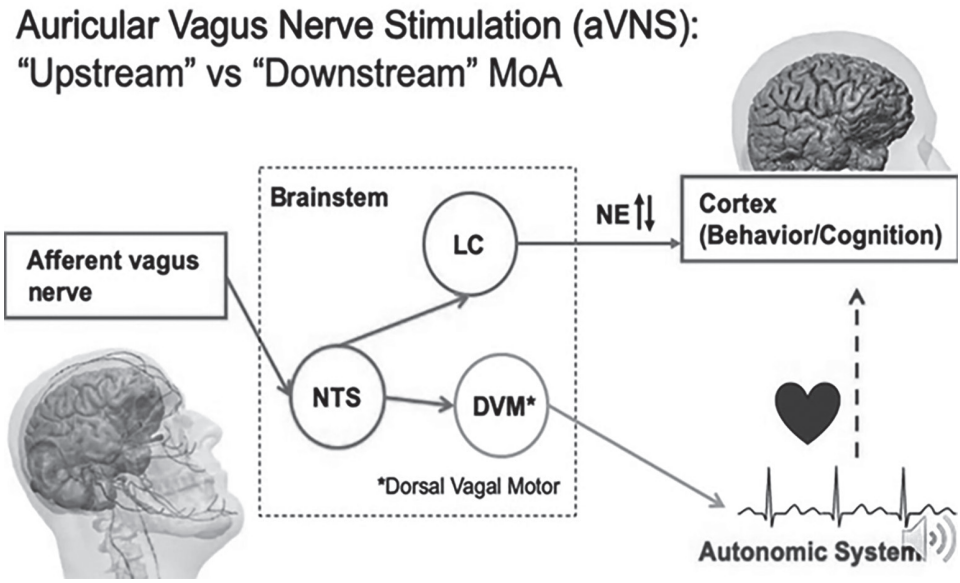


Figure 18. Scheme of the redistribution of the neuromodulatory effect of vagal afferent stimulation on the regulatory formations of the brainstem, the higher centers of the cerebral cortex, and the centers of the autonomic nervous system. Afferent vagus nerve – vagal afferents; Brainstem – brainstem; LC – locus coeruleus; NTS – nucleus of the solitary tract; DVM – dorsal motor nucleus of the vagus; NE – norepinephrine; Cortex (behavior/cognition) – cortex (behavior/thought); Autonomic system – autonomic (vegetative) system.

As a result, the release of pro-inflammatory cytokines is weakened, coagulation is modulated, and circulatory failure is prevented. The cholinergic anti-inflammatory pathway is a powerful mechanism of indirect anti-inflammatory action on the spleen. Vagal immunomodulation is mediated by the α7nAChR receptor, which is found not only on neurons and macrophages but also on other non-neuronal cells, including immune cells such as monocytes, T and B lymphocytes, and dendritic cells [56, 372, 431]. We find that the impact of environmental natural factors on the body is favorable due to its evolutionary neuromodulatory influence and physiologically reasonable effect, which produces an immunomodulatory effect of the parasympathetic nervous system on adaptive immunity. It is noteworthy that urbanization, which ensures an "increasing standard of living and quality of life," and rural areas not harmonized with the surrounding environment and ecosystem are associated with air pollution, hypoxia, hypercapnia, noise, unhealthy nutrition, and insufficient or excessive physical activity. The effects of daily activity in such environmental conditions are characterized by disturbances in mental and somatic health, along with an imbalance in the sympathetic and parasympathetic components of the autonomic nervous system [296].

The neuroprotection and neurorehabilitation program includes procedures to optimize gas exchange in both the external environment and the body's internal environment. In the external environment, this optimization can be achieved by modifying the partial pressure of oxygen (O_2) and carbon dioxide (CO_2) in the inhaled gas mixture from the atmosphere or breathing apparatus, while in the internal environment, it can be achieved through aerobic training and adaptation to moderate intermittent hypoxia. The neuroprotection and neurorehabilitation program also includes the consistent incorporation of data on ecosystems, the atmosphere, soils, inland waters, and oceans to objectively analyze the specific living and lifestyle environment of individuals. Carbon dioxide emissions into the atmosphere due to human activity (energy production, transportation traffic, industrialization, and urbanization) have reached catastrophic proportions. Advanced research methods by NASA provide compelling evidence of the annual increase in CO_2, CO, and other toxic gases in the atmosphere, combined with a decrease in the oxygenation levels of the atmosphere, oceans, and inland waters. The detailed map demonstrates hotspots of CO_2 or CO emission explosions in the atmosphere, CO_2 absorption locations, directions of movement of increased concentrations, and daily, seasonal, and annual fluctuations. Not only is the presence of high-risk hotspots important, but also the vital support of processes for gas capture and cycling by the waters of the World Ocean and inland waters, forests, and soils [491]. According to the concept of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Step 1 includes the mandatory biofiltration of the ambient environment on a local, regional, and global scale, characterized primarily by enhanced favorable interaction and unity of people with ecosystems, promoting biodiversity, sustainability, environmental planning, and afforestation.

3.2. Testing of Step 2 of the neuroprotection and neurorehabilitation program, which ensures the expansion of neuroplasticity limits through the optimization of daily activity and diet.

The conceptual approach for developing a neuroprotection and neurorehabilitation program is important because the combination of aerobic training and strength (anaerobic) training with various diets significantly affects changes not only in adaptation limits but also in the body's tissue rate (body composition): skeletal muscle, adipose, and bone. It is known that strength-based programs (anaerobic) promote significant changes in bone tissue density and intracellular fluid volume. However, the lack of energy substrate supply to the body and its systems, against the backdrop of decreasing body fat proportion, is a serious physiological issue for the body, associated with the limits of possible adaptation to subsequent loads. Loss of body mass and restricted energy intake lead to a series of homeostatic metabolic rearrangements aimed at a forced reduction in energy consumption with increased metabolic efficiency and activation of mechanisms that stimulate the use of an energy substrate. It is quite difficult to objectively study such mechanisms due to inaccurate consideration of diet and food quality. In such studies, it is important to methodically and correctly determine a series of metabolic adaptations to the reduction of body mass and energy substrate reserves (carbohydrates, fats, proteins), as well as indicators of adaptive thermogenesis, mitochondrial apparatus productivity, and, of course, hormonal balance. Ultimately, a more detailed exploration of the mechanisms that ensure a decrease in energy consumption is necessary. As the diet phase progresses, for example, carbohydrate restriction combined with aerobic or anaerobic training, adaptation limits may narrow, threatening adaptation failure. The desired reduction in body fat mass may fail because stopping a restrictive diet and physical exercise will trigger a rapid weight gain predisposition. A number of hormones play an important role in regulating and balancing body composition, closely linked to energy substrate utilization and energy consumption. When the individual is adapted to aerobic or anaerobic efforts combined with a specific diet, a reliable indicator of energy availability both in the short and long term is the concentration of leptin present in the bloodstream. In cases of restrictive diet consumption, even a short-term decrease in energy intake against a background of reduced adipose tissue mass leads to a decrease in circulating leptin concentration. As is known, leptin is produced and secreted primarily in adipocytes, meaning it comes from adipose tissue. Overeating and the increased sensation of satiety, due to natural addition of fat mass, physiologically induce leptin production and an increase in its concentration in the blood. It is noteworthy that insulin action is associated with the suppression of protein catabolism in muscle tissue, a mechanism of macronutrient metabolism regulation, and is characterized by an "obesity signal." When evaluating the limits of neuroplasticity and

adaptation combined with various diets (carbohydrate restriction, increased fat or protein intake), urgent laboratory screening for fluctuations in leptin and insulin levels is required. Protein biosynthesis processes in muscle tissue and the addition of muscle mass to body composition are regulated by the influx of an increased concentration of testosterone [302]. However, testosterone may also play another role in balancing excessive fat mass accumulation. Testosterone can stimulate adipogenesis. The widespread use of low-calorie diets in society is known to cause hunger, reduce metabolic rate, and increase the risk of losing muscle mass. This is not entirely favorable for ensuring sufficiently wide adaptation limits to aerobic exercises and, in particular, anaerobic ones. With the restriction of energy substrate intake and a decrease in fat mass proportion, laboratory screening of the hormonal profile clearly shows a decrease in leptin, insulin, testosterone, and thyroid hormone levels [171, 441]. On the other hand, a hypocaloric diet combined with physical exercise induces the production of ghrelin and cortisol. The use of restrictive diets in calories results in a decrease in energy substrate intake, a reduction in the proportion of body fat, which are perceived as indicators of energy deficiency. The imbalance created by energy deficiency triggers mechanisms of homeostatic nervous, neuroendocrine, and endocrine regulatory responses. In strength training (anaerobic), the lack of energy substrate intake, changes in anabolic and catabolic process balance in the body, are not always accompanied by a loss of muscle mass. It is possible that adverse changes mediated by hormones in body composition could be mitigated by a personalized training regimen and an optimal diet. Hormonal profile changes caused by energy restriction and a reduced fat mass proportion seem to contribute to weight gain amid an increasing threat of muscle mass loss and a significant shift in anabolic and catabolic process balance. In addition to physical exercise, which is usually used in various sports, adaptive thermogenesis is also important [335, 447].

Reducing body mass with restrictive diets in the dynamics of implementing programs for adaptation to daily activities associated with mental and physical exertion helps to conserve energy consumption, which is necessary to perform a certain amount of work. The use of additional weights in strength training (anaerobic), which corresponds to the initial body mass of the subject studied, is characterized by energy consumption, which is lower than the initial level required to perform this task on the working machine. It is assumed that an increase in skeletal muscle work efficiency can be ensured by hypothyroidism and hypoleptinemia established against the background of reduced body mass, leading to a decrease in the respiratory coefficient and an increase in the dependence on lipid metabolism. According to current sports

nutrition guidelines, the performance of high-intensity endurance sports is best supported in an environment with high carbohydrate (CHO) availability, defined as the matching of the limited CHO reserves in the body with the fuel needs of muscles and the central nervous system. In training sessions lasting more than 90 minutes, it becomes more important to provide an additional CHO substrate from food/fluids consumed during exercise. Modern perspectives on daily nutritional support for high-volume endurance training necessary for preparing for such competitions also favor the availability of CHO, at least for key training sessions where high-intensity/quality results or simulated races are desired. In deliberate contrast to these recommendations, there is renewed interest in adapting to low-carbohydrate, high-fat (LCHF) diets due to observations that athletes can achieve a substantial increase in their already heightened fat oxidation during exercise, including the ability to increase exercise intensity with maximal fat oxidation rates. Specific multisystem physiological responses to keto adaptation are controversial, as are the time intervals needed to achieve them. Consistently following the ketogenic version of the diet (<50g CHO per day, 15–20% energy from protein, and 75–80% fat) has been enthusiastically suggested in social circles and peer-reviewed for providing universal benefits for performance in endurance and super-endurance sports. A significant increase in fat utilization is associated with increased oxygen consumption during exercise, especially in high-intensity areas (> 70% VO_{2max}). While aerobic reserve can compensate for this trade-off during moderate-intensity exercise, oxygen availability may become a limiting factor for energy production at higher intensities, contributing to reduced performance. The application of the LCHF ketogenic diet has focused on better understanding adaptation mechanisms and, eventually, overcoming intrinsic limitations associated with using fats during more intense exercise, which is essential for the success of performance athletes. In well-trained athletes, a strong increase in fat oxidation occurs within 5-6 days with a non-ketogenic LCHF diet. Optimizing daily nutrition is primarily recommended for individuals with high cholesterol, including a diet low in saturated and trans fats, along with functional foods rich in bioactive substances such as fiber, antioxidants, plant sterols, and stanols, regular physical exercise, and maintaining an optimal body mass. The usual approach for preventing obesity is, first and foremost, limiting the intake of foods with a high lipid and carbohydrate index. However, a certain loss of body mass is often achieved only in the short term, with little evidence that such losses are maintained long term. Consistent consumption of large amounts of meat and meat products results in the formation of a positive nitrogen balance against the background of inadequate but excessive fulfillment of the body's protein,

fat, and carbohydrate supply needs, having an obesogenic effect on the body. Through modern analytical approaches for quantifying complex lipid structures, several lipid metabolites have been identified in plasma. These metabolites can serve as diagnostic indicators both in the early and late stages of metabolic syndrome. Improving methods for determining the fatty acid composition of complex lipid compounds in various tissues and biofluids has great potential in fundamental studies of the mechanistic interaction of metabolic phenotypes. For example, an increase in the total concentration of free fatty acids in plasma, and particularly palmitic acid, appears to be associated with the induction of lipotoxicity in peripheral tissues, including skeletal muscle, liver, and pancreas."

It is evident that lipid metabolism is reflected in fluctuations in the concentration of circulating lipids in the blood, which makes it possible to describe the metabolic phenotype. It is important that lipids are involved in the formation and implementation of various molecular signaling mechanisms for anti-inflammatory action. Eicosanoids, fatty acids, sphingolipids, and phosphoinositides mediate the regulation of critical cellular processes, including cellular metabolism, proliferation, and apoptosis. Fatty acids influence inflammatory processes both through their interactions with extracellular receptors and through intracellular signaling mediators. The risk of neurodegenerative processes increases in cases of fat tissue accumulation, which triggers inflammatory processes and metabolic disturbances, leading to immune defense aberrations, increasing the risk of type 2 diabetes, atherosclerosis, fatty liver, and pneumonia, to name just a few of the severe consequences. The increased mortality and morbidity due to inflammation induced by the pathogenesis of excessive body mass has led to increased interest among researchers in studying various neuroendocrine molecular mechanisms mediated by lipids. Excessive body mass can be induced by an imbalance in the insulin-dependent carbohydrate and lipid metabolic pathways, which promote meta-inflammation and negatively affect key tissues and organs, as well as maintaining homeostasis. Excessive accumulation, particularly of visceral adipose tissue, promotes the induction of inflammation, contributing to the pathogenesis of cardiovascular diseases, asthma, Alzheimer's disease, and carcinogenesis, precisely due to excessive and prolonged inflammatory reactions. In this case, researchers pay particular attention to omega-6 and omega-3 fatty acids, known to regulate the action of inflammatory mediators in hepatocytes and adipocytes via cyclooxygenase and lipoxygenase pathways. They also have a strong influence on the production of eicosanoids. Furthermore, it is important that a diet based on polyunsaturated fatty acids from fish oil allows an increase in adiponectin secretion, improving

the skeletal muscle cell response to insulin. This is the key difference between consuming a diet rich in saturated fats, which, on the contrary, leads to the formation of insulin resistance. The anti-inflammatory property of omega-3 fatty acids can be strategically used to reduce obesity-induced insulin resistance. A diet with a high index of carbohydrates and lipids is most likely the main behavioral and environmental factor that significantly contributes to the development of inflammatory processes in the hypothalamus and the appearance of severe consequences for energy metabolism and plasticity. The bidirectional interdependence of brain function and metabolism has been proven by the fact that discrete neuronal networks in the hypothalamus have the ability to detect fluctuations in long-chain fatty acid (FA) concentrations in the blood, being sensitive to changes in carbohydrate metabolism, lipid, and protein metabolism, thus ensuring fine regulation of eating behavior and the consumption of food and water. A dangerous consequence of lipid excess in tissues that are not suited for their storage is lipotoxicity. The accumulation of visceral fat causes a lipotoxic effect on the hypothalamus, whose inflammation closes a vicious circle, exacerbating the disruption of neuroendocrine mechanisms for regulating metabolic balance, including the coordination of energy expenditure (during basal metabolism, physical activity, thermogenesis) and corresponding eating behavior, as well as controlling reproduction and growth. Inflammation in the hypothalamic regions determines one of the basic mechanisms for disrupting normal physiological regulation of energy and plastic homeostasis. A fat-enriched diet is the main environmental indicator that has been studied in the hypothalamus since the discovery of hypothalamic inflammation. Current evidence shows that hypothalamic inflammation is a likely mechanism for the dysregulation of homeostatic control of energy balance, leading to metabolic changes and the accumulation of adipose tissue. Neural tissue cells highly express the enzymes responsible for the transport, utilization, and storage of lipids. It has been shown that discrete neuronal networks in the hypothalamus have the ability to detect variations in circulating long-chain fatty acids (FA) to regulate food intake and peripheral glucose metabolism. In cases of excessive adipose tissue accumulation, the hypothalamus becomes insensitive to leptin and insulin, meaning the disruption of hypothalamic energy balance. It is assumed that the increase in excessive body mass induced by an energy-dense diet partially arises from defects in the neuronal response to negative feedback signals of circulating adiposity, such as insulin. Peripheral insulin resistance involves cellular inflammatory responses believed to be triggered by lipid excess.

Table 5.

Results of the initial (control) determinations of the physical and anthropometric characteristics of the examined individuals

Group	Sex	Age (years)	Training Experience (aerobic, strength) (years)	Body Length (cm)	Body Weight (kg)	Body Mass Index (BMI) (kg/m²)
Strength Training	M.	18.5±1.5	1.5±2.1	178.3±2	78.3±3.6	24.6±0.8
Strength Training + Diet + Adaptogen					78.0±2.1	22.1±1.4
Strength Training	M.	25.5±1.0	3.2±2.3	180.5±4	79.6±4.5	24.4±1.1
Strength Training + Diet + Adaptogen					81.2±2.8	24.9±1.5

Table 6.

Results of the caliperometry and body composition calculations of individuals in Group 1 before starting the strength training program

№	Skinfold measurement zones	Skinfold Thickness Measurement Result (mm)	Body Composition Indicators	Body Composition Indicator Calculation Result (kg; %)
1	Triceps	11.5±0.9	Density	1.065±0.082
2	Chest Area	14.3±1.0	Fat Mass (absolute units) (kg)	11.56±0.98
3	Mid-arm	15.2±1.1	Muscle Mass (absolute units) (kg)	66.75±1.13
4	Axillary	13.9±0.9	Fat Mass (relative units) (%)	14.8±1.1
5	Abdominal Area	18.5±1.2	Muscle Mass (relative units) (%)	85.2±4.3
6	Iliac	17.9±1.1		
7	Hip (quadriceps)	18.3±1.2		

After completing the „Strength Training (Anaerobic)" program, the results showed: Fat tissue: 10.11±0.98 (P<0.05) and Muscle Mass: 68.18±0.98 kg (P<0.05), i.e., Fat: 12.9±1.1% and Muscle Mass: 87.1±4.3% (Table 7).

Table 7.

Results of the caliperometry and body composition calculations of individuals in Group 1 after completing the strength training program

№	Skinfold measurement zones	Skinfold Thickness Measurement Result (mm)	Body Composition Indicators	Body Composition Indicator Calculation Result (kg; %)
1	Triceps	10.3±0.8	Density	1.069±0.082
2	Chest Area	12.7±1.1	Fat Mass (absolute units) (kg)	10.11±0.98*
3	Mid-arm	12.9±1.0	Muscle Mass (absolute units) (kg)	68.18±0.98*
4	Axillary	12.3±0.8	Fat Mass (relative units) (%)	12.9±1.1
5	Abdominal Area	15.5±1.1	Muscle Mass (relative units) (%)	87.1±4.3
6	Iliac	16.2±1.0		
7	Hip (quadriceps)	16.6±1.4		

Note: * - P<0.05 (compared to control measurements before starting the strength training program).

The application of the experimental model „Strength Training (anaerobic)" was implemented to balance energy and plastic metabolism, shift the ratio between fat and muscle mass towards the predominance of the latter, and reduce the lipotoxicity of adipose tissue, which affects carcinogenesis processes. We assume that personalized strength training (anaerobic) can serve as the basis for preventive measures aimed at reducing the accumulation of fat mass, particularly visceral fat, mitigating its lipotoxic effects on skeletal muscles, and its impact on carcinogenesis.

In the „Anaerobic Training Combined with Optimized Nutrition" model, the anthropometric indices of the examined individuals were primarily analyzed. We combined body composition anthropometric measurements, particularly the proportion of subcutaneous fat tissue mass and its ratio to skeletal muscle tissue mass, with the determination of protein, carbohydrate, and lipid metabolism indicators. The results indicate that all subjects had normal physical development, with no significant deviations from morphological and physiological norms (Table 8).

Table 8.

Results of calorimetry and body composition calculations for individuals in group 2 before starting the strength training program combined with diet and adaptogen.

№	Measurement Areas of Skinfold Thickness	Skinfold Thickness Measurement Result (mm)	Body Composition Indicators	Body Composition Indicator Calculation Result (kg; %)
1	Triceps	14.8±1.2	Density	1.061±0.078
2	Chest Area	17.9±1.4	Fat Mass (absolute units)	13.07±1.03
3	Mid-arm Area	15.2±1.7	Muscle Mass (absolute units)	66.53±1.3
4	Axillary Area	16.1±0.9	Fat Mass (relative units)	16.4±1.7
5	Abdominal Area	19.3±1.3	Muscle Mass (relative units)	83.6±3.9
6	Iliac	18.7±1.2		
7	Hip (Quadriceps)	19.0±1.6		

Next, body composition (fat mass and muscle mass) was determined using the available caliperometric method. Measurements were taken in 7 areas of the subjects' bodies, and changes in body composition were analyzed in 3 different groups of individuals who performed: 1 – aerobic training with a regular diet; 2 – strength training (anaerobic) with a regular diet; 3 – strength training (anaerobic) combined with a high-protein diet and the use of a plant-based adaptogen (Lycium barbarum L. fruit extract) (Table 9).

Table 9.

Results of caliperometry and body composition calculations of individuals in Group 2 after completing the strength training program combined with diet and adaptogen

№	Skinfold measurement areas	Skinfold thickness measurement result (mm)	Body composition indicators	Body composition indicator calculation result (kg; %)
1	Triceps	12.8±1.2	Density	1.064±0.061
2	Chest area	15.9±1.5	Fat mass (absolute units) (kg)	12.32±0.99
3	Mid-upper arm	14.2±1.7	Muscle mass (absolute units) (kg)	68.87±0.83*

№	Skinfold measurement areas	Skinfold thickness measurement result (mm)	Body composition indicators	Body composition indicator calculation result (kg; %)
4	Axillary	17.1±1.8	Fat mass (relative units) (%)	15.2±1.0
5	Abdominal area	18.2±1.6	Muscle mass (relative units) (%)	84.8±4.6
6	Iliac	16.3±1.1		
7	Hip (quadriceps)	17.3±1.6		

Note: * - P<0.05 (compared to baseline measurements before starting the strength training program).

Goji berry extract is rich in vitamin P, which was initially discovered in paprika and lemons. It belongs to the group of plant polyphenols (bioflavonoids) and combines three biologically active substances: hesperidin, rutin, and quercetin. Quercetin is widely marketed for the treatment of various metabolic disorders.

Physical training, especially targeted strength training (anaerobic), specifically affects the plastic and energetic metabolism in the body, as well as the morpho-functional state of muscle, adipose, and bone tissues. Metabolic changes, in turn, are capable of altering body composition. Such metabolic transformations and changes in body composition, which have adaptogenic significance, dramatically modify eating behavior, preferences for certain diets, as well as digestion, transport, and absorption processes of nutrients. According to the working hypothesis, the implementation of individual programs aimed at increasing the adaptability of the musculoskeletal system, based on "Anaerobic training combined with optimized nutrition," ensures the initiation and introduction of a higher level of nitrogen metabolism in the body. A protein-rich diet combined with the use of adaptogens reinforces this effect, ensuring enhanced adaptability. Laboratory tests of nitrogen metabolism (protein) parameters are necessary for the screening applied in the strength training program (anaerobic). It is evident that the concentration of urea in the blood of individuals shows characteristic changes. Specifically, the "Anaerobic training" programs combined with a protein-rich diet and the consumption of adaptogens require laboratory testing of blood urea concentration. Determining the urea level during the program to improve adaptability to the "Anaerobic training combined with optimized nutrition" reflects the program's potential for balancing the ratio between anabolism and catabolism in protein metabolism. It is important that such a change in the

ratio between anabolism and catabolism after a certain program serves as an indicator of increased adaptability of the musculoskeletal system. This trend characterizes the improvement of tissue plasticity, energetic, and trophic properties of skeletal muscles involved in the mechanism of certain motor acts. This is especially important during the development and formation of the body, as well as as a preventive measure to prevent the reduction of muscle mass with decreasing activity and aging of the body, i.e., sarcopenia. The results of nitrogen metabolism tests during strength training (anaerobic) allow detection of improved adaptability, stimulating protein digestion processes and amino acid absorption, as well as stomach and intestinal evacuation function. It should be noted that in fitness centers, strength training programs recommend dietary supplements that are used not based on proteins, but on amino acids, which can significantly affect the proteolytic enzyme activity of the gastrointestinal tract.

Currently, the peculiarities of daily activities in the workplace, both in offices and classrooms, are often associated with a combination of insufficient physical activity, sedentary behavior, and the consumption of hedonic foods, i.e., foods with a high index of carbohydrates, lipids, and proteins. Such a combination dramatically affects body composition indices, particularly the ratio of fat tissue to muscle tissue. The excessive reservation of adipose tissue contributes to the worsening of metabolic changes in key tissues and organelles, including hepatocytes and skeletal muscle fibers, exhibiting lipotoxicity and an increase in insulin resistance. It is significant that the proportion of muscle mass in healthy individuals decreases with age, which can often lead to reduced physical performance and diminished quality of life. It is important that in individuals with reduced muscle mass (sarcopenia), the concentration of anti-inflammatory adipokines decreases while pro-inflammatory adipokines increase. The consequences are aggravated by the fact that the accumulation of visceral and ectopic fat tissue promotes the progression of carcinogenesis, accelerating the proliferation and increasing the aggressiveness of tumor cells through the remodeling of the tumor microenvironment. Experimental animal models have shown that the application of a combined physical training program (aerobic + anaerobic) to balance energy and plastic metabolism shifts the ratio between adipose tissue and muscle mass towards the latter's prevalence, weakening the lipotoxicity of adipose tissue, which affects carcinogenesis processes.

We hypothesize that strength training (anaerobic) combined with an appropriate diet forms the basis for preventive measures aimed at reducing the accumulation of adipose tissue, particularly visceral fat mass, reducing its lipotoxic effect on skeletal muscles, and its carcinogenic impact.

The following criteria can be used to recognize overtraining or overstress: a decrease in the level of self-accomplishment in a specific exercise in terms of repetitions, intensity, or performance time; persistent fatigue despite sufficient sleep time, accompanied by a desire to fall back into sleep, i.e., persistent sleepiness; drowsiness, more frequent awakenings during sleep, sleep fragmentation, and disruption of its cycles; a feeling of numbness and pain in the neck, trapezius, elbow, or other joints, which may last for a long period; headache sensations; deterioration in mood, feelings of depression, manifestation of depression; loss of enthusiasm and motivation to continue exercises; loss of appetite; pain from muscle, ligament, tendon, and joint injuries. If these signs persist for a long time, it is clear that the exercise performed has caused overtraining.

Similar signs of overtraining are also expressed during mental or emotional distress: 1) A prerequisite for preventing overtraining syndrome is including adequate rest periods in the individual adaptation program, i.e., an adequate alternation of training and recreation; 2) The exercise physiology of a mature organism cannot be extrapolated and applied to a child's body.

Growth and development processes intersect with the effects of training, therefore, the program for increasing adaptability during the formation of a healthy lifestyle requires separate development based on the physiology of a child's immature organism. This is especially relevant in the context of the rapid rejuvenation of certain sports and the training of the Olympic reserve of children and adolescents.

The application of aerobic training and strength training (anaerobic) without signs of overtraining during the preceding wake period leads to the deepening of bioelectric activity with slow waves in the subsequent sleep cycles, reducing the number of awakenings, and prolonging the duration of REM sleep periods. Overtraining and intense psychoemotional stress induce increased activity of the wake systems, with increased sleep onset latency; more frequent awakenings; restless dreams, and sleep movements, which lead to persistent daytime sleepiness after sleep.

Research by other authors has shown that people who participated in the national "School Lunch" Program consumed higher amounts of milk, meat, vegetables, and low-fat fruits. Individuals who participated in this program had a higher intake of certain nutrients, including Ca2+ ions and fiber, compared to students who did not participate in the program. The school meals provided in accordance with this program meet strict menu requirements, quality standards for the products used, and food preparation technology. These requirements are primarily characterized by an increase in the proportion of fruits, vegetables, and whole grains used, while reducing the quantity of Na+ ions and trans fats. Trans fats are trans isomers of fatty

acids and are unsaturated fats in a trans configuration. Trans fats are present in small amounts in natural meat and dairy products, whereas trans fats form in large quantities during the technological production of margarine through the hydrogenation of unsaturated fats. The prevalence of overweight children and adolescents is also a serious warning sign. Moreover, the proportion of these children is quite large and is constantly increasing, even in countries with medium and low incomes.

The results of fundamental research have already shown that nutrition, particularly during the periods of formation and development of the morphofunctional state of the central nervous system, determines individual learning abilities, cognitive and physical activity, school performance, and achievements. At older ages, especially during the period of decline in vital functions, adequate nutrition allows for the maintenance of work capacities and helps prevent the premature onset of neurodegenerative processes in the brain and spinal cord centers. On the contrary, a deficiency in mineral nutrition (Iron) significantly affects the action of the brain's DA-ergic neurotransmitter system, which in turn reduces mental abilities. It has been shown that deficiencies in vitamins (Vitamin E, thiamine, B vitamins), minerals (Iodine and Zinc) are associated with impaired cognitive abilities and concentration.

In general, to ensure adequate mineral nutrition, a variety of foods are needed to provide more than 20 essential bioelements out of the 70 chemical elements identified in the human body. Furthermore, it has been shown that sufficient inclusion of foods containing a wide range of amino acids and carbohydrates in the diet also improves perception, intuition, and rational decision-making. A nutritional indicator such as quality is evaluated, for example, by the composition of saturated and unsaturated fats, fiber, sugar, and salt. In turn, the quality of nutrition is considered in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, together with the level of physical and cognitive activity of individuals. Moreover, the evaluation of nutrition quality in the context of a specific level of physical activity is also carried out in conjunction with screening of physiological and biochemical indicators such as obesity level, exhaustion level, body mass index, cardiovascular risk factors, abdominal circumference, glucose level, lipid profile, and insulin resistance. Rational nutrition combined with aerobic and anaerobic physical training has a maximum effect on the digestive system's adaptation properties, nutrient absorption, and their metabolism in the body's internal environment. Combined aerobic and anaerobic physical training with an individually selected diet, characterized by a decrease in glycemic and lipidic indices, is important in the individual adaptation program with monitoring glucose levels, blood lipid profile, detecting oxidative distress levels, and antioxidant system activity.

According to recommendations, a low glycemic index diet may include, for example, a shredded cabbage vegetable salad, mixed with olive or sunflower oil, with the addition of apple cider vinegar and salt (the carbohydrate content in 60.0 g of cabbage is 3.1 g). For comparison, boiled white rice is a product with a rather high glycemic index (the carbohydrate content in 147.0 g of rice is 50.0 g). It is known that when a diet based on a high intake of salt (4% NaCl) is used, blood pressure and the risk of heart disease increase. However, with increased salt intake, a reduction in the volume of food consumed, an increase in the proportion of total fat tissue accumulation, and an increase in the percentage of fat mass in the abdominal region, oxygen consumption, heat production, and gas exchange rate compared to subjects consuming a relatively normal amount of salt have also been observed.

Due to the heterogeneity and plasticity of white and brown adipocytes, their morphology and function change depending on fluctuations in energy demand under certain physiological or pharmacological conditions. For example, under conditions of increased energy consumption observed during cold exposure (hypothermic stimulation), the directed influence on metabolism through changes in environmental physical parameters, especially reducing air or water temperature, is a physiologically and evolutionarily determined means to induce adaptive remodeling of the system. It is assumed that there could be exercise-induced adipokines that mediate some of the health benefits of exercise.

Laboratory measurements of body composition in healthy subjects will detect early signs of muscle tissue loss, an increase in adipose tissue and interstitial fluid, and a decrease in bone density. To implement a systemic solution to the social issues mentioned, the development of a community model is necessary, which would outline the steps to improve health, taking into account the lifestyle characteristics in urban and rural areas of the Republic of Moldova.

Conceptually, we assume the existence of a close dependency: between the balance of energy and plastic metabolism, the adaptogenicity of the daily activity environment, eating behavior, safety, and food production technologies. The spread of muscle and motor fatigue in the human population, the predominance of fat tissue over skeletal muscle tissue in body composition (sarcopenia and sarcopenic obesity) is becoming widespread, especially in physically inactive populations. The prevalence of a sedentary lifestyle among students, workers in intellectual fields is evident. Also, the forced nature of a sedentary lifestyle is common among older people due to the weakening of individual locomotor functional abilities.

The socio-economic consequences become dramatic, characterized by a decrease in work abilities and the capacity of the human population, which

can have a potentially strong impact on the GDP level of the Republic. The reason for the decline in work capacity lies, among other things, in the lack of timely prevention, early diagnosis, effective treatment, and rehabilitation of individuals with weakened motor activity and its nervous regulation, as well as metabolic energy and the plastic supply of muscles, cartilage, and bone tissue. The result is the formation of a number of personal, social, and economic problems. Age groups at risk for developing sarcopenia or sarcopenic obesity are adolescents and adults who lead a sedentary, forced, or conscious lifestyle.

From a natural sciences perspective, it is extremely important that the foundation lies in the potential existence of specific genes that force a person to reduce physical activity, i.e., to conserve energy costs and prevent physical or cognitive overload. Thus, using laboratory analysis methods, it is possible to identify signs of muscle mass loss and adipose tissue accumulation in individuals of different sexes as early as the age of 30. After 50 years, such a reduction in muscle mass occurs at a rate of 1% to 2% per year, and after 70 years - from 4% to 5% per year.

Everything would be fine, but the induced pathogenesis of sarcopenia or sarcopenic obesity significantly affects the quality of life of the individual and their family members. Patients face a steadily increasing decline in their ability to perform work and official duties, as well as carry out daily household activities, in the context of an increased risk of joint and bone deterioration and other injuries. Some countries have estimated that, for example, reducing the prevalence of sarcopenia in the population by at least 10% would lead to annual healthcare cost savings of 1.1 billion dollars. The social, medical, and economic burden of a person with disabilities is 14,000 Euros per year per person. There is no doubt that the decline in the work capacity of the population has a significant impact on the GDP per capita. Under current conditions and in the near future, the treatment, care, and rehabilitation of patients with mental and physical disabilities could become one of the main elements of public policy expenditure. Economic development and industrialization do not allow for the resolution of the social issue of the loss of work capacity due to sarcopenia, sarcopenic obesity, and premature death, despite the fact that annual healthcare costs are estimated, for example, in the US, at 149.4 billion USD.

The issue, whose solution is currently under evaluation in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, can be seen as one of the fundamental tasks of public policy in many countries in the healthcare field. This issue also fits within the UN Goal No. 2 (“Zero Hunger”) of the 17 core Sustainable Development Goals: “End hunger, achieve food security, improve nutrition, and promote sustainable agriculture.” Goal No. 3 (“Good Health

and Well-being"), which is "Ensuring healthy lives and promoting well-being for all at all ages." The program must ensure the prevention of increased exposure to known determinants of poor health: air pollution, groundwater pollution, and oceans; unhealthy conditions in urban and rural areas (Goal No. 6: "Clean Water and Sanitation"; Goal No. 14: "Life Below Water"; Goal No. 15: "Life on Land").

The problems of disability caused by sarcopenia and sarcopenic obesity are also addressed in the neuroprotection program for the prevention and treatment of cancer by mitigating the effect of environmental factors contributing to the pathogenesis of various chronic diseases, especially the malignant degeneration of body tissues. To take laboratory screening to a new level, the program provides for the necessity of high-tech monitoring of even the smallest changes in metabolism and body composition. Along with the precise measurement of resting metabolism, the study of body composition allows the calculation of real daily energy needs [493, 494, 495].

3.3. Testing Step 3 of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, aimed at expanding the limits of neuroplasticity by balancing circadian rhythms.

The results obtained showed that in the planning and decision-making center in the prefrontal neocortex (PFC) of animals, after forced daily activity through the experimental model "Night Shift Work," as well as in the center for the regulation of voluntary motor activity (primary motor cortex, M1) during forced motor activity in the resting period (sleep), the concentration of norepinephrine (NE) increased significantly compared to control animals by 36.7% ($P<0.01$) (Fig. 19).

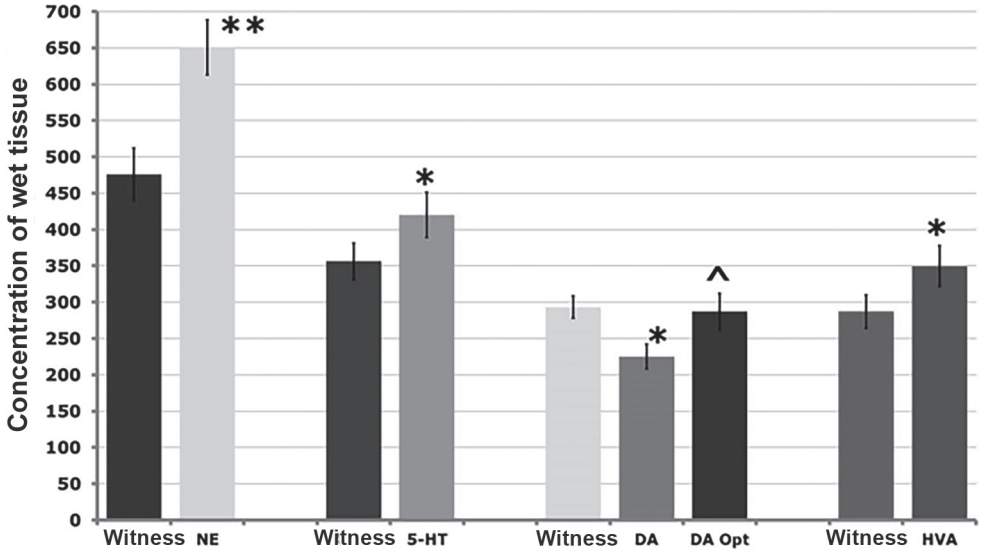


Figure 19. The response of central MA-ergic systems to the application of the experimental model „Night Shift Work" and the modulatory effect of optimizing daily activity and diet.

The increase in serotonin (5-HT) concentration in the PFC and M1 regions after forced motor activity was less pronounced, but statistically significant by 17.9% ($P<0.05$), and was associated with a decrease in dopamine (DA) concentration by 23.2% ($P<0.05$). It is significant that the concentration of homovanillic acid (HVA), a metabolite of DA, increases by 21.8% ($P<0.05$) when modeling forced daily activity, especially during the rest period (the "Night Shift Work" model) (Fig. 19).

To optimize motor activity during this period, its duration was shortened to 240 minutes and combined with a diet of hedonic food products. Such experimental optimization modeling made it possible to detect a significant increase in DA concentration by 27.5% ($P<0.01$) in the PFC area, compared to the group in which animals were forced to remain active for twice as long (480 minutes) without hedonic food intake (Fig. 19). Furthermore, optimization revealed an increase in the level of 5-HT in hippocampal fields (CA1 and CA3) against the background of a decrease in the serotonin metabolite concentration (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA).

Thus, optimizing physical activity stimulated a significant reduction in the 5-HIAA/5-HT ratio, indicating a weakening of serotonin degradation processes, i.e., a reduction in serotonin turnover catabolism. The use of experimental animal models allows for fundamental argumentation of the mechanisms written in the Organism-Environment report and the extension of their neuromodulatory effects, characterized by the adaptive plastic

remodeling of nerve centers and neuromuscular junctions. The participation of monoaminergic neurotransmitter systems facilitates the modulation of complex self-organized collective behavior and mechanisms of decision-making process regulation.

The brain's 5-HT-ergic neurotransmitter system is involved in the mechanisms of human behavior formation, providing tissue phenotypic plasticity in response to the stressful effect of environmental factors and the modulation of proactive and reactive behavior, aimed at helping the organism resist stressors through the 5-HT-ergic system. A stimulating ambient environment can improve the functionality, adaptability, and behavioral performance of individuals by optimizing neuroplasticity in brain formations. Thus, adaptive remodeling at the cellular level in the regulatory centers of the hippocampus is characterized by an increase in the number of new neurons in the dentate gyrus (DG) of the hippocampus, and their survival is associated with their integration into the local hippocampal network. This response may vary depending on experience and the enrichment of the living environment (habitat) [465].

MA-ergic neurotransmitter systems are key players in the fine regulation mechanisms of adaptive motor activity in changing environmental conditions. The activity of these systems is modulated by multisensory signal flows from the external environment and by the influence of activation systems. Thus, the DA-ergic system, centered in the ventral tegmental area (VTA), modulates the activity of neurons in the prefrontal cortex. The mesocortical pathway, which originates from the neural center of the VTA, projects to the prefrontal cortex and ensures the fine coordination of higher cognitive functions, including decision-making processes. Additionally, coordination of motor activity in the wake-sleep cycle is achieved through the study of neuromodulation of neurons in the basal ganglia by the DA-ergic system centered in the compact part of the substantia nigra (SN), i.e., the "Nigra-stria-pallidal" system, which plays a crucial role in neurodegeneration and the pathogenesis of Parkinson's disease. Motor activity is also finely coordinated through the direct neuromodulation of the motor cortex by DA-ergic axon projections.

Previously, the authors, using electrophysiological methods, demonstrated that aversive stimuli from the environment, potentially capable of causing disgust, modulate DA-ergic system activity differently in various brain processing centers [148]. This showed that motor actions in the sleep-wake cycle induce corresponding discharge activity with a certain frequency in DA-ergic neurons, encoding the influence of environmental factors and accompanied by DA release in axonal terminals projected in the striatum region. The concentration of DA released during this process is finely regulated

by presynaptic reuptake. This is important for elucidating the pathogenesis mechanisms of Parkinson's disease. It is also important that the activity of these systems can be modulated by multisensory signal flows from the external environment, modifying the neuromodulatory action of activation systems.

We observe that nighttime work and service activities force people to remain active when the biological clock tells the body to rest and recover, leading to serious consequences for functionality and adaptability. Data on the fundamental determination of the neuromodulatory action of MA-ergic neurotransmitter systems confirm that it is possible to optimize motor activity during the sleep-wake cycle by individually selecting the intensity and duration of the workload at different times of the day or night and combining it with a hedonic effect on the body. Forced wakefulness during the rest period excessively activates the NE-ergic system and suppresses the DA-ergic system, ensuring consolidation and the formation of motivation for continuing the activity. Optimization allows for leveling the imbalance of the neuromodulatory action on the cerebral cortex and hippocampus and ensures the prevention of neurodegenerative diseases, eating disorders, metabolic syndrome, cardiovascular insufficiency, etc. [470].

The concept behind the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program is also based on the statement that night work forces people to remain active when their internal biological clock signals the body to rest, leading to serious consequences for individual well-being. Data from the fundamental definition of the neuromodulatory effect of MA-ergic neurotransmitter systems confirm that it is possible to optimize activity during the work and rest phases by individually selecting the intensity and duration of tasks at different times of the day, combined with hedonic effects on the body.

It is clear that both wakefulness and sleep states are accompanied by characteristic changes not only in behavior but also in the overall activity of central nervous system control. Such changes are based on profound processes at the molecular level, especially at the level of the genome of nerve and neuroglial cells. In fact, the balance and harmony of both wakefulness and sleep states significantly determine the plasticity of the cellular apparatus in the central nervous system control centers. It has been proven that during sleep, the expression levels of genes with different functional meanings change significantly. Both in wakefulness and sleep, there is a close dependency between individual behavior and the activity of higher control centers, especially the expression of genes in their cellular elements. The degree of expression of 5% of transcripts in cortical cells changes according to the behavioral state, regardless of the time of day.

It is important to note that under stressful environmental conditions, with physical, cognitive, and emotional overloads conditioned by lifestyle, as well as pathological processes and aging, the normal physiological architecture of the wake-sleep cycle is disrupted. This disruption weakens and complicates the implementation of neuroplastic adaptive remodeling mechanisms in control centers and can lead to the initiation of neurodegenerative tissue degeneration.

In the experimental model, increased activation of the wake-up and activation system was accompanied by an increase in the frequency and duration of wake episodes during sleep, leading to an undesirable fragmentation of the entire sleep period. Sleep fragmentation results in deteriorated sleep quality and quantity, which, in turn, weakens neuroplastic transformations in brain control centers. For example, it has been found that individuals with severe neuroticism exhibit a higher degree of awakening during sleep. The level of arousal is higher in states of distress and psycho-emotional imbalance. Additional adverse factors associated with neuroticism, enthusiasm, and anxiety can complicate the organism's resistance to noise or other stressors, especially during work or exercise while awake.

Experiments have demonstrated that introverts are more sensitive to noise during work than extraverts. A significant negative correlation has been shown between the degree of extraversion and noise stimuli during work. Various studies have shown that people with high sensitivity to noise may, therefore, not achieve the same performance outcomes as individuals less sensitive in noisy environments. The positive correlation between noise stimulation and subjective sensitivity to noise is very strong. Individuals who are more resistant, with tendencies toward extraversion and relatively low subjective sensitivity, may be better able to adapt to noise during work or studies than those with opposite personality traits.

The sleep period presents a higher risk of decreased lung ventilation, for example, due to the so-called "Congenital Central Hypoventilation Syndrome," which is a rare autosomal dominant syndrome that occurs immediately after birth. This syndrome is characterized by decreased lung ventilation during sleep. It has been proven that sleep is a condition with a higher risk of hypoxemia, primarily at the brain level. The presence of hypoxemia, for any reason, can negatively affect the morphofunctional state of the control nerve centers and lead to a deterioration in mental, cognitive, and higher sensory-motor activities. Waking from sleep is, in fact, an important physiological defense response to the reduction in oxygen saturation of brain tissue during sleep stages.

Older individuals demonstrate a weakness in the sleep-wake response mechanism due to the weakening of its regulation, which in turn may increase the degree of hypoxemia during sleep, increasing the risk of deterioration of neuroplastic properties and the initiation of neurodegenerative processes

in brain control centers. Older adults tend to spend more time in activity during wakefulness, but when they fall asleep, they are in a deeper, slow-wave sleep state for longer periods than younger adults. The determination of blood supply asymmetry to the brain's upper regulation centers showed that oxygen saturation levels on the right and left hemispheres (cerebral oxygen saturation, RCSO2) ranged from 56-77% in older subjects and 72-97% in younger adults. Older adults had lower RCSO2 levels than younger adults at the beginning of each period of light sleep (drowsiness). Upon falling asleep, the RCSO2 value in older adults either decreases or remains unchanged during a 2-hour sleep period, with an asymmetric difference of 3-5% between the right and left hemispheres. In contrast, the RCSO2 value in younger adults tends to increase during a 2-hour sleep period, with a slight asymmetry (1-2%) between the right and left hemispheres. In most individuals, the RCSO2 value increases sharply upon waking from sleep. However, in older individuals, this increase in cerebral tissue oxygen saturation upon waking from sleep is less pronounced compared to younger adults. Older subjects with lower oxygen reserves show an impaired response to hypoxemic signals during sleep and, therefore, may be at a higher risk of decreased neuroplasticity and the initiation of neurodegeneration in the brain's control centers.

It is important for functional magnetic resonance imaging (fMRI) results to demonstrate the presence of a phenomenon in brain centers where there is a significant decrease in cerebral blood circulation during different stages of sleep. Specifically, a pronounced reduction in blood circulation is observed in the thalamus and the striatopallidal system during the evolution of slow-wave sleep (non-REM sleep) (Fig. 20). Notably, the thalamus, where the reduction in blood circulation occurs during sleep phases, is directly linked to the processing of the ascending influx of sensory information entering the brain.

It is significant that when paradoxical sleep (REM sleep) is intensified, blood circulation in these areas of the brain increases. The so-called "vegetative storm" that occurs during REM sleep is also associated with an intensification of metabolism in the thalamus and the striatopallidal system of the brain. However, in the prefrontal cortex of the cerebral hemispheres, blood circulation diminishes during both non-REM and REM sleep. The prefrontal area of the neocortex is associated with the intellectual processing of information, the generation of planned actions, and emotional formation.

Clearly, sleep deprivation or insufficiency contributes to a further weakening of cerebral blood circulation and likely leads to the cumulative effect of oxygen deficiency in the brain's vascular bed. This extremely undesirable phenomenon causes the development of hypoxemia in brain tissue, particularly as deep slow-wave sleep (delta rhythm in EEG recordings) develops (Fig. 20).

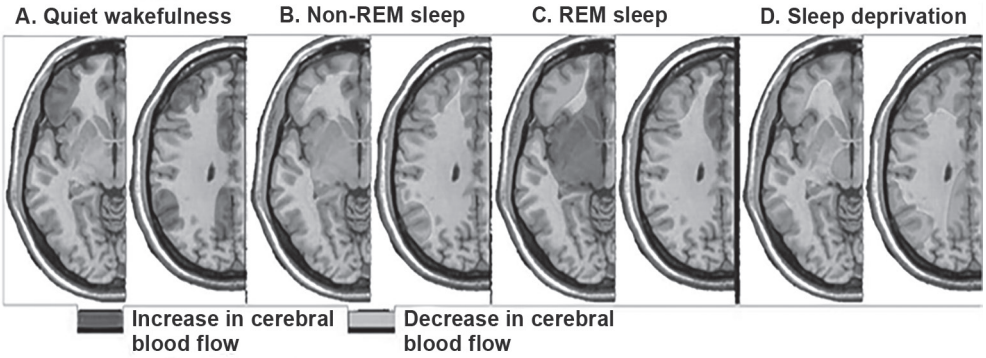


Figure 20. Changes in cerebral blood circulation during the stages of the sleep-wake cycle.

Waking up from sleep is accompanied by hyperventilation, which at such moments is necessary to ensure the oxygen saturation of the blood and tissue. In this sense, such a wake-up is indeed a phylogenetically and ontogenetically fixed defensive reaction. A similar reaction in nature occurs in marine mammals when they wake up from sleep. Therefore, the acute need for hyperventilation and oxygen saturation of tissues may be the trigger that causes the formation of interhemispheric asymmetry and slow-wave, unihemispheric sleep. It is evident that the normal, harmonized physiological activity of the control systems for waking and sleeping ensures high sleep quality, subsequent wakefulness, and the functional state of various body systems, especially in the dynamics of physical, intellectual, and emotional stress, as well as during aging processes.

The experimental model used was based on the forced cessation of inspiratory air supply ("Respirator Accident") during sleep periods, designed to simulate obstructive sleep apnea. In the human population, the common syndrome related to sleep (Obstructive Sleep Apnea, OSA) is extremely frequent. It is important to note that it is characterized by a failure of external respiratory function combined with weakened cardiac contractile activity. As a result, the oxygen saturation level (SpO_2) of the blood flowing to the nervous regulation centers drops sharply. The main global response to this condition, characterized by a sudden drop in SpO_2 and an increase in SpCO2, is waking up from sleep and hyperventilation (increased respiration), which restores normal levels of SpO_2 and $SpCO_2$.

The results obtained from video recording the behavior of dolphins and synchronizing it with EEG bioelectrical activity confirmed the presence of such a response with strict periodicity during darkness, during unihemispheric slow-wave sleep on the surface of the water. Immersion in water induces sudden waking and intense hyperventilation. Cerebral blood circulation

during sleep apnea significantly increases and shows a vasodilatory effect in the cerebral vasculature, while in the lungs, the response is characterized by an increase in blood pressure in the intrapulmonary vessels. Obstructive sleep apnea is a natural model of periodic hypoxia and hypercapnia, with a significant effect, primarily on the brain and heart. Currently, several tools have been developed to effectively manage this condition in humans, as failure to intervene during the OSA syndrome leads to long-term changes in the brain's neural circuits. Studies using neuroimaging techniques that map the brain suggest that structural and functional changes in neurons occur even in patients after successful acute OSA alleviation.

The cellular mechanisms mediating these effects of periodic hypoxia in the form of OSA are still unclear.

The use of the experimental model "Respirator Accident" in laboratory animals simulating intermittent/periodic hypoxia/hypercapnia during sleep has made it possible to identify cases of neurodegeneration and neuronal apoptosis, as well as learning disturbances and memory formation processes. Reactive gliosis, that is, the increased formation of new neuroglial cells, is crucial for neuron survival and the preservation of neural networks. Results obtained using the "Respirator Accident" model demonstrate significant changes in neuroglial systemic relationships.

Experiments by other authors have shown that after 1, 3, 5, and 10 days of periodic hypoxia conditions (O_2 fraction – 10%) daily, for 8 hours during sleep, split into 6-minute cycles, significant astroglial hyperplasia and hypertrophy occur in the parietal cortex (P) and hippocampus. Furthermore, periodic hypoxia consequences include changes in the morphology of neurons and glial cells, dendritic branching reduction, and caspase activation in pyramidal neurons of the CA1 hippocampal layer and layers IV-V of the cerebral cortex with short-term exposure (1-3 days). Caspase activation indicates a clear initiation of neuronal apoptosis (programmed cell death). Surprisingly, prolonged exposure to periodic hypoxia is characterized by a decrease in neuronal mortality and an increase in dendritic branching on the background of persistent reactive gliosis. Another group of authors showed that the HIF-1 alpha factor and the glial S100B factor significantly increase neuronal survival, for example, under hypoxic conditions. Neuron death-survival-growth processes are at the basis of neural network modifications in individuals with obstructive sleep apnea syndrome.

The effect of intermittent hypoxia/hypercapnia, as occurs during disturbed external respiration during sleep, leads to significant cognitive impairment and oxidative stress. The result of this combined hypoxia/hypercapnia effect on the brain is characterized by an increase in the degree of neuronal cell

death, particularly in areas involved in learning and memory regulation mechanisms. It is important that physical activity is currently recognized as the best neuroprotective agent for neuronal damage and neurodegeneration. However, it is not entirely clear whether physical activity is the most suitable for neuroprotection in cases of oxygen deficiency and blood supply with intermittent hypoxia. Some authors have shown significant disturbances in laboratory animals' brains (rats) exposed to intermittent hypoxia, manifested, for example, in an increased latency period and the length of the path in a water maze to find a hidden platform, as well as reduced spatial movement during test trials. Interestingly, such functional disturbances are not observed in animals subjected to intermittent hypoxia combined with 12 weeks of aerobic physical training. Moreover, animals that experienced hypoxia in the context of physical activity, compared to those exposed to hypoxia with normal activity, showed higher resistance to lipid peroxidation (LPO) in the cerebral cortex and hippocampus. To confirm the neuroprotective effect of physical activity, hypoxic animals with physical activity, compared to those with normal activity, showed a more intense activation of protein kinase B (Protein kinase B, PKB), known as Akt, and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in the neocortex and hippocampus. IGF-1 induces Akt phosphorylation, which is a serine-threonine protein kinase involved in numerous cellular functions, including glucose metabolism, cell proliferation, apoptosis, transcription, and cell migration. An increase in the intensity and duration of physical activity leads to a decrease in sensitivity to periodic hypoxia and, consequently, an improvement in the quality of solutions to spatial orientation problems and a reduction in oxidative stress, possibly due to increased neuronal signaling via IGF1-Akt.

From a conceptual-strategic standpoint, the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program outlines several core principles to promote communication between the "Environment-Organism" or "Environment-Human" and the neuromodulatory action of various natural environmental factors. To form and estimate the common indicators of communication, key determinants include: the presence/absence of communicability, which creates a state of mutual satisfaction; the presence/absence of communicative aggression, which creates social discomfort. It is particularly important to understand that communication is determined not only by interpersonal communication but also by the communication between humans and the external environment. For this program, focused on enhancing mental and physical functionality, it must be considered that communication between the external environment and the organism is continuous and conditioned by evolution. "Environment-Organism" communication occurs through

communicative channels, which, depending on their physical nature, are: visual, auditory, tactile or haptic, olfactory, biomagnetic, biochemical, i.e., multimodal.

It is clear that the identification of the channel depends on the sensory modality that ensures the perception of signals from the surrounding environment. There is already a field of science that studies the functioning of communication and the meaning of communicative signals, i.e., the relationships between code and message, between sign and discourse, and this is called "Semiotics." Currently, semiotics is a research technique that explains exactly how communication and meaning work. From an anthropogenic perspective, the danger of losing the close connection between the environment and the organism increases due to the creation of the artificial environment. Each change in the set of communicative signals from the ambient environment targets specific neural centers for sensory information processing. The entire array of sensory communication signals is perceived through the lens of safety, reproduction, and nutrition.

For practical application of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, we propose tests based on the natural or virtual immersion of individuals in a modeled environment and the recording of synchronized polygrams of psychosomatic and psycho-vegetative reactivity, which are expressed through changes in EEG and EMG bioelectrical activity as well as fluctuations in respiratory, circulatory, and cardiac system activity. Such experiments were conducted by simulating an adaptogenic and stressogenic environment, accompanied by recordings of ECoG and EMG reactions. The data obtained from experimental tests and spectral analysis demonstrate that auditory stimulation and subsequent waking during deep slow-wave sleep (delta or non-REM sleep) and REM sleep are more symmetric and pronounced than waking from superficial sleep, where the reaction is different at the regional level, i.e., asymmetric (Fig. 21–26).

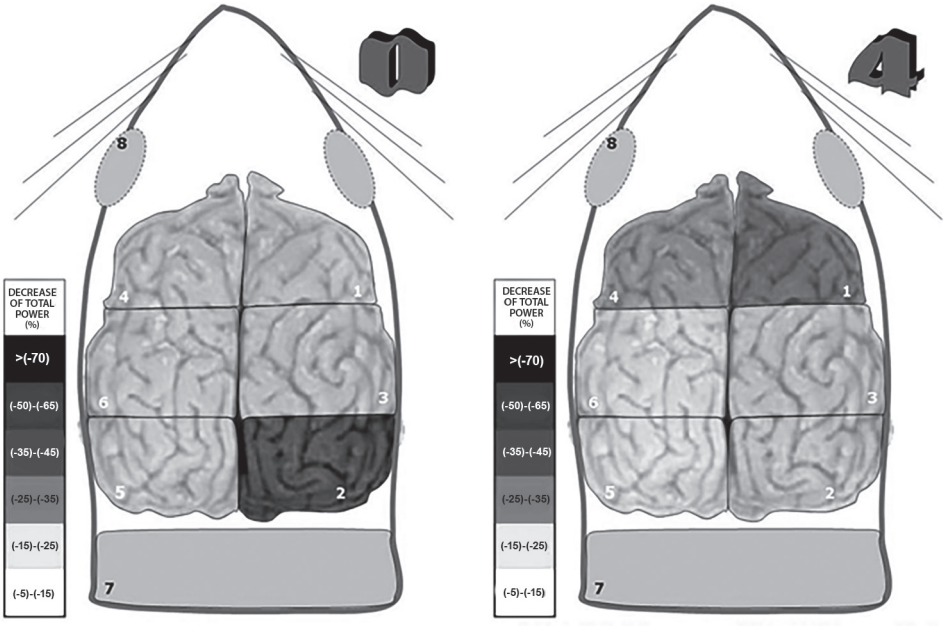


Figure 21. Mapping of wakefulness severity from bilateral slow-wave sleep at sensory stimulus intensity (0-4%)

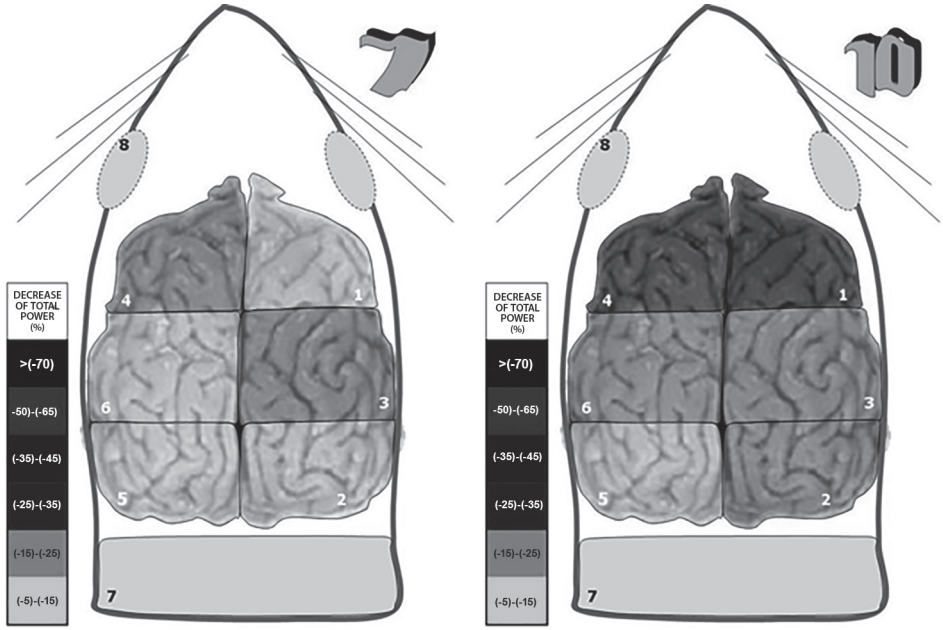


Figure 22. Mapping the severity of awakening from bilateral slow-wave sleep at sensory stimulus intensity (7-10%).

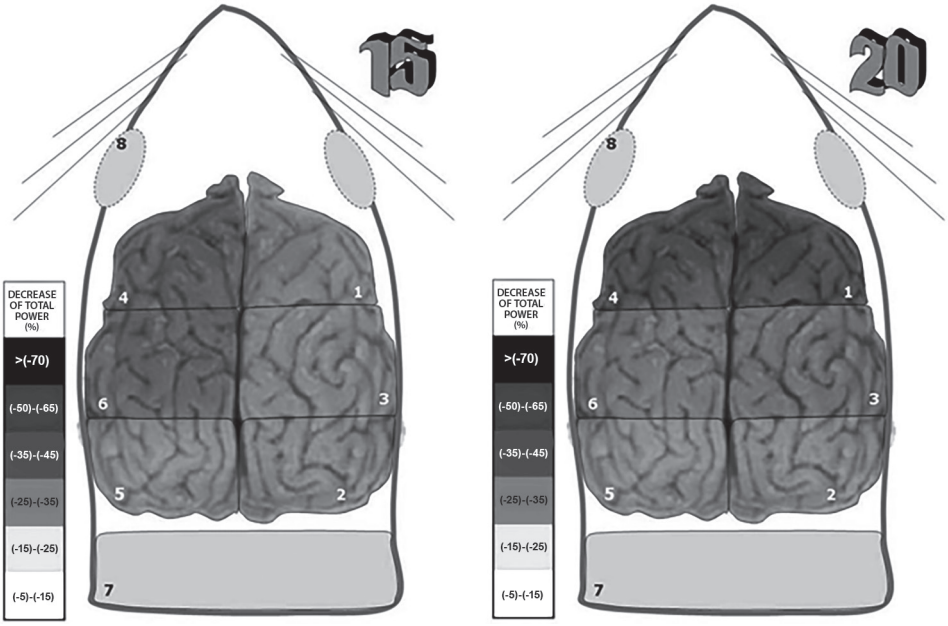


Figure 23. Mapping the severity of awakening from bilateral slow-wave sleep at sensory stimulus intensity (15-20%).

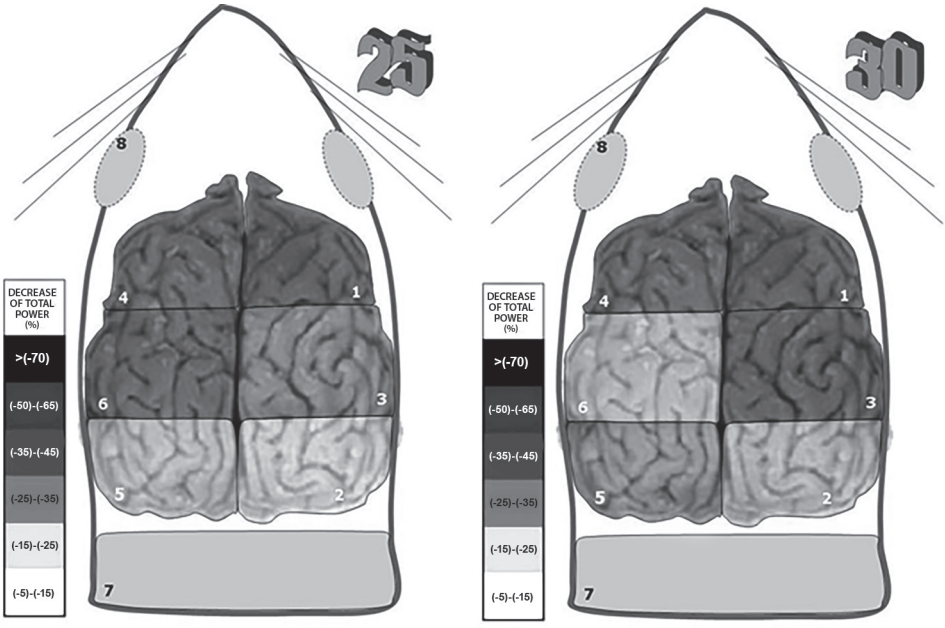


Figure 24. Mapping the severity of awakening from bilateral slow-wave sleep at sensory stimulus intensity (25-30%).

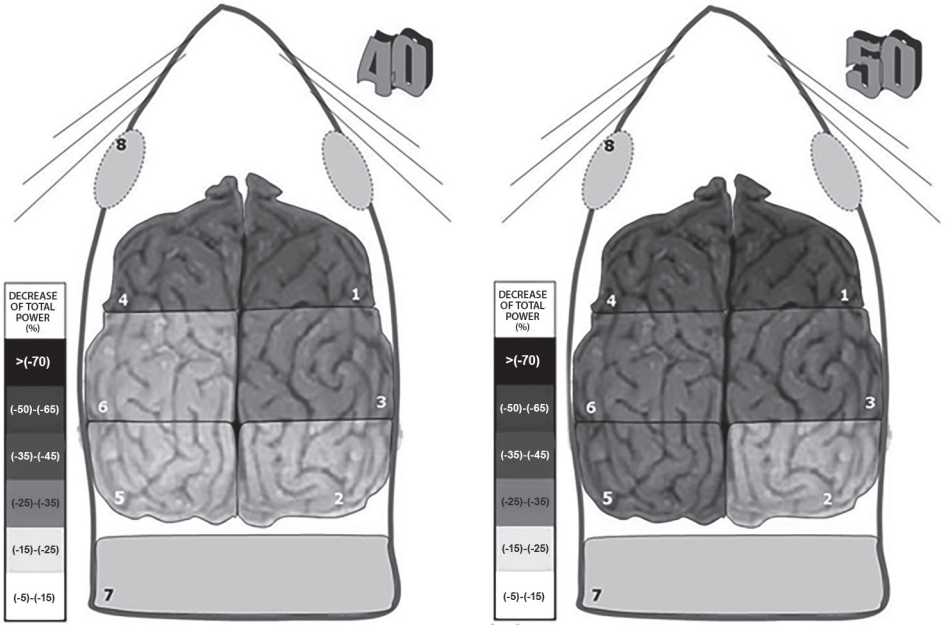


Figure 25. Mapping the severity of awakening from bilateral slow-wave sleep at sensory stimulus intensity (40-50%).

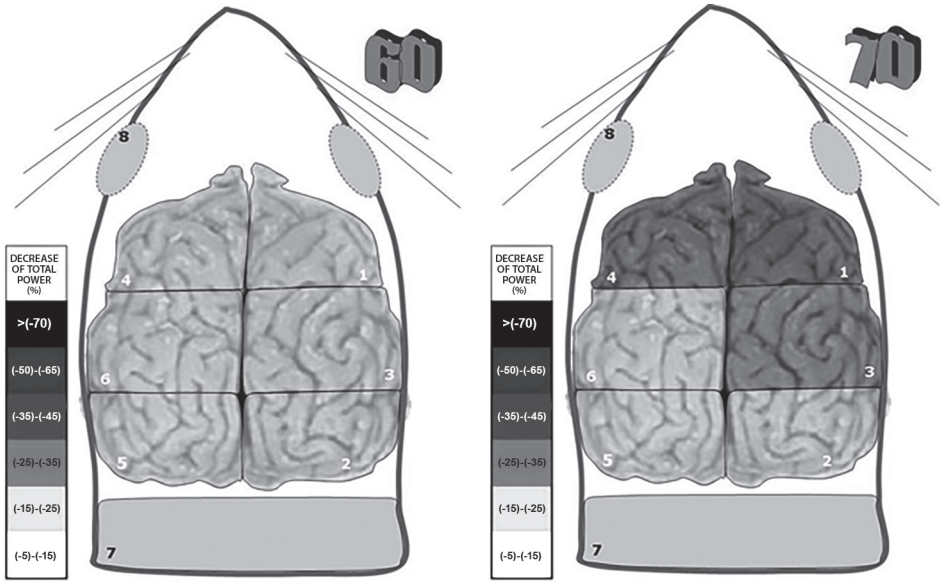


Figure 26. Mapping the severity of awakening from bilateral slow-wave sleep at sensory stimulus intensity (60-70%).

The characteristic changes found in the EMG recordings confirmed this observation by demonstrating the behavioral motor response to auditory stimulation, which disrupts sleep phases (Fig. 27).

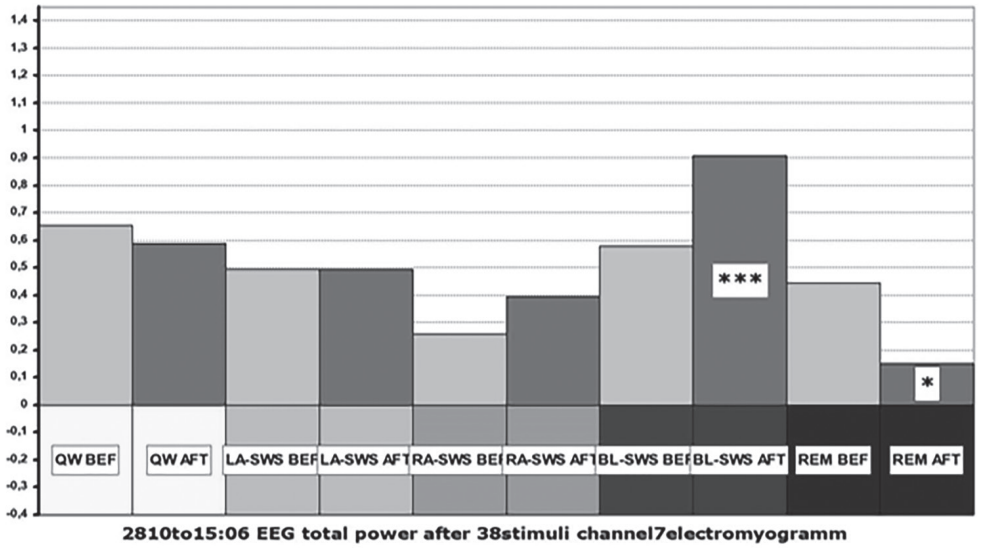


Figure 27. Quantitative expression of EMG synchronization during slow-wave sleep (non-REM) and beta rhythm during REM sleep and wakefulness in channel 7 (electromyogram).

The expression of awakening in the EEG is characterized by a reduction (desynchronization) of the delta rhythm in the fronto-parieto-occipital direction. Notably, the arousal threshold is higher during REM sleep compared to light sleep and even deep non-REM sleep in the same hemisphere. Latency is prolonged, while the duration of the alert state is reduced during deep non-REM sleep (Fig. 28 – Fig. 33).

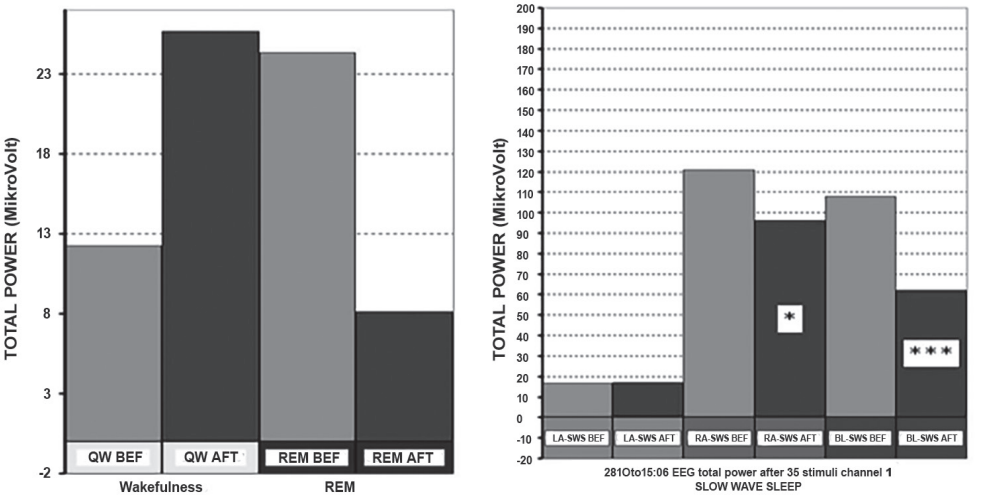


Figure 28. Quantitative expression of delta rhythm desynchronization in ECoG during slow-wave sleep (non-REM) and beta rhythm during REM sleep and wakefulness in channel 1 (Frontal):

QW BEF – wakefulness before stimulation
QW AFT – wakefulness after stimulation
REM BEF – REM sleep before stimulation
REM AFT – REM sleep after stimulation
LA-SWS BEF – left-hemispheric delta sleep before stimulation
LA-SWS AFT – left-hemispheric delta sleep after stimulation
RA-SWS BEF – right-hemispheric delta sleep before stimulation
RA-SWS AFT – right-hemispheric delta sleep after stimulation
BL-SWS BEF – bilateral delta sleep before stimulation
BL-SWS AFT – bilateral delta sleep after stimulation

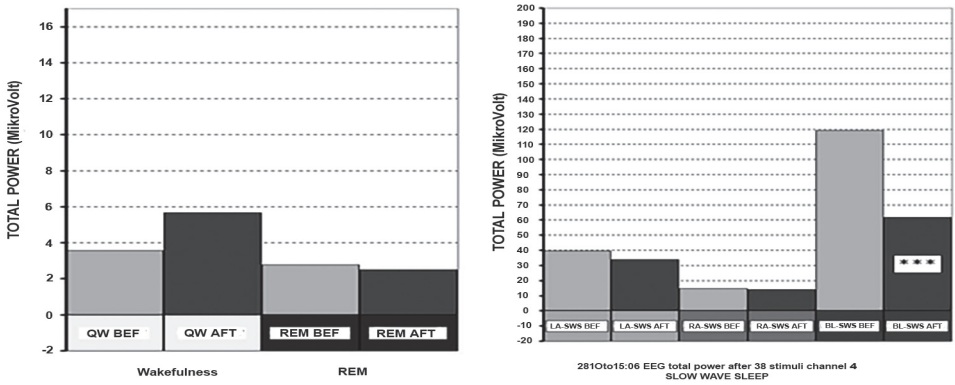


Figure 29. Quantitative expression of delta rhythm desynchronization in ECoG during slow-wave sleep (non-REM) and beta rhythm during REM sleep and wakefulness in channel 4 (Frontal).

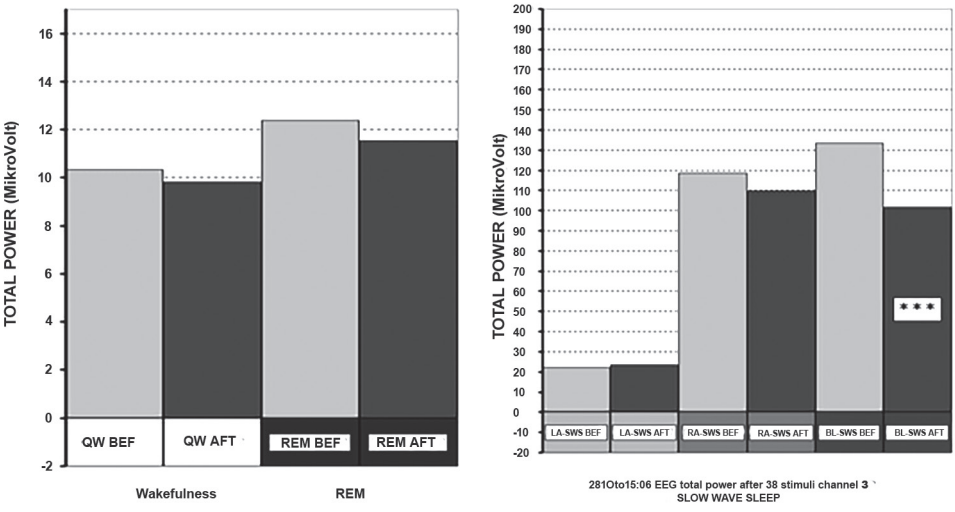


Figure 30. Quantitative expression of delta rhythm desynchronization in ECoG during slow-wave sleep (non-REM) and beta rhythm during REM sleep and wakefulness in channel 3 (Parietal).

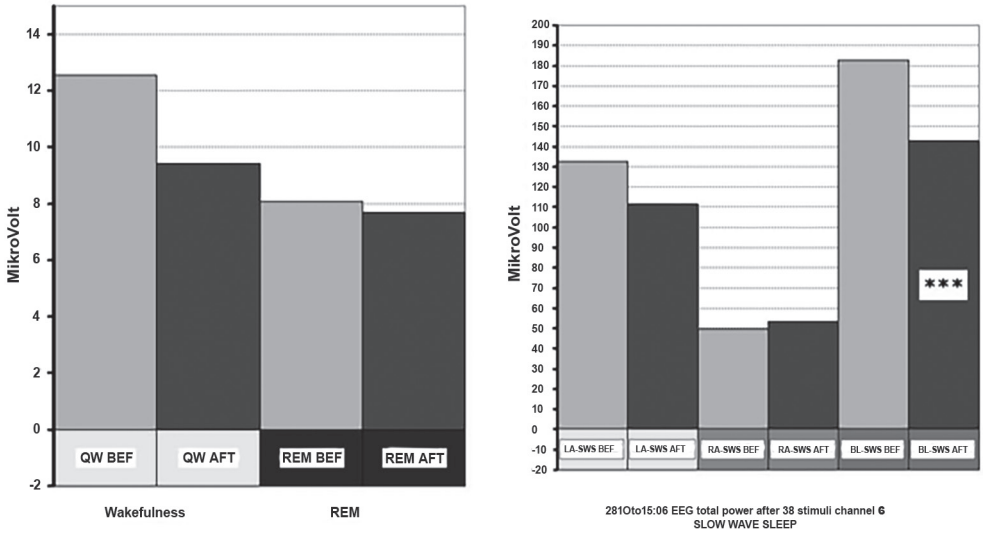


Figure 31. Quantitative expression of delta rhythm desynchronization in ECoG during slow-wave sleep (non-REM) and beta rhythm during REM sleep and wakefulness in channel 6 (Parietal).

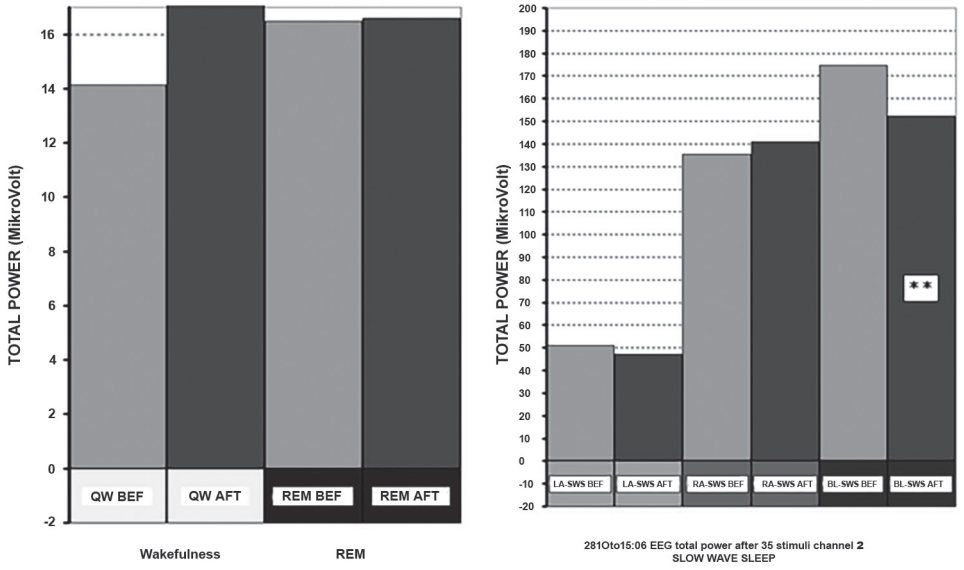


Figure 32. Quantitative expression of delta rhythm desynchronization in ECoG during slow-wave sleep (non-REM) and beta rhythm during REM sleep and wakefulness in channel 2 (Occipital).

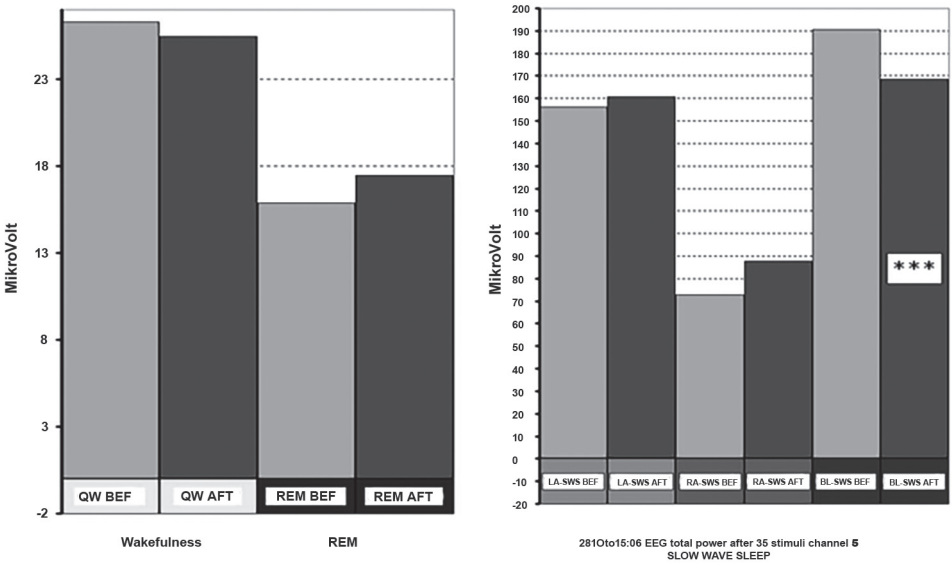


Figure 33. Quantitative expression of delta rhythm desynchronization in ECoG during slow-wave sleep (non-REM) and beta rhythm during REM sleep and wakefulness in channel 5 (Occipital).

It is assumed that during the REM sleep phase, there is sensory inhibition of the influx of stimuli from the surrounding environment. These observations suggest the idea of sensory influx inhibition with a neuroprotective effect during the consolidation of working memory, particularly spatial memory, which is crucial for navigating the surrounding space. Bimodal or multimodal signaling during the "Environment-Organism" interaction can serve as the most suitable neuromodulator and trigger for adaptive neuroplastic remodeling in centers of nervous, neuroendocrine, and endocrine regulation.

The survival of a living organism largely depends on its ability to maintain an adequate level of alertness and dynamically adjust its emotional state according to physiological demands and changing environmental conditions. The state of wakefulness is characterized by appropriate behavioral awareness, voluntary motor activity, and adequate sensitivity to environmental sensory stimuli. Multimodal sensory influx plays a significant neuromodulatory role.

Currently, technologies that enable targeted neuromodulatory action from the environment toward nervous centers are rapidly developing. Of particular importance are technological approaches aimed at creating neuromodulatory effects on the parasympathetic nervous system (vagal neuromodulation), accompanied by the immunomodulatory action of the parasympathetic autonomic nervous system. Vagal neuromodulation is a promising immunomodulatory prophylaxis alternative for respiratory syndromes due to its strong systemic anti-inflammatory effects.

Environmental factors considered extreme–such as hypoxia, hypercapnia, heat, and cold—can impair an individual's mental and physical functionality. It is noteworthy that acclimatization and adaptation to acceptable environmental conditions are based on a neuromodulatory effect. States of cerebral cortex activation enhance the capacity to process external information.

For the successful implementation of a Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, strict adherence to a daily schedule of work, services, and educational activities is crucial. The implementation of these findings is inspired by the Global Strategy for the development, creation, and strengthening of human resources described in the "Workforce 2030" Summit protocols. One of our objectives focuses on a pressing issue of modern society—actively involved in daily educational and professional activities: optimizing and maintaining a balanced daily routine, recreation, and nutrition.

It is probably no coincidence that several disasters, including the Chernobyl nuclear plant accident, occurred during night shifts. It has been proven that fatigue–both mental and emotional–peaks during darkness. This is most evident among workers and employees in the transportation industry.

Mental and physical abilities throughout the wake-sleep cycle, functional indicators of respiratory and circulatory activities, as well as the neuroendocrine and immune systems, the dynamic variation of body temperature, and the body's response to specific pharmaceutical agents, all follow a strict daily biorhythm. This biological rhythm is evolutionarily established, genetically determined, and physiologically conditioned. Thus, abrupt phase shifts (desynchronosis) often lead to serious consequences.

It is essential to note that artificial indoor and outdoor lighting strongly influences the circadian biorhythm phase shifts in the human body, as visual perception has the most potent activating or suppressive effect on the brain's sensory processing centers.

Mental manifestations such as mood deterioration, apathy, increased irritability and anxiety, short- and long-term memory impairment, difficulty concentrating, and reduced reaction speed are most pronounced during forced desynchronosis. Fundamental studies using animal models have revealed neurodegenerative transformations in brain control centers induced by forced desynchronosis.

The restorative and regenerative effects of sleep on the brain's cellular structures are maximized in the absence of desynchronosis—specifically in darkness and silence, i.e., under sensory inhibition conditions. For night shift workers, this essential condition for physiologically effective restorative sleep is often unmet. Night shift work leads to chronic sleep deprivation. Moreover, daytime sleep is not only shorter than nighttime sleep but also

of lower quality. Daytime sleep tends to be more fragmented, with frequent awakenings and increased body movements during sleep.

A high degree of neuroticism in an individual is generally associated with shorter sleep durations, even outside work hours when there is no forced desynchronosis. The quality and duration of sleep are weakly linked to individual mental traits in those who sleep in complete darkness. Elevated anxiety levels are a significant indicator of potential changes in sleep quality. In turn, high anxiety further deteriorates sleep quality.

The contrast between sleep quality during vacations and during shift work is striking. This difference may contribute to chronic fatigue syndrome, dissatisfaction, and irritability. A similar pattern is observed when evaluating sleep duration. The most common complaints among night shift workers include fatigue, sleep disorders, and difficulties transitioning from night shifts to daytime schedules.

The overall negative impact of desynchronosis—caused by working in darkness—on the neural plasticity of higher nervous control centers manifests as reduced work capacity, decreased concentration, lowered alertness, and mood disturbances.

3.4. Testing Phase 4 of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Characterized by the Inclusion of Plant-Derived Adaptogens in Daily Nutrition

The developing neuroprotection, neurorehabilitation, and neurodegeneration prevention program is also founded on the fundamental principle of life—**"Adaptability"**—of a living organism. *"Every living being must constantly adapt to harmonize with its environment..."* This understanding of the vital need for all living organisms to adapt was articulated by **Ron Teeguarden.**

Adaptability, which underlies the functionality of living organisms' systems, is a unique capability that can serve as a primary criterion for

distinguishing living matter, as well as the physiological mechanisms that support human life activity. The ability to adapt has, in fact, enabled evolution over time. Therefore, a healthy lifestyle system should primarily focus on implementing and enhancing the existing adaptive capacities of the human body.

The evolutionary and physiologically conditioned tools for increasing adaptability include various physical, intellectual, emotional, and mental exercises or training. Implementing such systems into daily life should follow these fundamental principles:

1. Training for Functional Development: All types of training or systemic exercise routines are strictly aimed at developing, strengthening, and maintaining the functional characteristics of the systems that support the human body's state in ever-changing life conditions.

2. Optimizing Respiratory Adaptability: It is essential to first align the body's air supply and gas exchange systems with an optimized level of adaptability. This is achieved through aerobic exercise, which increases oxygen consumption and demand in active tissues, triggering adaptive mechanisms to ensure sufficient oxygen supply and efficient carbon dioxide elimination, thus achieving optimal ventilation.

3. Enhancing Circulatory Functions: Aerobic exercises also activate adaptive mechanisms that optimize the circulatory and lymphatic systems, improving blood supply to active tissues and enhancing blood flow. Training induces adaptive changes in heart activity, blood vessels, and lymphatic vessels, initiating a chain of respiratory-circulatory transformations that no medication can replicate.

4. Redistribution of Resources During Exercise: During aerobic training, gas exchange and blood circulation are redirected towards the brain, heart, and working muscles, increasing their blood supply and conserving resources for less active regions.

5. Boosting Energy Metabolism: With an activated respiratory-circulatory system, energy production and supply are significantly enhanced. This leads to adaptive changes in energy metabolism, making it more efficient and productive.

6. Triggering Structural and Functional Adaptations: Aerobic training initiates adaptive transformations in the respiratory-circulatory system and energy metabolism, leading to a surge in plastic metabolism. It activates gene expression and biosynthesis processes, providing materials for adaptive and restorative remodeling, especially in the central nervous and neuroendocrine regulatory systems, as well as cardiovascular and skeletal muscle systems.

7. Strength Training for Plastic Metabolism: Strength (anaerobic) training is the most effective tool for initiating a more productive yet

economical mode of plastic metabolism. It quickly engages numerous structural formations, particularly activating the neuromuscular system. This leads to rapid recruitment of motor units and intense sensory feedback to the brain, triggering neuroplastic changes and forming muscle memory. Such plastic transformations require heightened anabolic activity and an increased need for recovery, often accompanied by increased nutritional motivation.

8. Neuromuscular Coordination: Fine-tuning and strengthening the "sensor-neural processing center-effector" circuit enhances neuromuscular coordination, improving motor skills. No medication can achieve this effect; only systematic training can. This includes sensory stimulation exercises (vestibular, proprioceptive, tactile, acupressure, electroacupuncture) that heighten nervous system sensitivity and improve sensorimotor integration, fostering new neural connections and motor skills.

9. Thermoregulatory Training: Physiologically grounded methods for adaptively restructuring and correcting energy and plastic metabolism include thermoregulatory training, which involves activating and maintaining the body's heat production or dissipation mechanisms. Through training, these mechanisms become more efficient and economical, enhancing the body's adaptability to temperature fluctuations.

An Individual Adaptation Program (IAP), aimed at expanding the protective limits of tissues against degeneration, must strictly adhere to the individual's functional state. The technique for developing such IAPs and for testing (monitoring) the individual's functional status is an integral part of our daily healthy lifestyle system.

The core principle of the individual adaptation program is the strict alignment between the individual's functional state and the adaptation program, following the "key-to-lock" principle and maintaining the balance between "training/recovery." The IAP must match the individual's adaptive capacity; when this condition is met, recovery is efficient, and the progress achieved is noticeable. This principle forms the essence of the healthy lifestyle system we propose.

The IAP is implemented in strict accordance with a structured work and rest schedule within the circadian sleep-wake cycle, which is based on an individual biorhythm (daily, monthly, seasonal). Increased activity levels (physical, sensorimotor, cognitive-emotional) should smoothly transition into restorative sleep of adequate duration. Effective restorative sleep is determined by the preceding wakeful state; thus, by modifying daily activities and adjusting sleep architecture, overall recovery can be optimized.

The IAP is grounded in multimodal training that intentionally enhances the protective and energy-plastic properties of the body's structural elements

and functional somatic systems. **Aerobic training** is the most suitable tool for improving the adaptability of the body's energy production and supply systems across all structural formations.

Moderate-intensity aerobic exercise stimulates the biosynthesis and release of various neurotrophic factors, especially the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). As a result of training, BDNF production is induced in the cells of the nervous regulatory centers, particularly in the hippocampal complex of the brain. For BDNF of this origin, the primary target tissues are the brain and spinal cord. BDNF enhances neuroplasticity and the functional capacity of nerve formations. Notably, BDNF, induced by moderate aerobic or strength training, increases the plasticity of motor neurons, their repair and restorative abilities, and, consequently, promotes the regeneration of motor units. This is particularly significant for the prevention and mitigation of motor neuron disease, which severely impacts optimal physical performance.

High-intensity, long-duration aerobic training (such as cycling, running, swimming, or rowing), which induces temporary ischemia in the heart and actively working muscles, triggers the release of circulating angiogenic cells (CACs) and endothelial progenitor cells (EPCs) into the bloodstream. These mononuclear cells play a crucial role in vascular repair and re-endothelialization. Originating in the bone marrow, they primarily target damaged blood vessels, facilitating endothelial cell repair and angiogenesis. Through this adaptive process, the risk of cardiovascular disorders is reduced.

Moreover, intense aerobic training stimulates the proliferation of angiogenic cells that do not originate from the bone marrow but from the blood vessels themselves, as well as from pro-angiogenic macrophages and T-cells. These cells help halt the progression of pre-existing cardiovascular dysfunctions.

While high-intensity aerobic exercise recruits larger muscle masses, it does not harm myocytes. Activities like intense running (for trained individuals) or brisk/very brisk walking (for less trained individuals) stimulate the production of cytokines, particularly interleukin-6 (IL-6), in muscle tissue, immunocompetent cells, and adipocytes. IL-6 acts on skeletal muscle cells, adipose tissue, immune cells, the pituitary gland, and liver cells. This exposure to IL-6 promotes lipolysis in muscles and fat tissues, increases muscle growth, and stimulates the release of glucose from liver cells into the bloodstream.

Additionally, IL-6 has immunomodulatory and anti-inflammatory effects, contributing to the prevention of cardio-metabolic diseases.

Exhaustive Aerobic Training (endurance exercises such as long-distance running or swimming against the current in open waters) triggers the production of another cytokine in monocytes and macrophages–interleukin

8 (IL-8). IL-8 from this source acts on active skeletal muscles, promoting angiogenesis within them, i.e., the growth of the capillary network in muscle groups involved in physical work. During training, IL-8 production also increases in endothelial cells and skeletal muscles.

Exhaustive aerobic training, combined with hypothermic training, triggers the expression of the FNDC5 gene in muscle cells, which actively works in skeletal and cardiac muscles, ultimately enhancing insulin biosynthesis. Insulin acts on white adipose tissue cells, transforming them into brown adipose tissue, thus increasing thermogenesis.

Exhaustive aerobic training also stimulates the production of the myokine myonectin in the liver, which increases the uptake of free fatty acids by liver and adipose tissue cells, thereby regulating overall metabolism through changes in the muscle-liver-adipose tissue chain.

The Combination of Aerobic and Strength (Anaerobic) Training induces the production of fibroblast growth factor 21 (FGF21) by liver cells. FGF21 acts on adipose tissue cells, reducing lipolysis and consequently decreasing the lipotoxicity caused by chronically elevated free fatty acids.

Strength (Anaerobic) Training triggers the synthesis of **interleukin-7 (IL-7)** in lymphoid tissue cells (e.g., spleen), which has a stimulatory effect on skeletal muscles, promoting their development. It also induces the synthesis of **IL-15** within muscle fibers themselves, which stimulates protein anabolism and inhibits muscle catabolism.

Strength training also promotes IL-15 production in other tissues: lymphoid tissue, kidneys, heart muscle, lungs, brain, pancreas, testes, liver, placenta, epithelial cells, and macrophages. IL-15 from these sources targets adipose tissue cells, helping prevent obesity and tissue degeneration.

Intensive strength training triggers the biosynthesis and release of other cytokines, such as **interleukin-4 (IL-4)** and **interleukin-13 (IL-13)**, in **TH2 CD4+ helper lymphocytes, mast cells, and neutrophils.** These interleukins act on muscle cells, promoting growth and reducing muscle atrophy. In response to intensive strength training, IL-4 and IL-13 are also produced in muscle cells, fibroblasts, liver cells, and the brain, contributing to the repair of damaged muscle cells.

Intensive strength training further initiates the synthesis of insulin-like factor 6 (ins\6) in male gonads and skeletal muscles. This factor enhances muscle regeneration by activating satellite cells in damaged muscle fibers. Strategies to stimulate ins\6 production should be considered in treating skeletal muscle myopathies and trauma-induced injuries.

Strength training also triggers the synthesis and release of the leukemia inhibitory factor (LIF) in skeletal muscle cells. LIF has autocrine/paracrine effects, promoting muscle growth and the proliferation of satellite cells and

damaged muscle cells, offering protection against muscle atrophy. Power-focused motor tasks stimulate LIF production in brain centers such as the hypothalamus, hippocampus, amygdala, cerebellum, basal ganglia, and cerebral cortex.

Eccentric Exercises, which cause structural damage to muscle tissue, enhance the proliferation of mesenchymal stem cells in the bone marrow, aiding tissue repair and vasculogenesis in muscle tissue while preventing atrophy. This restorative and protective effect may also benefit the cardiac muscle.

Overtraining Syndrome (OTS)

Excessive training—both in duration and frequency—combined with other stress factors (psycho-emotional, intellectual) leads to inadequate recovery and decreased personal performance, resulting in Overtraining Syndrome (OTS). Achieving high-level sports performance or military training often involves not just physiological stress but also emotional, mental, and social stress. The combination of increased stress and insufficient recovery during intense training can cause localized or general overload, leading to negative outcomes, including OTS.

Overtraining is fundamentally an imbalance between training load and recovery. When stress from any source exceeds the body's recovery capacity, specific signs of OTS appear. Preventing this syndrome requires a personalized approach based on physiological, psychophysiological, and social monitoring or screening. This monitoring evaluates stress load, individual responses, recovery rates, and overall performance.

During OTS, normal physiological regulation of the hormonal profile is disrupted. This dysregulation is characterized by decreased testosterone levels alongside elevated stress hormones (cortisol, adrenaline), leading to increased muscle catabolism, reduced insulin sensitivity, and fat accumulation.

Therefore, the timely detection and indication of overtraining manifestations is one of the fundamental principles of a healthy lifestyle. To prevent this syndrome and personalize training, a strict individual approach is necessary, based on physiological, mental, and social monitoring, which also includes a qualitative and quantitative assessment of the workload, response level, stress resistance, and indicators of recovery and rehabilitation, as well as the level of individual achievement.

During the development of the overtraining syndrome, the normal physiological regulation of the hormonal profile is disrupted. As a result, testosterone levels begin to decrease, while stress hormones (hydrocortisone, adrenaline) increase, leading to enhanced catabolic processes in muscles, reduced insulin tolerance, and fat accumulation.

To prevent degenerative transformations in functionally loaded active tissues, it is essential to detect the early signs of overtraining. A key early sign of this syndrome's development in humans is psycho-emotional changes (lower mood, decreased attention span, reduced speed in solving cognitive tasks, etc.), which highlight the primacy of central nervous fatigue. Central fatigue develops at the level of higher nervous regulatory centers within sensorimotor integration mechanisms. Thus, the degree of adaptability to certain influences is determined by adaptive changes, primarily within the central nervous regulation system.

The neuroprotection and neurorehabilitation program is designed to ensure proper and optimal coordination between two systems: the organism's integral system and its surrounding environmental ecosystem, fundamentally based on the concept of the "General Adaptation Syndrome" [Hans Selye, 1936]. This systemic approach integrates nearly all of the body's functional systems into a unified whole with its environment. Integration is achieved through the coordinated interaction of the brain's higher centers: the cerebral cortex, limbic system formations, thalamic nuclei, reticular formation, as well as brainstem centers such as the dorsal raphe nuclei (nucleus raphe dorsalis, DRd), locus coeruleus (LC), and the ventral tegmental area (VTA). Both the higher nervous regulatory centers and the brainstem centers maintain bilateral functional connections with parts of the hypothalamus.

The hypothalamic centers, which include neurosecretory cells, form the main strategic structure responsible for implementing neuroendocrine regulatory mechanisms of homeostatic functions, including responses to stressful environmental conditions. A significant focus of the neuroprotection and neurorehabilitation program is placed on activating and maintaining the neuromodulatory actions of central neurotransmitter systems, ensuring a high level of adaptability throughout the organism.

For implementing adaptive changes in higher nervous control centers—referred to as neuroadaptation—the neuromodulatory effects exerted by ascending monoaminergic (MA-ergic) neuronal projections from brainstem formations play a crucial role. These ascending neuromodulatory influences have a diffuse (radiating) character across many higher brain structures, eventually reaching the somatic and autonomic periphery.

An important structure within the hippocampus, which can become the epicenter of Alzheimer's disease development, also serves as a center for learning and memory formation.

Research results showed that during the recovery period following the experimental "Night Shift Work" model—conducted acutely (36 consecutive hours)—there is a sharp 43% decrease ($P<0.05$) in MAO A enzymatic activity within the hippocampus. This enzyme is responsible for breaking down

the neurotransmitter serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) in the 5-HT-ergic terminals. Therefore, during recovery after prolonged forced daily activity, MAO A activity is inhibited, which can serve as an indicator of the antidepressant effect of total sleep deprivation.

Additionally, intermittent moderate psycho-emotional eustress induces the release of 5-HT. This inductive effect on the 5-HT-ergic center is crucial for mitigating the negative impact of distress on emotional states and adaptive behavior and can be considered neuroprotective for hippocampal formations.

It has been found that the density of corticosteroid receptors and the expression level of BDNF mRNA depend on this 5-HT release from terminals located in the hippocampus. Behaviorally and emotionally, serotonin deficiency in the hippocampus during distress manifests as increased anxiety, reduced sensitivity to rewards (higher reward threshold), and hypoactivity of reinforcement and satisfaction systems, leading to decreased learning capacity.

It is evident that the lack of neuromodulatory effects from the 5-HT-ergic system on the hippocampus' control center complicates adaptation to chronic distress. This mechanism is based on the relationship between the 5-HT-ergic neuromodulatory system and the neurotrophic system, which operates through BDNF and corticosteroids [127, 416].

As part of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program based on neuromodulation, the close interactions between the 5-HT-ergic neurotransmitter system and central neurotrophic systems during the genesis of the General Adaptation Syndrome (GAS) must be considered. The mechanism of BDNF interaction with serotonin receptors (e.g., 5-HT2C receptors) remains unclear. Such an increase in the biosynthesis level of mature BDNF in the hippocampus is mainly due to the accelerated extracellular transition of pro-BDNF (immature) into mature BDNF. Against the backdrop of increased mature BDNF levels, physical training improves working and reference memory indicators in both knockout laboratory animals and wild-type animals [158].

These unique data demonstrate that psycho-emotional distress during daily activities exerts its negative impact at the level of gene expression and neurotrophin biosynthesis. It has been shown that excessive distress suppresses the beneficial effects of neurotrophins on learning and memory processes, which is highly significant for educational technologies. Physical and mental training programs can reverse this suppression and, conversely, induce neurotrophic adaptogenic effects.

Neurotrophic factors (neurotrophins) are precisely those substances that, through their inductive effect, trigger and maintain biosynthesis and plasticity

processes in nerve cells, thereby ensuring a high morphofunctional status, neuroprotection, and neurorehabilitation. This action of neurotrophins can be considered adaptogenic and neuroregenerative, determining neuroplasticity and neuroprotection.

Neurotrophins act in the body not only from nervous tissue but also from muscle tissue, demonstrating the unity of the neuromuscular system. This postulate is of vital interest in shaping concepts about psychosomatic interactions. Data from multiple studies indicate that neurotrophins modulate not only the survival and viability of motor neurons and proprioceptive sensory neurons but also the development and differentiation of myoblasts and muscle fibers.

Unfortunately, stressful conditions of various etiologies suppress neurotrophin production and weaken their beneficial regenerative effect. This represents the danger and harmfulness of overtraining, associated with increased severity of distress. Such a situation can create favorable conditions for the induction of Alzheimer's disease pathogenesis, with the hippocampus as the epicenter.

Neurotrophins and their receptors in the neuromuscular system play an extremely important role in the mechanisms of innervation and metabolic trophism of muscle cells, as well as in the differentiation of neuromuscular junctions (neuromuscular synapses). There is no doubt that proper neurotrophin production in the neuromuscular system ensures its formation and development during childhood, puberty, and adolescence.

Neuroregeneration, neurorestoration, and neurorehabilitation processes in a mature organism are also, to some extent, determined by neurotrophin activity. This is particularly interesting, given the ongoing challenge of reversing neurodegenerative changes in the neuromuscular system. Conditions characterized by distress or pathology are often associated with neurodegenerative and inflammatory processes in the neuromuscular system, but the mechanisms behind these interactions remain unclear.

To fundamentally reveal and describe the adaptation mechanisms of an organism to environmental changes, methods for directly measuring fitness levels must be developed. However, this task is quite difficult, as it requires a series of studies conducted across multiple generations.

As a result, correlated indicators—so-called organism productivity—are used as indirect fitness markers. For example, one can consider how curves graphically illustrate body performance under different environmental temperature conditions (in hypothermic or hyperthermic states, i.e., cold or heat). Currently, in the context of global climate change, the objective determination of an organism's adaptation and productivity limits under varying conditions has become extremely relevant.

The stability thresholds and optimal thermal ranges we estimate are critical for predicting how organisms from different populations will respond to rising environmental temperatures caused by global climate change. Similar changes have been observed over the past fifty years.

The results obtained show that in the Purkinje cells of the cerebellar cortex, a 36-hour vestibular (gravitational) effort caused a reduction in the amount of nuclear RNA (QAN) by 17.6% ($P<0.05$) and by 21.4% ($P<0.01$) in the cytoplasm (perikaryon). The morphometric indices (volume) of the Purkinje cell cytoplasm after gravitational effort were reduced compared to pre-load values (Fig. 34).

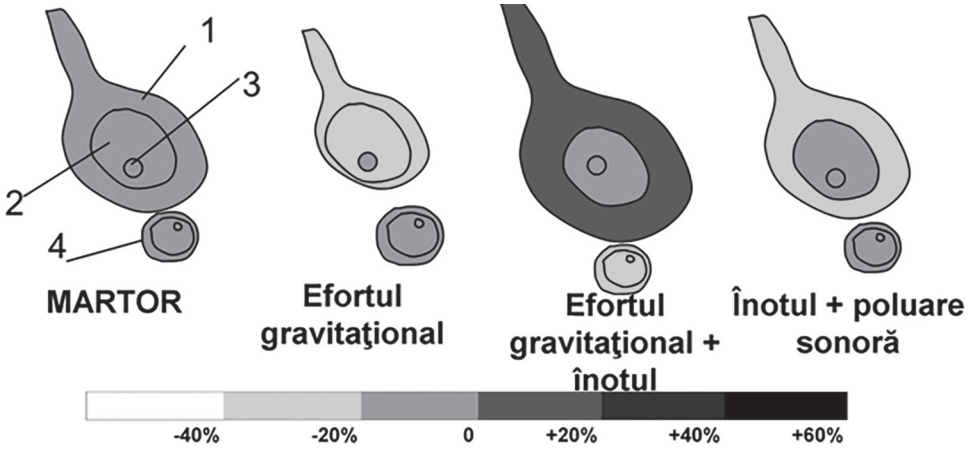


Figure 34. Changes in the quantity of nucleic acids (QAN) in the cellular compartments of Purkinje cells from the cerebellar cortex:
1 – Perikaryon, 2 – Karyon (Nucleus), 3 – Nucleolus, 4 – Neuroglial Satellite

The mosaic of biosynthetic protein activity distribution in the brain's macro-level processing centers clearly demonstrates that gravitational load induces a weakening of biosynthetic capacities in the Purkinje cells of the cerebellar cortex. The combination of vestibular loading with swimming maintains biosynthesis in the cerebellum and strengthens it in the brainstem center of the 5-HT-ergic neurotransmitter system—the dorsal raphe nucleus (DRd). It is assumed that gravitational effort applied in the experimental model has adverse consequences at the neuron-neuroglia system level. However, the reduction of cytoplasmic volume (perikaryon) may also have a compensatory and neuroprotective value for maintaining the intracellular concentration of macromolecules.

A statistically significant increase in the volume of Purkinje cells by 18.7% ($P<0.05$) was detected after a continuous 7-day swimming training program (session duration: 1200 s, water temperature = 20-22°C), along with an increase in the total amount of neuroplasmatic RNA by 21.3% ($P<0.01$),

accompanied by a slight reduction in QAN levels in the nuclei of neuroglial cells (Fig. 34).

A group of authors observed a significant contribution to changes in the size of the body and nuclei of Cajal corpuscles' neurons, as well as nuclear factors that play a key role in mRNA biosynthesis. The number of Cajal corpuscles per cell increases significantly, especially in larger neurons compared to smaller ones. Factors such as coilin, fibrillarin, ribonucleoprotein particles (RNP), and the so-called survival motor neuron protein (SMN) are concentrated specifically in Cajal corpuscles. Individual motor efforts also modify the reactivity of inferior olivary neurons to different ascending afferent signals, leading to changes in the discharge activity transmitted along ascending fibers that influence Purkinje cells in the cerebellar cortex and have a strong excitatory effect on these cells.

Previously, other authors showed that in the cytoplasm of neurons, quantitative changes in the granular endoplasmic reticulum are closely related to biological age. With aging, to ensure compensatory changes during functional loads and adaptation, an increase in the total surface area of the endoplasmic reticulum, along with an age-related decrease in euchromatin volume, plays a significant role [96].

It is important to note that during functional overload, the insufficiency of compensatory adaptive structural and functional rearrangements increases the likelihood of cellular apoptosis. For example, excessive light exposure induces neuronal degeneration of the retina and raises the probability of apoptosis in photoreceptors. When the likelihood of cell death increases, the distribution of a factor like clusterin within cellular compartments changes. The mRNA expression of clusterin is reduced in retinal pigment epithelial cells with degenerative changes. The clusterin factor may have a neuroprotective effect and be involved in adaptive rearrangement mechanisms during functional overload.

We can conclude that functional load supports the increase of plastic capacities in regulatory formations by stimulating biosynthesis and structural transformations at both micro- and macro-levels. Neuroglia fulfills a neuroprotective role and undergoes greater plastic changes as more neurons are modified.

Conceptually, adaptation programs based on "Aerobic Physical Training" combined with optimized nutrition and integrated into daily activities are characterized by an increase in Heart Rate Variability (HRV) and the LF/HF ratio (Low Frequency/High Frequency), as demonstrated through spectral analysis. The LF/HF ratio allows for an objective assessment of the balance between sympathetic and parasympathetic systems (sympatho-vagal balance) until the completion of aerobic training combined with an optimally selected

diet. Importantly, this improvement manifests as increased parasympathetic influences, allowing for more efficient recovery. The parasympathetic component of the autonomic nervous system is associated with increased spectral power in the high-frequency (HF) range, and the LF/HF ratio tends to decrease as physical adaptation develops.

In cases where the "Aerobic Physical Training" program promotes higher adaptation levels in individuals, heart rate variability indicators, particularly the LF/HF ratio, graphically fall into the so-called "green zone." The "green zone" represents an adaptation zone (aerobic zone) reflecting a relatively high level of gas exchange and energy metabolism in the tested subject, during which the maximum oxygen consumption (VO2max) reaches 75-85% (Fig. 35).

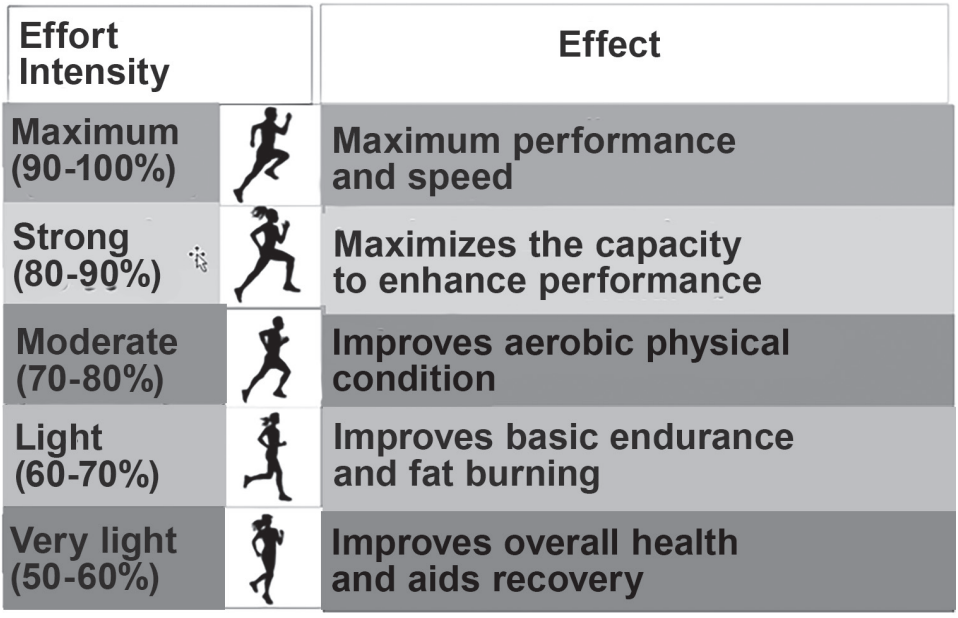


Figure 35. The Adaptogenic Effect of Aerobic Physical Training Based on % of Maximum Oxygen Consumption (VO2max)

The Adaptogenic Effect of Aerobic Physical Training is characterized by achieving a balance between the sympathetic and parasympathetic regulatory systems, expressed through the ratio of low-frequency to high-frequency intervals (LF/HF) during the development of adaptation to both aerobic and strength (anaerobic) training. This increase in Heart Rate Variability (HRV) indicates the activation of the sympathetic nervous system and higher regulatory centers, such as the limbic and hypothalamic-pituitary systems, to maintain homeostasis under distress conditions.

At the initial stages of a training program, HRV results show a shift towards increased sympathetic tone. High variability reflects cardiac rhythm

instability, indicating a still low level of adaptability. Implementing "aerobic physical training" and "anaerobic physical training" programs combined with an optimized diet helps balance the autonomic nervous system, promoting parasympathetic dominance. This serves as an indicator of improved cardiac recovery and a higher adaptability level.

To counteract oxidative distress caused by inflammation due to physical inactivity and overeating, it is essential to recognize that aerobic physical training induces adaptive changes in the transcriptome and proteome of skeletal muscles and cardiomyocytes. These changes enhance the structure and function of both somatic muscle cells and cardiac muscles, as well as the vascular network.

A Biologically Active Food Supplement (BAFS) with neuroprotective, antioxidant, and adaptogenic effects was developed, containing a blend of powdered ingredients (by mass %):

- Amaranth seeds (*Amaranthus L.*) – 12%
- Wormwood leaves (*Artemisia absinthium L.*) – 10%
- Dihydroquercetin (*Larix sibirica L.*) – 8%
- Walnut shell (*Juglans regia L.*) – 9%
- Dandelion roots (*Taraxacum officinale L.*) – 7%
- Griffonia seeds (*Griffonia simplicifolia L.*) – 7%
- Licorice root (*Glycyrrhiza glabra L.*) – 11%
- Rhodiola root (*Rhodiola rosea L.*) – 15%
- Basil herb (*Ocimum basilicum L.*) – 10%
- Sage leaves (*Salviae L.*) – 6%
- Rosemary (*Rosmarinus officinalis L.*) – 5%
- Excipients: Potato starch

Laboratory tests on experimental animals (rats) evaluated the neuroprotective and adaptogenic effects of the supplement. In the first experiment, the intervention group's sleep duration was 55.2±5.1 min, compared to 75.8±5.4 min in the control group, measured over 180 min (9:00–12:00). This shows a 27.2% reduction ($P<0.05$) in sleep duration following administration of a 10% hydroethanolic solution, indicating the supplement's stimulating effect on the central nervous system.

In the second experiment, the intervention group recorded a sleep duration of 115.6±6.7 min, while the control group recorded 150.9±7.1 min. The supplement reduced sleep time by 23.4% ($P<0.01$) after administration of a 1% Diphenhydramine solution, suggesting a protective effect against chemically induced nervous system disturbances.

The BAFS counteracts stress-induced alterations in higher nervous activity, promoting neurorehabilitation and adaptation. No fatalities were

observed within 24 hours post-administration. The supplement's broad range of potential health benefits includes neuroprotective, antioxidant, procognitive, anti-inflammatory, antidepressant, immunomodulatory, antibacterial, antifungal, hepatoprotective, and other therapeutic properties.

Adaptation and Neuroprotection Strategies:

Effective neuroprotection and neurorehabilitation programs must focus on enhancing the body's adaptive capacity, reducing vulnerability to stress and disease. Systemic physical, intellectual, emotional, cognitive, and reflexive exercises, combined with adaptogenic plants, offer a scientifically grounded approach to boosting stress resistance.

Adaptogens are particularly effective in sports training, recovery, and functional rehabilitation. They help stimulate energy metabolism, reduce lactate levels, lower triglycerides, and support muscle tissue protection. For example, **Eleutherococcus senticosus** has been shown to improve mental and physical endurance and stabilize circadian rhythms under stress conditions. The standardized **Panax Ginseng G115 extract,** containing 4% ginsenosides, has demonstrated adaptogenic effects in animal studies, including increased capillary density and enhanced mitochondrial development in skeletal muscles, though human studies remain limited.

The mechanism of adaptogenic effects on the body also includes the activation of neuroendocrine regulatory processes. The functional activity of the thyroid gland and the production of triiodothyronine and tetraiodothyronine are induced when using an extract from the Ashwagandha plant (Withania somnifera). The extract provides favorable changes in the contractile activity of heart muscles and normalizes cholesterol levels, while also supporting fertility, reproductive activity, hematopoiesis, and the functional state of the immune system, reducing seizure susceptibility and the manifestation of convulsions. This wide spectrum of action is further enhanced by the fact that Ashwagandha extract promotes wound healing and alleviates back pain and unilateral paralysis (hemiplegia).

Physical inactivity, under conditions favorable to obesity development, leads to maladaptive transformations in the body, metabolic syndrome, and the onset of pathogenesis. In contrast, personalized physical activity fundamentally triggers the expression of numerous genes and the biosynthesis of physiologically active factors that optimize gas exchange, blood circulation, and energy consumption during nutrient deficiency to meet increased energy demands.

The most evident morphological and functional changes after introducing exercise programs into daily activities are reflected in gas exchange and blood circulation systems, leading to reduced risks of cardiovascular failure, hypertension, coronary artery disease, stroke, metabolic syndrome, type 2

diabetes, as well as breast and colon cancer, and depression. The adaptogenic effect of physical training also supports repair and restoration processes in the vascular endothelium. This is crucial because endothelial dysfunction is a significant risk factor for cardiovascular diseases, while optimized endothelial function plays a protective role.

In seemingly healthy middle-aged and older men, aerobic training programs help prevent age-related loss of vascular dilation capacity in response to acetylcholine and restore this indicator to levels seen in younger adults.

However, modern biomedical literature provides limited data comparing the adaptogenic effect of individual adaptogens to that of combined training with adaptogen use. It is known that optimized nutrition and exercise without adaptogens significantly reduce blood triglyceride levels and help lower blood pressure and stroke risk.

Overall, improved respiratory and circulatory system endurance through physical training programs reduces the risk of pathogenesis and fatal outcomes from cardiovascular disorders and functional failure. This is particularly important for elderly individuals, as age-related changes in gas exchange and circulatory systems often result in reduced ability to regulate blood pressure and heart rate within normal limits.

Methodologically, systematically monitoring the adaptability or adaptogenicity of training programs using heart rate variability (HRV) is justified. HRV reliably reflects the balance between sympathetic and parasympathetic influences and the neuroendocrine regulatory mechanisms activated during the general adaptation syndrome. HRV indicators objectively show the body's adaptability to specific activities under given life conditions. On the other hand, characteristic HRV changes may indicate autonomic nervous system dysfunction and a higher probability of developing cardiovascular disorders or diseases.

Thus, regular physical exercise programs have an adaptogenic, distress-protective, and age-related degeneration-preventive effect. The danger arises when increased sympathetic nervous system activity combines with vascular endothelial dysfunction—resulting in a synergistic effect. Aerobic training induces various adaptive transformations in the transcriptome and proteome of skeletal and cardiac muscles. These transformations alter the structure and function of somatic muscle cells and cardiomyocytes, enabling the body to better respond to increased distress.

Adaptogens influence the success of adaptive transformations in higher nervous regulatory centers (neuroadaptation) through MA-ergic neurotransmitter systems, whose neuromodulatory action occurs along ascending pathways from brainstem centers in close interaction with neurotrophic systems.

Thus, it becomes evident that for the development of neuroprotection and neurorehabilitation programs, the adaptogen concept is fully applicable. This concept is fundamental for the innovative development and implementation of programs promoting a healthy, evolutionarily determined lifestyle that ensures recovery, prevention, survival, work productivity, and the defense capacity of the population at both national and global levels.

The chemical compounds found in extracts from plant-based organisms with adaptogenic action help prevent chronic fatigue syndrome (CFS), adrenal fatigue, and exhaustion. They increase nonspecific resistance and adaptability to physical, mental, and emotional distress. This is particularly important because distress has a pronounced immunosuppressive effect.

The mechanism of this adaptogenic action involves increasing blood oxygen saturation and improving oxygen transport to the most active structures that require enhanced gas exchange. The result is increased resilience and vitality in oxygen-deficient environments.

Eleuthero root extract (*Eleutherococcus senticosus*) provides greater endurance and muscle strength, reduces fatigue, enhances memory and learning, boosts immune status, and has an antidepressant effect. This manifests through an increase in maximum oxygen consumption (VO2max) during physical activity, prolonged endurance without signs of fatigue, a higher maximum heart rate, and preserved glycogen reserves during exertion.

It is clear that the mechanism behind such an adaptogenic effect primarily targets the optimization of oxygen intake, overall gas exchange, blood supply, cardiac contractile activity, and the acceleration of energy turnover and plastic metabolism.

Notably, the spectrum of adaptogenic action also influences higher mental functions, adaptively reshaping sensory monitoring systems, information processing, memory formation, experience accumulation, and optimized control of bodily functions.

The adaptogenic properties of Eleuthero root extract are linked to its targeted effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which modulates neurosecretion in hypothalamic centers and endocrine secretion in the adrenal cortex.

It is worth mentioning that the phytosterols (plant steroids) present in sarsaparilla extract (*Smilax ornata* or other *Smilax* species like *Smilax officinalis*) enhance testosterone production. Increased testosterone, in turn, improves the body's protective, reparative, and restorative capacities.

Ashwagandha root extract also optimizes thyroid endocrine activity by accelerating the conversion of T4 to reverse T3 and preventing disorders caused by excessive cortisol production during stress.

Rhodiola rosea extract enhances focus, learning, and work quality while reducing mental fatigue and the likelihood of errors in problem-solving. Its adaptogenic effect is most evident in mitigating mental fatigue during distress. It improves not only learning and memory but also cognitive reactivity, work accuracy and productivity, abstract thinking, faster reaction times, and fewer mistakes.

At the level of central neurotransmitter systems, key mechanisms involve the production and metabolic turnover of dopamine (DA), norepinephrine (NE), and serotonin (5-HT) in regulatory centers of the brainstem, hypothalamus, and cerebral cortex.

The physiological validity of using plant-based adaptogens alongside training has been demonstrated by the fact that natural adaptogenic preparations can successfully support athletes' training. Combining adaptogens with training or neurorehabilitation enhances athletic performance and supports the success of neurorehabilitation programs.

Adaptogens have shown neuroprotective effects against distress and aid in neurorehabilitation, as evidenced by reduced damage from overexertion during intense training. They also exhibit anti-inflammatory and antidepressant effects, helping delay fatigue and promote faster recovery and rehabilitation.

The increased athletic and work performance associated with adaptogen use is attributed to their stimulating and modulatory effects on neural and neuroendocrine regulatory centers.

The mechanism of action of adaptogens, when combined with training, is fundamentally different from that of legal stimulants, anabolic steroids, or caffeine, which can deplete energy and plastic reserves and lead to dependency.

The use of adaptogens offers new approaches for enhancing work capacity, productivity, and athletic achievements.

Few authors have emphasized the role of adaptogens in supporting reparative and restorative processes that dominate post-exercise recovery and rehabilitation following overtraining or injury, as well as in preventing physical and psycho-emotional fatigue.

For neuroprotection and neurorehabilitation programs aiming to expand their limits, it is crucial to recognize that plant-based adaptogens modulate the activity of ROR (retinoic acid receptor-related orphan receptors), which play a key role in protecting against neurological and neuroendocrine disorders, intellectual disabilities, retinopathy, hypertension, dyslipidemia, and age-related cancers.

Plant extracts with adaptogenic action can activate adaptive signaling pathways in response to potentially stressful environmental factors, alleviate distress- and aging-induced disorders, and combat neurodegenerative

cognitive decline, metabolic syndrome, chronic inflammation, cardiovascular diseases, and cancer.

These plant extracts influence genes crucial for maintaining the body's adaptive homeostasis. Several plant-based adaptogens also trigger mediators involved in stress responses and longevity pathways.

The development of ideas regarding the use of adaptogenic plant-based preparations aims to increase work productivity and survival capacity under extreme distress and pathogenic conditions. It has been demonstrated that adaptogens, when combined with exercise, enable better adaptation to intense training programs, such as those used in military skill development and space missions, as well as in everyday work activities.

There is a surprisingly wide range of biologically active ingredients. For example, powdered wormwood leaves (*Artemisia absinthium* L.) have been used in the formulation of a dietary supplement with neuroprotective and adaptogenic effects (Fig. 36).

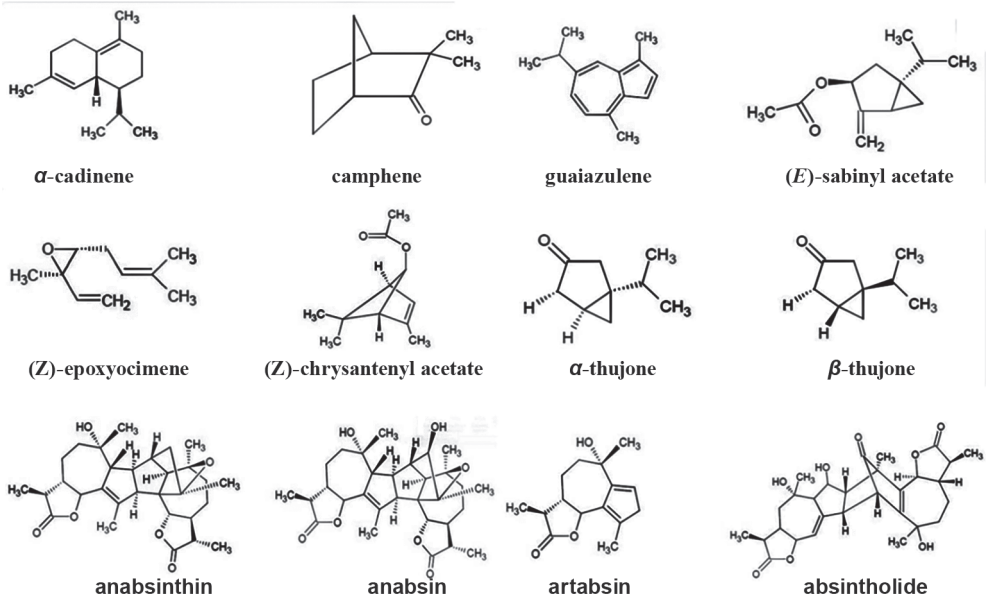


Figure 36. A wide range of chemical components in the leaf powder biomaterial of *Wormwood (Artemisia absinthium* L.) with biologically active effects.

Therefore, the identified active components have a strong protective and restorative effect on systems exposed to increased structural and functional stress. In general, there is evidence that adaptogen extracts or their active components are effective in sports training, recovery, and rehabilitation of athletes after injuries. At the same time, the active components demonstrate the ability to stimulate, maintain, and balance energy and plastic metabolism

by promoting the use of fatty acids and reducing the level of lactate produced. There is also a decrease in triglyceride levels, a slower rise in blood urea nitrogen concentration, and an increase in lactate dehydrogenase enzymatic activity, which helps prevent lactate accumulation in the blood.

The action spectrum of adaptogens extends to plastic metabolism, thereby protecting active tissues from damage and ensuring their early recovery. At the level of higher nervous centers, the neuroprotective effect of the active components manifests, providing their antidepressant and anxiolytic effects. In some experimental models, physical activity is combined with sleep deprivation while using the adaptogen *Eleutherococcus senticosus* in various doses. The results of such experiments indicate an increase in mental and physical resilience to multifactorial physical stress and circadian rhythm desynchronization under the influence of the adaptogen.

The common buckthorn (*Lycium hulimifolium*, synonymous with *Lycium barbarum L. 1973*), widespread in our region, is well known for the adaptogenic properties of Goji berries (*Níngxià gǒuqǐ* in Chinese). Their adaptogenic, immunostimulatory, and anticancer effects are attributed to their rich content of antioxidants, vitamins (A, B, E, C), amino acids, and essential minerals, which optimize gas exchange, blood circulation, and energy consumption under nutrient-deficient conditions to meet increased energy demands.

The adaptogenic effect of physical training also targets the promotion of restorative processes in the vascular endothelium. This is highly important, as endothelial dysfunction is a serious risk factor for cardiovascular diseases, whereas optimized endothelial function plays a protective role. Including mental and physical training programs helps reduce the incidence of cardiovascular diseases associated with thrombosis.

Thus, personalized physical training programs performed regularly have an adaptogenic effect by nature, providing stress protection, prophylaxis, and prevention of age-related involutive changes.

Monitoring lactate levels during the "Anaerobic Training Combined with Optimized Nutrition" program allowed us to objectively identify the individual aerobic zone (the range between aerobic and lactate thresholds) for each participant. When performing a set of moderate-intensity strength training exercises (up to 70% of the maximum), the aerobic zone is optimal for an individually selected training program. As adaptability increases, the lactate or anaerobic threshold shifts, allowing moderate-intensity levels to be maintained even under greater strength loads.

The results of lactate level measurements at the beginning of the "Anaerobic Training Combined with Optimized Nutrition" program during the first training session showed that the lactate threshold (the second anaerobic

threshold) occurred at a lactate concentration of 4.2±0.5 mmol/l, after which its level rapidly increased until the end of the training session (up to 8.3±0.14 mmol/l). After completing a program aimed at increasing the adaptability of the musculoskeletal system through anaerobic strength training, it became evident that individuals improved both aerobic and strength endurance due to known changes in plastic and energy metabolism, as well as internal respiration characteristics of tissues and organs.

Thus, during the final session at the end of the strength training program, the lactate threshold was less pronounced, and the post-threshold lactate level increased from 1.70±0.2 to 5.7±0.22 mmol/l ($P<0.05$), which is significantly lower than at the beginning of the adaptation program (Fig. 37).

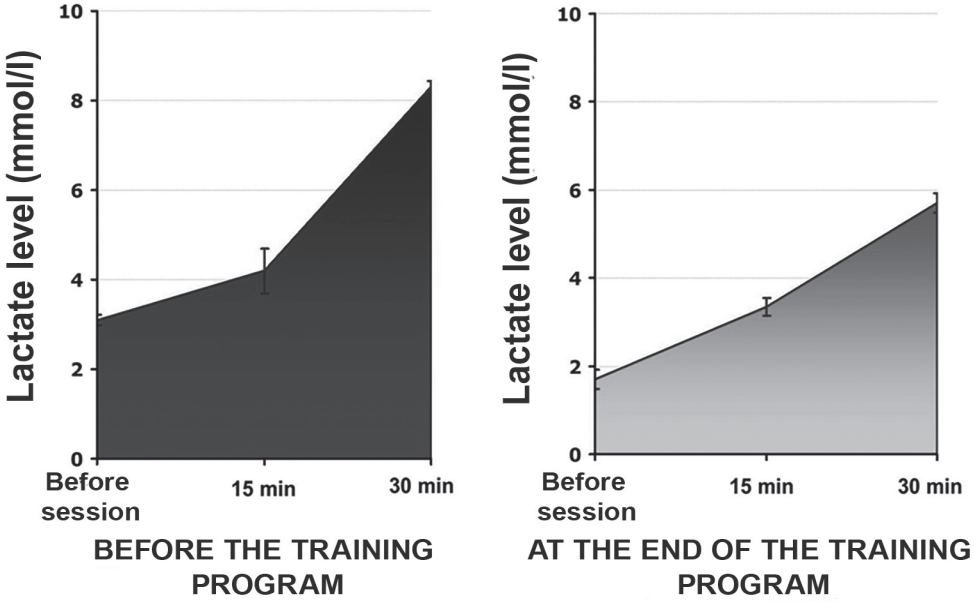


Figure 37. Increase in Lactate Levels Before and After the Strength (Anaerobic) Training Program

Another important indicator of the energy production system's status, carbohydrate metabolism, and the efficiency of the neurohumoral balancing mechanisms is the glucose level in circulating blood, which we also monitor in individual neuroprotection and neurorehabilitation programs.

The results obtained showed that during an aerobic training session (30 minutes of treadmill running at an individually selected speed equivalent to 70% of VO_2max), the glucose concentration initially increased slightly and then decreased from 4.14±0.19 to 4.30±0.10 and finally to 3.43±0.10 mmol/l.

At the end of the adaptation program, during another aerobic training session (at the same intensity, 70% VO_2max), the initial increase in glucose

concentration was more significant, while the subsequent decrease was less pronounced compared to the pre-adaptation session, with values changing from 4.19±0.15 to 4.48±0.16 and finally to 3.98±0.14 mmol/l (Fig. 38).

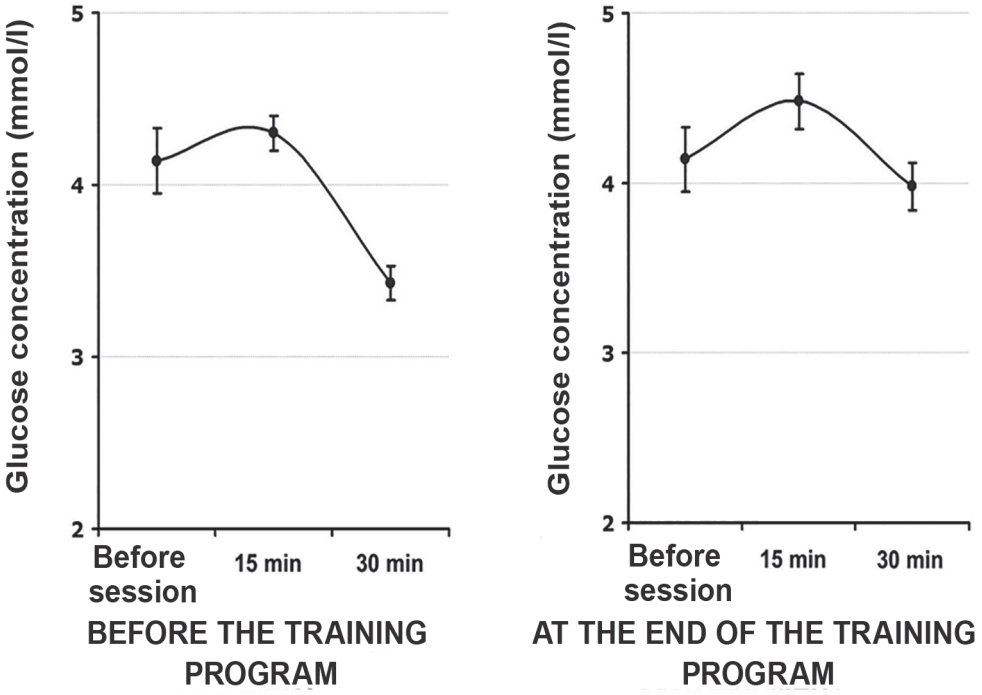


Figure 38. Hypoglycemia Tendency After a Training Session

The data obtained indicate that during the implementation of the adaptation program based on aerobic training, adaptive changes occur in the energy production system and carbohydrate metabolism.

These adaptive transformations ensure a sufficient level of the primary energy substrate (*glucose*) during physical effort and help prevent a significant decrease in glucose levels when exceeding the lactate threshold (*the second anaerobic threshold*), thus avoiding hypoglycemia.

The percentage decrease in glucose concentration during the aerobic training session was significantly higher before the start of the adaptation program compared to after adaptation (**17.2%** decrease before the program vs. only **5.01%**, $P<0.05$, at the end of the program).

Since physical training primarily increases energy demands, and lipid metabolism plays a crucial role in energy production, we included lipid profile monitoring in the individual adaptation program.

The assessment of the lipid profile immediately after the exercise session revealed that the implementation of an individual adaptation program based

on aerobic training leads to a significant increase in **high-density lipoprotein (HDL)** concentration—from **30.1±3.4** to **44.9±5.1** mg/dL (P<0.01).

Furthermore, the determination of **low-density lipoprotein (LDL)** levels showed that the aerobic training adaptation program contributes to a reduction in LDL concentration compared to baseline measurements–from **30.4±0.8** to **19.3±0.2 mg/dL** (P<0.01) (Fig. 39).

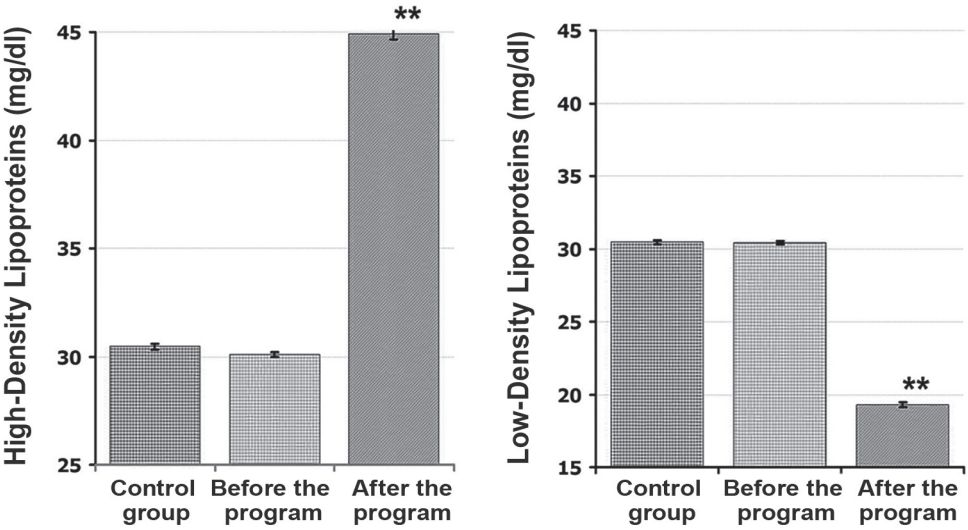


Figure 39. Effects of a Strength (Anaerobic) Training Program on Lipid Metabolism Indicators

Such observations suggest that the adaptation program based on aerobic physical training makes significant adjustments in energy production processes and lipid metabolism, contributing to a shift in the ratio between high-density and low-density lipoproteins, favoring the predominance of high-density lipoproteins. Glucose, low-density and high-density lipoproteins (LDL and HDL), and fatty acids of different compositions circulating in the vascular system act as key regulators of anabolic and catabolic pathways and are influenced by environmental, hormonal, pharmacological, and dietary factors.

When implementing the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, it is crucial that blood glucose levels serve as an objective indicator of aerobic training, as glucose is the primary substrate used in energy metabolism. Additionally, we considered the approximate intake of carbohydrates, fats, and proteins in the diet, based on survey results, and participants were advised to increase their carbohydrate intake.

The second component of neuroprotection and neurorehabilitation programs consists of strength (anaerobic) training, which specifically affects

plastic metabolism in skeletal muscle and cardiac muscle tissues. Plastic metabolism directly depends on the state of nitrogen (protein) metabolism, which we evaluated during the adaptation process by monitoring changes in blood and urine urea levels.

Other researchers have found an increase in the total concentration of free fatty acids in plasma, particularly palmitic acid, which can reliably indicate the presence of metabolic syndrome in the body due to the induction of lipotoxic effects in peripheral tissues, including skeletal muscle, liver, and pancreas. A diet rich in polyunsaturated fatty acids, such as fish oil, can enhance adiponectin secretion and improve skeletal muscle cells' response to insulin. This is the key difference compared to consuming a diet high in saturated fats, which, on the contrary, leads to insulin resistance, i.e., reduced tissue sensitivity to insulin [1].

Combining strength (anaerobic) training with different diets significantly impacts changes not only in adaptation limits but also in the percentage ratio of body tissues—muscle, fat, and bone. Bone tissue density and intercellular fluid volume undergo significant changes. This is particularly evident in studies of athletes from various sports. In sports, it is considered advantageous to achieve low body fat mass while maintaining or increasing muscle mass. Therefore, it is crucial to systematically monitor not only body weight but also body composition during physical adaptation. Adaptive changes in body composition have significant metabolic effects on different functional systems. However, a deficiency in energy substrates due to reduced fat stores presents a serious physiological challenge to the body, limiting its capacity to adapt to additional stressors.

It is well known that weight loss and restricted energy supply trigger a series of homeostatic metabolic rearrangements aimed at forcibly reducing energy consumption while increasing metabolic efficiency and activating mechanisms that stimulate the use of energy substrates. In the adaptation mechanisms to anaerobic training combined with a specific diet, circulating leptin serves as a reliable indicator of short- and long-term energy availability. In restrictive diets, even a short-term reduction in energy intake combined with low body fat mass leads to a decrease in circulating leptin levels. As known, leptin is primarily produced and secreted by adipocytes, originating from adipose tissue. Excessive food intake and the resulting increased satiety naturally stimulate leptin production and elevate its blood concentration.

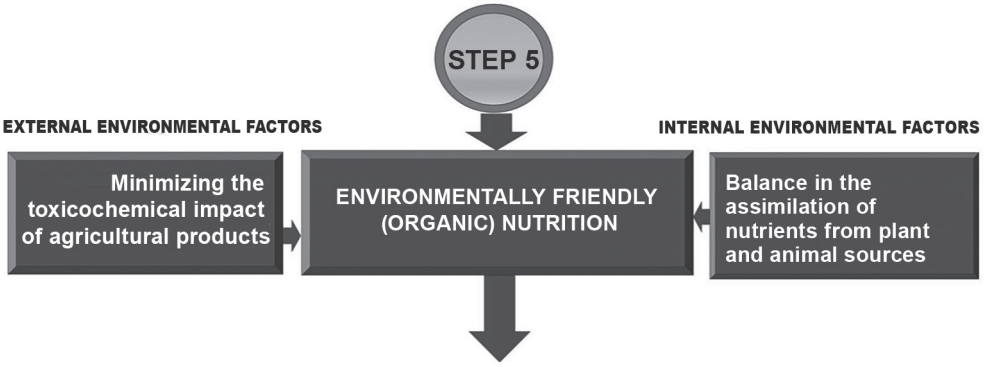
It is worth noting that insulin's action is associated with inhibiting protein catabolism in muscle tissue. When assessing adaptation limits in combination with various diets (carbohydrate restriction, increased fat or protein intake, or intermittent fasting), it is useful to monitor fluctuations in leptin and

insulin levels in the laboratory, as these indicate adequate energy substrate availability and increased anorexigenic effects. This screening should also consider that ghrelin production and secretion, on the contrary, signal a lack of energy substrates, characterized by increased hunger, appetite, and food intake.

It is evident that protein biosynthesis in muscle tissue and the addition of muscle mass to body composition are regulated by elevated testosterone levels. However, testosterone may also play a role in regulating obesity, specifically in the accumulation of excess fat mass. Studies have shown that testosterone can stimulate adipogenesis, and overall body weight changes are negatively correlated with increased testosterone levels.

During strength (anaerobic) training, insufficient energy substrate intake and shifts in the balance of anabolic and catabolic processes do not always lead to muscle mass loss. It is likely that hormone-mediated adverse changes in body composition can be potentially mitigated by an optimized training regimen and a carefully selected diet.

3.5. Conceptual Development of Step 5 of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Based on the Inclusion of Organic Agricultural Products in the Daily Diet



There is a significant interest in the activity of antioxidant concentrations, as there is compelling scientific evidence about the health benefits associated with increased consumption of polyphenol-rich crops.

Most importantly, a substantial number of human dietary intervention studies have reported that increased intake of antioxidant- and polyphenol-rich foods can help protect against chronic diseases, including cancer, cardiovascular diseases, prostate cancer, and neurodegenerative disorders. A detailed description of the evidence has been presented in recent reviews [153].

Consequently, there is still considerable controversy regarding whether the use of organic production standards results in significant and conclusive changes in harmful concentrations (e.g., Cd and Pb) in food derivatives and staples. However, there is growing evidence that consuming organic foods may reduce exposure to pesticide residues.

The quality of inhaled air is crucial for the functionality and adaptability of gas exchange in the body, just as the quality of drinking water is essential to ensure adequate neuroprotection and prevent neurodegeneration. Equally important is the chemical composition of soils, groundwater, and aquifers.

While pesticide use offers an economic advantage by increasing food and fiber production and reducing vector-borne diseases, its discharge has had severe consequences for human health and the environment. There is now overwhelming evidence that some of these chemicals pose potential risks to humans and other life forms and have undesirable side effects on the environment. No segment of the population is fully protected from pesticide exposure, and the consequences can have serious health implications, disproportionately affecting populations in developing countries and high-risk groups in every nation.

The environmental study was conducted using average prevalence rates of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), multiple sclerosis, cerebral degeneration, polyneuropathies, affective psychosis, and suicide attempts in selected medical institutions in Andalusia. These areas were categorized based on high and low pesticide exposure (measured in quantity per hectare) in intensive agriculture and pesticide sales per capita. A total of 17,429 cases were collected from computerized hospital records (minimum dataset) between 1998 and 2005. It is significant that in regions with higher pesticide use, prevalence rates and risks of AD, PD, multiple sclerosis, and suicide were notably higher than in areas with lower pesticide usage. Multivariate analysis revealed that populations living in high pesticide-use areas had an increased risk of Alzheimer's disease and suicide attempts, while men in these regions faced higher risks of polyneuropathy, mood disorders, and suicide attempts [238, 278].

Thus, the consumption of agricultural foods produced with pesticide use significantly increases environmental pollution and the risk of developing neurodegenerative changes in nerve structures, raising the incidence of certain diseases and reducing overall human performance.

Evidence continues to accumulate that pesticide exposure is linked to poor health outcomes. In the United States, occupational exposure in agriculture results in an annual incidence of 18 pesticide-related illnesses per 100,000 workers. The most well-documented health effects are associated with the nervous system and brain centers. The neurotoxic effects of acute exposure

to high pesticide doses are already well-known and are also linked to an increased risk of neurodegenerative diseases, particularly Parkinson's disease. Thus, pesticide exposure can significantly impact the overall development of the nervous system.

The genesis of both chronic disabling neurodegenerative diseases—such as AD and PD—remains unclear, with growing evidence that both exogenous (environmental) and endogenous (genetic) factors contribute to their onset and progression. This highlights the need for expanded research into identifying environmental risk factors that predispose individuals to these diseases.

In neuroprotection, neurorehabilitation, and neurodegeneration prevention programs, it is essential to consider the multifactorial etiology of neurodegenerative diseases. External factors, including lifestyle and chemical exposures, are closely linked to disease risk. Although Alzheimer's and Parkinson's diseases are predominantly observed in elderly populations, exposure to environmental risk factors often occurs years or even decades before the initial diagnosis. It is clear that there is a growing need for further research to improve exposure detection and identify early biomarkers specific to these diseases.

Attention is now focused on environmental factors that can harm the developing nervous system through epigenetic mechanisms, leading to later-life neurodegenerative diseases. Environmental factors such as diet (high in fats), heavy metals, biogenic metals, and pesticides have been implicated in the development of AD and PD due to their ability to disrupt metabolic pathways involved in maintaining homeostasis. Additionally, factors like daily physical activity, antioxidant intake, and exercise can help prevent neurodegeneration, particularly in Alzheimer's and Parkinson's diseases.

Many of these environmental factors act as oxidative agents through various mechanisms. Brain structures are particularly vulnerable to oxidative stress due to their high glucose-based metabolic rate, low antioxidant levels, high levels of polyunsaturated fatty acids, and elevated enzymatic activity involving transition metals that catalyze free radical formation. Moreover, micromolar concentrations of Aβ induce H_2O_2 formation in cultured cells, leading to neurotoxicity, while the presence of antioxidant enzymes prevents peptide-induced toxicity.

To conduct productive screening, miRNA concentration can also be applied as a biomarker for the early diagnosis of Alzheimer's disease (AD). However, few studies have reported the involvement of pollutants in miRNA homeostasis. Moreover, the authors have shown that the highest tertile of DDE levels is associated with an increased risk of developing Alzheimer's disease (odds ratio-OR = 4.18, 95% CI, 2.54–5.82), and carriers of the ApoEε4 allele may be more sensitive [112, 238]. The role of pesticides in the

observed alterations of cognitive functions and Alzheimer's disease has been noted based on epidemiological studies, but the mechanisms remain poorly explored and unresolved.

Exposure to DDT increases amyloid β (Aβ) levels by elevating APP and BACE1 concentrations in human H4-AβPPswe neuroglioma cells, as well as by reducing peptide clearance and degradation through targeting the amyloid-degrading enzyme (IDE) and the ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1). Alzheimer's disease is pathologically characterized by plaques containing Aβ. The generation of Aβ from amyloid precursor protein (APP) by two enzymes (β-secretase and γ-secretase) is a key factor in AD pathogenesis. Chlorpyrifos (CPF), an organophosphate insecticide associated with cognitive deficits, oxidative stress, and neuronal damage, significantly increases Aβ levels in the cerebral cortex and hippocampus and exacerbates memory loss and reduced motor activity in laboratory animals (Tg2576 mice) six months after an acute subcutaneous administration of 50 mg/kg CPF [461].

Exposure to paraquat (PQ), a commonly used herbicide, promotes the development of Alzheimer's disease. Circulating miRNAs may serve as differential biomarkers for AD and Parkinson's disease (PD). Specific miRNAs have already been shown to be associated with certain genes involved in Parkinson's disease, such as SNCA and LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2).

When implementing a neuroprotection and neurorehabilitation program in cases of potential pesticide exposure, it is necessary to use these biomarkers to ensure effective screening and early diagnosis of initial neurodegeneration signals. Several molecular mechanisms of neuronal apoptosis in PD pathogenesis have already been revealed, including mitochondrial dysfunction, impairment of protein quality control pathways, oxidative/nitrosative stress, microglial activation, and inflammation. These mechanisms converge and align with the major role of oxidative stress in PD pathogenesis, which damages organelles and proteins, leading to increased protein aggregates (e.g., alpha-synuclein, α-syn), which in turn intensify systemic organ degradation [282].

The neuroprotection and neurorehabilitation program is based not only on the multimodal action of environmental factors and daily activities within this environment but also on ensuring eco-friendly nutrition. However, modern technologies for agricultural food production are forced to rely on artificial fertilizers and plant and animal protection products, which significantly disrupt ecosystems.

Currently, it is essential to develop concepts and technological approaches to agriculture that protect and restore ecosystems while producing eco-friendly food, alongside or instead of modern industrial agricultural technologies.

A significant percentage of natural landscape and ecosystem destruction is caused by deforestation and the expansion of agricultural lands.

One striking example of combining ecosystem conservation with organic fertilizer production is peatlands, which are terrestrial wetland ecosystems where marsh conditions prevent the complete decomposition of plant material. As a result, natural organic matter production exceeds its decomposition, leading to net peat accumulation. In Moldova, between the Prut and Dniester rivers, this natural heritage is located in the Ștefan Vodă district ("Togai" Marsh covering 50 hectares) and is managed by the State Forestry Enterprise "Tighina." In this climate zone, peatland vegetation mainly consists of sphagnum moss, sedges, and shrubs, which form the raw material for peat. In warmer climates, grasses and woody vegetation provide most of the organic matter. Peatlands are found in all climate zones and on all continents, covering an area of 4.23 million km², which corresponds to 2.84% of Earth's land surface [442].

Natural landscapes that actively accumulate peat (wetlands) no longer sustain or accumulate its basic components (e.g., Sphagnum sp.). Today, the use of peatlands supports economic development and profitability in agriculture, horticulture, forestry, and resource extraction for electricity and heat production.

It is believed that approximately 84% of the world's peatlands remain in a natural or near-natural ecosystem state, while drained peatlands represent about 16% of global peatlands or 0.5% of the Earth's surface. Due to their accumulation process, peatlands are carbon-rich ecosystems that store and capture more carbon than any other terrestrial ecosystem, even surpassing global forest carbon stocks.

Draining peatlands is unfavorable because carbon, as a key element in the rich organic compounds found in peat, gradually dries out, oxidizes into CO_2, and is irreversibly lost from the system. Over time, this process also leads to soil compaction and subsidence, making it difficult to restore proper hydrology without managing groundwater levels. Most of the world's peatlands are located in the boreal climate zones of the Northern Hemisphere, particularly in the European Union, North America, and the Russian Federation, where they have developed under high precipitation and low-temperature conditions.

However, even in humid tropical areas, regional environmental and topographic conditions allow peat formation under conditions of high rainfall and temperatures in Southeast Asia, continental East Asia, the Caribbean, Central America, South America, Africa, parts of Australia, and some islands in the Pacific Ocean. One advantage of tropical peatlands is that most of them are located at low altitudes, where tropical rainforest vegetation grows on a thick layer of organic matter. Tropical peatlands are also favored by their

location at higher altitudes or in mountainous areas, where peat thickness can exceed 30 meters, as well as under mangrove forests. The largest tropical peatland area is located in Southeast Asia.

Of course, wetlands are favorable for their formation, i.e., landscapes where a large amount of water is present either constantly or during certain seasons. However, water retention can occur with either freshwater or saltwater, and in extreme cases, the surface may become flooded. Wetland ecosystems are dynamic systems that are part of the hydrosulfur continuum from open water to dry land. The formation of these ecosystems takes thousands of years.

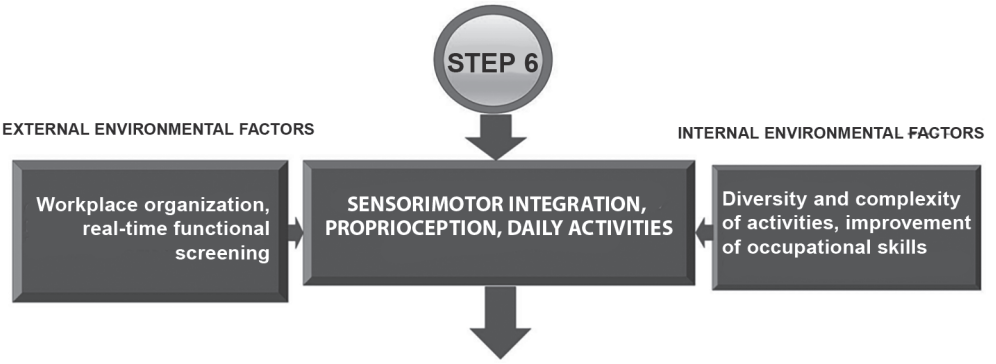
This is just one of the conclusive examples demonstrating the natural mechanisms of forming a rich content of organic compounds while maintaining and developing the natural ecosystem. Marshes and peatlands are special types of interconnected wetlands with a unique potential for accumulating dead organic matter in the form of peat, often reaching significant thicknesses.

The implementation of the Ramsar Strategic Plan and its goals and targets will also contribute to achieving the Sustainable Development Goals (SDGs). The "Ramsar Convention on Wetlands" in Article 1.1 declares the use of a systematic approach to the conservation and development of wetlands, considering them as areas of lakes, marshes, peatlands, or natural or artificial reservoirs, permanent or temporary, including areas of seas and waters where the depth at low tide does not exceed six meters. The water in these areas may be still or flowing, fresh, brackish, or saline. Wetlands also include natural landscapes that have been affected or created as a result of human activity and have been restored, as much as possible, to their natural state. Such natural landscapes are found in all climatic zones, from the tropics to the tundra, and on all continents except Antarctica. Thus, the global extent of wetlands and the carbon they contain are subjects of ongoing debate. The global area of wetlands ranges between 280 and 398 million hectares (as of 1993), while the Ramsar Convention estimates it to be about 5,700,000 km², equivalent to 6% of Earth's land surface. Wetlands are among the most diverse and productive ecosystems and serve as an important source of drinking water. They are essential for countless benefits or ecosystem services provided to humanity, from freshwater supply, food, and construction materials to biodiversity, flood control, groundwater recharge, and climate change mitigation [77, 210, 335].

The entire territory of Historical Moldova, the Carpathians, the central part of the Codrii of the Central Moldavian Plateau, the northern part of the Podolia Plateau, the southern regions of the lakes of historical Bessarabia, and the wetlands of the Danube Delta and Lower Dniester are represented by unique natural landscapes that must not only be preserved at all costs but also protected and restored.

Conceptually and strategically, the modernization of agricultural development should be achieved based on ecosystem restoration and the production of organic products.

3.6. Testing of Step 6 of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, Including Sensory-Motor Balancing and Integration



Our studies have demonstrated that proprioceptive stimulation during daily activities is generated by intrinsic self-forces resulting from the positioning or movement of body parts. Static forces in joints, muscles, and tendons occur when maintaining a stable body position despite gravitational force. Coordinated and well-ordered movements of body parts generate dynamic forces in muscles, joints, and tendons.

For example, to ensure optimal tactile sensitivity, it is necessary to involve a sufficiently large number of neurons in the sensory perception and processing process so that each neuron's receptor apparatus covers the smallest possible area of the skin.

Primary testing of proprioceptive sensory sensitivity coordination and motor skills is conducted by determining the individual's ability to maintain the correct posture with closed eyes, i.e., with visual monitoring deactivated. The effective implementation of proprioception is a key function of the somatosensory system in maintaining correct body posture and balance.

It is evident that somatosensory sensitivity studies were carried out in strict accordance with dermatome maps. Based on the fact that the ascending sensory flow from each dermatome enters a specific segment of the spinal cord, a neurological examination was conducted following the topographic map of the human body's skin surface. Such a map highlights the localization areas of dermatomes, marked by the designation of spinal cord segments from its various parts: cervical (C1, C2, etc.), thoracic (T1, T2, T3, etc.), lumbar (L1, L2, L3, etc.), and sacral (S1, S2, S3, etc.) (Fig. 40).

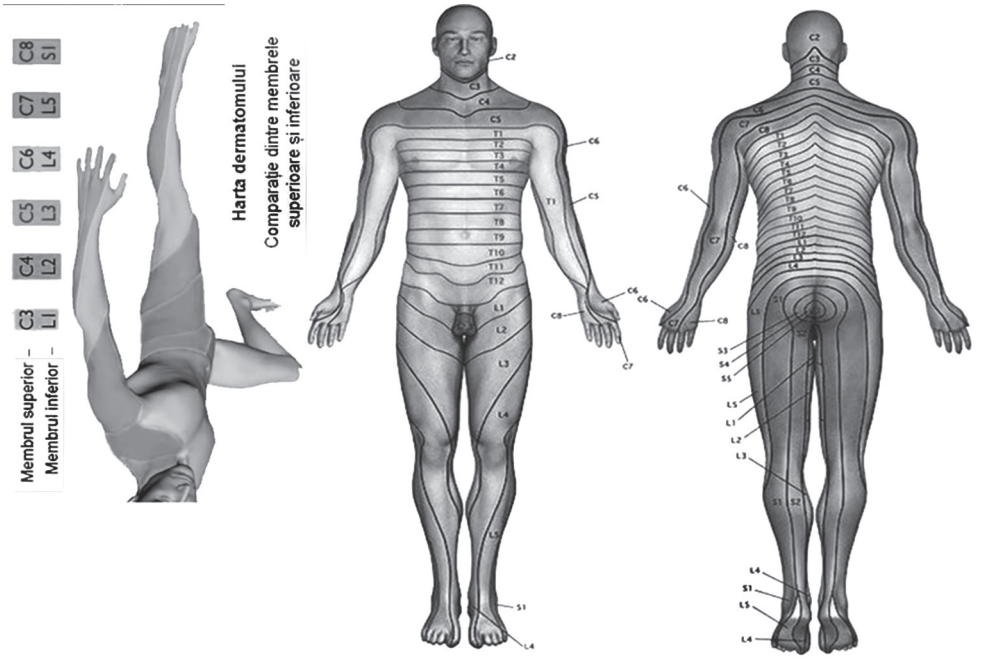


Figure 40. Dermatome Map and the Localization of Sensory Innervation Zones

The weakening or loss of sufficient sensitivity in a specific dermatome, identified during testing, indicates a possible conduction disorder in a certain segment of the spinal cord. Studies of somatosensory abilities in the area of various dermatomes have shown that intersections or overlaps occur between adjacent dermatome zones. The effectiveness of neurorehabilitation procedures relies on a better understanding of the fine specialization of the somatosensory receptor system for perceiving sensory signaling through specific modalities.

The neuroprotection and, especially, neurorehabilitation program, based on assessments of daily activity, primarily includes proprioceptive sensory functionality, generated by the internal forces of the human body during positioning or locomotion in the environment. During the implementation of the neuroprotection and neurorehabilitation program, the application of proprioceptive stimulation holds immense potential for inducing plastic transformations in various tissues and enhancing their metabolic supply with plastic and energetic resources.

The static forces of the joints, muscles, and tendons are developed while maintaining correct posture despite changes in force and the center of gravity. Ordered and well-coordinated movements of body parts generate dynamic forces in the muscles, joints, and tendons. The morphological and functional state of extrafusal and intrafusal fibers is primarily determined by

the neuroplasticity of motor centers and the trophic supply of motor neurons that innervate them as part of motor units.

Through the implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, we aim to achieve neuromodulation of proprioceptive sensory reflex activity by intentionally modifying the cumulative ascending sensory influx of impulses from specialized mechanoreceptors directed toward sensory processing centers. The entire receptor system formed by these mechanoreceptors is distributed across muscles, skin, tendons, ligaments, and joint capsules. Training targeting the proprioceptive apparatus of skeletal muscle tendons exerts its effects through less excitable proprioceptors—Golgi corpuscles. The execution of the Neurorehabilitation Program promotes changes in encoding, primarily in the form of an increase or decrease in the frequency of action potentials generated in the proprioceptive apparatus of the Golgi corpuscles and propagated along secondary sensory fibers.

Examinations of somatosensory reflex activity have shown that all examined indicators fall within normal limits but vary significantly. Further assessments indicate that proprioceptive exercise sessions have led to statistically significant changes in both somatosensory reflex and motor activities. The data suggest that performing exercises involving sudden changes in body and head position in space, balancing on a balance beam, as well as other elements of gymnastics and acrobatics, initiates a strong flow of signals along the ascending sensory pathways of the proprioceptive and vestibular (gravitational) systems. As is known, such a strong flow of sensory signals is integrated into motor centers where motor planning occurs.

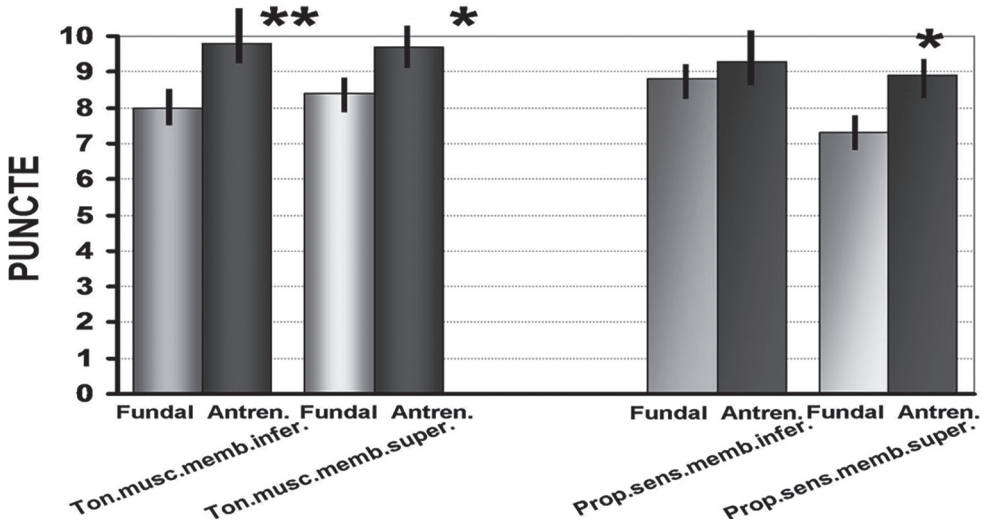


Figure 41. The Intensity of Somatosensory Reflex Activity After Completing a Proprioceptive Exercise Program

In the experimental model "Night Shift Work" on laboratory animals, the estimation of interhemispheric symmetry through cross-correlation analysis and the calculation of the asymmetry coefficient in ECoG recordings revealed an asymmetric formation effect. It is assumed that the increase in asymmetry is caused by bilateral interhemispheric disintegration. The significant increase in amplitude and frequency of individual oscillations in the frontal and central-parietal derivations, which we observed, may indicate the modulation of the brain's activating systems. Specifically, the orexinergic (OX-ergic) activation system of hypothalamic origin and the brainstem reticular formation. The OX-ergic system, in turn, modulates the major monoaminergic (MA-ergic) systems of the brainstem and the acetylcholinergic (ACh-ergic) system of the basal forebrain [479]. It is known that the etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease are particularly dependent on the activity of the ACh-ergic system.

The concept was tested through the experimental model "Balancing Sensory Stimulation/Deprivation" regarding its health-forming effect on individuals. The obtained results suggest that after a 15-day course of "Balancing Sensory Stimulation/Deprivation," the examined individuals maintained a positive emotional state during virtual immersion in a safe environment in the morning after a night's sleep (between 8:00 and 9:00 AM). The longitudinal comparative analysis of the individuals' facial psychomotor reactions demonstrated the predominance of facial movements in the area of the m. zygomaticus major and m. buccinator muscles (up to 130% and 120%, respectively) compared to initial measurements before the "Balancing Sensory Stimulation/Deprivation" program in the same individuals.

Meanwhile, in baseline measurements before starting the "Balancing Sensory Stimulation/Deprivation" model, predominant psychomotor reactions manifested in the area of the m. corrugator supercilii and m. orbicularis oculi muscles.

In the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, it is strategically important to optimize work schedules, services, and educational activities to effectively prevent overstrain and fatigue, while ensuring a balance between circadian sensory stimulation and deprivation combined with activities that improve sleep architecture and quality.

Thus, the appropriate plastic remodeling of sensory pathways, sensory and motor neurons, as well as muscle tissue, is intentionally modulated by the Program based on strength (anaerobic) physical training. Importantly, ascending sensory impulses from proprioceptors are continuously transmitted at the segmental and suprasegmental levels, even from non-excited muscles. This is due to the tone of the contractile elements in the polar regions of

intrafusal muscle fibers, maintained by motor signals from gamma neurons. Moreover, it is crucial for this Program that various joint movements and ligament tension are perceived by integrated receptors in the ligaments and joint capsules.

Successful implementation of the Program requires systematic monitoring, which, like the natural physiological proprioceptive apparatus, differentially tracks the slightest changes in the condition of muscles, tendons, and joints (static indicators), as well as movement speed, i.e., dynamic changes. The Program primarily ensures the strengthening of fine motor coordination, which is impossible without the development of secondary sensory fibers. It is vital that kinesthetic sensorimotor integration allows spatial orientation and locomotion in strict accordance with visual sensory information, resulting from distance measurement to objects in the surrounding environment.

Due to the connections between vestibular (gravitational) neural pathways and the autonomic nervous system, irritation of the vestibular apparatus is accompanied by vegetative reflexes: increased or decreased respiration, heart rate changes, vasoconstriction and vasodilation, fluctuations in blood pressure, increased peristalsis, vomiting, and sweating. These somato-vegetative reflexes occur even in healthy individuals under stronger stimulation of the neuronal apparatus of the vestibular sensory system, i.e., the system responsible for maintaining gravitational balance.

It is noteworthy that sensory impulses from proprioceptors reflexively influence not only somatic functionality but also the systems maintaining internal body homeostasis (vegetative): gas exchange, blood circulation, digestion and nutrient absorption, excretion, etc.

Thus, in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, the induction of proprioceptive impulses ensures adaptive remodeling not only of somatic functions but also of the internal environment balance, thanks to motor-visceral or somato-vegetative reflexes. Achieving the Program's objectives in individuals with heightened excitability of the gravitational system can be ensured through appropriate training, leading to equilibrium. Under training influence, abnormal somatic (motor) and vegetative reflexes caused by excessive stimulation of the sensory elements of the gravitational balance system diminish and eventually disappear.

The functional manifestations of somatic and vegetative systems within the Program are fundamentally based on constant fine sensory monitoring, enabled by complex mechanisms involving multiple neural control formations at different levels. This approach is purely physiological and reflexogenic, triggered by physico-chemical effects on the receptor apparatus of the skin, muscles, joints, tendons, and semicircular canals.

Using quantitative and qualitative evaluation methods of proprioceptive sensory activity and motor reflexes, along with spectral and cross-correlation analysis of electroencephalograms, the effectiveness of a set of proprioceptive exercises in improving sensorimotor integration at the level of cerebral cortex areas has been demonstrated [464, 477, 479, 481].

It primarily takes into account the fact that, thanks to highly specialized multimodal sensory sensitivity, living systems flexibly and plastically reshape themselves, changing their structure and functioning in a strictly physiological manner. Daily life in technologically advanced modern communities is characterized by an increasing prevalence of sensory and informational overload. An artificial environment is created, significantly influencing the quality of life, behavior, individual and social experiences, as well as morbidity and mortality.

A significant human advancement like urbanization, along with its benefits, gives rise to many harmful environmental factors affecting living organisms: threats to the normal implementation of territorial and self-preservation instincts, excessive sensory stimulation across various modalities, and desynchronization of circadian rhythms. For example, auditory (sound) and visual (brightness) sensory input bombards sensory processing centers, delivering not only communicative information but also physical stimuli that create noise—by-products of technology with no informational content. Thus, humans and other living beings are subjected to hyperstimulation or sensory overload.

Moreover, ingenious experiments by Dr. Donald O. Hebb and his collaborators have demonstrated that the reduction and/or monotony of environmental sensory stimulation can trigger numerous symptoms, including illusions and hallucinations (primarily visual), weakened attention, reduced conditioned responses and thinking, as well as emotional disorders (anxiety, feelings of unreality, persecution mania, increased suggestibility, etc.).

It is assumed that the behavioral and experiential changes occurring during sensory deprivation share a common neurophysiological mechanism with those induced by sensory distortions and overloads. In this state, an imbalance arises between the brain's activation, reward, and motivation systems, leading to impaired emotional and cognitive functioning, as well as somatic and autonomic disorders. To protect against sensory overload and central fatigue, optimal mental functioning should occur at moderate levels of external stimulation and balanced activation of the central nervous system, emotional, somatic, and vegetative functional activities. This has been confirmed through sensory deprivation experiments.

Furthermore, for neuroprotection and neurorehabilitation programs, it is crucial to note that the exact mechanisms of transmodal neuronal plasticity

remain largely unknown. It is evident that the higher neuroregulatory functions of neocortical structures depend on the innervation patterns of thalamic nuclei, as most sensory information passes through the thalamus.

With central fatigue caused by work, service, training, and educational activities, it is necessary to eliminate the monotony and constraints of sensory input and/or engage in intermittent sensory deprivation. Sensory stimulation that introduces novelty can activate the reward system and enhance motivation by altering the plasticity of mesolimbic and mesocortical interneuronal circuits. The physical nature of such rewarding and motivating stimulation can range from highly abstract cognitive imaginations to specific sensory signaling patterns.

To achieve high levels of professionalism, academic success, or athletic performance, individuals must exert significant effort and spend more time in active wakefulness, leading to an imbalance between sensory stimulation and deprivation. Consequently, there is a growing need for proper recreation, such as athletic recreation, which has become a mandatory part of any fitness program. Among the methods and techniques for recreation and neurorehabilitation—alongside reflex therapy (massage)—are ice therapy (cryotherapy), compression therapy, and floating therapy.

Floating therapy (Restricted Environmental Stimulation Therapy, REST) is a technological innovation that uses environmental deprivation. It clearly shows that sensory deprivation radically restructures synaptic plasticity and reorganizes cortical and subcortical sensory processing centers. Activity- or experience-dependent neuroplasticity is especially pronounced in the somatic, visual, and auditory sensory systems. The competition between centripetal sensory inputs plays a crucial role, particularly in the visual cortex. Such competition is necessary to induce large-scale changes in synaptic dynamics following sensory deprivation.

For neuroprotection and neurorehabilitation efforts, it is essential that the neuroplasticity of many topographic maps in the cerebral cortex, developed since childhood, persists into adulthood. The ongoing competition between sensory inputs, accompanied by long-term potentiation (LTP) and/or long-term depression (LTD), continues to reorganize cortical maps even during aging.

The floating therapy technique offers a unique experimental model for disconnecting sensory inputs, primarily from the gravity and tactile analyzers, by increasing water salinity and saturating it with magnesium to create zero body buoyancy. Gravitational deprivation particularly benefits the musculoskeletal system. For complete sensory deprivation, it is important to minimize or eliminate visual, auditory, olfactory, and thermal signaling.

Floating therapy can alleviate depression and reduce or mitigate chronic distress. The "restricted environmental stimulation method" can also induce various perceptual, cognitive, and emotional symptoms, including hallucinations. Complete sensory deprivation can make individuals more susceptible to suggestion and lead to severe psychological disorders.

Daily overwork or educational activities combined with chronic sleep deprivation primarily result from an imbalance between sensory stimulation and deprivation. In neuroprotection and neurorehabilitation programs, it is vital to ensure high-quality, sufficient-duration sleep, characterized by complete sleep cycles, continuity, and intensity. Maintaining appropriate somatic and vegetative (homeostatic) adaptive functionality during daily activities also depends on previous sleep quality. Reduced sleep duration, cycle discontinuity, and incomplete sleep cycles, along with circadian rhythm desynchronization, can disrupt the precise coordination of neural and neuroendocrine regulatory mechanisms.

The implementation of the program developed by us also includes the application of virtual reality (VR) technologies or computer games, especially in the process of professional training, by creating simulators and enabling a perfect visualization of complex and hard-to-understand fundamental theories and mechanisms. Thanks to such technologies, modern professional and educational activities can become creative, efficient, and productive, opening new opportunities for virtual design and testing of the latest devices.

Technologies for creating and applying VR also allow for psychoneurological analysis, the diagnosis, and improvement of mental disorders that are not responsive to medical correction. The application of neuroprotection and neurorehabilitation programs is highly sought after in educational institutions and must be based on the principle of coordinating the emotional state and behavior of adolescents—a system that is extremely complex and easily disrupted, making it difficult to correct and restore.

During the development of adolescents' mental states, at least three important components are involved: behavior, the autonomic factor, and the hormonal factor. From a methodological standpoint, it is critically important for us to conduct both qualitative and quantitative assessments of emotional expression during the formation and development of adolescents' mental states, their social status, and their contribution to sanogenesis [27, 28, 164].

The program ensures the formation, development, and consolidation of sensory-motor integration in the process of an individual's initiation, demonstrating the brain's adaptive capacities, which rely on flexible structural and functional rearrangements of neural and neuroglial networks. To successfully implement neuroprotection and neurorehabilitation programs during training, technologies that stimulate ascending multimodal sensory

input must be applied. This ascending sensory input determines the structuring of consciousness, thinking, movements, and, consequently, the learning process itself.

For example, children with immature sensory-motor integration may exhibit Sensory Processing Disorder (SPD), which manifests as difficulties in processing sensory information from the five primary senses—visual, auditory, tactile, olfactory, and gustatory—as well as from the somatic sensory system, including the vestibular and proprioceptive senses [97].

The data obtained demonstrate that the frequency of eye blinking serves as an objective indicator of increased fatigue, characterized by sensations of dryness and burning in the eyes. While watching pleasant video content ("natural landscape views"), the blinking rate was 12.1 ± 2.2 blinks per minute, whereas during the viewing of threatening content ("military operations"), it increased to 21 ± 2 blinks per minute. The measured blinking rate correlates with increased fatigue and anxiety levels, a longer response time to unexpected questions, and a higher likelihood of errors.

Eye movement analysis over different periods (300 seconds) indicates that as video viewing time increases, the frequency of eye movements decreases, while the ability to focus on details weakens. Another indicator of increased fatigue, loss of interest, and declining motivation is the rise in eye movement amplitude—an indirect sign of distraction and reduced concentration.

Different ranges of light radiation significantly and variably affect the functioning of deep brain structures, leading to changes in emotional states, cognitive abilities, and physical performance. Exposure to natural light or full-spectrum artificial light, which closely mimics natural light, results in better visual acuity, higher productivity, and greater accuracy at work. Students and office workers exposed to such lighting experience less fatigue and are less prone to making mistakes [440].

Conceptually, based on review and synthesis, we propose that during work tasks involving constant interaction with a personal computer (PC), monitor characteristics should be appropriately selected, working time should be carefully managed, and eye position and viewing angle should be adjusted. In addition to the sensory overload of the visual analyzer, prolonged work in an uncomfortable, static position increases proprioceptive strain. For example, poor workplace ergonomics can lead to awkward postures—such as lifting the chin, tilting the head, or leaning the upper body forward or sideways—thereby increasing proprioceptive stress and the risk of musculoskeletal disorders.

Visual system overload can lead to symptoms like irritation, dryness, burning sensations in the eyes, blurred vision, and headaches—collectively resulting from overstraining the visual analyzer. The workstation setup

must account for the angle and distance between the user and one or more monitors. The viewing angle is defined by the tilt (upward or downward) from an imaginary horizontal line at the operator's eye level and the center of the monitor(s). An incorrect angle can cause postural discomfort (in the neck and shoulders), while improper distance can lead to eye fatigue.

The resting state of the eyes and extraocular muscles is characterized by a natural downward gaze. The optimal viewing angle typically ranges from 15° to nearly 30°. Increased visual strain during work limits eye movement compared to the initial available range of about 60°. To ensure comfortable viewing of the entire monitor area, it should be positioned approximately 15° or slightly below the horizontal eye line. This positioning creates a preferred viewing zone of 30° (+15° to –15° from the normal visual line) (Fig. 42).

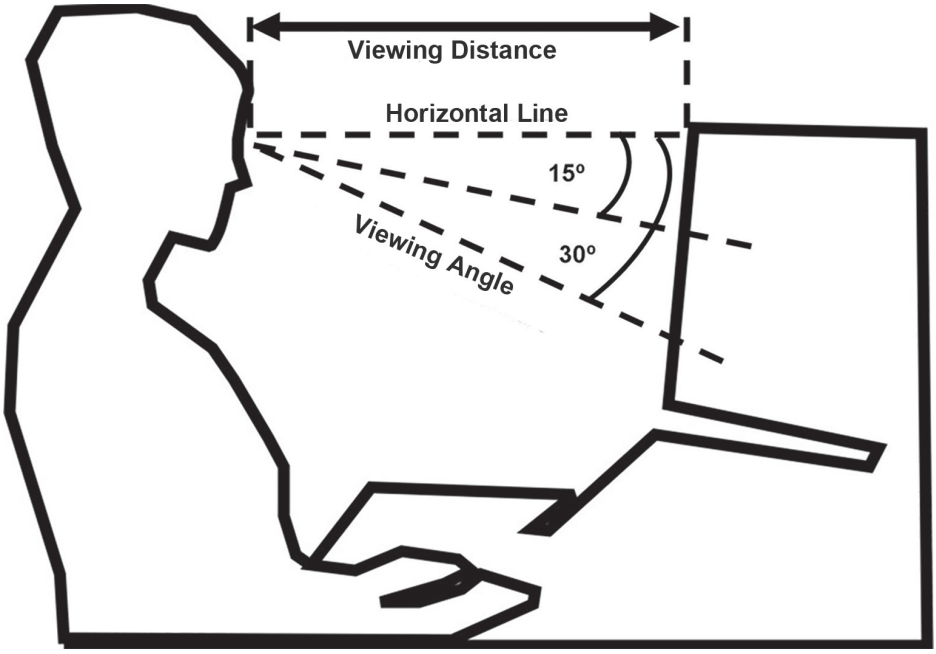


Figure 42. The operator's position in front of the monitor during work, characterized by a specific viewing angle and viewing distance.

For operators performing visually intensive tasks, looking beyond the horizontal line is significantly tiring, whereas looking below the horizontal line is less exhausting, allowing for an extended perceived visual field.

The early identification of mental, sensory, and physical fatigue during educational, work, and service activities can be achieved using eye movement tracking methods ("eye tracking"), which provide objective information on the degree of attention focus, the presence of motivation and interest, as well as the demonstration of interest in specific areas based on the results of

oculomotor activity trajectories. As a primary measure for preventing mental fatigue, particularly visual analyzer fatigue, balancing sensory stimulation/deprivation is recommended. This is achieved through a recreation or neurorehabilitation program that includes stopping the use of artificial light, television, computers, and gadgets in the dark [446].

The successful implementation of the program is also ensured by a series of measures aimed at preventing spinal cord conduction dysfunctions and pain syndromes, initiating and maintaining compensatory restructuring, and identifying reactions to various disruptive influences targeting the structural formations of the spine and spinal cord. For example, a correlation has been found between whole-body vibration exposure and the onset of lower back pain. The incidence of pain of this etiology depends on the most frequently adopted posture, the duration of sitting, and the degree of spinal curvature in a seated position. Electromyographic (EMG) examination allows for the identification of signs of muscle fatigue that develop as a result of whole-body vibrations affecting the human body. After a certain period of exposure, the muscle response to physical load slows down, weakens, and loses coordinated coherence. The neuroprotection program considers that the accumulated load in different spinal regions increases with age. This is particularly evident in the lumbar segment. Moreover, throughout daily activities, the imbalance between load intensity, adaptation level, and compensation degree increases, as does the probability of degenerative-destructive tissue transformations.

Among the main factors causing degenerative changes in spinal joints are a sedentary lifestyle, prolonged maintenance of the same posture, prolonged vehicle driving, performing tasks in a sitting position, working with devices that generate whole-body and local vibrations, smoking, and engaging in monotonous, unmotivating, and unsatisfactory occupations. Certain measures are based on proprioceptive exercises aimed at increasing the supply of intervertebral discs due to diffusion induced by increased rotational torque in the joint. Other experimental observations have demonstrated that when performing special exercises for the deep layer of back muscles, a previously injected contrast agent into the disc's thickness disappears much faster than in a sedentary trunk position, such as sitting. Thus, an increase in rotational torque in the joint contributes to a higher exchange (inflow and outflow) of nutrients in the intervertebral discs, leading to improved repair and recovery processes.

It is important to note that compensation and repair processes in intervertebral joints are slow, as intervertebral disc tissue is not vascularized, meaning it lacks its own blood vessels. However, results obtained from implementing a proprioceptive exercise program combined with an

appropriate diet suggest that increased ascending nervous impulse flow induced by proprioceptive exercises strengthens the recovery and repair capabilities of descending regulatory neural centers and tracts, as well as the articular-ligamentous-muscular apparatus.

In the lumbosacral region, two important quantitative morphometric parameters were used: the lumbosacral angle and the lumbar gravity line. Morphometric-radiographic results showed a shift in the lumbar gravity line angle in 63% of patients seeking medical consultation. These two indicators are known to be successfully used to characterize biomechanical factors associated with morphofunctional disorders in the lumbar region. This is particularly relevant and supports the idea that an individually tailored proprioceptive exercise program can be used to improve the morphofunctional condition of the atlanto-cranial joint. This joint is often affected by pain syndromes.

Moreover, results indicate that 73% of individuals in the middle-age group exhibit an increased degree of cervical lordosis. The angle reflecting cervical lordosis significantly increases in this age group compared to adolescents. However, an individualized proprioceptive exercise program enables the correction of this unfavorable condition of the cervical spine's articular-ligamentous system. Morphometric determinations demonstrate that favorable changes in the thoracic spine's articular-ligamentous system are promoted by a course of proprioceptive exercises. This is evident from the angle indicators reflecting the degree of thoracic kyphosis.

Multimodal factors in the surrounding environment have a strong neuromodulatory effect, potentially capable of enhancing compensatory and reparative processes in tissues. The neuroprotection and neurorehabilitation program naturally considers the fact that compensation and repair processes in intervertebral joints are slow. However, a set of personalized proprioceptive exercises within a physical training program combined with a selected diet makes it possible to significantly modify the morphofunctional state of the spinal joint and ligament apparatus during its formation and development, as well as during its rehabilitation in cases of existing disorders. These disorders are most often a consequence of increased loads amid reduced training or a result of the initiation and genesis of atrophic transformations in cartilage, bone, or connective tissue.

The neuroprotection program also strictly considers the fact that when individuals work in industry and perform duties in laboratories and offices, the quality of ambient lighting ensures a sufficiently high degree of employee alertness and calmness. The quality and nature of lighting (natural or artificial) are of primary importance for accident prevention and work productivity. Light exposure ensures sufficient wakefulness and reduces drowsiness,

especially during night shifts when the probability of errors and decreased productivity is higher. Increasing the degree of artificial lighting at night helps maintain sufficient productivity. Electromagnetic radiation in the wavelength range from 400 to approximately 750 nm is perceived by humans as light. The level of illumination generally affects the central nervous system and, in particular, modifies the characteristics of the electroencephalogram (EEG). Electroencephalographic studies indicate that intensive lighting through the visual sensory apparatus influences workers' and employees' alertness levels. Conversely, to ensure high-quality restorative sleep, darkness and complete silence, i.e., deep sensory deprivation, are necessary. Providing sufficient natural lighting, including in enclosed spaces, helps eliminate many causes of fatigue and mental distress.

It is common to discuss the lack of ultraviolet radiation, but its excess is also harmful. Artificial lighting with significantly increased levels during winter and night shifts can compensate for the lack of natural light. Artificial indoor lighting typically ranges from 100 to 500 lux and is determined by hygiene standards. Such recommendations are constantly reviewed, and the idea of increasing office lighting levels to 700–800 lux has emerged. Literature data confirm that high levels of additional electric lighting (800 lux) are preferable. Sometimes, light flickering leads to a rapid increase in mental fatigue. Therefore, the neuroprotection program eliminates light flux flickering to prevent increased fatigue of the visual analyzer. To reduce the risk of errors and workplace impairments, sufficiently intense lighting is also necessary. There is a trend of fewer accidents as light quality and illumination levels improve. However, it is preferable to ensure the necessary lighting through natural light penetration.

From a technological perspective, it is essential to provide uniform environmental illumination and prevent light flux pulsation (vibration), especially when precise recognition of moving physical objects is required, such as machine-operating parts and the so-called stroboscopic effect. Sensory influx associated with daily activities can cause a degree of interhemispheric asymmetry in the electroencephalogram recorded during sleep. A certain degree of sleep asymmetry in humans may result from structural and functional asymmetries in the brain areas involved in generating bioelectrical activity, which is reflected in the electroencephalogram. The thalamus, which modulates various brain functions such as receiving sensory and motor signals, induces asymmetry in the cerebral cortex. The thalamus exhibits strong neurochemical asymmetry. It has been proven that the axonal terminations of NE-ergic neurons are distinctly lateralized in the thalamus, i.e., with a unilaterally predominant distribution.

Spectral power spectrometry of alpha, beta, delta, and theta rhythms in ECoG recordings of wild animals under pre-sleep photostimulation has revealed the formation of asymmetry, manifested in spindles recorded during light sleep and the sleep spindle stage. It is assumed that this asymmetry is to some extent determined by the lateralization of NE-ergic nerve terminals in the thalamic nuclei. It is well known that the epicenter of sleep spindle generation is located in the thalamocortical system, which includes the thalamic nuclei and the cortical sensory processing centers. Fluctuations in another frequency range in ECoG recorded during sleep also show persistent asymmetry in the right hemisphere during non-REM sleep and in the left hemisphere during REM sleep. These oscillations correspond to the high delta/theta band (0.5-4/4-8 Hz). Supporting this, a circadian predominance of delta waves has been identified in the right hemisphere during non-REM sleep.

In addition to discovering these naturally occurring asymmetries in ECoG during sleep, attempts have been made to induce interhemispheric asymmetries through experimental manipulation using visual sensory stimulation. An experimental model inducing ECoG asymmetry can be based on unilateral sensory stimulation. Such sensory stimulation included visual and auditory stimulation shortly before sleep onset and during non-REM and REM sleep. Unilateral excitation of the left somatosensory cortex during six hours of wakefulness leads to a small but significant increase in interhemispheric asymmetry in the central region for the 0.75-4.5 Hz frequency range, which occurs during the first hour of non-REM sleep.

Besides delta wave activity, alpha waves and sleep spindles also reflect asymmetry, i.e., the regional response of higher brain regions to the intense activation of specific ascending sensory pathways during wakefulness. Visual sensory stimulation is also capable of inducing interhemispheric asymmetry, particularly during sleep. Investigations by other authors in individuals have demonstrated that exposure to bright multicolored light (>1000 lux) in the evening leads to the suppression of delta (slow wave) activity in the EEG during the subsequent sleep episode and sometimes causes an increase in sleep onset latency. Such light effects depend on wavelength and the cytoarchitecture of the cerebral cortex. According to some authors, short-wavelength light of 460 nm (blue light) is particularly effective in suppressing delta activity in the electroencephalogram recorded in the occipital cortex [272].

The program also relies on ensuring timely and productive restorative sleep after daily activities at work and home. A common issue in the functioning of the mechanisms that trigger and maintain sleep cycles is sudden falling asleep and waking up, which disrupts the cycle, prevents the transition from non-REM sleep to REM sleep, and hinders the completion of the full cycle. The structure of sleep is characterized by its fragmentation. Increased

arousal and wakefulness during restorative sleep may be due to heightened activity of NE-ergic neurotransmitter systems. The release of NE in NE-ergic nerve terminals induces an excitatory effect, which prevents normal sleep. However, a decrease in NE release in certain brain regions leads to reduced arousal and concentration during the active wakefulness period required for achieving specific work-related goals under different mental conditions, including depression and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). The condition is worsened by the loss of vigilance after sleep, deterioration of working memory, and the development of depression. Therefore, to alleviate these conditions, it is recommended to enhance the activity of NE-ergic and DA-ergic neurotransmitter systems to restore the normal activity levels of these neuromodulatory brain systems.

The neuroprotection program aims to prevent a significant increase in the activity of the NE-ergic and ACh-ergic neurotransmitter systems, which have a potential wakefulness effect and can become uncomfortable, associated with characteristic changes in mental and physical reactions, sensations of restlessness, anxiety, heightened startle reflex, nervousness, fear of crowded places and confined spaces, impaired concentration, manifestations of restless sleep, and increased anxiety. Changes in mental and physical state may include the following signs: fatigue, tension and muscle spasms, irritability, and a sense of disappointment.

The obtained results demonstrate that the relative frequency of alpha rhythm episodes increases as the subject calms down and relaxes, as expected. It has been found that alpha rhythm episodes at the beginning of the polysomnography recording—i.e., when the animal has not yet transitioned to a sufficiently calm wakeful state—are scattered across all derivations, with a predominance in the frontal lobes (Fig. 43 A).

Later, as relaxation progresses with closed eyes, they spread to the parietal and occipital lobes, with a clear predominance in the occipital region (Fig. 43 B). The severity and spectral power of the alpha rhythm in the occipital areas were evaluated from the baseline and subsequent ECoG recordings. As spectral analysis and specific calculations have shown, the predominance of the alpha rhythm in the occipital region varied significantly in terms of both the relative frequency of episodes and amplitude, depending on the duration of the recording and the preceding daily activity—whether routine or associated with visual and auditory sensory stimulations that induce overstimulation and general fatigue. On average, alpha rhythm indices decreased by 18% ($P<0.05$) in polysomnographic recordings. After a daily activity involving photostimulation and auditory stimulation, the presence of the alpha rhythm in the occipital region was significantly reduced during the resting period (quiet wakefulness) with closed eyes (Fig. 43 C).

Detecting a significant imbalance or a predominance of asymmetry in the frontal lobes regarding the spectral power of the alpha rhythm is important. This asymmetry shift occurs particularly in the prefrontal cortex (PFC). Here, the correlation coefficient (r) of oscillations is often lower (on average, r from 0.068 to 0.003, P<0.05).

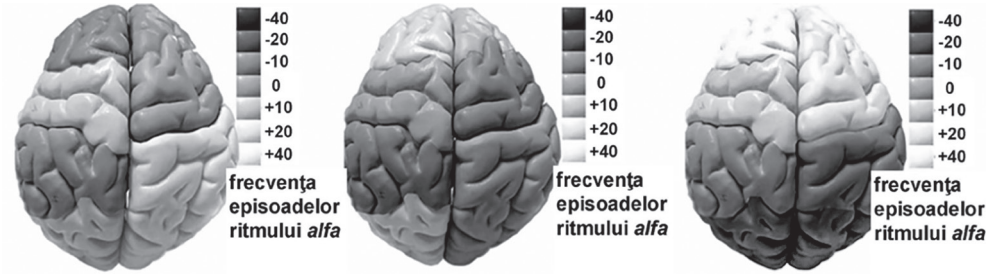


Figure 43. Shift of the predominant alpha rhythm zone toward the occipital region:
A – Resting state (photostimulation);
B – Resting state (no photostimulation);
C – Resting state (no photostimulation, eyes closed)

For a demonstrative comparison of wakefulness levels and overall sleep quality, the hypnogram is quite effective. Visual (photostimulation) and auditory (threatening noise) environmental factors significantly influenced wakefulness depending on the volume or intensity of negative emotions experienced. This emotional state is associated with a 45.3% reduction (P<0.05) in the occurrence of alpha rhythm episodes compared to the preceding period without visual and auditory stimuli.

Furthermore, the degree of delta rhythm desynchronization, i.e., the reduction of the average amplitude of ECoG oscillations at the moment of awakening from bilateral non-REM sleep, was 21.2% (P<0.05) more pronounced in stimulated animals than in the preceding period without bimodal sensory stimulation. The obtained data indicate that environmental conditions associated with sensory stimulation in the textile industry have a characteristic effect on health and sleep quality, particularly on wakefulness levels and the degree of sleep fragmentation.

Polysomnographic data suggest a possible increase in anxiety levels, in accordance with the heightened asymmetry of the alpha rhythm in the prefrontal lobe area, leading to difficulties in falling asleep (increased sleep latency) and maintaining sleep cyclicity. It is evident that environmental conditions associated with increased exposure to visual and auditory stimulation significantly alter sleep quality, wakefulness levels, and sleep fragmentation. It is assumed that daily activities have a significant impact on subsequent sleep architecture and fragmentation. These effects of daily

activity conditions have also been presented in other scientific studies [410, 414].

Thus, the normal physiological course of the sleep-wake cycle is significantly disrupted by excessive multimodal sensory stimulation and is associated with a certain degree of anxiety, wakefulness during sleep, and sleep fragmentation. Notably, the reduction in the spectral power of the alpha rhythm is evident in the prefrontal cortex of the right hemisphere. The spectral power of the beta rhythm appears to be increased in the first and second derivations of the occipital region compared to other areas, reaching values of 4.4 μV^2 ($P<0.05$).

The results of a study conducted on individuals exposed to sensory stimulation (auditory and visual) during work operations in industrial environments with noise pollution showed characteristic modifications in electroencephalograms [411, 475, 485].

Furthermore, during wakefulness after a period of sleep disrupted by sensory stimuli, a clear activation of beta-band oscillations is detected at the beginning of the daily activity period (7:00 AM). Toward the end of the day (9:00 PM), a diffuse representation of lower spectral power in the beta band (the "blue zone") is observed in the frontal and central cortical areas.

Daily activity associated with multimodal sensory stimulation during the wakefulness period is also accompanied by a "rebound" effect of the theta rhythm in subsequent sleep, observed in the lateral regions of the central cortical area of the left hemisphere compared to the right hemisphere (Fig. 44). The data show that visual stimulation, especially through artificial lighting, induces the formation of both interhemispheric and regional asymmetry (Fig. 44 and Fig. 45).

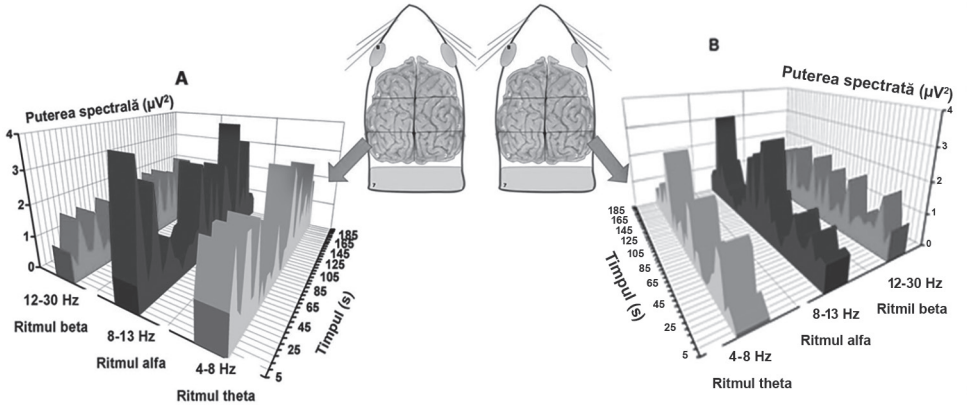


Figure 44. Rebound of spectral power in the theta and alpha rhythms in the central-parietal regions of the left hemisphere under bimodal sensory stimulation (visual, auditory) (A - left hemisphere; B - right hemisphere).

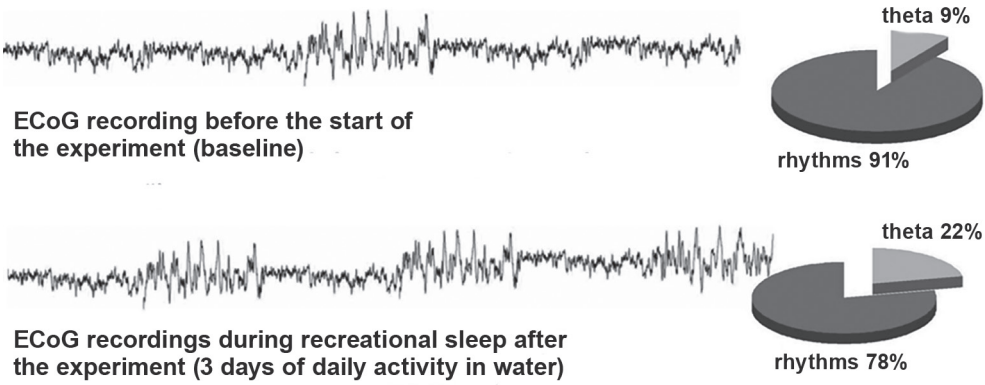


Figure 45. Increase in the relative frequency of theta rhythm episodes in the parietal regions of the neocortex after the experiment (3 days of activity in the aquatic environment) (%).

In general, when determining the limits of sensory and motor efforts, adaptive and maladaptive changes are distinguished in response to daily activity factors. Indeed, adaptation limits can be detected and objectively measured using intervalometry or heart rate variability (HRV) techniques, according to R.M. Baevski [463]. Polysomnographic monitoring is even more informative, allowing an objective assessment of an individual's functionality and adaptability. The addition of recordings of fluctuations in the bioelectrical activity of oculomotor muscles (electrooculography, EOG), electromyography (EMG) of cervical, pectoral, and abdominal muscles, as well as a nasal airflow detector, with blood oxygen saturation (SpO2) measurement and snoring sound detection in a complex polygraphic examination, enables polysomnography.

In the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, polysomnography provides an objective determination and analysis of multiple physiological and neurophysiological indicators in the dynamics of the wake-sleep cycle. Such monitoring allows for the early detection of maladaptation manifestations and sleep disorders. The appearance of the first signs of maladaptive restructuring can be an alarming signal, requiring adjustments in the balance between work and recreation, sports training schedules, military training regimens, as well as the implementation of measures to improve recovery and rehabilitation efficiency for systems subjected to adaptive overload or overtraining.

Therefore, individuals exposed to extreme working conditions, sports, or military training should be systematically examined using specialized technologies to objectively assess their level of adaptation, stress resistance, and possible maladaptive manifestations.

Based on epidemiological and experimental studies, we have provided recommendations to prevent the impact of night work and 24-hour shifts on

the risk of breast cancer [32]. The synchronization of the peripheral internal circadian clock (cellular and tissue-level) and the nycthemeral clock (i.e., the 24-hour cycle) is achieved through photon signal stimulation. Chronic rhythm disruption has a cumulative effect, so attempts to determine the critical period of night shift work, which shows a clear increase in the risk of neoplastic tissue degeneration, have indicated that this period is 20 years. It remains unclear whether there is a moderate level of risk, which may have already increased over shorter total periods of night shift work and continuous service.

Consequently, one of the future preventive recommendations for night workers and employees in continuous service may be limiting the total duration of night work and transitioning to day shifts. Disruption of the circadian pattern of melatonin secretion can be reduced by limiting the number of consecutive night shifts. Women with a history or diagnosis of breast cancer should transition to a daytime work schedule due to evidence of accelerated tumor growth caused by melatonin suppression. Dim, low-intensity light at night reduces the effect on melatonin secretion, but further research is needed to fully understand this mechanism before final recommendations can be made.

Natural darkness provides a strong anticancer circadian signal of melatonin to existing cancer cells and also helps protect normal cells against carcinogenic processes. On the other hand, early mammographic screening for employees remains debatable due to uncertainties in these complex and still not fully understood biological mechanisms. The preventive effects of melatonin supplements on breast cancer risk are not clearly documented but may be promising. However, for melatonin use to be beneficial, it is necessary to demonstrate the absence of side effects even after long-term treatment.

To provide valid, evidence-based recommendations for preventing diseases associated with night work, large-scale studies on lighting types and their effects on circadian rhythms in everyday life and occupational activity are required. First and foremost, for a very precise regulation of this internal biological clock, synchronization of the sleep-wake cycle and post-feeding timing with external zeitgebers signaling day-night alternation is necessary. The beneficial effects of a rehabilitation program can be objectively monitored by determining the degree of migration of cancer cells from breast tissue to lymph nodes, a sign of cancer progression.

It should be considered that the rate of carcinogenesis and metastasis progression is influenced by internal rhythm desynchronization and continuous stress response induced by photon flow disturbances [321]. Associated with these mechanisms, the activation of the autonomic sympathetic nervous system and NE release at terminals have been shown to recruit lymphocytes from lymph nodes to enhance immune protective functions. NE action stimulates cancer cell invasion and opens pathways for organ metastasis [397].

Exposure to artificial light during nighttime triggers stress response mechanisms induced by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathoadrenal system, against a background of increased secretion of stress hormones: hydrocortisone, epinephrine, and norepinephrine. Ensuring an environmental space with access to natural light during the day and a comfortable landscape presence helps compensate for cumulative chronic stress. The development of new adjuvant strategies and more effective treatments for hormone-dependent glandular tissue cancer should include minimizing human body isolation in a 24-hour artificial lighting environment, creating an artificial design entourage, as well as sound, air, and comfort [297].

The blue spectrum suppresses melatonin depending on light intensity; at the same time, it also triggers other physiological responses. Temporary exposure to polychromatic or blue light has been used to both accelerate and delay circadian phase in humans. Chronic nighttime light exposure delays the circadian phase, reducing melatonin synthesis intensity [59]. This clearly demonstrates that shift work or prolonged exposure to artificial nighttime light leads to circadian rhythm disruption.

If we assume that night work truly contributes to the onset of breast cancer and considering its high prevalence along with continuous service, developing and substantiating recommendations for prevention and rehabilitation programs becomes a crucial priority for modern research and innovation.

While measurements have been conducted with evidence of an increased risk of breast cancer due to night shifts and 24-hour work shifts, it has become clear that prevention efforts should also consider other known and suspected health risks. These risks include sleep disorders, workplace accidents, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. It is assumed that the critical period during night shifts is from midnight to 5:00 AM when the harmful effects of circadian rhythm disturbances increase along with the risk of carcinogenesis in breast tissue. However, the effect may vary significantly depending on an individual's chronotype: early or late. For example, according to observations, the group of subjects with a late chronotype prefers to go to bed only two hours after finishing their night shift [161].

In a recovery program, photostimulation based on artificial lighting in the pale blue range of the light spectrum can be applied, which is effective in alleviating seasonal depressive states. Additionally, such lighting can also be used to specifically calibrate the central circadian pacemaker, helping to reset the endogenous circadian clock to function according to the new shifted rhythm. For instance, to achieve this goal in an "isolated environment" without a clear 24-hour day-night cycle on board the International Space Station, astronauts are exposed to a special lighting system [73]. Photostimulation sessions using the bright blue range of the visible light spectrum are effective

in neuropsychological correction after long-haul flights to different time zones on Earth [379]. Photostimulation procedures, due to their targeted effects on clock gene expression and post-translational modifications at different locations, alter the activity of tumor-suppressive pathways that are closely dependent on biological clock proteins [450].

The concept of a "Functionality-Promoting Environment" in the current conditions seems extremely attractive and holds enormous potential not only for Public Health, Prevention, and Recovery Programs but also for improving ecosystems, rural and urban environments, biodiversity, and sustainable development. The use of radiotherapy in cancer treatment and the fundamental evidence of the close relationship between the complex mechanisms regulating endogenous circadian rhythms have laid the foundation for the development of the field of Chronoradiobiology. This new science studies the mechanisms of interaction between the intrinsic circadian system and cells and tissues exposed to irradiation to improve the therapeutic effects of radiotherapy [313]. Indeed, a deeper understanding of the mechanisms coordinating circadian rhythms, their disorders, and their subsequent effects on cellular and tissue responses should mitigate the harmful effects of radiotherapy and, consequently, restore patients' health. No less important is the application of methods for restoring the circadian rhythm at the level of regulating biological clock gene expression, which will allow the implementation of the "4P" algorithm: "Prediction," "Prevention," "Personalization," and "Participation." This algorithm includes multiple subcomponents that have a direct impact on the functioning of vital organs. It is significant that the recorded bioelectric activity of higher neural control centers can be correlated with the intensity of physical activity. Moreover, even oscillations in brain bioelectrical activity caused by physical activity are associated with changes in emotional state, the ability to perceive, and understand incoming information. EEG indices objectively reflect changes in emotional state and sensory and motor reflex activity in response to exertion. Changes in brain activity may also be secondary, caused by metabolic alterations due to so-called "central fatigue" during prolonged physical training. It has been demonstrated that bioelectrical activity in the frontal lobes of the cerebral cortex is associated with emotional states and perception capacity during acute (short-term) exposure to physical training.

The obtained results showed that modifications in daily activity through multimodal sensory stimulation, both during wakefulness and sleep, voluntarily affect subsequent sleep architecture and delta, theta, and beta bioelectric activity, which better explains how various experimental influences (entertainment, fatigue, or nutritional supplements, etc.) affect brain activity during exertion. EEG activity increases for the entire analyzed

frequency spectrum (beta1; beta2; alpha1; alpha2, and theta) at workloads close to maximum intensity. EEG changes occur in the following derivations: F3, F4, C3, C4, O3, and O4. Interestingly, alpha rhythm power in the ECoG decreases after sensory stimulations.

In other authors' studies, in experiments on aerobic physical training without signs of lactate accumulation in the blood, an increase in theta, delta, and alpha1 rhythm power is observed. High-intensity training, in the context of rising lactate levels in the blood, shows a significant decrease in beta1; beta2; and alpha1 rhythm power. The contradictory EEG reactions detected during physical training may be due to the timing of EEG recording (during, immediately after training, or in the post-exercise period) as well as the intensity of physical training (maximal, submaximal, medium, sub-medium). A clear differentiation of EEG changes in acute (short-term) training from EEG changes in chronic (long-term) training is necessary. It is important to establish the dependence of EEG oscillations on the duration of exercise. Spectral power of alpha1; alpha2; beta1, and beta2 frequencies predominantly increases during physical exercise. Theta rhythm power is more pronounced at lower workloads. An increase in EEG activity during exertion occurs in all derivations, which may indicate that the detected EEG changes are due to peripheral physiological modifications. Spectral power of theta and alpha rhythms increases, while beta activity decreases in individuals as physical activity intensity rises. Activity in the brain's higher control centers increases during physical training, manifesting as a decrease in alpha rhythm power and an increase in beta rhythm power. Mapping the projections of bioelectrical activity in the cerebral hemisphere centers on the skull's surface has revealed the antidepressant effect of aerobic training. Sustained aerobic exertion over a relatively long period at an intensity of 65-75% VO2max induces an arousal effect in the frontal cortex – an area responsible for behavior regulation. An increase in alpha1 activity (7.5-10.0 Hz) is observed immediately after the completion of a physical training session. This increased alpha1 band power is limited to the left hemisphere's unifrontal gyrus (Brodmann area 8) [140, 202, 239, 283]. This finding indicates changes in emotion formation processes. Bioelectrical activity in the prefrontal cortex is known to be associated with cognitive and emotional activity and can also enhance the activity of the brain's motor control centers. Intense aerobic and anaerobic training behaviorally and emotionally manifests as heightened awareness, reduced fear, anxiety, insecurity, and depression, which is usually evident in questionnaire results [57]. Conducting hemodynamic and neuroimaging (tomographic) studies during and immediately after a training session is challenging. Electroencephalography is the preferred research method in such situations.

For an objective qualitative and quantitative assessment of the body's adaptive and maladaptive reactions, EEG should be combined with heart rate variability (HRV) testing. The high-frequency (HF) range is consistently recognized throughout exercise, reflecting heart rate variability at maximum exertion. The low-frequency (LF) range does not change with low-intensity training but increases to significant spectral power during medium-to-high-intensity training due to heightened sympathetic activity. There is evidence that the LF range is influenced by body position during exertion, as LF spectral power increases at medium-high intensity in the supine position. This difference in LF band power in lying and sitting positions may be due to the involvement of different skeletal muscle groups [388]. Modulation of HF heart rate variability is caused by increased respiratory intensity during aerobic physical training through direct mechanical action. The reduction of LF power at medium-high load is also ensured by changes in blood pressure regulation mechanisms during physical training. HRV monitoring data indicate that the resting state after completing a physical training session significantly increases the severity of the high-frequency (HF) component, serving as an indicator of parasympathetic activation, specifically vagal influence. HRV data suggest that the LF/HF band ratio, i.e., the balance of sympathetic-parasympathetic influences, shifts toward parasympathetic predominance.

Timely monitoring based on electrophysiological methods enables tracking the relationship between the severity of anxiety and possible depression with characteristic oscillations in electroencephalographic, electrocardiographic, and electrogastroenterographic indicators. In 73% of cases, these indicators show an increase in the frequency of anxiety states and the degree of asymmetry in the alpha rhythm, which increases in the frontal lobes of the cerebral cortex (a decrease in interhemispheric cross-correlation at r = 0.0350-0.0278). Additionally, in subjects experiencing frequent anxiety states, a reduction in the spectral power of the theta rhythm in the parietal and central parietal areas of the cortex is observed, reaching values of 0.217-0.198 μV^2 (-17.3%) compared to subjects who experienced anxiety less frequently [353, 375, 413].

Spectral analysis of HRV shows that in individuals with a higher frequency of anxiety states, the power of the LF component increases (63.4 ± 5.8) compared to cases with rare anxiety episodes [140].

The results of combined electrophysiological tests indicate the urgent need for comprehensive and objective monitoring of the functional state of control centers in the central and autonomic nervous systems during the dynamics of aerobic and anaerobic strength training. Integrated monitoring provides a systemic approach to studying the fine mechanisms of control,

coordination, and balancing of adaptive and maladaptive transformations induced by aerobic and anaerobic physical training.

The results of spectral analysis of polysomnographic recordings after non-REM sleep deprivation through the application of auditory signals lead to an increase in intra- and interhemispheric asymmetry in the beta rhythm (15-30 Hz) and theta rhythm (4-8 Hz) ranges. This means that changes in the spectral power of beta and theta rhythms over time in different derivations from the scalp are not coherent. Interhemispheric asymmetry is also observed in quiet wakefulness, drowsiness, or light sleep (stage I). The most pronounced asymmetry, ranging from 7.23% to 8.1%, specifically appears in the frontal and parietal lobes. Moreover, in the frontal lobes, asymmetry is evident in the alpha rhythm range (8-14 Hz) (Fig. 44 left), while in the parietal lobes, oscillations in the theta rhythm range are asymmetric. The spectral power predominates in the left hemisphere (Fig. 44 right).

In ECoG during drowsiness or light sleep, there is a decrease in the relative number of spindles compared to previous baseline recordings. Furthermore, even as the animal becomes calmer but remains drowsy, a high representation of theta rhythm episodes is expected in the medial cortex, particularly in the parietal lobes region. However, during the sleep period following non-REM sleep deprivation, the occurrence, relative duration, and spectral power of theta rhythm episodes in the parietal lobe area increase from 9% to 22% ($P<0.05$) (Fig. 45 and Fig. 46).

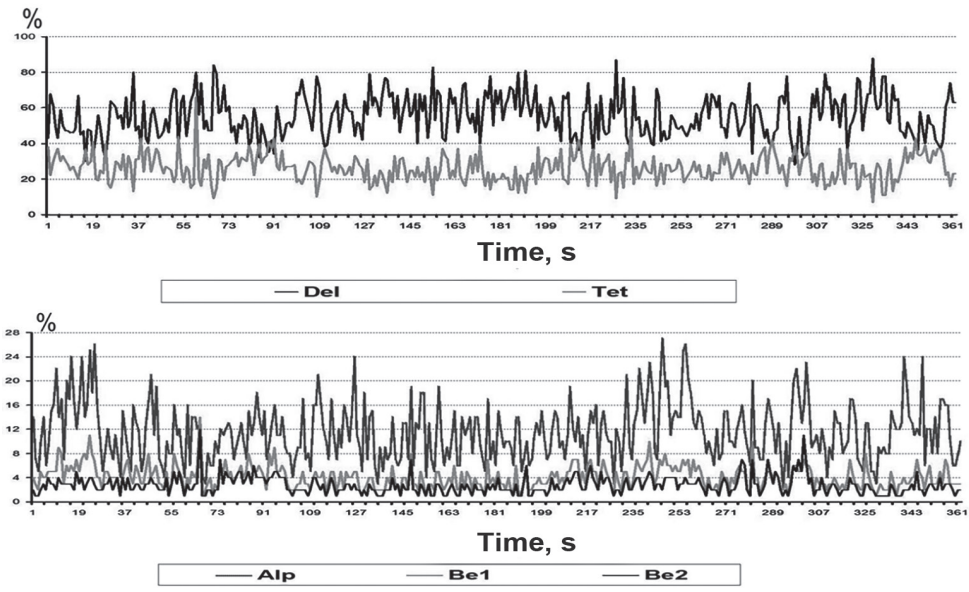


Figure 46. Dynamics of the variability of each analyzed rhythm in the parietal areas of the neocortex after the experiment (3 days of activity in the aquatic environment) (%)

The Neuroprotection and Neurorehabilitation Program generally includes screening of functional status during the sleep-wake cycle, specifically targeting a comprehensive analysis of restorative sleep following a wake period and the early diagnosis of sleep disorders. This study has been successfully conducted on experimental animals; however, in humans, it remains technically challenging to implement under current conditions, necessitating an urgent acceleration of such research to enable early diagnosis of potential disorders in their initial stages.

The implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program depends on manifestations of interhemispheric or intrahemispheric asymmetry, which reflect cause-effect relationships in the formation of asymmetry at the upper levels of the central nervous system. It is proposed that evaluating the degree of asymmetry across different frequency ranges, particularly within the theta rhythm domain, is highly indicative, as a decrease in the occurrence frequency and spectral power of theta rhythm in cerebral cortex regions signals the onset of mental and physical fatigue. These signs are not only early indicators, but more importantly, they objectively reflect deep processes in the main regulatory centers located in the cerebral cortex. These changes are not visible to the naked eye and can only be detected through appropriate analysis.

The animal model, which evolutionarily demonstrates a high degree of adaptation to environmental conditions requiring the use of apnea and the ability to sensorially monitor the environment during sleep, has great potential. At the same time, “Obstructive Sleep Apnea Syndrome” is extremely common in humans, reducing work productivity and leading to increased morbidity and mortality. This syndrome, which is frequently associated with awakenings, most often occurs during the paradoxical sleep phase (REM sleep). REM sleep is often accompanied by dreams and the experience of intense emotions. Significantly, during REM sleep, a “vegetative storm” occurs, characterized by increased breathing (hyperventilation) and heart rate. In this case, breathing and heartbeats become disordered, irregular, and intermittent. The causes of the onset or exacerbation of obstructive sleep apnea are not solely related to the effects of vibrations but also to the influence of an entire complex of risk factors, such as noise pollution, environmental pollution, night shift work, and intense lighting during nighttime transportation.

The EEG theta/beta ratio reflects a relative inability to adapt to such reversals rather than sensitivity to reward. Increased spontaneous theta activity would indicate a state of reward, even in the absence of discrete cues regarding the magnitude of the received reward. As such, it may reflect a relatively heightened and persistent desire to obtain a reward, even in the absence of environmental stimuli signaling the possibility of a potential reward. The

conceptual basis is that theta rhythm is partially driven by subcortical signals, while beta rhythm represents endogenous cortical activity. The EEG theta/beta ratio reflects the reversal of cortical regulation signals in relation to subcortical-regulated activity. Given that spontaneous theta activity reflects reward anticipation, spontaneous beta rhythm may represent a suppression signal for subcortical structures that drive theta activity. The topographic distribution of theta spectral power (center) and beta spectral power (right) has been observed. In contrast, theta and beta spectral power bands (as well as the EEG theta/beta ratio) showed a frontal maximum when the reward system was stimulated.

For example, musical reward can be defined as a pleasurable (hedonic) and motivational response to music associated with the activity of DA-ergic reward circuits in the brain. Theta rhythm EEG activity, generated in the medial-anterior region, is associated with activity in the anterior cingulate cortex. Theta activity has been primarily assessed in response to stimuli that induce conflict or uncertainty. Endogenous theta activity is spontaneous and is believed to be generated in more superficial layers that also receive reward and punishment signals from subcortical structures.

Our hypothesis states that reduced social interaction during critical developmental periods leads to abnormal neural specialization, which can affect cognitive development and result in fewer social interactions over time [391]. Anticipation of feedback is associated with the suppression of activity in the alpha range (8-12 Hz). Decades of research have focused on asymmetries in EEG activity between the right and left hemispheres (particularly increased activity in the left hemisphere compared to the right) as an indicator of reward sensitivity and approach motivation. More than two decades ago, researchers found evidence that left-dominant alpha rhythm suppression occurs more strongly in anticipation of rewards. In contrast, suppression of right-dominant alpha rhythm was observed during punishment anticipation compared to reward trials. The authors suggested that left-dominant alpha suppression is a reliable marker of approach motivation [39].

Fewer studies have examined neural oscillations associated with reward processing, but existing research indicates increased theta band activity (4–8 Hz) as a likely indicator of reward processing. Increased frontal beta spectral power is also induced by unexpected reward feedback stimuli [122]. Reward-related beta activity in EEG serves to integrate attentional and emotional systems involved in novelty and reward processing, and beta oscillations play a role in synchronizing neural activity. An increase in beta frequency band power following a reward reflects heightened activation of task-related neural assemblies. The decrease in alpha power over time represents an increase in spatial attention, consistent with electrophysiological studies showing

that higher alpha band activity is associated with the suppression of sensory processing [202, 239, 283, 413]. Fluctuations in alpha spectral power may represent the periodic sampling of attention toward the environment [392].

Many studies have documented the relationship between EEG alpha activity (oscillations in the 8-12 Hz range) and attention: alpha power typically varies inversely with attention focus, decreasing in a topographically concentrated manner when attention is focused. A decrease in alpha spectral power is detected when attention is directed toward visual images and away from other sensory modalities. A reduction in alpha activity in the period preceding the onset of an environmental stimulus is associated with improved recognition of briefly flashing light stimuli. The motivational influence of reward is reflected in the decrease in alpha power in the period before stimulus onset. EEG neural markers of attention and motivation states may be clear and reliable enough to serve as useful indicators of user state in a brain-computer interface.

Neuromodulation through reward manifests, for example, in reduced reaction time and increased accuracy of oculomotor and reaching movements [93, 166, 394], as well as in the acquisition and manifestation of complex motor skills [103]. The effect of reward on motor performance is further supported by studies showing reward modulation in neural signals responsible for motor control [7] and corticospinal excitability [166]. The dynamic nature of the real-world environment imposes multiple factors that can influence action selection and execution. The environment is characterized by uncertainty, meaning we have imperfect knowledge of the outcomes of our actions. The brain's motor system adapts to dynamic environmental changes in pursuit of rewards. We use electroencephalography (EEG) to study how reward magnitude and anticipation influence lateralized readiness potential. Since people perform daily tasks that require body or limb movement along with cognitive processing, future research in neuroergonomics should integrate both physical and cognitive considerations to better understand human performance and workplace limitations [291]. EEG has excellent millisecond-level temporal resolution, reflecting spontaneous brain activity that cannot be obtained with fMRI, CT, or PET [216]. EEG readings are reliable indicators of spontaneous brain activity. In this regard, it is relevant to study EEG indicators during physical activity [216].

The concept of physical fatigue is much more complex than muscle fatigue. During physical activity, not only do a person's muscles become fatigued, but the central nervous system is also affected [216]. The human brain avoids fatigue by shifting brain activity to the right and lower frontal hemispheres, meaning that when tired, the brain requires more resources to complete a task [270]. Consequently, understanding neuromuscular fatigue

through coherence analysis between EEG and electromyographic (EMG) signals [236, 406] has become an exciting area of neuroergonomics research.

After completing a physically demanding and exhausting task, theta activity in the posterior brain region increases—an interesting phenomenon, as mental fatigue is also associated with increased theta activity in the frontal brain region. Increased complexity, work intensity, and high levels of uncertainty in workplace conditions remain persistent, making the construction industry the most dangerous after mining and agriculture [432]. The National Institute for Occupational Safety and Health published data in 2010 showing that the mortality rate among construction workers was 15.2 per 100,000 cases. Building construction specifically involves both outdoor and indoor work, working at heights, physical handling, lifting, lowering, and moving heavy loads, which pose hazards to the body's neuromuscular and musculoskeletal systems. Major potential hazards include hypoxia, trauma from falling from heights, impact on hard surfaces, lifting injuries, accidents from structural collapses, and various mechanical injuries [63].

For example, China's Ministry of Housing, Urban, and Rural Development cited statistics indicating that the number of accidents in residential and municipal construction across the country in 2018 amounted to 734 cases during the construction of various projects. Statistics show that working at heights requires workers to maintain maximum concentration, high coordination of movements, motivation, and the absence of fear and anxiety. As the volume and duration of work shifts increase, the aggravating effects of an uncomfortable posture, low or high temperatures, wind, and humidity lead to a decline in workers' functional and psycho-emotional abilities [312]. Moreover, increased baseline levels of mental and physical fatigue due to lack of sleep, alcoholism, or mood swings further worsen the situation on construction sites. Typically, 20-40% of construction workers exceed recognized physiological thresholds for physical labor during their work [401]. Adverse reactions, such as increased mental fatigue and decreased cognitive function in these workers, often lead to on-site accidents. Reduced ability to concentrate for long periods and increased levels of mental and physical fatigue contribute to poor responses to potential safety threats. When constructing multi-million or billion-dollar facilities, the socio-economic consequences can be quite significant [185].

Due to the large-scale development of technologies used in cognitive neuroscience, it has become possible to rationally monitor neurophysiological, psychophysiological, and motor reactions, as well as avoidance behaviors in workers operating in confined spaces and under the influence of natural environmental factors [218, 362, 400]. Thermographic techniques provide a fundamental study of thermal comfort and discomfort states in outdoor

environments under optimal or extreme ambient temperatures [275]. It is evident that workers performing outdoor operations for extended periods are exposed to distress and expend more energy than employees working indoors. The stressful impact of environmental factors on a construction site increases workers' susceptibility and predisposition to the rapid development of mental and physical fatigue [312].

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), reporting on deaths and accidents among employees on construction sites, suggests increasing the judicious use of smart wearable devices to monitor workers' functional states and their levels of mental and physical fatigue. Monitoring, based on identifying reactions in the brain's processing centers, is a powerful means of ensuring workplace and professional activity safety, preventing declines in work productivity, accidents, and damages, as well as identifying cause-effect relationships in the neurophysiological control mechanisms of hazard recognition. To direct the flow of time-varying directional information from the surrounding space, the activity of the brain's regulatory centers is modulated. Specifically, when moving through a potentially hazardous space, a top-down modulation of employees' behavioral responses occurs, originating from the so-called dorsal attention network. The mechanism ensuring the reorientation of attention toward processing threatening stimuli is triggered in the sensory processing centers of the cerebral cortex during their close interaction with the frontal and occipital (visual) cortex areas.

The construction of industrial and civil facilities, as well as urban and rural infrastructure, is a dynamic process associated with complex and constantly changing conditions of environmental interaction. Designing and building require intense cognitive effort, ingenuity, innovation, concentration, and, for frontline construction workers, significant physical effort and professional skills [432].

Workers involved in the construction of urban and rural units are exposed to the highest risk of injury, disability, and mortality—two to three times higher than those in other industries. The increase in identified safety hazards during project execution is associated with minimal control over morbidity and mortality risks to which employees are exposed [453]. Currently, there are four critical aspects of safety management, including safety climate, safety culture, safety attitudes, and safe behavior. There is an urgent need for modernized methods to study workers' potential hazardous behavior on-site, the specifics of errors due to human factors, and an in-depth analysis of workplace risks and the possibility of eliminating any harmful factors, thus preventing the decline in work efficiency and productivity caused by accidents and damages [190, 209].

Researchers face a unique research model, as construction site work requires close interaction between workers' bodies and environmental factors, an increased work intensity, and conditions that lead to the development of both mental and physical fatigue [209]. In implementing the Neuroprotection Program, it is necessary to detect mental and physical fatigue, which leads to a decline in work quality and productivity, an increased probability of fatal errors, and significant changes in workers' psychological state, making them more vulnerable to site hazards. Mental fatigue is often the cause of depression, decreased motivation and concentration, frustration, and negative emotions. The consequences of increased workload can sometimes be fatal, as workers' attention to potentially dangerous environmental elements and overall safety details is significantly reduced [99]. The complexity of behavior and the dynamic work environment exacerbate safety issues [453].

The effectiveness of research in occupational and environmental physiology, as well as safety management, can be enhanced through real-time automation of worker behavior and reaction monitoring technologies. Currently, the primary form of site safety assessment is based on self-report questionnaires and safety checklists, which are difficult to implement due to human factors [13, 422]. Therefore, a monitoring method that provides an objective real-time assessment with minimal interference in the individual's behavior and work activities is absolutely necessary [13]. Early objective diagnosis of mental and physical fatigue must be carried out by comprehensively recording physiological indicators of the functional state of the neuromuscular system and homeostasis maintenance systems—such as blood circulation and balance of the sympathetic and parasympathetic systems—by determining heart rate variability (HRV), oxygen consumption and blood oxygen saturation levels (VO2max and SpO2), energy expenditure by calculating the ratio of CO2 released to O2 consumed, as well as thermoregulation (body temperature balance) using thermography during production tasks [13].

Among preventive measures, subject location tracking systems are particularly effective in preventing workers from entering potentially dangerous areas, based on ultra-wideband (UWB) and global positioning system (GPS) technologies. Furthermore, as the risk level increases, the system triggers a warning signal that draws immediate attention to potential environmental hazards. Real-time monitoring of workers' behavior and physiological parameters during activities demonstrates significant advantages in construction site safety management compared to traditional approaches that rely on retrospective or delayed indicator evaluations.

Screening physiological, neurophysiological, and psychophysiological indicators allows for objective identification of early signs of mental and physical fatigue as workload increases during construction work. Monitoring

mental state is particularly challenging. Improving the technique of recording bioelectrical activity in different areas of the cerebral cortex through EEG aims to enhance compactness, mobility, autonomy, motion tolerance, and non-invasiveness of the recording device, allowing direct recordings, broadcasting, or storage of results in memory. The processing results, spectral analysis, and topographic mapping of EEG prints using software enable the evaluation of hidden changes in behavioral and cognitive states during work.

Early diagnosis of hidden symptoms of mental and physical fatigue, reduced alertness, and decreased concentration through EEG technology enables timely implementation of necessary safety and preventive measures to avoid fatal consequences and occupational diseases [209, 221]. Advances and innovations in occupational and environmental physiology can bring revolutionary improvements to workplace safety management, particularly on construction sites [99].

For example, construction site work is characterized by a high degree of mental and physical workload, prolonged discomfort in posture, exposure to low or high ambient temperature and humidity, wind and dust, toxic chemical compounds, noise pollution, and vibrations. These factors, acting in combination over time, primarily contribute to the development of mental and physical fatigue. An important fact that has already been established is that due to the aggravating effects of these factors on the body—such as lack of sleep, sleep disorders, alcohol and tobacco intoxication, or negative emotional experiences—construction workers often suffer from mental disorders and physical fatigue even before starting their workday. Approximately 20-40% of employees typically exceed the physiologically accepted threshold for mental and physical workload and find themselves in a state of fatigue.

The safety issue is based on the fact that workers experiencing mental and physical fatigue lose their ability to respond correctly and efficiently to potential environmental threats due to insufficient concentration or cognitive exhaustion, which leads to accidents. Subjective questionnaires traditionally used to assess fatigue do not allow for real-time identification of its manifestation. However, detecting the early symptoms of mental and physical fatigue at the workplace is challenging due to the lack of technical means and necessary algorithms for their precise identification, as well as fundamental data on the mechanisms and indicators of fatigue specific to construction workers [429].

For instance, an engineering solution that helps overcome this challenge is based on using a compact mobile device that records bioelectric oscillations on the surface of the scalp, projected from different areas of the cerebral cortex. The recording device (recorder and digitizer) is compactly integrated into a helmet. Worker fatigue has been classified using convolutional neural

networks (CNN), which provided performance assessments and analyzed the relationship between mental fatigue and unsafe worker behavior [429]. In particular, physiological measurements using various devices and sensors have proven to be the most suitable and accurate for determining the physiological and psychophysiological state of workers and employees.

A potential relationship between different EEG patterns and mental fatigue has already been established. To recognize worker fatigue with a fairly high degree of accuracy, we can successfully use electrophysiological recordings based on a combination of EEG, ECG, HRV, and machine learning algorithms such as logistic regression, random forests, and support vector machines. Among construction industry workers, distress has been identified based on EEG recordings. Fatigue detection experiments have been conducted more frequently on students as subjects. However, real-time measurements of construction site workers remain limited.

There is evidence that construction workers are often less resistant to cognitive fatigue and are more likely to make mistakes than students. Developments aimed at improving mental and physical fatigue recognition technology and addressing the increased risk of fatal mistakes on construction sites are currently in full progress. Experimental facilities are equipped with technical capabilities to record unsafe worker behavior in a state of mental fatigue [429].

Preventing the increased risk of fatal errors, accidents, and incidents has real socio-economic significance, but it also comes with a decline in efficiency, quality, and productivity, requiring highly skilled workers.

The advantages of innovative devices, determined by real-time recordings of professional activity, make it possible to objectively demonstrate that the bioelectrical oscillations of the theta rhythm in different areas of the cerebral cortex reflect the formation of a state of mental fatigue. The spectral power of theta band oscillations generally tends to increase as the number of repeated attempts grows. Bioelectrical fluctuations in the beta band effectively reflect the level of alertness and concentration. It is evident that increasing fatigue negatively correlates with concentration levels, contributing to the disregard of environmental threats and a weakened reactivity to hidden dangers.

In addition to workplace fatigue, the timely prevention of risk exposure and occupational morbidity is also of socio-economic importance. Work activities at industrial construction sites represent a unique environmental model characterized by a high degree of stress and danger. Reports indicate that 68% of construction workers experience pronounced distress as a result of the occupational specifics.

For identifying and monitoring occupational risks, it is productive to combine electrophysiological EEG, ECG, and HRV recordings with external

respiratory functions and blood oxygen saturation (SpO2), which reflect the response of higher regulatory centers in the brain, the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous systems, and systems maintaining homeostasis.

Non-invasive monitoring of increasing distress levels in employees directly at the workplace can be performed using a wireless portable device that records bioelectrical oscillations in different areas of the cerebral cortex. A mobile, portable device for continuous risk recognition surpasses the limitations of other complex laboratory or field methods, which can hinder activities [98].

Portable recording devices are continuously being improved and are equipped with noise and artifact filtering systems, addressing one of the main limitations of using mobile EEG devices for workers who continue to perform tasks [101, 220]. However, to enhance the informational content and objectivity of monitoring the severity of occupational distress, a broader range of psychophysiological, neurophysiological, physiological, somatic, and autonomic indicators, in their complex combination, is needed [220].

In some cases, monitoring can determine the gravitational frequency and spectral entropy of EEG signal power. During the Stroop test, EEG signals from all participants are recorded using a 14-channel Emotiv Epoc+ electroencephalograph (Fig. 47).

Figure 47. An improved portable device for real-time EEG recording during daily activities (EMOTIV).

Nevertheless, the initial examination and identification of the background level of mental and physical fatigue, as well as preparedness and performance before starting work on the construction site, remain relevant. Increased fatigue levels combined with reduced performance are most often the result

of individual lifestyle characteristics, the ability to organize recreational activities, balance daily routines, and ensure sufficient and high-quality sleep and nutrition [210]. Aggravating factors often include alcohol abuse [407] and psycho-emotional distress [401].

To reduce potential risks, many contractors conduct mandatory site inspections to identify insufficient workforce preparedness before commencing construction work. Undoubtedly, background screening can help prevent or reduce the likelihood of unsafe employee behavior due to negative psychophysiological conditions [98, 421], as well as improve workforce efficiency and productivity [263]. However, workers' psychophysiological state can change during a work shift, and mental fatigue may be avoided. Therefore, continuous background screening holds significant socio-economic importance [282].

Methodologically, it is difficult to fundamentally, objectively, and qualitatively assess emotional states and draw conclusions about the degree of pleasure, displeasure, disgust, enthusiasm, anxiety, or relaxation. Motivation and a positive emotional state are critical factors influencing productivity, work quality, safety, and the prevention of occupational morbidity. To prevent negative health consequences for workers during construction, as well as declines in work quality and productivity, a technically accurate determination of their emotional state should be a priority [209].

An engineering solution has been proposed that involves using a portable sensor to collect an electroencephalogram (EEG) and, based on it, qualitatively and quantitatively measure workers' emotional states in real time, specifically their valence level. Improving real-time measurement technology aims to ensure its fundamental accuracy and continuity (Fig. 48, Fig. 49, Fig. 50, Fig. 51), with continuous EEG monitoring to enhance information content and search for relevant indicators [209, 435].

Notably, the sensory perception of semantically inadequate pairs of safety signs and words on a construction site has been associated with the generation of an N400 event-related potential (N400 ERP) with higher amplitude and increased spectral power of the theta rhythm (3–8 Hz) in the EEG over a period of 300–420 ms [435]. In particular, the processes of perceiving and understanding safety signs and words can be successfully identified using already existing neurophysiological markers detected in EEG recordings.

Data from such studies provide a fundamental basis for engineers and safety program developers to objectively determine the semantic accuracy of workplace language [435]. Real-time EEG recordings demonstrate that the underlying cause of increased errors, incidents, falls, and accidents is distraction and negligence [194, 211, 455]. Therefore, methods for strictly identifying mental and physical fatigue, including distress, anxiety, and depression, should be continuously improved [324].

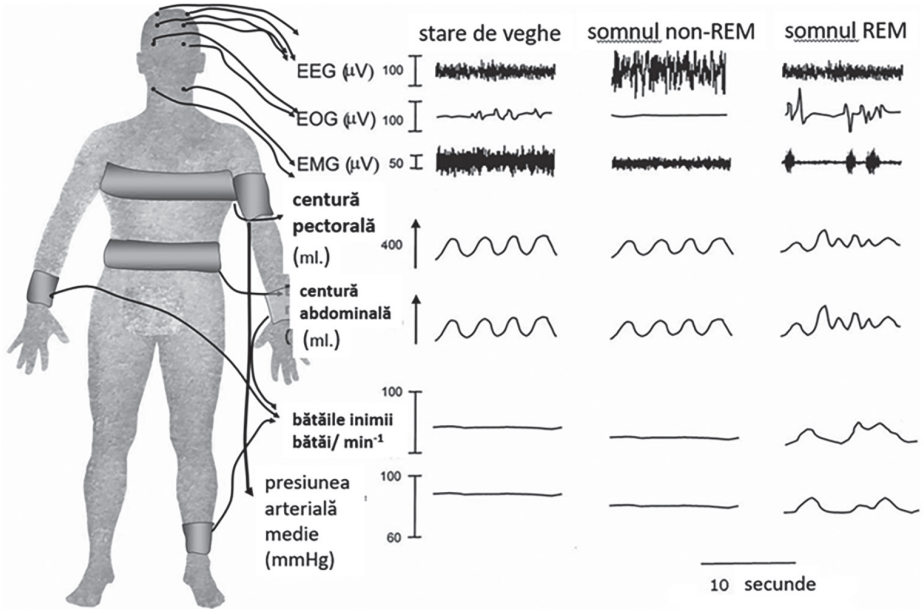


Figure 48. Schematic representation of key points of the human body and functional systems subject to comprehensive screening during sleep using polysomnography: EEG – electroencephalography (μV); EOG – electrooculography (μV); EMG – electromyography (μV); wakefulness state; non-REM sleep state – slow-wave sleep (slow-wave sleep); REM sleep state – rapid eye movement sleep.

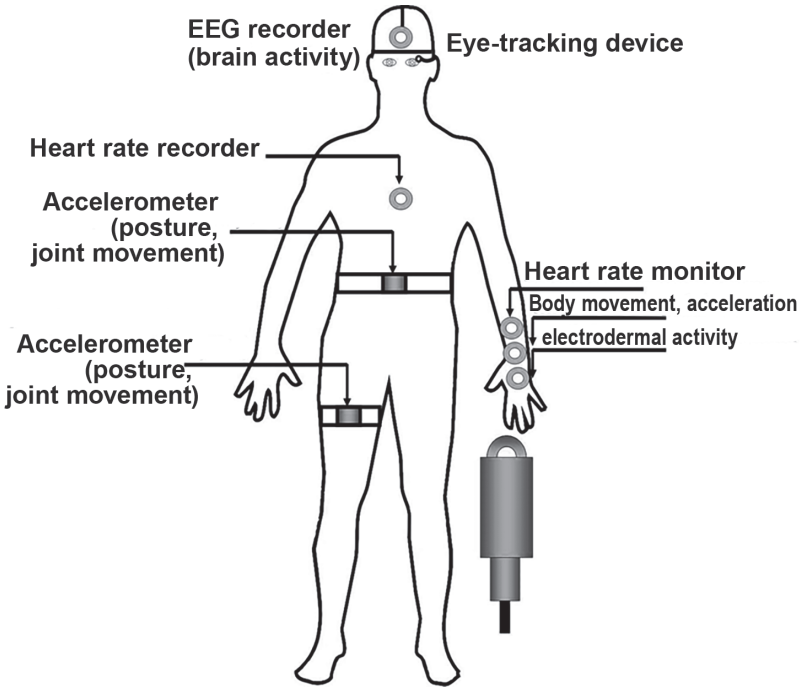


Figure 49. Some possible locations and uses of portable sensors.

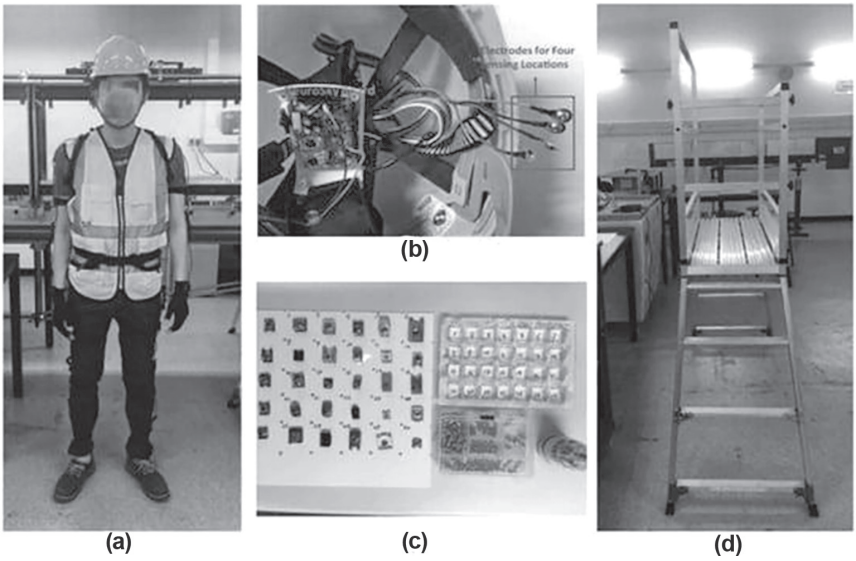


Figure 50. Experimental apparatus: (a) experiment subject; (b) EEG headset and EEG monitoring chips; (c) nuts and bolts; (d) platform with stairs [Wei B. et al., 2024].

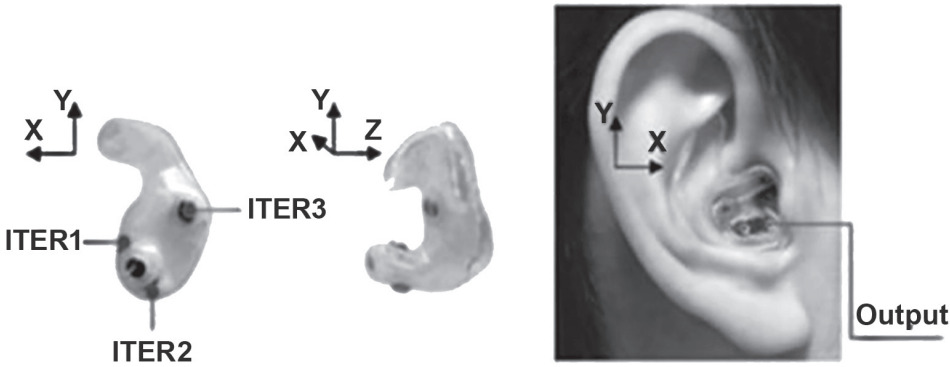


Figure 51. First prototype of the „EEG in-ear" (earpiece device) [Wei B. et al., 2024].

The combined nature of physiological monitoring, including EEG recording, heart rate variability (HRV) determination, eye movement trajectory identification or oculography, electromyography (EMG), and galvanic skin response (GSR) recording, is urgently needed to enhance information content and ensure a multifactorial approach in assessing mental and physical abilities. However, from a purely technical standpoint, the real-time use of such combined monitoring has serious limitations. Test subjects must remain relatively stable, as electrophysiological signals can be easily blocked and confused with artifacts [232, 324]. To prevent issues related to these factors, more complex and potentially invasive equipment may be required [324].

ECG and GSR recordings often prove to be more suitable for collecting information than neurophysiological recordings using EEG, particularly in construction. Therefore, ECG and GSR recordings are used as potential biomarkers (Fig. 52 and Fig. 53) [251]. Engineering innovations enable the miniaturization of sensors and their integration into comfortable wristbands, armbands, and belts, enhancing their capabilities in real-world conditions [248]. Supervised learning algorithms for ECG and GSR signals are already being developed as predictive modeling tools for monitoring worker inattention due to mental and physical fatigue [324].

It has been demonstrated that there is a strong positive correlation between ECG signals and subject attention [280], such as sustained long-term focus or an immediate relaxation response to changes in heart rate variability [331]. ECG entropy signals are highly sensitive to attention distraction while driving. The state of focus and distraction is reflected in HRV time-domain characteristics such as mRR, SDRR, RMSSD, and PNN50. These scores increase significantly during distraction, in line with the subjects' HRV reduction at that time [131], with mRR being an important feature for identifying these factors.

Significant differences between attentive and inattentive states are reflected in frequency-domain measures, with VLF and HF showing only slight variations, while TP, LF, and the LF/HF ratio differ more significantly [324]. Fatigue is reflected in a significant increase in LF, associated with sympathetic nervous system activation [324]. Low-frequency (LF) spectral power is a psychophysiological indicator of effort distribution [167]. It is no coincidence that LF power increases significantly during distraction and has great practical importance for achieving prediction accuracy [324, 457].

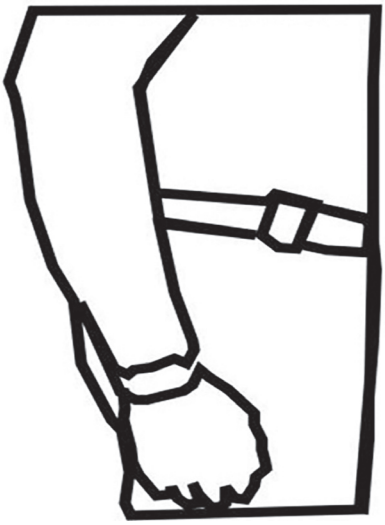


Figure 52. Locations of the accelerometer on the waist and right wrist: GT1M and GT3X+ (adjacent accelerometers and GENEA attached to GT1M, positioned above the right hip; GENEA on the right wrist) [Rowlands A.V., Stiles V.H. ***Accelerometer counts and raw acceleration output in relation to mechanical loading.*** Journal of Biomechanics 45 (2012)].

Figure 53. Layout of the vibration sensor.

Electrodermal activity recorded using the GSR technique fluctuates based on the activation of sweat glands on the surface of the palms, triggered by increased sympathetic nervous system influence in response to physiological arousal or emotional experiences [338]. In a state of reduced attention, skin conductance decreases [181], along with a reduction in nonspecific responses. Comparing focused attention with distraction states shows that differences in electrodermal indicators are less pronounced than frequency-based indicators of heart rate variability. However, GSR fluctuations also objectively reflect sympathetic nervous system activation, which is closely linked to emotional arousal [338]. An increase in sympathetic influence also occurs with rising mental and physical fatigue and emotional excitation, making it difficult to concentrate [434].

It is noteworthy that viewing socially significant images, such as facial expressions, produced fewer changes in GSR than viewing socially insignificant images, such as fractals or landscapes. Clearly, the technique of monitoring skin conductance response can be combined with other methods for a comprehensive study of the fundamental mechanisms of employees' psychophysiological responses to various workplace safety or threat signals.

The Neuroprotection Program has taken into account the fact that moderate levels of physiological arousal promote performance, while both low and excessively high levels of physiological arousal have been shown to reduce quality and productivity. Moderate mental and physical activity can enhance cognitive function, whereas excessive (aberrant) mental and physical activity can weaken attention and impair cognitive functionality. This working hypothesis is also confirmed in other professional activities. For instance, professionals engaged in highly focused activities (pilots and drivers) experience significant difficulties in maintaining concentration and

attention for error-free, high-level task execution, especially as signs of fatigue increase [434]. Additionally, individuals experiencing mental and physical fatigue are more vulnerable to interference from various distractions, such as during visual searches [327], and tend to avoid focus, being aware of the constant monitoring and processing of information [223]. Workers prioritizing high productivity demands are more likely to overlook safety threats [90, 245, 311, 314].

Thus, the advancement of neuroscientific and bioengineering approaches in occupational safety at civil and industrial construction sites not only enables a fundamental study of adaptation mechanisms to various environmental conditions and optimization of work activities but also enhances professional qualifications, productivity, and the development of safety programs aimed at preventing accidents, incidents, and disasters. The application of neurophysiological approaches has led to the discovery and demonstration that urban and rural architectural planning and design must be based on harmonization principles with the natural landscape, reducing the impact of artificial (toxic) environments while ensuring occupational safety and health [426]. These fields are now central to research and development efforts, particularly in the search for innovative methods to ensure proper air quality, maintain thermal comfort in external environments and thermoregulation within the human body, recognize potential environmental threats, and improve workplace safety through biophilic environmental design.

Neurophysiological and bioengineering approaches for the development of safety measures and procedural improvements serve as a valuable tool to preserve human resources, enhance abilities, and significantly reduce fatalities and disasters. To increase the fundamentality and effectiveness of research and development, a wide range of combined functional state monitoring methods is employed. Near-infrared spectroscopy (fNIRS) is an excellent engineering solution for uncovering brain center responses to different architectural features, interior-exterior design in workplaces and homes, and environmental conditions. fNIRS technology continues to improve, increasing both mobility and recording resolution [207, 426].

The field of Neuroscience has been divided into two categories: physiological and neurophysiological [71, 390]. Physiological tools allow for the measurement of voluntary and involuntary reflex indicators, ensuring the fixation and tracking of sensory-visual stimuli from the surrounding environment during professional activities. Neurophysiological tools are unique in that they enable the recording and analysis of brain regulatory center activity [357, 426, 452].

The use of eye-tracking methods or the recording of oculomotor muscle activity (electrooculography, EOG) opens up broad perspectives for a more

in-depth study of the sensory visual system's response to specific working, service, and educational conditions [108]. Currently, neurophysiological approaches have also expanded into the field of architecture. In civil and industrial construction, increasing attention is being paid to human resource health and training due to rising construction standards and the requirements for the use of designed and constructed facilities [423]. Equally important are human-environment interactions, sensory perception, and the processing of specific environmental conditions within educational and medical institutions by staff working inside and outside buildings [102, 244].

The issue of improving quality, productivity, and occupational safety cannot be solved solely through innovations—interdisciplinary integration of architecture, design, environment, occupational physiology, neuroscience, psychophysiology, and biomedical engineering is necessary. In higher education institutions worldwide in the 21st century, great emphasis is placed on developing interdisciplinary thinking, thus ensuring a high level of global educational advancement. An interdisciplinary approach to research and design is considered a key position in addressing complex social and economic issues. The integration of knowledge from various fields sometimes plays a decisive role in finding effective solutions to current problems in different industries. For example, in the improvement of technologies that ensure construction safety and the well-being of highly qualified professionals, physiological and neurophysiological testing methods are used.

When performing high-quality construction work, it is extremely important to maintain focus in the context of emotional arousal and motivation. During long-term work operations in conditionally stressful environments, it is necessary to identify individual thresholds, exceeding which leads to the development of stress, mental, and physical fatigue. To address such problems, a suitable method is the recording of electrodermal activity or skin conductance response, which accurately reflects the activation of the sympathetic nervous system caused by the stressful effects of working conditions. It has been proven that the activity of sweat glands and the corresponding decrease in skin resistance increase conductivity, making it a good indicator of emotional arousal.

Coordinated excitation patterns of neuron clusters located in specific brain structures determine the predominance of theta-range oscillations in the bioelectrical activity of the electroencephalogram (EEG). Importantly, these theta oscillations reflect sensory processing and memory formation. Fluctuations in the theta range in EEG indicate synchronized activity of neuronal ensembles that transmit, integrate, and process stored information across separate brain regions [115]. Specifically, during actions that ensure

working memory consolidation and episodic memory encoding, theta-range oscillations dominate in EEG.

For example, when animals explore new objects or navigate in aquatic environments, theta rhythm is generated [115]. Significantly, short-term localized magnetic stimulation sessions of brain formations in healthy adult subjects result in an increase in the spectral power of theta oscillations alongside an enhancement in visual working memory capacity [353]. Conversely, evidence shows that ontogenetic suppression of theta rhythm during early postnatal development in laboratory animals (rats) is accompanied by spatial memory deficits that persist into maturity [240]. It is no coincidence that various disruptions of circadian biorhythms caused by a single exposure to light are associated with impaired spatial working memory formation in recognizing objects in the surrounding environment. Experimental tests of spontaneous alternation in object recognition indicate that success in this task depends on the activity of septohippocampal neurons generating theta oscillations [192, 409].

In general, the theta rhythm range in EEG for laboratory animals (rodents) is between 5-12 Hz and depends on factors such as animal type, time of day of recording, sleep architecture [329], and brain structure temperature. Desynchronization of activity with natural biorhythms in daily activities or any circadian rhythm disturbances are often associated with working memory deficits against a backdrop of weakened theta oscillation generation in EEG, which deserves special attention. Evaluation of daily locomotor activity in an animal model designed to induce circadian arrhythmia suggests that activity cyclicity gradually disappears and becomes fragmented over a 24-hour period [271]. When daily locomotor activity is fragmented, a reduction in spectral power of delta-band oscillations in EEG (0.5–4.0 Hz) is detected, associated with an increase in theta rhythm power (5–8 Hz) [271].

Overall, a person's daily activities at work and home are coordinated by extensive neuronal groups widely represented in different brain structures. Such coordinating neuronal activity also ensures the efficiency and productivity of high-level cognitive functions, developing speech and building social relationships within the family and work team. The performance of these functions is impaired in autism spectrum disorders. Notably, individuals with autism spectrum disorders exhibit deficiencies in long-range neuronal connections underlying the generation of low-frequency EEG rhythms such as theta rhythm.

Furthermore, the innate tendency to explore an environment different from the familiar and already experienced one is genetically determined in various representatives. The importance of motivation and emotional

reinforcement for learning productivity, the development of work skills, and memory consolidation is confirmed by the fact that the predominance of the theta rhythm in EEG is also detected in the presence of a positive emotional connotation of daily activities. In contrast, in individuals with autism spectrum disorders, the spectral power of the theta rhythm is reduced. However, the appearance of a new social stimulus leads to an increase in the intensity of theta rhythms in the EEG. Conditionally threatening stimuli are reflected in an increase in the representation of low-frequency theta rhythms in the EEG, while positive social stimuli lead to an increase in high-frequency theta rhythms. The severity of the rhythm returns to baseline levels as habituation to the novelty of environmental stimuli occurs. Thus, threatening environmental stimuli and positive social stimuli produce two different forms of alertness or arousal during daily activities, which appear as two distinct types of theta rhythms in the electroencephalogram. It is evident that a particular emotional state determines the efficiency and productivity of cognitive processes, learning, and memory.

The directed multimodal sensory flow from the surrounding space to the brain's processing centers is a powerful modulator of rhythmic neural activity. In particular, the olfactory sensory system significantly affects short-term memory mechanisms and EEG rhythm power due to the chemical signals perceived by the primary and auxiliary olfactory systems. A specific behavioral paradigm in society and family is reflected in the characteristics of the local field potential (LFP). High-frequency LFP can be recorded in many brain regions during various social interactions. The reception of a sensory stimulus from the surrounding space and society is accompanied by a peak increase in the spectral power density (PSD) of the local field potential at a theta frequency common in many brain processing centers. Conversely, in the absence of environmental stimuli, the spectral power of this theta rhythm peak is significantly lower, whereas sensory signaling about various objects and smells from the surrounding space has a much less pronounced neuromodulation effect. The neuromodulation of theta spectral power is likely due to direct control processes of ascending sensory flow. Additionally, such neuromodulation can be induced by the internal state of the brain's sensory processing centers, and the social significance of perceived stimuli has a top-down modulation effect. The processing of sensory information about environmental characteristics during work-related activities involving locomotion and navigation, as well as learning, skill development, and memory consolidation, takes place in the hippocampus. From this perspective, the hippocampus is the most important brain structure and, not coincidentally, it is the epicenter of Alzheimer's disease development.

This assertion has already been tested in a study model based on EEG recordings using an electrode installation and a microprocessor in a construction helmet to collect information from eight targeted brain regions [113, 429]. Mental fatigue was detected in subjects performing continuous operations uninterrupted for seven rounds [429].

The achievements of the Neuroprotection Program for construction workers require the automatic detection of mental and physical distress using a portable EEG device. This automatic distress recognition is particularly important for detecting and managing excessive and prolonged distress in construction workers, where stress levels can vary significantly depending on numerous environmental factors. After removing EEG signal artifacts, the relevant time and frequency domain features in EEG signals were calculated. Among the many methods available for measuring emotional states, the electroencephalogram (EEG) has great potential for quantification. Although EEG-based emotion measurement has been tested and applied only in laboratory settings, recent advancements in the development of portable, wireless, and affordable EEG sensors open new perspectives for non-invasive emotion measurement in external environments [220].

To achieve this, a bipolar dimensional emotion model was applied, consisting of valence dimensions (ranging from unpleasantness to pleasure) and arousal (ranging from relaxation to excitement) to quantify workers' emotional states. Typically, people assess their internal comfort by completing various evaluation questionnaires, such as those measuring thermal, visual, and acoustic comfort, as well as perceptions of indoor air quality [77, 330]. The same applies to outdoor construction environments [94], where we primarily obtain construction workers' current physiological conditions through subjective questionnaires and risk identification. As a result, there is an urgent need for efficient probes capable of real-time monitoring of personnel in complex building construction environments. It is evident that the brain itself plans and executes autonomous movements and many voluntary actions and behaviors, and EEG signals can directly respond to nervous system activity [212, 436].

Physiological monitoring, such as EEG, is widely used in indoor environmental research [247, 272]. By monitoring subjects' EEG signals, the effects of different lighting conditions on work efficiency can be identified. In recreational sleep states, polysomnography is used to determine sleep staging and the presence of sleep-related disorders, such as obstructive sleep apnea (OSA), central apnea, and REM sleep behavior disorder [70, 398, 451].

The application of EEG technology is beneficial for identifying risky behaviors and monitoring adverse reactions of workers on construction sites. The

use of EEG in the construction industry contributes to a deeper understanding of workers' mental and physical states while performing tasks [432].

Wearable monitoring devices, such as smartwatches, have gained popularity in recent years and can be directly connected to personal mobile phones, making it easier for users to view various data and understand their current physiological state. Commonly used wearable monitoring equipment includes electroencephalographs, eye movement trackers, accelerometers, skin temperature sensors, heart rate monitors, and more. Human physiological signals can be monitored using various portable devices. Electroencephalograms (EEG) can be employed to monitor EEG signals, which are essential for assessing unsafe behaviors in construction and adverse work reactions.

Construction workers can also wear portable eye-tracking devices to identify risks during work processes, while skin temperature sensors can monitor real-time skin temperature to assess thermal sensation. A portable EEG headset based on the Neurosky ThinkGear module (NeuroSky, San Jose, CA, USA) has been developed to collect data from four detection channels at different sensor locations: Fp1, Fp2, Tp9, and Tp10. The Fp1 location is associated with logical attention, while Fp2 is linked to emotional attention. The two frontal EEG channels are compared with Tp9 and Tp10, which serve as cross-references. Additionally, microcontrollers equipped with accelerometers capture three-axis motion of the headset [13, 100, 432].

Aryal et al. developed a detection system based on infrared sensors attached to a helmet to monitor skin temperature at four different locations on the face, as well as heart rate and EEG signals. The combination of skin temperature, heart rate, and EEG signals predicts fatigue with up to 82% accuracy. A quantitative method exists for assessing mental fatigue levels in subjects based on traditional EEG scalp measurements, by examining and analyzing EEG spectra such as gravitational frequency.

Construction workers often sweat profusely when working continuously outdoors in high temperatures, which affects electrode impedance and leads to inaccurate monitoring, making it uncomfortable. As a result, another emerging and more attractive EEG monitoring device, the ear EEG (otic EEG), was invented. Looney et al. developed the world's first ear EEG in 2012, which gained widespread attention at the time.

In general, the benefits of using ear EEG for monitoring include the fact that it does not obstruct the field of vision and is usually securely positioned in the external ear canal for measurement. The ear sweats less, avoiding impedance issues caused by excessive perspiration. Ear EEG can be used to monitor facial expressions and body movements, while this research also detects emotions and determines subjects' mental and physical states.

There is also an in-ear EEG headset based on Neurosky EEG sensors, which can control various mobile phone functions using eye blinking and ear movement gestures. Multiple electrodes can detect 25 facial expressions and gestures using four different techniques. Results showed that five gestures had an accuracy of over 90%, while 14 gestures exceeded 50%.

For construction workers, the application of EEG technologies enables mood monitoring, fatigue tracking, attention distraction detection, and vigilance assessment. Identifying risky behaviors in construction using EEG includes monitoring and simulating the construction site environment in a laboratory through virtual reality (VR) technology.

A real-time state monitoring method is necessary to accurately capture the subject's actual condition at any given moment. The Ethics Research Committee at City University of Hong Kong approved the study in which a Holter electrode was placed in the fourth intercostal space to the right of the sternum [324]. GSR signals were received using sensors from Shimmer (Shimmer Research, Dublin 11, Ireland) with portable sensors, which can transmit data to a computer via Bluetooth using ConsensysPRO (v 1.6.0). The GSR suit includes a sensor, two electrodes worn on the index and middle fingers of the subjects' left hands, and a strap for securing the device to the hands, operating at a frequency of 10 Hz [324].

Physical fatigue has been identified in many previous research studies [10, 13, 408, 438], as it disrupts attention concentration. Cognitive load is a hazard identification task based on the continuous performance test paradigm. Under normal conditions, subjects perform cognitive tasks in a relaxed state. In the case of fatigue, they first undergo physical exertion before engaging in cognitive effort [324].

Based on data from original articles [280, 310, 443], 14 HRV (heart rate variability) features were detected that could potentially differentiate between focused attention and distraction. The RR interval refers to the time interval between two consecutive normal R peaks in the ECG signal. These temporal characteristics may indicate changes in the sympathetic nervous system (SNS) and the parasympathetic nervous system (PNS); for example, RMSSD estimates vagally mediated changes reflected in HRV [370].

Electrodermal activity (EDA) is a physiological technique for determining human skin conductivity by applying a small but constant voltage to the skin and measuring changes in electrical currents caused by sweating [279, 424]. Since sweat glands are innervated by the sympathetic nervous system, EDA is an ideal measure of sympathetic activation, which is influenced by the hypothalamus and limbic system (brain regions associated with emotion), making EDA a good indicator of an individual's mood, arousal, and distress [279]. EDA is currently the most effective and sensitive physiological

parameter for detecting changes in individual sympathetic arousal due to its stability, simplicity, and high sensitivity [279].

A neuroprotection and neurorehabilitation program based on methods for strengthening sensorimotor integration ensures the prevention and elimination of neurological, mental, and physical impairments, as well as accelerating and enhancing learning processes. Currently, to develop sensorimotor integration, techniques based on 3D modeling and motor act training during locomotion in a three-dimensional space are successfully used for training and developing brain coordination functions.

The approaches in the neuroprotection and neurorehabilitation program, based on sensorimotor integration modulation, aim directly at increasing or maintaining tissue plasticity, particularly nervous tissue, at a level characteristic of precise ontogenesis. The task of maintaining and restoring appropriate plastic properties of tissues plays both a role in preserving functionality and adaptability and a therapeutic role in recovery.

The neuroprotection and neurorehabilitation program necessarily includes the age factor, which determines the activation and maintenance of adaptive remodeling mechanisms in older individuals and prevents their deterioration due to insufficient nutrient supply and the development of sensorimotor integration, learning, and memory.

Elucidating the fundamental mechanisms of modulation and metabolic support for tissue plasticity, particularly nervous tissue, at critical or sensitive points offers extensive opportunities for innovative solutions in health education technologies, disease prevention, treatment, and rehabilitation.

The use of a proprioceptive training program ensures the strengthening of sensorimotor interactions at the level of the primary sensory cortex (S1) and the primary motor cortex (M1) for developing adaptive plastic remodeling capabilities induced by environmental changes detected at the body's periphery, i.e., at the interface between the organism and its surroundings.

Intracortical pathways of sensorimotor integration are key in neuromodulating motor command signals directed from the motor cortex. The development and strengthening of these sensorimotor connections depend entirely on the successful implementation of neuroplasticity mechanisms and their metabolic support.

Within the sensory-motor integrative system, neurons in S1 that project to M1 have somatic receptive fields and, therefore, can be distinguished from other neurons. Proprioceptive training also modulates sensorimotor integration, plastic reorganization, and spinal segments. In response, plastic remodeling is triggered peripherally at the neuromuscular apparatus level.

This is extremely important for preventing sarcopenia, disabilities, and for recovery from injuries and strokes. Thus, environmental factors, individual

activity, and daily nutrition modify tissue plasticity markers, particularly brain tissue, causing changes in synaptogenesis, dendritic branch formation, axonal growth in the central nervous system, and neuromuscular contacts at the periphery.

The inclusion of sensory and motor activity testing in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, in accordance with the topographic maps of dermatomes and myotomes, enables an objective assessment of the segmental level of nervous regulation and the severity of disorders in the control activity of nervous centers. To ensure the neuroprotective effect of the proprioceptive training program, it is necessary to systematically conduct activities that detect overtraining or excessive sensory stimulation of the proprioceptive system as a whole, which leads to a weakening of both executive functions at the effector level and central coordinating functions.

Conceptually and strategically, the Program serves as a guide for practicing various daily activities for development and education. It also includes the use of technologies for targeted individual development of adaptation skills to specific environments and, based on this, the formation and performance of professional skills. Besides the individualization of training, rehabilitation, or treatment activities, the most important condition is a fundamental scientific basis that convincingly and conclusively confirms the physiological, psychophysiological, or pathophysiological validity of extending adaptation limits and preventing the impact of harmful factors. At the same time, the main socio-economic significance of training, development, and maintenance programs for the physical and mental capacities of human resources is to ensure the enhancement of professional competencies and labor productivity.

The Neuroprotection and Neurorehabilitation Program considers sensorimotor integration at different levels and the improvement of working or training conditions as primary triggering factors. These are based on ascending multisensory input towards the neural processing centers, ensuring their integrative activity and bringing them into strict conformity with cognitive, emotional, and neuromotor activity. In particular, due to issues related to reduced sensory modulation or sensory integration, difficulties arise in the nervous system in accessing and using sensory information flows from the body and the surrounding environment. Sensorimotor integration at different levels is crucial for the implementation of self-regulation, motor planning, and the refinement of professional skills.

The program aims to prevent learning difficulties (both mental and physical), attention deficit, and manifestations of autism, which are often associated with these conditions. When the ability to concentrate, process sensory input, make correct decisions, and coordinate behavior is diminished, the process of training new skills based on maintaining existing interneuronal

connections can be disrupted. Such conditions are observed in children, adolescents, and adults due to improper work and recreation schedules, injuries, illnesses, or natural aging. Implementing multisensory stimulation within the Program allows for the improvement of different processing acts, strengthens their interconnection, and enhances sensorimotor integration. Its realization promotes the efficiency of communication pathways in sensory processing centers, leading to improved coordination, precision, and speed of motor execution.

Special attention is given to vertebrogenic pathology, particularly pain syndromes caused by excessive physical exertion, which has become a significant medical and social issue for the target group. Such modern technologies are appropriate, as they are necessary for monitoring the physiological, neurophysiological, and psychophysiological states of students and employees engaged in physical and intellectual labor under extreme conditions, including screening somatic and locomotor reactions during daily work activities. A fundamental aspect for the successful implementation of the program is the objective laboratory testing of the dependence of somatic reactions on the circadian rhythm of work and relaxation. Collaboration with medical personnel has allowed for a neurological analysis of somatosensory and somatomotor reflex activity during both its development and decline, as well as an electroencephalographic (EEG) and electroneuromyographic (ENMG) study of employees specialized in various occupational operations. Forced desynchronization of the circadian rhythm was experienced by workers and employees performing their duties non-stop in shifts in industry and service sectors.

The Neuroprotection and Neurorehabilitation Program includes a comprehensive screening of neuromuscular functionality, the system regulating psycho-emotional states, energy and plastic metabolism balance, aerobic capacity, body composition balance (muscle, fat, bone tissue ratio, intra- and extracellular fluid), biomechanical efficiency of locomotor activity, coordination of the circadian “sleep-wake” cycle, and the presence of sleep disorders.

The program is based on the postulate that individual viability, the limits of neuroplasticity, and predisposition to neurodegeneration determine work capacity and service in modern society and are of great social importance at the national level. Fundamental scientific and clinical research has provided conclusive evidence supporting the theoretical cycle of disability-poverty: a large number of analyzed studies confirm the existence of a positive correlation between disability, the socio-economic status of individuals, and society as a whole. The issue of rehabilitation and employment of people with limited functionality is highly relevant.

In particular, the Neurodegeneration Prevention Program is implemented by reducing morphological and functional deficiencies, specifically in the neuro-muscular system and the musculoskeletal system. The priority in implementing the program is to eliminate or weaken the pathogenic causes of sarcopenia, osteoporosis, and osteoarthritis, which are among the main causes of disability in the population, even in highly developed countries. Modern Biomechanics technologies equipped with progressive Biomedical Engineering methods play a decisive role in both the early diagnosis of disorders and their alleviation, as well as in the rehabilitation and restoration of diminished or lost functionality of the musculoskeletal system. The implementation of personalized development, diagnosis, rehabilitation, and biomechanical therapy programs allows us to influence the metabolic activity of nerve and muscle cells, bone remodeling, and the distinction of favorable outcomes [312].

According to experts from the World Health Organization, the relative increase in the prevalence of neurological diseases may primarily be caused by social and economic crises. The European Commission, through research funding in the fields of Environment and Health, supports Occupational Health and Safety policies, which lead to the development of tools and methodologies for better risk assessment, disease prevention planning, and health promotion. Disability is considered the most significant public health issue of the nation, affecting not only the individuals concerned but also their families and society as a whole. The morbidity of the population due to the negative impact of work-related activities is not just a medical problem but also a global social and economic issue, demonstrating the need for the development of an effective national disability prevention program.

The neuroprotection and neurorehabilitation program requires the integration of physical training into daily activities to balance the inactivity/activity ratio. However, physical training should be strictly individualized. The individualization (personalization) of different training programs, recovery courses, or treatments should comply with the scientific foundations of physiology, psychophysiology, and pathophysiology, ensuring the expansion of its adaptogenic, preventive, recovery, or therapeutic effects. Moreover, the main socio-economic objective of training is to provide a gradual morpho-functional adaptogenic remodeling at different levels, so that successful physiological adaptation or rehabilitation subsequently contributes to increased work productivity and improved professional skills.

In the implementation of the program, there is no doubt that increased training session frequency, their volume (the product of frequency and duration), as well as excessive intensity in training (rehabilitation) procedures (or their combination) are often accompanied by insufficiently productive

recovery despite an inadequate food intake. In such a situation, the limits of adaptive (neuroprotective) training (neurorecovery) action are significantly narrowed, and consequently, the risk of neurodegeneration, impairment, and deterioration increases [228]. This reduction in adaptability limits, increased neurodegeneration risk, and morphological and functional disorders are cumulative and are characterized by an increase in "training distress," which often leads to a long-term decline in performance with associated physiological and psychophysiological symptoms of maladaptation.

The program takes into account monitoring the degree of overtraining—for example, in systematically trained individuals, the restoration of physical and mental performance may take several weeks or months. Adaptation (rehabilitation) programs that lack individualization may, on the contrary, lead to a narrowing of limits and a significant increase in the risk of neurodegeneration and structural deterioration. As a result of overtraining and overload, the performance of any daily activity (whether household, labor, or office work) will decrease significantly, despite the "supercompensation" of performance. However, short-term overstrain followed by an appropriate period of load intensity reduction can lead to a beneficial increase in adaptability and the protective-regenerative capacity of structural formations [306].

We can observe that increasing the intensity of the Training Program with a cumulative effect on structures subjected to distress is not accompanied by adequate recovery and the necessary tissue regeneration period, which may lead the individual's body into a state of extreme overload or non-functional overload. This extreme overload or non-functional overload results in stagnation and decreased performance in sensory and motor reflex activity, which may persist for weeks or months. When the Program induces an imbalance between training and recovery, the first signs and symptoms of long-term excessive training distress appear, characterized by decreased performance, increased fatigue, reduced energy production and plasticity, impaired supply, and changes in the hormonal profile. In such cases, it becomes difficult to distinguish between "extreme overexertion or non-functional overload" and the so-called "Overtraining Syndrome."

The implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program relies on detecting early signs of "Overtraining Syndrome" in an individual as a form of "long-term maladaptation." Overtraining Syndrome is referred to by several alternative terms—Burnout, chronic overload, fatigue, unexplained underperformance syndrome, or exhaustion. Overtraining Syndrome can last up to six months or even longer. In severe cases, "Overtraining Syndrome" may end an individual's professional career. It has been classified into sympathetic and parasympathetic forms based on an established sympathetic-parasympathetic imbalance. It is evident that such

a classification of Overtraining Syndrome is based solely on its significance for coordinating the maintenance of homeostasis, i.e., fulfilling vegetative functions rather than somatic ones.

During the implementation of the Program, in the course of developing adaptation to locomotor efforts, ensuring an adequate oxygen supply to the tissues and the elimination of carbon dioxide is fundamental in maintaining physical work performance at an appropriate level with optimized energy consumption. The implementation of the Program includes the well-planned adjustment of daily work, service, and training schedules during the recreation period, ensuring the proper structuring of sleep architecture, its quality, depth, and the effectiveness of neuroprotective and recovery-repair processes [226, 268, 317].

Therefore, to ensure a sufficiently high work productivity and maintain an adequate working capacity within broad adaptability limits, as well as to prevent occupational morbidity, it is necessary to balance wakefulness and sleep within the circadian cycle and break this vicious cycle. Solving this issue can be facilitated by improving early diagnostic methods for manifestations of violent work conditions or educational processes that cause fatigue. It is evident that fatigue and performance decline can be a direct consequence of chronic sleep deprivation or the deterioration of its qualitative and/or quantitative characteristics [226, 268].

For this reason, the Program includes the prevention of violent work conditions (occupational violence) and self-preservation behaviors, which are significantly dependent on general fatigue. Two aspects have been identified: physiological fatigue and subjective fatigue. Physiological fatigue depends on sleep quality and duration, whereas subjective fatigue is influenced not only by the former but also by environmental factors in the workplace, service, or educational settings. Comparing workplace violence and harassment with other psychosocial influences, high workloads, and reduced safety levels demonstrates that bullying is one of the most harmful predictors of mental health deterioration and performance decline [68, 226, 449].

The Program aims to avoid excessive workloads/education that increase the risk of sleep disorders in combination with fatigue. Thus, violent manifestations, aggression, and occupational aggressive behavior are predictors of sleep disorders [168, 226], increased fatigue levels, and decreased productivity and work capacity [106, 355]. Early diagnosis and monitoring of the severity of sleep disorders and increasing fatigue levels can directly and indirectly influence the manifestations of occupational-educational aggressive behavior. To assess susceptibility, a modified short questionnaire on the negative occupational impact, SNAQ-R, is used [355].

SNAQ-R contains nine items reflecting the degree of various negative impacts on a five-point frequency response scale. The definition of gender and age dependency is quite evident, as there are indications that gender and age may be associated with exposure to environmental influences, including acts of aggressive behavior [355]. The Program includes a careful selection of administrative and managerial personnel, as such positions can influence workplace bullying based on hierarchical scales within institutions and organizations. By definition, bullying includes elements of administrative influence disparities [355, 449], which require an objective evaluation of mental health status.

Currently, various techniques are used to examine the state of psycho-emotional distress.

The neuroprotection and neurorehabilitation program strictly considers the fact that changes in EEG bioelectrical activity also reflect the state of cerebral blood circulation. For example, an abnormal increase in theta rhythm amplitude in certain areas may indicate the presence of cerebrovascular dementia. Such a deviation in EEG is associated with a decrease in the neuronal plasticity of central regulatory formations due to impaired regional cerebral blood flow and metabolism.

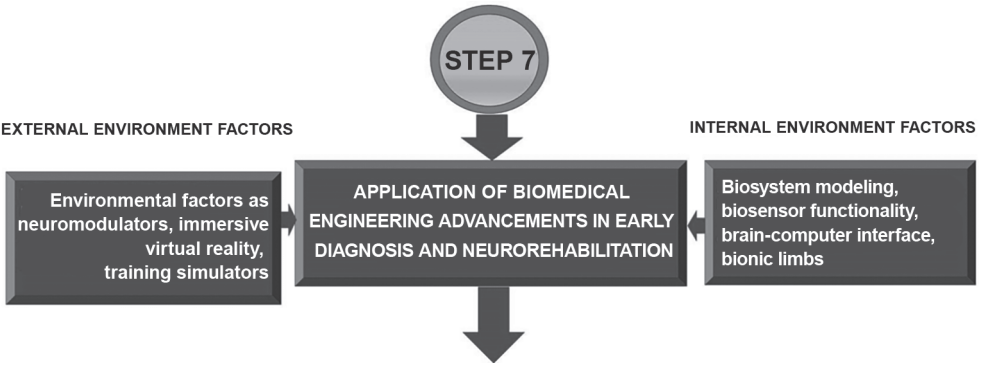
Neuromodulation technologies targeting nervous system regulatory centers rely on high-precision regulation of neuronal impulse discharge activity. This can be achieved through targeted stimulation or suppression using an electric or magnetic field or the infusion of a pharmaceutical agent. The inclusion of neuromodulation techniques in the program is particularly valuable in combination with immunomodulatory interventions. A promising technique is auricular vagus nerve stimulation (aVNS) following a specific protocol [287, 372, 431]. The real possibility of combining auricular vagus nerve stimulation with comprehensive detection of physiological responses to this neuromodulatory effect on the brainstem, cortex, and autonomic nervous system regulators further enhances expectations for the successful implementation of these techniques.

Computer-based 3D modeling of neuromodulation enables transcranial direct current stimulation (tDCS) to be precisely targeted to the desired area [346]. The application of high-resolution computer modeling allows for a detailed analysis of the passage of electric current through brain and spinal cord structures during neuromodulation and neurorecovery, particularly in transcutaneous spinal stimulation for spinal injuries. The integration of neuromodulation technologies, combining different stimulation modalities with physical exercises, opens new promising perspectives in neuroprotection and neurorehabilitation programs.

Furthermore, it is desirable to combine a complex of modulating physical effects with a well-targeted infusion of effective pharmaceutical products known for their adaptogenic, neurorecovery, and neuroprotective effects [107]. Certain biological products can be successfully used to treat a range of diseases, including those affecting the musculoskeletal system [162].

Thus, the development trends in technologies for producing advanced devices for neuromodulation of central and peripheral nervous regulatory structures are characterized by improved screening of physiological responses and a reduced degree of invasiveness of the methods. Clearly, further successful advancements in neuromodulation technologies require closer collaboration among neurophysiologists, kinesiologists, physiotherapists, bioengineers, microelectronics specialists, neuroengineers, programmers, and other related experts.

3.7. Conceptual Development of Step 7 of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program Based on the Application of Biomedical Engineering Achievements



From the perspective of natural sciences, an objective assessment of mental state should be based on the morphological and functional characteristics of the brain's higher processing centers. Therefore, the laboratory tests used in the Program should evaluate global brain functions and enable qualitative and quantitative assessments of wakefulness, alertness, concentration, and the ability to make correct and appropriate decisions based on environmental conditions.

Monitoring, early diagnosis, and personalization of neuroprotection programs based on the latest achievements in Biomedical Engineering are prerequisites for preventing dysfunctions of the neuromuscular and locomotor systems, as well as neurodegenerative diseases. With aging, according to imaging investigations and volumetric analysis of brain structures, an increase and progression of atrophic changes in the medial temporal lobe

of the cerebral cortex are observed, along with a significant reduction in the hippocampus and entorhinal cortex. These changes indicate the onset and evolution of moderate-severity neurodegenerative transformations, associated with difficulties in spatial orientation. The ratio between the depth of the frontal horns and the intercaudal distance (CC/IT) reflects the presence of neurodegenerative changes involving the caudate nuclei. A decrease in the ratio between the diameter of the midbrain and the pons area in older individuals compared to younger ones proves the progression of neurodegeneration in the midbrain. Against this background, in three cases (20%), signs of progressive supranuclear palsy appear. Alongside varying degrees of cerebral atrophic changes, we observed an increase in the diameters and volumes of the lateral ventricles, third ventricle, and fourth ventricle.

Laboratory testing of mental state in a specific environment and during various daily activities should be based on identifying the brain's limbic system response and its role in memory formation; speech functions (left hemisphere dominance); diagnosis of dysfunction in the left parietal region (Gerstmann syndrome), right parietal dysfunction (severe neglect), and frontal dysfunction. A prerequisite is also the diagnosis of cerebral dysfunctions such as apraxia, logical and abstract thinking impairments, hallucinations, and mood deterioration.

The Program also includes screening for adaptation limits, work capacity, and fatigue levels by determining cardiorespiratory fitness (CRF), which characterizes psychovegetative interactions. The early detection of fatigue and overexertion is aimed at identifying functional insufficiency in cardiorespiratory activity. However, these methods are not yet widely used in occupational models, i.e., in workplaces during task performance, for real-time qualitative and quantitative assessment of respiratory and circulatory functionality.

Thus, biologically compatible measurement technologies and equipment for active individuals need to be developed and applied not only for diagnosis but also for regular functional screening during work and educational activities. The algorithm for this cardiorespiratory fitness assessment method uses clinical and demographic variables along with a combination of heart rate (HR) values over the total duration of functional testing (5 minutes), which shows a high correlation with estimated VO2max values. It is proposed that field-testing procedures for cardiorespiratory fitness should meet several criteria, including validity, longitudinal validity, reliability, safety, and correlation with measures of functionality and adaptability.

Based on technologies aimed at improving human skills, neuroprotection and neurorehabilitation programs should incorporate certain physiological methods focused on a person's harmonious adaptation to their daily

educational and professional activities, and, in general, to their lifestyle under specific environmental conditions that promote productivity and efficiency. The Program also aims to develop and implement a strategy for preventing neurodegenerative disorders of the sensory and neuromotor systems, based on elucidating the fundamental mechanisms coordinating their activities according to living conditions, the nature of daily work and professional activities, energy productivity, plastic metabolism, and nutrition.

Practical implementation includes a combination of complex methods for assessing and measuring molecular, cellular, and tissue indicators of morphological and functional plasticity, early manifestations of neurodegeneration, as well as experimental and occupational modeling of specific individual activities. The evaluation of an individual's ability to perform vital motor tasks and fulfill professional responsibilities, which represents the initial phase of the Program, is of significant social and economic importance. This evaluation is combined with the determination of dietary habits, circadian sleep-wake cycles, and personal recreation.

The comprehensive laboratory screening implemented in the Program provides a detailed view of sensory processing and neuromotor systems under changing physical and chemical parameters of individual activity in specific environmental conditions. With this timely approach, it is possible to reliably objectify efforts to personalize, dose, and limit functional workload exerted by experimental or occupational activities. The Program also proposes introducing advanced technical laboratory examination methods that continue in real-time using compact mobile devices to detect the degree of adaptability, stressogenicity, or pathogenicity of physical and/or mental effort.

Of great importance in this context are the concepts of physical, cognitive, mental, and occupational fatigue or overfatigue, which lack clear distinctions, making their comprehensive study challenging using Physiology and Psychophysiology methods. Fatigue has not only gained significant scientific importance but has also led to the development of a concept that considers its impact on the body and sensorimotor system, particularly in relation to daily industrial, sports, and occupational activities, which involve health and performance risks.

The program stipulates that in situations where individual abilities to perform work do not fully match the requirements of a specific type of activity and the time needed for its completion, fatigue develops more quickly and intensely. It is accompanied by the onset of general fatigability, functional exhaustion of the body systems most exposed to overload, leading to a decrease in functional performance, the quality of the final result, and work productivity amid increased energy losses.

For an objective assessment of gait markers and various motor acts performed by individuals, portable motion and vibration sensors are highly useful. Such motion sensors, placed on different parts of the body, are frequently used in Sports, Medicine, and Rehabilitation but can also be applied in Occupational Physiology and Medicine. Specifically, the number of steps, their frequency within a unit of time, and duration must be determined by quantifying walking efficiency and analyzing gait speed variability.

It is essential to analyze motor actions during walking, running, or performing work operations based on detecting specific markers that reflect the biomechanical characteristics of moving body parts. Such a detailed movement analysis is necessary to identify gait disorders in patients after a stroke, for the early diagnosis of sensorimotor impairments affecting an individual's abilities, and for monitoring the recovery of automatic walking.

For the successful implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, devices with evident advantages of the LoRaWAN® specification are used. LoRaWAN® is a low-power wide-area network (LPWAN) protocol that enables battery-powered devices to wirelessly connect to the internet through regional, national, or broader networks, including bidirectional communication. Enhancing monitoring devices for fluctuations in any physical parameters or physiological indicators, particularly in real-time, and subsequently transmitting data remotely can be achieved by simulating regulatory mechanisms that function in living organisms.

During implementation, real-time daily activity optimization techniques such as actigraphy or accelerometry are used. The technical foundation of actigraphy and accelerometry is constantly improving to ensure the subject's freedom of movement while obtaining reliable, objective, and reproducible data about their mental and physical state.

A technical approach based on the use of wrist-mounted accelerometers offers excellent opportunities for monitoring the overall amplitude of movement, physical activity, spatial and temporal navigation of daily activities at work and home. Moreover, using compact, mobile, wireless devices based on piezoelectric elements makes it possible to monitor sleep quality and duration during the sleep-wake cycle.

For example, applying a compact wrist monitor, Actiwatch-2 (Philips, United Kingdom), allows classification of total movement range and physical activity levels at work, home, and during restorative sleep. ActiGraph accelerometers (GT1M, GT3X, and GT3X+), with upgradable software, enable objective screening of physical activity during walking, running, and cycling. The technical approach based on accelerometry allows precise dosing and customization of functional load to prevent overload.

Using different technical devices for accelerometry demonstrates their potential in synchronized time measurements of daily activity. For example, using Actiwatch-2 (on the dominant or non-dominant wrist) and ActiGraph GT1M (on the hip) over seven days provides valuable insights. In systematic measurements of practically healthy individuals, accelerometry data is synchronized with journal entries and survey results using a special questionnaire. The devices allow monitoring during wakefulness or periods of increased activity when both devices are attached.

At the same time, the program provides an objective and error-free assessment of essential daily activity and a multi-level model analysis based on a comparison of individually synchronized activities over time. To facilitate systematic screening of the musculoskeletal system's response to daily physical activity or inactivity, the modern bioengineering industry offers various vibration and accelerometry sensors.

A significant advantage is that modern sensors and accelerometers use wireless communication and include a microcontroller for personalized signal processing and compensation. To increase flexibility in solving any problems related to monitoring the biomechanical characteristics of daily activity, unique and triaxial devices with built-in temperature sensors are already in use.

Work activities and services under extreme environmental conditions are of particular interest, for which specially designed and manufactured sensors are adapted to harsh conditions, hazardous areas, including explosive environments. In particular, the use of advanced vibration sensors allows for a completely new level of monitoring, not only of living objects but also of technical devices.

These sensors operate on batteries and can function in a free mode (wireless). Additionally, various mounting accessories are produced. Improving real-time monitoring devices for fluctuations in physical parameters or physiological indicators and the subsequent remote transmission of data can be achieved by simulating regulatory mechanisms functioning in living organisms.

Vibration sensors also have a built-in microcontroller that performs a Fast Fourier Transform (FFT) on the output signal. The use of recording devices in extreme, severe, and unfavorable environmental conditions is ensured by introducing equipment with an IP66/IP67 protection rating.

IP66-rated protection ensures total protection of the equipment against the penetration of impurities and other solid particles (with a diameter of at least 1.0 mm) and against the dynamic effects of water jets. IP66-rated equipment can be used in normal dry environments or where exposure to dust and moisture occurs. IP67-rated equipment can also be used in regular dry conditions as well as in aquatic environments at a specific depth and in winter conditions with heavy snowfall.

The customization of the Program can be ensured through the implementation of modern advances in biosensor technology, which provide opportunities to qualitatively and quantitatively assess fluctuations in physiological indicators of the neuromuscular system and the musculoskeletal apparatus. It is significant that the classification of biosensors reflects the presence of two main components: a Biocomponent (chemical compounds, cells, tissues, organs) and a Transducer, which ensures transformation and action in accordance with physical and chemical laws (optical, piezoelectric, electrochemical). The fundamental principles of applying biosensor systems in the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program define the algorithm for their creation: "biological material – sensitive biological element – converter – microcircuit," based on electronic circuits similar to the processing and regulation centers of the nervous system [276].

Thus, the implementation of the Program is determined by cutting-edge technologies for developing biosensor systems, which utilize high-precision installations. It is precisely progressive production facilities that enable the nanotechnological creation of modernized biosensor systems with microscopic precision, based on the tendency to mimic the sensory receptor apparatus of biological objects, including the human body. Biological sensor systems exhibit high sensitivity and selectivity to changes in the physical and chemical parameters of various modalities, using modern bioengineering biosensor devices. In this direction, biosensor systems are constantly evolving, ensuring their compactness, mobility, portability, and biocompatibility [276].

Thanks to the development of advanced biosensor systems, it is now possible to continuously screen physiological parameters in real time, both at rest and during the dynamics of a specific functional task, even at the level of discrete motor units. The monitoring of motor biomechanics, reaction time fluctuations, movement coordination, and higher nervous regulation is already being conducted in a complex manner, combined with the simulation of environmental conditions on special simulators using virtual reality.

Intraoperative neurophysiological monitoring has become possible due to the implementation of multicomponent "Neuro-IOM" systems (Fig. 54). The realization of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program can also be supported by the implementation of software for multicomponent recording and highly precise and reliable analysis of the physiological parameters of the muscular and neuroregulation apparatus.

The production of biosensor systems with high scientific potential provides equipment capable of performing microelectromyography and recording the bioelectrical activity of individual muscle fibers. The Program requires the capabilities of biosensor systems that allow for high-precision and reliable

real-time monitoring of the fluctuations in the physiological parameters of the neuromuscular system, both in physiological rest and during physical activity. It is based on the early diagnosis of neurodegenerative manifestations and the monitoring of the effectiveness of implemented procedures.

The constant development of technologies for producing biosensor systems plays a crucial role in realizing this important program. During work-related tasks and educational activities, in order to prevent failure and degeneration of neuromuscular structures, as well as in the implementation of our proposed programs, telemetry equipment and continuous monitoring of fundamental physical and chemical parameters are introduced.

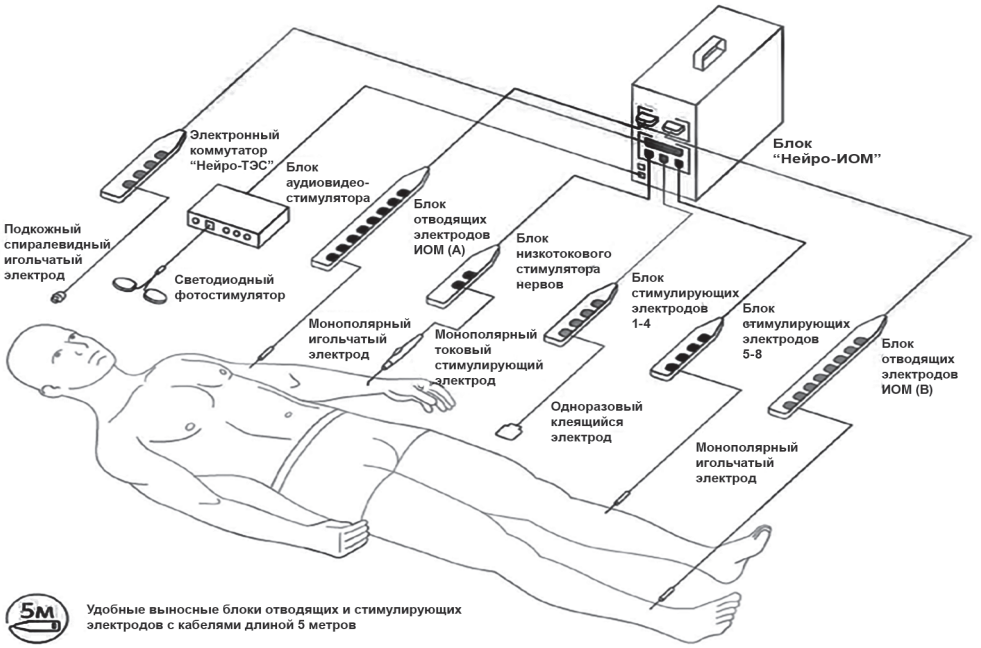


Figure 54. Multicomponent recording scheme of physiological parameters of the muscular system and its neural regulation (Unit „Neuro-IOM", Neurosoft, Russian Federation) (in original)

Their implementation is determined by the introduction of modern technical innovations in monitoring the architecture of restorative sleep after a period of active wakefulness. The improvement of such monitoring is carried out in the direction of systematization and integration. Thus, in addition to the traditional recording of electroencephalograms, electrooculograms, and electromyograms, video recording, blood oxygen saturation, and respiratory movements, the monitoring now includes the recording of fluctuations in the galvanic skin response (GSR) and heart rate variability (HRV). The detection of changes in skin electrical conductivity or skin electrical impedance in

subjects undoubtedly provides useful information. Such screening and multifactorial analysis of restorative sleep make it possible to identify the close dependence of sleep characteristics on the so-called multisensory comfort in the environment where the individual sleep-wake cycle occurs.

Manufacturers of furniture, soundproofing and ventilation systems, textiles, including bedding, strive to meet the needs for proper rest and the restoration of control centers for various sensory system activities (visual, auditory, olfactory, and tactile) and their integration with reflex motor activity. During sleep, the appropriate environmental conditions are characterized by the level of sound comfort, which is evaluated based on the intensity of sensory and auditory stimulation in the surrounding space. The response level of the brain's higher sensory control centers is assessed primarily using psychophysiological methods.

The neuroprotection and neurorehabilitation program should ensure the optimization of sensations caused by various multisensory stimuli from the surrounding environment during sleep. Polysomnographic data show that the representation and spectral power of the alpha rhythm in the EEG serve as an indicator of the response to ambient auditory sensory stimuli and reflect a stable and balanced state associated with positive emotions. Conversely, an increase in the severity and spectral power of fast beta waves reflects agitation, vigilance, and alertness. The combination of spectral analysis of heart rate variability with photoplethysmography enables the screening of blood flow changes and volume fluctuations during vascular pulsation. Thus, the increased amplitude of vessel wall oscillation during pulsation forms yet another indicator of the functionality of the peripheral circulatory system, which can be influenced by the suppression of sympathetic activity. Conversely, a decrease in amplitude during pulsation is caused by increased activity of the sympathetic component of the autonomic nervous system.

The physiologically normal progression of sleep stages and the completion of sleep cycles are closely dependent on respiratory system activity and gas exchange in brain tissue, which, in turn, are interconnected with the circulatory system. When recording respiratory periodicity or cyclicity under stressful and emotional conditions, a high degree of respiratory periodicity is detectable in almost all surveyed individuals, i.e., an increased frequency of respiratory cycles. This increased respiratory periodicity during different sleep phases is accompanied by episodes of awakening, as evidenced by polysomnographic recordings. Moreover, skin electrical conductivity (EPA) is an indicator of alertness and the ability to maintain focused attention, as well as a sign of proper awakening during the wakefulness period of the sleep-wake cycle. It is evident that electrodermal activity is a function of emotional and cognitive

activation, making it one of the sensitive indicators of the revitalization of sensory and motor activity.

The neuroprotection and neurorehabilitation program clearly includes a neurological examination performed non-invasively and without expensive equipment. For example, the Babinski reflex test holds great diagnostic importance. Identifying manifestations of coordination deficiencies, muscle weakness, and difficulties in control can be carried out based on this test in mature individuals. The surrounding environment should be arranged to minimize the probability of trauma. Individuals with this deficiency are usually unaware that they have a pronounced Babinski reflex. This is often diagnosed only during a specialized neurological examination, which includes a complete test of sensory and motor reflex activity. The severity of the Babinski reflex in mature individuals is one of the main pathological signs of damage to the descending pyramidal pathways. When conducting a neurological examination alongside Babinski's symptom, a striped irritation of the sole causes slow tonic extension of the big toe, sometimes in isolation, with immobility of the other toes. In other cases, the extension of the big toe is accompanied by the simultaneous relaxation and fanning out of the other toes. Flexion of the limb at the knee joint contributes to the disappearance of the symptom.

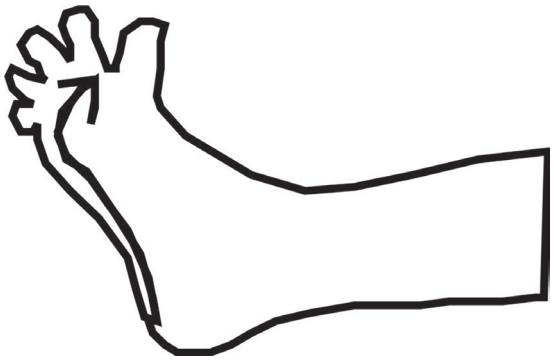


Figure 55. The Babinski reflex in an adult (the fan sign)

The program is also based on the objective detection of the limits of adaptability, neuroprotection, and performance in an individual's daily activities, ensured by the development of technologies, technical devices, and biologically compatible software. Currently, innovation and development projects rely on mathematical modeling and engineering simulation of physiological mechanisms, which are of major importance.

Conceptually and strategically, the neuroprotection and neurorehabilitation program is increasingly based on advancements involving neuroengineering and artificial intelligence (AI) technologies. Modern supercomputers can

simulate the architecture of neural networks of the brain or spinal cord. Various models of neural processing activity essentially represent an artificial brain that enables highly interconnected interneuronal communication, demonstrating advanced plasticity.

Advancements in nanotechnology offer new possibilities for neuromodulation technologies, significantly expanding the limits of neuroprotection, the lability and plasticity of the regulatory centers of the human nervous system, and preventing the initiation and progression of neurodegeneration. The progress of neuromodulation technology systems and their application in everyday laboratory diagnostics, therapy, and rehabilitation of regulatory formations of the central, peripheral, and autonomic nervous systems is characterized by a strict focus on specific targets.

Modern neuromodulation devices make it possible, for example, to perform electrical stimulation of afferent (sensory) fibers through auricular reflexology of the vagus, trigeminal, and sciatic nerves, ensuring the efficiency of such devices in neuromuscular rehabilitation. The success of implementing the neuroprotection and neurorehabilitation program depends on technological developments in the production of new biosensors in telemedicine, opening new horizons in qualitative and quantitative assessments of fluctuations in physical parameters of a functional neuromuscular system, as well as in biosensor system design methods.

The technology for producing biosensor systems is evolving rapidly, as demonstrated by the "Neuro-IOM" system (a universal multifunctional intraoperative neurophysiological monitoring system). The "Neuro-IOM" system addresses numerous current issues related to preserving and enhancing functionality and adaptability (Fig. 55). The program proposes the implementation of high-precision, reliable screening of the smallest fluctuations in physiological parameters of the neuromuscular and musculoskeletal systems in real time, both at physiological rest and during physical activity.

The advancement of biosensor production technologies opens new perspectives for implementing protection and rehabilitation programs based on telemetry techniques and continuous monitoring of key physical parameters during work and daily activities to prevent deficiencies and disorders of the neuromuscular and musculoskeletal systems. Progress in neuroprotective technologies is closely linked to technical capabilities for recording and digitizing electroencephalography (EEG), particularly polygraphy [431].

Recording devices used for monitoring daily activities in the workplace require enhanced interventions in digitizing bioelectric signal flows, which can be utilized as a means of coordinating the activation and control of motor

manipulations performed by modern bionic limb prostheses. Neuroprotection and neurodegeneration prevention methodologies are increasingly equipped with robotics, which can provide comfort, biocompatibility, and safety in the workplace due to the introduction of bioinspiration and bionics.

To achieve the desired improvements in devices, fundamental studies first focus on the physiological mechanisms of coordination and the high-performance execution of complex motor actions.

Conceptually, the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program is based on inducing the ascending flow of proprioceptive sensory impulses to subcortical processing centers through muscle activity, which reflexively promotes the excitability of cortical neurons, enhances neural activity, increases performance, and reduces mental fatigue. Sensorimotor integration is fundamentally important in neurorehabilitation programs, as it is crucial for the descending flow of motor signals generated in the cerebral cortex and basal ganglia, as well as at the spinal cord segments.

Notably, somatic representation in both the somatosensory and motor cortical areas is nearly identical, meaning it is built in parallel. Strategically, the program focuses on identifying and utilizing appropriate stimuli that promote sensorimotor integration and characteristically modify motor reflex responses. This follows a reflexogenic model of enhancing synaptic excitation and long-term potentiation (LTP).

The uniqueness of the program lies in its use of various proprioceptive sensory stimulation complexes to ensure the adaptive remodeling of the body's representation map in the somatosensory neocortex and the reinforcement of sensorimotor integration. The program's concept is based on neuroplasticity phenomena in the somatosensory neocortex, which has a unique ability to reorganize in response to environmental signals. There are also inverse relationships: the functional activity of certain body parts changes in response to alterations in the neuroplastic properties of regulatory centers.

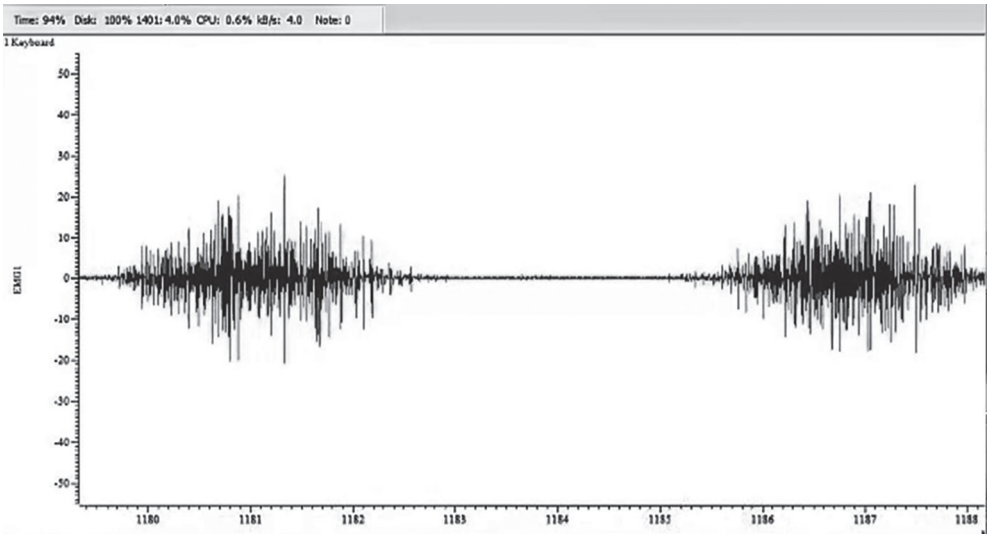
The conceptual foundation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program also includes histomorphological data confirming the existence of reciprocally organized somatotopic connections between the primary sensory cortex (S1) and the primary motor cortex (M1). At the same time, preventing neurodegeneration and motor dysfunction is crucial, as the inactivation of this afferent input from the sensory neocortex can impact motor execution—such as fine motor coordination, muscle contraction stability, grip strength, and the ability to hold and manipulate heavy objects.

Throughout the program's implementation, the induction of sensory influx enables the balancing of somatosensory signals with proprioceptive motor responses from skeletal muscles. This interrelation functions as a

unified system for integrative planning. The program has a central impact on this integral system at the level of the primary sensory and motor neocortex by inducing multimodal sensory influx, thereby promoting the activity of somatosensory and motor neocortical neurons.

It extends the limits of adaptability, neuroprotection, and neurodegeneration prevention through innovative and progressive approaches that enhance human capacity for competitive design and production. The successful implementation of the program in modern conditions is ensured through advancements in bioelectrical activity recording technologies across different parts of the neuromuscular system, particularly through the increased resolution of electroencephalography (EEG) and electromyography (EMG) (Fig. 56 and Fig. 57).

A more detailed decoding of bioelectrical signal flow from the brain, processed by computers, allows for improvements in the "Brain-Computer Interface" (BCI) or "Neural Control Interface." To achieve this, an engineering solution was developed based on a device with a significantly increased number of electrodes, using a dense bundle instead of a single wire. These devices are continuously improved, with biocompatible materials being used for their construction. As a result, biopotential recordings are becoming increasingly detailed and informative, though still far from capturing the true biological complexity of neural networks [228].



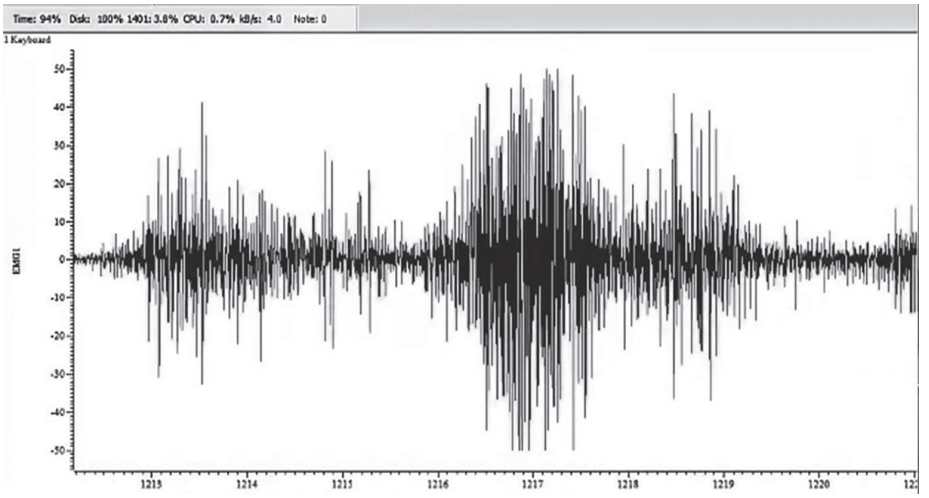


Figure 56. Dependence of EMG recordings on intensive physical effort

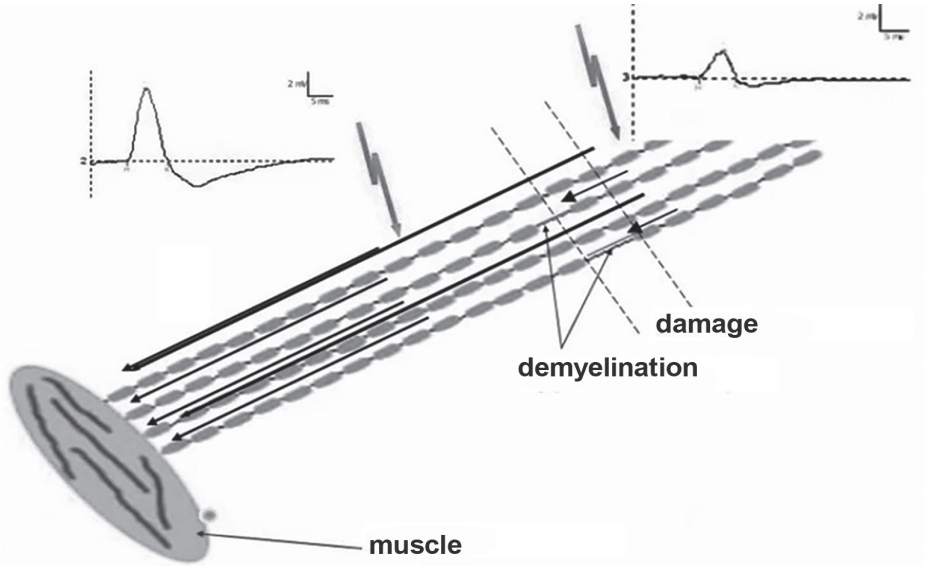


Figure 57. Diagram explaining the mechanism of ulnar block as a result of motor nerve fiber demyelination

The program envisions that, alongside the development of engineering devices, modernized software will be created based on fundamental knowledge of how neural networks in the brain function. These mechanisms underpin the ability of living systems to perceive their environment, process information, and store it in both short-term and long-term memory.

An impressive example of such an artificial electronic analog of the motor regulation center is *CYBERLEGs*, which is equipped with the capability to coordinate the mechanical actions of technical devices (prosthetics). The

significance of this technology for neurorehabilitation and the reintegration of patients into the workforce and society is evident from the achievements in the field.

Artificial muscle fibers serve as the primary executors of bioelectrical centrifugal command signals, enabling the transformation of impulse flow into a complex set of biomechanical locomotor actions. The development of mosaic-coordinated bundles of artificial muscle fibers allows for more intricate motor functions and extends adaptability to physical tasks.

The growing need for rehabilitating patients who have lost certain motor abilities has ushered in a new era of exoskeletons. These devices, equipped with motor effectors, enhance the user's movements, increase productivity and precision, and achieve seamless harmonization between the cybernetic technical device and the living body. Exoskeletons are capable of generating tremendous force, significantly expanding the range of motor activities and improving high-precision coordination. Modern models frequently employ artificial pneumatic muscle fibers, broadening their application beyond the rehabilitation of patients with locomotion disorders [478].

Thus, the discovery and modeling of fundamental physiological mechanisms underlying the formation and high-precision coordination of human and animal motor acts provide an opportunity to revolutionize scientific and technological thinking in the prosthetics and robotics industries. Research and development continue to demonstrate that perfectly precise and highly coordinated mechanisms operate in living systems to adapt to environmental conditions. These mechanisms, implemented at nano- and micro-levels, serve as a blueprint for technical biosimulators, opening vast opportunities in neuroprotection and neurorehabilitation.

3.8. Conceptual Development and Testing of Step 8 of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, which requires the introduction of bioinspiration and biofilization in environmental design technologies.

One of the fundamental components of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program is evolutionarily and physiologically conditioned and consists of the intentional organization of the environment at the workplace and home, generating a neuromodulatory and neuroprotective effect. The technologies that ensure these mechanisms are based on the creation of an "Enriched Environment" (EE) (Fig. 58).

The effects of the "Enriched Environment," tested on experimental models in laboratory animals, indicate that sensorimotor enrichment promotes the correction of genetically determined neurological disorders, such as Down syndrome, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, and autism. Occupational physicians have already successfully used therapy programs for patients with autism and sensory input processing disorders from the surrounding environment.

It has been demonstrated that occupational therapy applying the "Enriched Environment" model provides improvements in language perception, processing, and production and develops cognitive skills, for example, in children of all ages with ASD (Fig. 59). Occupational therapy programs based on the "Enriched Environment" are currently under development, relatively inexpensive, and can be administered by parents at home, educators in educational institutions, or through a combination of sessions at school and home.

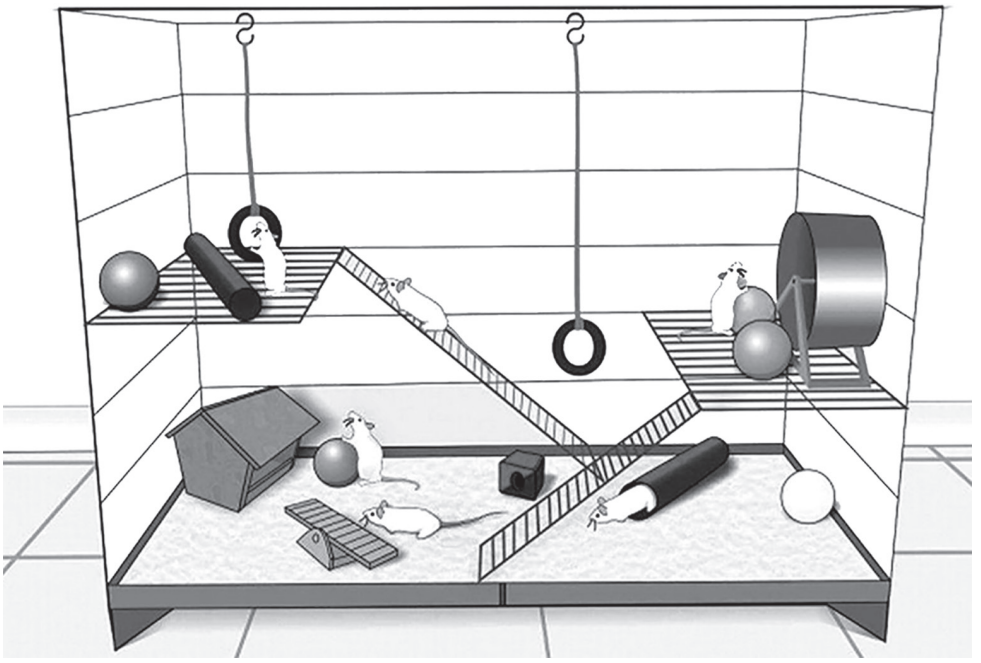


Figure 58. Diagram of the design of the „Enriched Environment" to promote a variety of activities associated with the development of movement coordination and spatial orientation in laboratory animals (rats).

Figure 59. An illustrative example of the „Enriched Environment" to promote a variety of activities associated with the development of movement coordination and spatial orientation in children [Pieter Derycke, ***Hanging and the Environment - Part 2: Environmental Enrichment***, September 25, 2014].

For example, Dr. Teresa Garland's "Enriched Environment" program includes a six-month protocol that rotates every two weeks. The program consists of multisensory activities completed over a two-week period. Two sessions lasting 15–20 minutes take place daily. It is important that the implementation of a program based on the "Enriched Environment" ensures an improvement in the processing of sensory inputs from the surrounding environment, awareness, and assessment of reality, which indicates the strengthening of multisensory integration at the level of higher brain processing centers. This program promotes the development of joint collective action skills and concentration during social communication, which reduces the severity of autism.

Excessive expression of adenosine receptors (A2AR) in regions of the cerebral cortex, hippocampus, and striatum involved in coordinating behavior dependent on the activity of DA-ergic reward systems has also been found to be associated with depression-like manifestations amid changes in locomotor activity in the surrounding environment. Furthermore, excessive expression of A2AR receptors in the telencephalon is also associated with depression in older age, chronic distress, and Alzheimer's disease.

During the implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, the "Enriched Environment" model is designed using devices and locations that create opportunities for motor activity, strengthening the integration of sensorimotor reflex activity, and developing motor skills spontaneously and voluntarily without excessive effort. An experiment using

this model indicates that an increase in daily activity, due to intensified behavior motivated by exploration and spatial navigation, leads to the activation of neuroplasticity mechanisms in sensory processing and motor coordination centers. Thanks to the activation of these neuroplasticity mechanisms, the "Enriched Environment" has a neuroprotective and neurorehabilitative effect, which should form the basis of a targeted prevention program for neurodegenerative processes and the repair of damaged elements of neural centers. The model also includes social stimuli, promoting the development of socialization and communication within the community. It is evident that the development of such skills in people ensures the effectiveness of collective work in achieving common goals and solving problems.

The key principle in designing and creating the "Enriched Environment" model is the complex combination of social stimulation based on the interaction of multimodal factors, where each individual element is harmoniously integrated into the overall complex. Increased search activity, daily motivated research behavior strengthens mental and physical well-being, social interaction, cognitive functions, and attention focus, based on deep adaptive remodeling of the neuronal apparatus, the induction of neurotrophic growth factor biosynthesis, increased dendritic and axonal arborization, enhancing synaptic plasticity and neurogenesis. However, multimodal sensory stimulation must be optimized to avoid overstimulation, as happens, for example, in an urban environment with extremely high population density, reduced social and environmental safety.

Even animal husbandry technologies should apply environmental enrichment to improve the quality of domestic animal care by identifying and providing the necessary environmental stimuli to enhance their physiological and mental well-being. Such maintenance and improvement of an animal's physical and mental status are achieved by stimulating a variety of activities through increasing the range and number of locations and objects in the surrounding space that are important for species-specific behavior.

The neuromodulatory effect of the "Enriched Environment" model has been confirmed in various species of laboratory animals and humans (including children). The main condition for the implementation of such a promotive action is the presence in the surrounding environment of specific locations, objects, and devices that provoke orientation, exploration activities associated with discovering new locations, spatial navigation, overcoming obstacles voluntarily and with pleasure. The designed "Enriched Environment" actually changes behavior, providing novelty and a variety of perceived multimodal sensory information that does not contain threats or stressors. However, sometimes, in order to explore new areas of the surrounding space,

the activity of an experimental animal or a person increases the risk of injury or harm.

Environmental design was carried out using laboratory animal parks (rats) in this experimental model, which is also very useful for studying aging processes associated with decreased neuroprotection and increased risk of neurodegeneration. Importantly, the "Enriched Environment" also provides social and environmental changes, fostering communication within society. Laboratory animals are given regular and frequent access to preferred locations, where the dopaminergic (DA-ergic) reward system is activated.

The fundamental testing and confirmation of the neuroprotective and neurorehabilitative effects of the environment were conducted using this model, which represents one of the most experimentally utilized forms of eustress. Its application has demonstrated beneficial effects on the processes underlying neuroplasticity and neurorecovery. Based on this, the given concept can be confidently applied in workplaces, living spaces, hospitals, and rehabilitation centers to induce and facilitate neurogenesis, as well as to promote dendritic and axonal branching, strengthen new interneuronal connections, biosynthesize membrane receptors and ion channels, form synaptic vesicles, shift the balance between anabolism and catabolism toward anabolism, and more.

As a result of this generalized action, memory formation and learning improve, along with neuroprotection mechanisms, neurodegeneration prevention, and the correction of neurological and mental disorders. The improvement of the surrounding environment was proposed as an experimental tool in the 1940s by Donald O. Hebb [54]. Fundamental studies have been conducted to discover the links between environmental renovation and the promotion of cognitive processes and adaptive behavior. While these initial studies examined the beneficial effects of environmental enhancement from the perspective of the nervous system, later research has shown that the effects are more systemic and complex than initially conceived. The positive impact of this methodology extends to the nervous, endocrine, and immune systems [381, 456].

Accumulated evidence demonstrates that changes in the external environment ensure the realization of immunomodulatory mechanisms, promoting a strong immunomodulatory effect. Specifically, the application of the experimental technique based on the environmental improvement model highlights beneficial influences on the functionality of natural killer (NK) cells, particularly their protective capacity against carcinogenesis [437].

The program is also based on the planning and design of the ambient environment, considering the critical importance of adherence to the

circadian rhythm and the role of exogenous zeitgebers for efficient and productive recovery. This approach provides open access to natural light or optimal artificial lighting. Circadian lighting makes a significant difference in intensive care units and subsequent rehabilitation measures. Patients admitted to intensive care units often experience confusion, disorientation, and a lack of awareness of their location or time of day. The program proposes the application of biodynamic lighting, which simulates the natural day-night rhythm–an essential factor during periods of increased vulnerability.

Biodynamic lighting has a particularly positive effect on sleep patterns, allowing patients to sleep better at night. Patients who sleep better tend to be more relaxed, less confused, and recover faster. Natural environmental factors, particularly circadian light, also contribute to a quicker recovery process. The Neuroprotection and Neurorehabilitation Program also aims to reduce the impact of non-traditional, artificial lighting, which negatively affects night-shift workers through circadian lighting. Existing solutions already offer ideal lighting for night workers, as well as natural lighting (Figures 60, 61, and 62).

Figure 60. Visualization of the concept of light penetration indoors (created with the help of GPT artificial intelligence).

Figure 61. Conceptual solution for creating a village in a hilly landscape, ensuring autonomy and light penetration (created with the help of GPT artificial intelligence).

Figure 62. Conceptual solution for ensuring a unified space and harmonization with the surrounding environment (created with the help of GPT).

The **Neuroprotection and Neurorehabilitation Program**, based on the use of natural environmental factors and daily individual activities, includes practical approaches to **Social and Therapeutic Horticulture**. This methodology utilizes plants and gardens to improve physical and mental health, as well as communication and cognitive abilities. Remarkably, agricultural practices, plant cultivation, and animal husbandry have a rich history spanning thousands of years, including deep-rooted traditions in the Republic of Moldova. At the same time, these practices represent a significant innovation in **modern Occupational Therapy and Rehabilitation.**

The practical approaches within the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, which leverage Social and Therapeutic Horticulture, open up broad perspectives for creating a recreational environment within highly urbanized, overcrowded, artificial, and stressful metropolitan areas that negatively impact daily life and contribute to social isolation. Gardening enables the development of a pleasant and flexible environment that conceptually supports ecosystem restoration. Furthermore, Social and Therapeutic Horticulture uses gardens as safe and productive spaces for enhancing social integration. This makes such practical approaches particularly beneficial as therapeutic agents for autism.

The program's implementation is based on designing individualized activity sets tailored to specific health needs and intended goals. The sustained and active interest in gardening provides multiple benefits, such as:

- Improved physical health through exercise
- Enhanced mobility
- Better mental well-being by fostering a sense of purpose and achievement
- Opportunities for social interaction to reduce isolation and exclusion
- Development of new skills, increasing employability
- A stronger connection with natural environmental factors

HEALTH AND REHABILITATION BENEFITS

The implementation of the Neurorehabilitation Program based on Social and Therapeutic Horticulture brings multiple benefits to human health. It can be an essential part of the rehabilitation process, helping individuals recover, regain confidence after an illness or a difficult life event, and manage a range of health conditions. Additionally, it contributes to slowing neurodegenerative processes and teaching new skills.

This program also supports post-stroke recovery, cardiovascular rehabilitation, early-stage dementia care, and assistance for individuals with physical and learning disabilities. It can be organized and managed by volunteers or larger charitable organizations with specialized personnel. The

program may also have its own dedicated website and facilities such as a gardening center or nursery.

Moreover, its projects can be implemented in prisons or closed medical institutions. The Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, based on Social and Therapeutic Horticulture, also offers solutions to various socio-economic issues related to horticulture, public health, social care, pedagogy, occupational therapy, and medical assistance.

RESEARCH & DEVELOPMENT

The Research & Development sector must play an active role in promoting the benefits of gardening and horticultural activities. Increasing public awareness of agriculture's positive impact allows for the exchange and adoption of new ideas, leading to continuous improvements in working with these patients.

From a broader perspective, the program envisions creating a supportive environment both at the workplace and at home, promoting individual and public health. The planning, design, and construction of infrastructure, along with rural and urban architecture, must be developed through interdisciplinary collaboration to meet diverse requirements – a crucial factor for this approach.

To achieve these goals, small- and large-scale projects can be implemented in hospitals, healthcare centers, and senior care facilities, where the environment must be decent, sanitized, and free from sources of infection. Additionally, facilities must comply with accessibility regulations and safety standards for natural and human-made emergencies (floods, fires, earthquakes, etc.).

In this way, an environment designed according to the Program's principles becomes functional, comfortable, and beneficial. At the same time, these institutions should continuously foster an atmosphere that promotes staff well-being and enhances patient recovery in an effective and timely manner. Combining these various factors requires proper planning and architectural solutions.

The implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, based on environmental design in medical institutions, is built upon key principles: ensuring security, safety, relaxation, comfort, and openness to new horizons. Architectural solutions for both interior and exterior design must be improved to promote individual and public health. Undoubtedly, a positive habitual environment should primarily contribute to maintaining mental and physical health by preventing the impact of environmental stressors, noise, excessive artificial lighting, and the reduction of natural circadian light.

The Neuroprotection and Neurorehabilitation Program ensures free access to natural light inside buildings, proper air ventilation and purification, a physiologically comfortable ambient temperature, as well as adequate

humidity and air sterility—crucial factors in achieving positive outcomes. The environmental organization program for hospitals, social care homes, and senior residences also considers the need for well-designed workplaces for employees, as staff well-being greatly influences the quality of patient and resident care and recovery.

The Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, based on environmental design, is also implemented in accordance with the principle of "Salutogenic Architecture." This term was first introduced in the 1980s and represents a specialized field that researches and applies methods based on the influence of the environment on treatment and recovery processes. The term originates from a study published in 1984 by Roger Ulrich, a professor of architecture at the Center for Health Design in Sweden, who demonstrated that patients could be discharged sooner if these environmental conditions were met.

The program emphasizes the importance of access to retreat and isolation areas, as well as natural landscapes, which play a major role in the architectural design of hospitals, both interior and exterior. Additionally, natural daylight and fresh air significantly impact building planning. Modern architecture actively incorporates these paramedical elements. Bright, well-ventilated rooms are essential healing factors. Technological advancements have introduced safety and comfort elements that allow the creation of microenvironments in hospitals and social care homes. For example, automatic doors, large windows (double-glazed), and automated systems (for ventilation, autonomous heating, etc.) contribute to a comfortable indoor climate. Fire protection and maintaining stable indoor temperatures are also ensured through air conditioning and autonomous heating systems.

The successful implementation of the program, in line with the concept of "Salutogenic Architecture," includes various components and functions aimed at hygiene, accessibility, and touch-free operation of windows and doors, reducing contact with potential sources of transmissible diseases. "Salutogenic Architecture" incorporates elements such as preventing environmental distress, minimizing noise from slamming doors or barriers, and promoting an integrated and intersectoral approach, which is a significant advantage in healthcare settings. Whether for patient accessibility, caregiver convenience and security, or protected access, this approach is essential.

The implementation of a healing environment starts with user experience and collective opportunities for improvement. All building users should contribute feedback to help shape a supportive environment, particularly in healthcare institutions. A key aspect of this is the integrated planning of both the exterior and interior of buildings. This approach not only enhances

medical service efficiency but often reduces hospitalization duration and supports an architectural and design philosophy focused on treatment and recovery outcomes, including shorter hospital stays.

In general, these measures can also improve the financial performance of hospitals and care facilities. Noise reduction, enabling vulnerable users, maintaining hygiene, ensuring discreet safety measures, and natural ventilation are fundamental features of an efficient facility with a beneficial atmosphere. The combination of different product groups results in customized solutions for healthcare facilities, from entrance areas, corridors, and waiting rooms to operating rooms, laboratories, and administrative spaces.

Environmental design focuses on specific benefits:

- Improved air quality and reduced energy costs through door and window design that supports natural ventilation.
- Noise reduction through silent door operation technology and automatic acoustic insulation.
- Enhanced hygiene through touchless entry and exit in rooms.
- Improved accessibility for people with reduced mobility via automated door systems.
- Lower energy costs through intelligent climate control, regulating windows and doors based on temperature and frequency of use.
- Maximum safety through smoke and heat extraction systems designed for optimal efficiency.

There are numerous solutions for doors and windows in building entry and exit zones. The design of the reception area has a direct impact on the well-being of patients, residents, and visitors. Entry through revolving or swing doors simplifies access, particularly for individuals with mobility impairments. Automatic door systems enable seamless, contact-free, and barrier-free movement between rooms and corridors.

The neuroprotection and neurorehabilitation program, based on the concept of the "Sanogenic Environment," ensures reduced stress and increased security, characterized by unobstructed entry and passage through corridors and living areas; protected and slow transport without sudden stops, especially when moving patients. Rooms designed in accordance with the Program must be usable and controllable in a safe and convenient manner while consuming as little energy as possible. These requirements can be achieved through automation and the intelligent networking of technical equipment.

Accessibility allows everyone to feel equal, self-determined, and independent, ensuring a better quality of life, increased comfort, and safety for both young people and the elderly. There is growing evidence that environments designed according to the "Sanogenic Environment"

concept enable more efficient and faster rehabilitation, as demonstrated by modern oncology centers (such as Maggie's Centers), where special rooms meet the Neuroprotection Program's requirements to improve mental and somatovegetative states.

An essential element of the community project is the screening of residents' mental, somatic, psychosomatic, and vegetative health. For example, our results indicate that individuals who participated in summer camps near a river or in a forest showed significant changes in their aerobic capacity, as evidenced by variations in blood oxygen saturation during aerobic physical effort.

Against the backdrop of favorable environmental adaptation changes in the gas exchange system, the nature of individuals' psychomotor facial reactions demonstrates the predominance of facial movements in the localization area of the m. zygomaticus major and m. buccinator muscles, indicating the maintenance of a positive emotional state. The development of educational methods for the optimal adaptation of workers and employees to their future professions is based on flexibility. Educational institutions, industries, and modern departments must genuinely adopt an inclusive policy for the socialization of individuals with health issues.

The obtained results indicate that presenting a positive sensory signal from the environment is associated with a significant reduction in point displacement in the m. corrugator supercilii region (by 13.8%, $P<0.05$). This reduction is observed alongside an increase in displacement in the zygomaticus major and zygomaticus minor muscle areas (by 27.6% and 24.5%, respectively, $P<0.05$).

The presence of a sensory signal indicating a threat causes a statistically significant displacement of the eyebrows and brow ridges in the corrugator supercilii muscle region by 17.6% ($P<0.05$), as well as in the orbicularis oculi muscle region by 19.7% ($P<0.05$), manifested as expansion and contraction of the eye sockets. Comparisons were made with estimation results when applying a neutral environmental stimulus in terms of security/threat perception. Furthermore, a significant point displacement (by 23.5%, $P<0.05$) was detected in the coordinate system in the nasal muscle and levator labii superioris region, manifesting as nose wrinkling, indicating disgust.

We hypothesize that the methodology for identifying and capturing facial and body movements ("Motion Capture") can be successfully used for the qualitative and quantitative analysis of sensorimotor integration during verbal and nonverbal communication. Data from the analysis of psychomotor reactions in response to simulated sensory flow objectively reflect the degree of sensorimotor integration and the nature of an individual's reactivity to a complex of communicative signals. Furthermore, motion capture and optical

tracking technologies can be successfully used to objectively recognize manifestations of aggression, which significantly affect verbal and nonverbal communication characteristics.

In response to the simulation of a threatening environment, facial movements in the m. corrugator supercilii and orbicularis oculi muscle areas significantly increase (Fig. A.2.86). Biomechanical measurements of facial muscle motor activity are based on identifying facial shape and movement. Using this identification and measurement method, a two-dimensional (2D) or three-dimensional (3D) image of a person's face is created. With the help of a camera and specialized software, the contours of the eyes, eyebrows, nose, lips, etc., are highlighted in the image, and the distances between them are calculated. Based on this data, an image is constructed and converted into a digital form for comparison. This research method can be complemented by recording a facial thermogram, which relies on the unique distribution of facial arteries that supply blood to the skin and generate heat. Special infrared cameras (thermoscanning) are used to obtain images.

The Program included video monitoring, allowing for the application of a facial movement coding system. A quantitative result was obtained by measuring specific movements in facial regions (psychomotor reactions), placing the image in a coordinate system, and marking key highly mobile areas.

To successfully implement the Neuroprotection Program based on environmental factors, daily activities, and nutrition, it is necessary to design and adapt educational technologies that require innovations to create a favorable, promotive, and motivational environment for education, the development of new educational and work-related skills, adaptation to modern society, and, in particular, integration into work teams. At the forefront of innovations is the mandatory involvement of students at various levels of training in projects aimed at expanding adaptation and neuroprotection limits for individuals in the work process, service activities, and daily recreation.

For this purpose, active students are selected based on their specialty characteristics and personal areas of interest. A systemic review and synthesis of modern concepts and practical approaches are necessary to solve the most pressing problems and create a science-intensive product based on the joint activities of physiologists and engineers. Students involved in implementing such projects must gain increasingly deep knowledge in the fields of Physiology and Engineering, the Biocompatible and Bioinspired High-Tech Device Industry, and must be aware of their importance to individuals and human society as a whole. Thus, interdisciplinary team interaction among various specialists is a top priority.

The successful implementation of the Neuroprotection Program can be ensured through advancements in technology to modernize the educational process, inspire motivation, and prevent burnout. It is worth noting that improving the education system is enshrined in the State's legislative acts. These acts stipulate that "…conditions must be created to meet mental and physical health needs…." The most important postulate in implementing State Programs to create conditions for the spiritual, i.e., mental and physical, development of a healthy young generation should be to "ensure the security of the daily activity environment," which aligns with the concept of "International Security" developed by Professor Dr. Barry Buzan.

To ensure a scientific approach, Dr. Barry Buzan identified five (5) security sectors: (1) social security; (2) political security; (3) economic security; (4) military security; and (5) environmental security. For example, social and environmental degradation—air pollution, water pollution and acid rain, deforestation, and the destruction of wildlife—poses a threat to the human population and the environment no less significant than military threats. A major obstacle and threat to implementing the Neuroprotection Program is the environment in educational institutions, which is potentially hazardous and unsafe for the mental (psychological) and physical health of children, adolescents, and young adults.

Fundamental evidence of the risk of mental disorders is based on the increased vulnerability of higher brain regulatory centers, as well as the activation of mechanisms that lead to psycho-emotional distress, anxiety, exhaustion, and chronic fatigue syndrome, involving the prefrontal cortex, cingulate gyrus, hippocampus, hypothalamus, and amygdala. Key neuropsychological reactions—"invasion," "avoidance," "changes in thinking and mood," and "altered arousal and reactivity"—associated with imperfect educational technologies are deeply embedded in the neural apparatus of the brain's most critical centers. Various cognitive and physical learning processes, as well as the implementation of any educational program, fundamentally rely on the flexible adaptive restructuring of neural networks in the brain's control centers.

An individual's environment and daily activities have a formative effect on the neural networks underlying their unique life experiences, skills, and abilities. The results of implementing optimized, efficient, and productive educational technologies are characterized by remarkable processes of forming new neural connections, increasing the complexity of neural networks and memory engrams due to enhanced dendritic and axonal branching and the formation of new synapses. However, chronic distress, depression, anxiety, and exhaustion lead to entirely opposite processes.

Moreover, the development of mental trauma triggers a cascade of neuronal, neuroendocrine, and immune responses that generate a generalized reaction of the body and its systems. This response radically alters individual behavior, motivation, sleep quality, somatic and autonomic functions, and also leads to the abuse of artificially enhanced-flavor foods, alcoholic beverages, and energy drinks. The consequences can be catastrophic for normal individual development (educational and professional activities) as well as for socialization.

Increased anxiety levels hinder productive learning processes and contribute to mental trauma, negative attitudes, and the loss of motivation for learning itself. A significant discovery has been the widespread emergence of the phenomenon of "Adverse Childhood Experiences" (ACEs) in human communities. This phenomenon plays a crucial role not only in shaping individual mental and physical health but also in determining public health, i.e., the health of the entire society, as well as the success and effectiveness of educational processes.

The "Burnout" phenomenon has also become a pressing social issue, not only in the workplace but also in schools. This phenomenon is often associated with mental and physical pathologies, loss of work capacity, disabilities, and even suicide. What is crucial for implementing the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program is the development of progressive and socially-oriented educational programs that necessarily incorporate the achievements of neurophysiologists, neuropsychologists, occupational therapists, rehabilitation specialists, and speech therapists. These programs should introduce a set of measures aimed at fostering motivation and preventing distress, depression, anxiety, frustration, and exhaustion.

It is evident that the educational process within academic institutions serves as a powerful and effective means of shaping future society members' attitudes toward their homeland. A simple yet effective solution is to create a positive, emotionally harmonious, trustworthy, friendly, and creative environment within an educational institution, as emotions are closely linked to learning and memory processes. There is an urgent need to develop, disseminate, and strengthen a culture of security in modern society.

A prerequisite for a productive educational process is, in particular, healthy socialization and interpersonal relationships, as well as teamwork. Innovative architectural and design solutions for surrounding spaces have already been developed and implemented in the design of classrooms, laboratories, libraries, and campuses to create the most attractive learning environments. These designs ensure harmony with the surrounding landscape and a biophilic environment while preventing isolation in confined spaces.

Advancements in information technology have already made it possible to significantly expand the boundaries and accelerate interactive understanding of complex processes and models.

The development of immersive Virtual Reality (IVR) technologies opens new opportunities in creating an engaging environment and effective training simulators that significantly facilitate and accelerate the educational process. Thus, the educational environment becomes highly attractive and offers opportunities not only for learning but also for participating in the implementation of real, socio-economically significant projects. This makes modern human activities creative, knowledge-intensive, and high-tech, while also motivating continuous self-development.

The implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program is carried out in close connection with the design and restoration of the surrounding natural landscape (Ecosystem). In general, the issue of preserving and regenerating existing forested areas, plantations, and aquatic ecosystems of rivers and lakes is of global importance, including for the Republic of Moldova. Besides the crucial objectives of biodiversity and ecosystem conservation, modern programs also address public health preservation for the human population inhabiting these areas.

The implementation of such a systematic and complex program begins with the targeted design of residential areas, educational institutions, workplaces, official activities, recreational spaces, and, ultimately, treatment and rehabilitation facilities. It is worth noting that in educational activities, there is a negative correlation between the favorable environment of a preschool, school, or university and the level of stress and aggression among students. Conversely, it can be argued that in a safer environment, stress and aggression levels among individuals are reduced.

Locomotor activity should be diversified, and to foster a positive emotional state, practiced locomotor acts should produce a novelty effect. The application of the "River-Lake Community" model as an integral part of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program was carried out on the banks of the Dniester River in a summer sports and recreational camp. This did not require special organization, as students from the Faculty of Physical Education and Sports annually participate in summer camps after completing the spring semester, where a closed training regimen in a sports and recreational camp within a forested area on the Dniester River assumes a standardized daily regime of activity, recreation (sleep), standardized nutrition, and uniform living conditions.

Therefore, the training program, in addition to walking in the forest area, includes running, swimming, rowing, sports dancing, wrestling, and martial

arts. Physiological and psychophysiological tests were conducted, and the statistical significance of the difference was determined by comparing the results obtained from the same individuals three days before the start of the training program during the summer camps (baseline measurements) and three days after the completion of the program (experimental measurements).

Such a longitudinal comparison, using an idealized model, highlights physiological and psychophysiological reactivities to abrupt changes in the environment and daily activities, which, according to the working hypothesis, promote and maintain neuroprotection mechanisms. An important element of the community project is the screening of mental, somatic, and vegetative health conditions.

The practical application of such models for designing daily activities in a motivating environment seems feasible along the shores of enclosed water basins within so-called "River-Lake Communities" as well as "Eco-Villages." The Global Ecovillage Network (GEN) already exists, and one location in the Republic of Moldova is mentioned in this network: Schastlivoe (Condreanca, Strășeni District).

In the long-term strategic perspective, the residents of such communes (communities) and "Eco-Villages" can become guardians of aquatic and forest ecosystems, and the concept of coexisting in harmony with the environment should become dominant and legally protected. The project within the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program should ideally include four sectors: "Environment," "Social," "Economic," and "Ideological."

The successful implementation of the "Environment" sector should be ensured, for example, by organizing the use of alternative energy sources (solar, wind); water purification and recycling; composting toilets; self-sufficiency in food and beverage supply; environmentally friendly construction materials and transportation methods; and the use of closed-loop resource systems, among others.

When designing a community harmonized with the environment, the fundamental premise is that project implementation should ensure bidirectional security: protecting the members of the "River-Lake Community" while also harmonizing human coexistence with the aquatic ecosystem.

To achieve such projects, it is essential to thoroughly study the trilateral relationship between human-made infrastructure, architecture, and the elements of a given human habitat. The sequence of actions is as follows: conducting a contextual analysis of the "Site"; determining the climatic conditions model; integrating "Biomimicry" elements into the design; establishing mechanisms for relationships between community members and the environment; evaluating the biocompatibility of construction

materials used; identifying the boundaries between residents and nature, as well as their sensory means of cross-border communication in different modalities; introducing natural trace elements into the design of internal and external environments; ensuring the immersion of natural factors into the surrounding space by blurring visible differences between human-made and natural elements; designing the presence of natural factors both outdoors and indoors and using this as an experimental basis; and ultimately, ensuring that architecture responds to natural temporal changes (temperature drops, humidity, air mass movement, sunrise, and sunset).

The concept of multisensory design should be a fundamental basis of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, focusing on personalizing the daily activity environment for each community member and emphasizing the enhancement of their meaningful experiences. Such design, based on the biofilization of surrounding spaces, requires a systemic approach and interdisciplinary convergence.

In designing the "River-Lake Community," factors such as location, size, topography, zoning, climate conditions, and transportation traffic possibilities must be considered. The safety of a community harmonized with the ecosystem of an inland water basin (rivers, lakes, reservoirs) must, first and foremost, be ensured through proper flood management to minimize risks.

The implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program is significantly complicated in an urbanized area and is conceptually at odds with the rapid increase in building density and the transformation of settlements into megacities. The improper design of rural and urban environments becomes an extremely challenging ecological, social, and economic issue to resolve and correct. Planning and development should be carried out in close collaboration with specialists in Public Health, Epidemiology, Ecology and Toxicology, Landscape Planning, Forestry, and ultimately, Neuroscience and Kinesiology.

The fundamental advantage and primary value of a house, street, village, block, district, or city as a whole is its ability to preserve and harmoniously integrate into the ecosystem in which it is located while promoting mental and physical adaptability. Even in today's rapid urban planning, there are examples of ecological building design. The first postulate of such development, in line with the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program, must ensure the conservation and, if necessary, the restoration of the ecosystem, including flora, fauna, and humans as integral components. This postulate aligns with the principle of creating a "Barrier-Free" environment, aimed at ensuring comfortable mobility in rural and urban spaces, especially for people with reduced mobility.

There is a clear need to organize an environment that promotes various physical activities and the exploration of the surrounding space. However, motor activity and any other engagement in the designed environment must be safe. In modern society, environmental safety has gained vital importance.

The next postulate highlights the urgent need for sufficient afforestation, biodiversity in outdoor and indoor green spaces, and the availability of drinking water and reservoirs. To harmonize design and construction with this postulate, modern construction technologies enable the realization of projects with minimal environmental damage while ensuring maximum interaction between people and the surrounding landscape. Some construction technologies allow for the highest possible conservation of green spaces and the organized planting of new species to maintain biodiversity and landscape design. It can be stated with certainty that individual and public health, as well as human disease prevalence, are derivatives of the surrounding physical and social environment.

During the implementation of the Program, it is taken into account that the distribution of the human population on a global and regional scale is increasingly determined by urban geography, meaning urbanization is becoming dominant. The influx of new residents is particularly observed in metropolitan areas (megacities) and large regional centers, not only from rural settlements but also from other cities. This rapid and unmanaged influx, driven by human actions, places increasing pressure on urban infrastructure, creating significant socio-economic, environmental, and public health challenges. Therefore, careful management and planning of urbanization and rural-to-urban migration processes become key priorities for national development. Currently, urbanization is one of the most important socio-economic processes.

Maintaining an environmentally friendly daily activity pattern through the Program becomes increasingly difficult due to urban traffic congestion. The massive array of anthropogenic environmental factors in both urbanized and rural areas, particularly high building density, overcrowding, intoxication, and atmospheric pollution with smoke and dust, leads to respiratory syndromes and neurodegenerative processes. These issues are further exacerbated by the significant reduction in natural daylight and excessive artificial nighttime lighting. Increased exposure to noise pollution contradicts and hinders the successful implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program by causing sensory overload, auditory impairment, and nervous system disorders. Excessive noise in urbanized areas interferes with the Program's objectives. The Program aims to mitigate the impact of noise and artificial nighttime lighting, which forcibly alters circadian biorhythm phases,

leading to sleep disturbances, reduced work capacity, decreased productivity, and lower work quality among citizens.

Thus, the implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program relies on strict systematization and complexity of activities, including the satisfactory resolution of rural and urban environmental issues. The natural framework should be formed as an integral and continuous structure that permeates the entire space of villages, communes, or cities and extends into the suburban environment. To achieve socio-economic objectives, the development of the tourism industry in the aquatic ecosystems of the "Nistru-Prut-Danube" Region is particularly attractive. Such projects should serve as a source of ecosystem restoration, revitalizing human society and fundamentally transforming the socio-economic situation.

Given the above, the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program also includes the revision, synthesis, design, and development of acceptable options for organizing centers, camps, and recreational resorts not only annually and not only for patients but also daily throughout the circadian sleep-wake cycle and for healthy individuals. This requires the design and aesthetic arrangement of the surrounding space, which indirectly and directly signals the absence of potential safety threats [253].

The practical application of these developments is offered through the implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program via the design and restoration of the environment. This Program can be realized through a systematic approach to technologies aimed at improving the overall physical and mental state of individuals and society as a whole. In particular, the Program focuses on promoting sensorimotor integration, functionality, work productivity, and educational activities; providing planning and design of a living environment (habitat) that promotes and modulates individual and societal development, i.e., Human Potential. Healthcare, oriented towards diagnosing diseases, is the primary burden on the public budget in any country, aiming to restore a sick individual who is already facing physiological, neuro-, and psychophysiological functional difficulties. The Neuroprotection and Neurorehabilitation Program as a whole is focused on improving, strengthening, and maintaining daily physical and cognitive activity. Thus, the urban environment is what shapes and directs the lifestyle of modern human society. Urban planners must build their creative activities not only based on the projects of architects and designers but also considering modern achievements in neuroscience [484].

Therefore, despite the abundance of research on the built urban environment and the health consequences of its factors, the creation and implementation of the Neuroprotection and Neurorehabilitation Program remains a difficult

and currently unachievable task. Future research should focus on developing multidisciplinary trained professionals to materialize health determinants in rural and urban environments, created by modern technologies in Construction and Future Urbanism.

Experimental models applied with immersion in a "Hyperbaric Humid Environment" and "Respiratory Apparatus Accident" have demonstrated a favorable adaptation effect of intermittent hypoxia, proving its applicability for neuroprotection and neurorehabilitation programs through targeted activation of neurotrophic factors in brain cells and tissues.

The developed dietary supplement, based on stimulating neuroplasticity and antioxidant action, has demonstrated an adaptogenic and protective effect against stress, ensuring neuroprotection and rehabilitation after disorders and injuries.

A decrease in representation and expression based on the spectral power of the theta rhythm, alpha rhythm, and, consequently, REM sleep expression confirms the close interrelation of working memory formation, spatial memory, emotional consolidation, specifically with the generation of the theta rhythm originating from the hippocampus, which is often the epicenter of the pathogenesis of neurodegenerative transformations underlying Alzheimer's disease.

The application of the occupational model indicates that selective deprivation of REM sleep episodes in the morning hours, at the beginning of active daily activities, subjectively worsens mood and objectively impairs spatial memory formation, long-term synaptic depression, and emotional state deterioration.

Combining aerobic and anaerobic training with the administration of plant-based adaptogenic preparations allows for increased aerobic physical fitness, ensures an immunomodulatory effect, balances sympatho-vagal regulation of heart rate variability (HRV), and prevents premature fatigue.

Textile production workers and construction workers on-site, when working night shifts and experiencing sensory, neuromuscular, and musculoskeletal overload, exhibit weakened alpha and theta rhythm generation, frequent awakenings, and fragmented sleep.

The "Enriched Environment" model significantly enhances the neuroprotective and neurorehabilitation capacities of the organism and prevents neurodegeneration.

4. ADAPTABILITY AND WAYS TO MAINTAIN BRAIN HEALTH IN THE CONTEMPORARY ERA

It is true that Hans Selye's concept of stress has had a substantial influence on the science of human beings.

In a world that is rapidly and continuously changing, adaptability has become a crucial skill for survival and success. The fast pace of technological innovations, the massive volume of information, and the complexity of modern challenges require us to constantly adjust our way of thinking, behavior, and priorities. The human species (Homo sapiens) is currently subjected to environmental (habitual), media-informational, and psychosocial pressures unprecedented in its evolutionary history (phylogenesis). These often highly aggressive forces significantly impact our existence, as the human being cannot fully conform to the rapid changes occurring in the surrounding world. Scientific and technological advancements surpass the psycho-somatic adaptive capacity to these new conditions. As an integrative organ, the brain also struggles to cope with these overwhelming changes.

The recent emergence of artificial intelligence represents a challenge, despite its many positive elements and influences on society. In this context, brain health plays a fundamental role, serving as the foundation for adaptability. Adaptability is the ability to respond flexibly to changes and to find creative solutions in the face of challenges. In today's world, where changes are often unpredictable, adaptability is directly linked to both personal and professional success. For example, the ability to learn new technologies or to navigate an unstable socio-economic environment can make the difference between stagnation and progress.

The human brain is naturally adaptable due to its plasticity. Neuronal plasticity, or neuroplasticity, enables the brain to form new connections, reorganize itself, and adapt to new experiences. However, this process is influenced by factors such as age, lifestyle, and mental health.

Brain health challenges in the modern era are increasing, as contemporary lifestyles introduce factors that can negatively impact cognitive function. The digital era offers undeniable benefits but also exposes us to significant risks. Among the main challenges are information overload, a sedentary lifestyle, insufficient sleep, and social isolation. Constant access to the internet and social media can lead to mental fatigue, difficulty concentrating, and chronic stress. Additionally, prolonged use of electronic devices is associated with reduced

physical activity, which affects overall health and cognitive performance. Exposure to screens before bedtime disrupts the circadian rhythm, affecting sleep quality and memory processes. At the same time, although digital interactions are more frequent, emotional isolation can increase the risk of depression and cognitive decline.

To maintain brain health and enhance its adaptability to modern challenges, it is essential to adopt a balanced lifestyle. Regular physical activity stimulates blood circulation to the brain, promotes neurogenesis, and reduces the risk of neurodegenerative diseases. Aerobic exercises, yoga, and stretching are particularly beneficial for the brain as they help reduce inflammation and improve neuronal connections. A healthy diet rich in antioxidants, Omega-3 fatty acids, vitamins, and minerals also supports cognitive functions. Fatty fish, berries, nuts, and leafy green vegetables are essential for neuronal health. Proper hydration is equally important, as dehydration can impair concentration and mental clarity.

Stress management plays a crucial role in brain protection. Relaxation practices such as meditation, deep breathing, and mindfulness help reduce cortisol levels, a hormone that can damage neuronal connections. Additionally, quality sleep–at least 7-9 hours per night–is essential for neuronal regeneration and memory consolidation. Establishing a sleep routine, avoiding electronic devices before bedtime, and exposure to natural light during the day are measures that can improve sleep quality. Techniques such as listening to relaxing music, taking warm baths, and reading before bed can also contribute to deep and restful sleep.

Maintaining intense cognitive activity is essential for brain health. Continuous learning, reading, solving puzzles, or learning a foreign language help preserve mental agility. The brain is like a muscle that must be constantly trained to remain active and efficient. Furthermore, social interactions are crucial for emotional and cognitive health. Healthy relationships and community involvement reduce the risk of cognitive decline and enhance psychological resilience. Engaging in social activities such as volunteering or book clubs can have beneficial effects on mental and emotional well-being.

In a constantly changing world, protecting brain health becomes a top priority. Adopting a balanced lifestyle, managing stress, and engaging in cognitive stimulation are essential steps in maintaining active and healthy brain functions in the long term. The brain is our most precious organ, and taking care of it is an investment in our quality of life, both now and in the future. It is important to be aware of the impact our daily choices have on cognitive health and to adopt habits that support optimal brain function. Only through a holistic and conscious approach can we ensure a healthy and balanced future for our minds.

5. BRAIN HEALTH AND THE BENEFITS OF ADAPTOGENS

5.1. The Importance of Brain Health in Maintaining Homeostasis

The brain, the central organ of the nervous system, serves as the body's command center, responsible for integrating and regulating physiological and cognitive functions. Its role in maintaining homeostasis is essential, as it regulates the activity of endocrine and autonomic systems, ensuring metabolic, cardiovascular, and immune balance.

In the context of overall health, neurological dysfunctions caused by chronic stress, aging, or chronic diseases such as Alzheimer's or Parkinson's disrupt this balance, leading to significant negative effects on the body. Chronic stress activates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, resulting in prolonged cortisol release.

Elevated cortisol levels have a devastating impact on brain structures, particularly the hippocampus—a crucial region for memory and learning–accelerating neurodegeneration and causing significant cognitive dysfunctions.

The Role of Adaptogens in Supporting Neurological and Neuroprotective Functions

Adaptogens are natural substances, mostly derived from plants, that help increase the body's ability to cope with stress and restore homeostasis. They act through multiple mechanisms, providing protection against oxidative stress and neuroinflammation.

Mechanisms of Action of Adaptogens on the Nervous System

1. **Modulation of the HPA Axis:** Adaptogens such as Rhodiola rosea (Golden Root) and Panax ginseng (Asian Ginseng) reduce excessive cortisol secretion and promote hormonal balance, alleviating the effects of chronic stress on the brain.
2. **Stimulation of Neuroplasticity:** Bacopa monnieri (Brahmi) and Withania somnifera (Ashwagandha) stimulate neuronal regeneration and the formation of new synapses, improving cognitive functions.
3. **Antioxidant and Anti-inflammatory Activity:** Adaptogens neutralize reactive oxygen species (ROS) and reduce the expression of inflammatory mediators, protecting neuronal cells from the harmful effects of oxidative stress.

The Relevance of Adaptogens in Preventive and Curative Medicine

Preventive Medicine

Adaptogens are used to prevent the effects of aging on the brain and to maintain optimal cognitive functions. Clinical studies show that plants such as Schisandra chinensis (Chinese Magnolia Vine) contribute to preventing age-related cognitive decline.

Curative Medicine

1. **Treatment of Mental Disorders:** Adaptogens are used in protocols for treating depression, anxiety, and sleep disorders. For example, Withania somnifera extract has demonstrated a significant reduction in anxiety symptoms in controlled clinical studies.
2. **Synergy with Conventional Therapies:** The combination of adaptogens with pharmacological therapies can enhance treatment effectiveness and reduce side effects, offering a holistic approach to diseases such as Alzheimer's and Parkinson's.

Medicinal Plants with Adaptogenic Properties

1. **Rhodiola rosea (Golden Root)**
   - Active compounds: Rosavins, salidrosides
   - Mechanism: Regulates the HPA axis and reduces cortisol secretion. Stimulates serotonin and dopamine release, improving mental well-being.
2. **Panax ginseng (Asian Ginseng)**
   - Active compounds: Ginsenosides
   - Mechanism: Protects neurons from oxidative stress and supports cerebral circulation.
3. **Withania somnifera (Ashwagandha)**
   - Active compounds: Withanolides
   - Mechanism: Promotes neurogenesis and reduces brain inflammation.
4. **Bacopa monnieri (Brahmi)**
   - Active compounds: Bacosides
   - Mechanism: Stimulates the formation of new synaptic connections and supports long-term memory.
5. **Schisandra chinensis (Chinese Magnolia Vine)**
   - Active compounds: Lignans (schizandrins)
   - Mechanism: Enhances cognitive functions and stress resistance.

Conclusion

The role of adaptogens in supporting brain health and preventing neurological dysfunctions is well-documented. Their antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective properties position them as valuable tools in both preventive and curative medicine. However, integrating them

into clinical treatments requires further research to standardize dosages and confirm their efficacy in the context of complex neurodegenerative diseases.

5.2. The Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Mechanisms in Counteracting Oxidative Stress

1. Antioxidants: Oxidative stress caused by reactive oxygen species (ROS) is a key mechanism through which chronic stress harms the brain. Antioxidants such as vitamin C, vitamin E, glutathione, and polyphenolic compounds neutralize ROS, protecting neurons from degeneration.

2. Anti-inflammatory mechanisms: Natural substances such as curcumin (from turmeric) and resveratrol (from grapes) have anti-inflammatory and neuroprotective effects, reducing microglial activation and the production of inflammatory cytokines. These compounds help maintain neuronal integrity and support cognitive function.

3. Adaptogens: Adaptogenic plants like *Rhodiola rosea* and *Ashwagandha* regulate the HPA axis response, reducing excessive cortisol secretion and limiting the harmful effects of chronic stress.

Adaptogens are natural substances, primarily of plant origin, that increase the body's resilience to physical, chemical, and biological stress, helping to maintain homeostasis. They have been used in traditional medicine for centuries and are known for their ability to strengthen physiological responses and prevent the negative effects of stress.

Properties of Adaptogens:

- Ability to modulate stress responses without disrupting normal body functions
- Safe for long-term use without significant adverse effects
- Enhancement of mental and physical performance under stress conditions

Classic examples of adaptogens include *Panax ginseng, Rhodiola rosea*, and *Ashwagandha (Withania somnifera)*.

Mechanisms of Adaptogen Action Supporting Health and Stress Protection:

1. **Modulation of the HPA Axis (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis):** Adaptogens regulate cortisol release, preventing HPA axis hyperactivation. For example, *Rhodiola rosea* reduces cortisol secretion, helping restore hormonal balance.
2. **Reduction of Oxidative Stress:** Adaptogens like *Ashwagandha* and *Eleutherococcus senticosus* stimulate the production of endogenous antioxidants (e.g., glutathione, superoxide dismutase) and reduce the formation of reactive oxygen species (ROS).

3. Anti-inflammatory Activity: They inhibit the expression of pro-inflammatory cytokines (TNF-α, IL-6) and reduce nuclear factor-kappa B (NF-κB) activity, which is responsible for inflammatory responses. *Panax ginseng* and *Schisandra* chinensis have been well studied for these effects.

Classification of Adaptogens:

1. Adaptogenic Plants:

- o *Rhodiola rosea:* Enhances mental and physical performance
- o *Withania somnifera (Ashwagandha)*: Reduces anxiety and improves memory
- o *Panax ginseng:* Supports immunity and neuroprotection

2. Bioactive Compounds:

- o Salidroside (from *Rhodiola rosea*): Antioxidant and anti-inflammatory effects
- o Ginsenosides (from *Panax ginseng*): Modulate stress response
- o Withanolides (from *Ashwagandha*): Neuroprotection and anti-inflammatory action

3. Standardized Plant Extracts:

- o Plant extracts are processed to contain consistent concentrations of active compounds, ensuring efficacy and safety.
- o Examples: *Rhodiola rosea* extract standardized to 3% rosavins and 1% salidrosides; *Ashwagandha* extract with 5% withanolides.

Key Adaptogens and Their Effects on the Brain:

Ginseng (*Panax ginseng*)

- **Effects on Memory, Attention, and Cognitive Performance:** Ginsenosides, the active compounds in *Panax ginseng*, improve cognitive function by stimulating acetylcholine synthesis and reducing oxidative stress. Clinical studies have demonstrated improvements in memory, attention, and cognitive processing capacity.
- **Role in Neuroprotection and Stress Reduction:** *Panax ginseng* exerts neuroprotective effects by inhibiting oxidative stress and reducing neuronal inflammation. It is known for its ability to lower cortisol secretion, promoting HPA axis balance and supporting mental health.

Rhodiola Rosea

- **Impact on Psychological Resilience and Mental Performance:** *Rhodiola rosea* enhances resilience to psychological stress and improves focus and memory. Standardized extracts of *Rhodiola* (rosavins and salidrosides) modulate serotonin and dopamine levels, contributing to emotional balance.

- **Reduction of Mental and Physical Fatigue:** *Rhodiola* reduces fatigue by stimulating cellular energy metabolism. Studies have shown increased physical and mental performance under chronic stress conditions.

Ashwagandha (*Withania somnifera*)

- **Support for Cognitive Functions and Anxiety Reduction:** *Ashwagandha* extracts have demonstrated the ability to reduce anxiety and stress by regulating the HPA axis and lowering cortisol levels. They enhance cognitive functions by stimulating neurogenesis and modulating neurotransmitters.

Neuroregeneration and Its Role in Preventing Neuronal Degeneration
Ashwagandha

- **Supports neuronal regeneration:** Withanolides, the active compounds in Ashwagandha, protect neurons from inflammation and oxidative stress, showing significant potential in preventing neurodegenerative diseases.

Bacopa monnieri

- **Effects on long-term memory:** Bacopa monnieri enhances long-term memory by stimulating the synthesis of proteins necessary for memory formation. Studies indicate a significant improvement in cognitive performance in both healthy individuals and patients with cognitive decline.
- **Neurotransmitter modulation and reduction of brain inflammation:** Bacopa regulates dopamine and serotonin neurotransmitter activity and reduces brain inflammation through antioxidant mechanisms.

Schisandra chinensis

- **Reduces stress and supports cognitive function:** Lignan compounds in Schisandra reduce psychological stress and support cognitive function by modulating the HPA axis and improving brain metabolism.
- **Antioxidant and adaptogenic properties:** Schisandra protects neuronal cells from oxidative stress and supports mitochondrial function, contributing to the body's resilience to stress.

Eleutherococcus senticosus (Siberian Ginseng)

- **Enhances alertness and reduces fatigue:** Eleutherococcus improves mental alertness and reduces fatigue, proving effective in prolonged stress conditions or intensive mental tasks.
- **Supports adaptation to physical and mental stress:** This adaptogen is known for its ability to enhance resilience to physical and mental stress by modulating physiological stress responses.

5.3. Neuroprotection and Prevention of Neurodegenerative Diseases with Adaptogens

1. Neuroprotective Mechanisms of Adaptogens: Reducing Neuroinflammation and Inhibiting Oxidative Stress

- **Reducing neuroinflammation:** Adaptogens such as Withania somnifera and Panax ginseng inhibit microglial activation and reduce the expression of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF-α. These compounds protect neurons from inflammatory processes that contribute to neuronal degeneration in diseases like Alzheimer's and Parkinson's.
- **Inhibiting oxidative stress:** Reactive oxygen species (ROS) and oxidative stress are key factors in neuronal degeneration. Adaptogens, through natural antioxidants such as ginsenosides (Panax ginseng) and withanolides (Ashwagandha), neutralize ROS and promote endogenous antioxidant defense.

2. Role of Adaptogens in the Prevention and Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Diseases

- **Alzheimer's Disease:** Adaptogens reduce the accumulation of beta-amyloid plaques and inhibit the formation of tau fibrils. Bacopa monnieri enhances synaptic function and memory by protecting neurons from amyloid toxicity.
- **Parkinson's Disease:** Adaptogens such as Rhodiola rosea protect dopaminergic neurons from oxidative stress and neuroinflammation-induced degradation. Preclinical studies indicate that Rhodiola extracts increase dopamine levels and reduce motor symptoms.

3. Supporting Neuronal Regeneration and Neuroplasticity

- **Neurogenesis:** Adaptogens stimulate the proliferation of neuronal progenitor cells and support the regeneration of damaged synapses. Ashwagandha is well-documented for its ability to stimulate neurogenesis through the activation of neurotrophic factor receptors.
- **Neuroplasticity:** Adaptogens such as Schisandra chinensis promote the formation of new neuronal connections by increasing the expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). This effect is essential for improving cognitive functions and adapting the brain to new challenges.

5.4. Clinical Studies and Scientific Evidence

1. Effectiveness of Adaptogens in Supporting Cognitive Function: Summary of Clinical Studies

Clinical studies have demonstrated that adaptogens significantly improve cognitive function, including memory, attention, and processing speed:

- **Panax ginseng:** A randomized controlled trial (Reay et al., 2005) showed that a single dose of ginseng extract improved cognitive performance and sustained attention. These effects are attributed to ginsenosides, which stimulate brain metabolism and acetylcholine synthesis.
- **Bacopa monnieri:** Clinical studies indicate a significant improvement in long-term memory and cognitive processing speed after 12 weeks of Bacopa extract administration (Stough et al., 2001). Bacopa increases serotonin levels and supports neuronal regeneration.
- **Rhodiola rosea:** Administration of Rhodiola extract (containing rosavin and salidroside) has shown improved cognitive function and reduced mental fatigue in stressful conditions (Panossian et al., 2010).

5.5. The Perspective of Personalized Therapy with Adaptogens

1. Patient Biotyping for Adaptogen Administration

Biotyping is the process of classifying patients based on their physiological, metabolic, and genetic characteristics to optimize adaptogen treatment:

- **Evaluation methods:** Assessing the HPA axis (cortisol and ACTH levels), genetic analyses for stress susceptibility and antioxidant metabolism, metabolic profiles, and inflammatory status.

Common Biotypes in Adaptogen Therapy:

- **Chronically Stressed Biotype:** Recommended adaptogens: Rhodiola rosea, Ashwagandha.
- **Inflammatory Biotype:** Recommended adaptogens: Panax ginseng, Schisandra chinensis.
- **Hyporeactive Biotype:** Recommended adaptogens: Eleutherococcus senticosus, Bacopa monnieri.

2. Combining Adaptogens with Other Therapies for Synergistic Effects

Adaptogens can be combined with other interventions to amplify therapeutic effects:

- Synergy with vitamins and minerals: Combining Ashwagandha with magnesium and vitamin B6 to reduce anxiety. Administering Rhodiola with antioxidants like vitamin C to support cognitive function.
- Interactions with conventional therapies:
  - o Alzheimer's disease: Combining Bacopa monnieri with acetylcholinesterase inhibitors to improve memory.
  - o Depression: Rhodiola rosea with SSRI antidepressants to reduce side effects.
- **Use in complementary therapies:** Integrating adaptogens with acupuncture or relaxation techniques to reduce stress and support mental health.

3. Clinical Implications and Future Research Opportunities

Adaptogens represent a promising frontier in personalized medicine. Important areas of development include:

- **Validation of clinical effects:** The need for controlled clinical trials to confirm the efficacy and safety of adaptogen combinations.
- **Dose standardization:** Establishing clear guidelines for concentration and duration of administration for various conditions and biotypes.
- **Exploration of molecular mechanisms:** Investigating the genetic and epigenetic mechanisms through which adaptogens influence stress response.
- **Research on synergistic effects:** Evaluating the impact of adaptogen combinations with other therapies in different patient populations.
- **Development of personalized formulas:** Creating customized supplements based on the patient's genetic, metabolic, and psychological profile.

Conclusions

1. Adaptogens as a Solution for Brain Health: Adaptogens represent a promising approach to supporting brain health through complex mechanisms such as reducing oxidative stress, neuroinflammation, and modulating the stress response. Their neuroprotective properties and ability to stimulate neuronal regeneration position them as valuable agents for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's.

2. Chronic Stress Prevention and Mental Health Support: The ability of adaptogens to modulate the HPA axis and reduce cortisol levels highlights their usefulness in managing chronic stress. By improving cognitive functions and supporting mental resilience, they contribute to overall well-being and a higher quality of life.

3. Integration into Personalized Medicine: Personalized therapy with adaptogens opens new opportunities for individualized care through patient biotyping and the use of synergistic combinations with other therapies. However, optimizing their application requires further research, including controlled clinical studies, to validate their effects, standardize dosages, and establish administration protocols.

4. Future Research Directions: Investigating the molecular and epigenetic mechanisms of adaptogens, as well as studies on their interactions with other therapies, will contribute to their effective integration into modern clinical practice. A multidisciplinary approach is essential for developing safe and effective therapeutic protocols. Adaptogens represent a valuable tool in contemporary medicine, with the potential to revolutionize approaches to the prevention and treatment of stress-related and neurodegenerative diseases.

5.6. Brain Recanalization: Scientific Aspects and Natural Therapies

Brain recanalization is the process of restoring blood flow in cerebral vessels after an obstruction, most commonly caused by an ischemic stroke. This process is essential to prevent irreversible neuronal damage and to reduce the risk of severe complications such as cerebral edema and cognitive impairment.

Physiological Mechanisms of Recanalization

Recanalization involves two main stages:

1. Vascular Repermeabilization: Achieved spontaneously or through medical interventions such as thrombolysis with tissue plasminogen activators (tPA) or mechanical thrombectomy. The goal is to remove the vascular obstruction and restore normal blood flow.

2. Tissue Reperfusion: Blood flow restoration must be gradual to avoid "reperfusion injury," which occurs due to increased oxidative stress and inflammation.

Scientific Aspects of Neuroplasticity and Recanalization

Following cerebral ischemia, neuroplasticity plays a crucial role in restoring neuronal connections. Neurotrophic factors such as **BDNF** (Brain-Derived Neurotrophic Factor) and **VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor) are involved in stimulating angiogenesis and neurogenesis.

Phytotherapy and Brain Recanalization

Phytotherapy offers a natural alternative for supporting the recanalization process by using medicinal plants with anti-inflammatory, antioxidant, antithrombotic, and neuroprotective properties.

Recommended Medicinal Plants and Their Characteristics

1. Ginkgo biloba (Maidenhair Tree)

- **Active compounds:** Flavonoids (quercetin, kaempferol), terpenoids (ginkgolides, bilobalide).
- **Mechanism of action:** Increases cerebral blood flow through vasodilation and reduced platelet aggregation. Neutralizes oxidative stress, protecting neurons from oxidative damage.
- **Indications:** Ischemic stroke, vascular dementia.

2. Curcuma longa (Turmeric)

- **Active substances:** Curcuminoids (curcumin), aromatic turmerone.
- **Mechanism of action:** Inhibits the production of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF-α) and free radicals. Supports angiogenesis and tissue regeneration in ischemic areas.
- **Indications:** Reduction of post-ischemic inflammation.

3. Salvia miltiorrhiza (Danshen)

- **Active substances:** Tanshinone, salvianolic acid.
- **Mechanism of action:** Protects vascular endothelium and prevents thrombosis. Improves cerebral microcirculation by reducing blood viscosity.

4. Rosmarinus officinalis (Rosemary)

- **Active substances:** Rosmarinic acid, carnosol.
- **Mechanism of action:** Strong antioxidant and anti-inflammatory effects. Stimulates cerebral circulation and reduces blood pressure.

5. Allium sativum (Garlic)

- **Active substances:** Allicin, diallyl sulfides.
- **Mechanism of action:** Inhibits blood clot formation and increases cerebral blood flow by relaxing vascular smooth muscles.

6. Centella asiatica (Gotu Kola)

- **Active substances:** Asiaticosides, madecassoside.
- **Mechanism of action:** Stimulates collagen synthesis, improving vascular tissue regeneration. Promotes neuroplasticity by increasing BDNF expression.

7. Vaccinium myrtillus (Bilberry)

- **Active substances:** Anthocyanins, tannins.
- **Mechanism of action:** Neutralizes free radicals and protects the cerebral endothelium. Supports the elasticity and permeability of cerebral blood vessels.

Complementary and Synergistic Therapies:

- **Acupuncture:** Stimulates cerebral circulation and reduces post-ischemic inflammation.
- **Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT):** Increases oxygenation of ischemic tissues and reduces oxidative stress.
- **Physical Exercise:** Activates alternative neural networks and supports neurorecovery.
- **Antioxidant Supplements:** Coenzyme Q10, vitamin C, and resveratrol complement the effects of phytotherapy.

Revascularization of the brain is a crucial intervention in the treatment of cerebral ischemia, and phytotherapy plays a significant complementary role. Medicinal plants, through their anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective properties, provide a holistic approach to supporting recovery. Integrating these therapies into practice requires further research, but current results show considerable promise.

5.7. Innovative Medical Concept: Integrated System for Personalized and Biotyped Therapy

Projected Title:

"Integrated Method for Personalized and Biotyped Treatment Through Vitamin-Infused and Pharmaceutical Infusions, Medicinal Juices, and Phytotherapeutic Preparations for Various Conditions"

The proposed concept introduces an integrated and innovative personalized treatment system that combines advanced therapies designed to optimize the patient's health status. This therapeutic protocol is based on a multidisciplinary approach that includes the administration of personalized intravenous infusions, functional medicinal juices, plant-based capsules with standardized extracts, and advanced liposomal emulsions. The goal of this system is to adapt treatment according to each patient's specific needs, utilizing modern technologies to maximize therapeutic efficiency.

Personalized intravenous infusions represent a key component of this protocol. These are formulated using advanced technologies and tailored to various conditions, such as metabolic, cardiovascular, or oncological diseases. The composition of these infusions includes essential vitamins (B-complex, high-dose vitamin C), minerals (magnesium, zinc), amino acids, and antioxidants (glutathione, coenzyme Q10), thus contributing to the restoration of metabolic balance and the support of essential bodily functions.

Alongside intravenous administration, functional medicinal juices are used, formulated based on individualized recipes tailored to the physiological and pathological needs of the patient. These juices contain carefully selected ingredients for their therapeutic benefits, such as beetroot for liver detoxification, ginger for its anti-inflammatory effects, and carrot to support cardiovascular health. Their administration follows a well-defined protocol, contributing to the restoration of the patient's nutritional balance.

Another central element of the treatment is plant-based capsules with standardized extracts, which offer increased bioavailability of active substances. These may contain extracts of curcumin, resveratrol, milk thistle, or Siberian ginseng, each with specific properties that support bodily functions and reduce oxidative stress. The administration of these capsules is carried out according to a personalized protocol, based on the patient's needs and therapeutic goals.

Advanced liposomal emulsions represent a modern method for delivering bioactive substances, ensuring optimal absorption and superior therapeutic efficacy. Notable examples include emulsions containing vitamin D, antioxidants, or carotenoids such as astaxanthin, which support immune and metabolic functions. These formulations are administered daily in doses

tailored to the individual patient's profile, thereby optimizing therapeutic effects.

The innovative nature of this therapeutic system derives from several key factors. Firstly, treatment personalization is based on a detailed analysis of the patient's profile, including biochemical, genetic, and metabolic tests. This approach allows for the precise identification of physiological biotypes, enabling therapy adjustments based on individual characteristics. Secondly, integrating phytotherapy, pharmacotherapy, and personalized nutrition creates a unique protocol that maximizes the synergy between different therapeutic methods.

This system is adaptable to a wide range of conditions, including metabolic syndrome, oncological diseases, post-chemotherapy recovery, neurological disorders, and liver and kidney conditions. Beyond treatment personalization, another crucial aspect is the continuous monitoring of patient progress. A digital platform enables real-time tracking of therapeutic responses, allowing for dynamic adjustments to dosages and treatment composition.

A Comprehensive and Personalized Therapeutic Approach

In conclusion, this integrated personalized treatment system represents an innovative approach designed to optimize therapeutic efficacy and enhance patients' quality of life. By combining advanced therapies and cutting-edge technologies, this protocol offers effective and safe solutions for health management, contributing to the prevention and treatment of a broad spectrum of conditions.

The applications of this therapeutic protocol extend across preventive, curative, and personalized medicine. Preventive medicine focuses on detoxification, immune system stimulation, and oxidative stress reduction—essential factors for long-term health maintenance. Curative medicine, on the other hand, employs these complementary methods to treat and alleviate chronic and acute conditions, reducing symptoms and accelerating recovery. Personalized medicine goes beyond standardized approaches, developing individualized rehabilitation and functional optimization programs tailored to each patient's needs.

By implementing this therapeutic protocol, significant outcomes are pursued. Firstly, therapeutic efficacy is amplified through an integrated approach that synergistically combines various methods. Secondly, the use of natural and well-tolerated formulations minimizes adverse effects associated with conventional treatments. In the long term, the primary benefit of this strategy lies in improving patients' quality of life, providing them with safe and personalized solutions for health management.

Essential Steps in the Integrated Treatment Process

To achieve these objectives, the integrated treatment follows several essential stages. The first stage involves a comprehensive patient assessment, including a detailed medical history review, chronic conditions analysis, past treatments, sensitivities, and existing allergies. Concurrently, extensive diagnostic tests are conducted, including biochemical analyses to determine metabolic profiles, inflammatory markers evaluation, and essential vitamin and mineral level assessments. Additionally, genetic and metabolic analyses offer a detailed understanding of the patient's susceptibility to various pathologies, enabling treatment adaptation based on their biological characteristics.

Identifying the patient's physiological biotype is another fundamental aspect of therapy personalization. Depending on individual characteristics, patients can be classified into different categories: metabolic (prone to obesity, dyslipidemia, diabetes), inflammatory (susceptible to autoimmune diseases and chronic inflammation), hyporeactive (low immunity and fatigue-prone), and hyperreactive (high sensitivity to oxidative stress and allergies). Determining the biotype allows for a precise correlation between the patient's characteristics and their conditions, ensuring a well-targeted therapeutic strategy.

Once these factors are established, a personalized therapeutic protocol can be developed. This may include intravenous infusions composed of essential vitamins (such as vitamin C and the B complex), minerals (magnesium, zinc), and antioxidants (glutathione, coenzyme Q10). These infusions are individually dosed based on body weight, age, and metabolic status, with administration frequency adjusted according to the observed therapeutic response.

In addition to intravenous infusions, the protocol may incorporate medicinal juices formulated with carefully selected ingredients for their beneficial effects. For example, beetroot juice supports liver detoxification, ginger has anti-inflammatory properties, and celery acts as a natural diuretic. These juices are administered daily in specific doses tailored to each condition. Complementing this regimen, plant-based capsules with natural extracts may be used, such as curcumin and piperine for anti-inflammatory effects or resveratrol combined with coenzyme Q10 for cellular antioxidant support.

Liposomal emulsions represent another advanced method for delivering active substances, ensuring optimal absorption and increased bioavailability. These may contain vitamin D3, vitamin E, and Omega-3 fatty acids, contributing to overall health and supporting essential metabolic processes. These emulsions are administered daily in precise doses tailored to the patient's needs.

Dynamic Monitoring and Optimization of Treatment

Continuous treatment monitoring and dynamic adjustments are essential for long-term efficacy. Biochemical analyses are repeated at regular intervals of 4-6 weeks, and symptom evolution is closely tracked to enable dose modifications and treatment composition adjustments based on the patient's response. This ongoing optimization process ensures a perfect balance between efficacy and safety, reducing the risk of side effects while maximizing therapeutic benefits.

A particularly important aspect of the long-term success of this protocol is patient education. Patients must be properly informed about health principles and the ways they can maintain physiological balance. Therefore, they receive personalized guides with clear recommendations regarding nutrition, recommended supplements, and their correct administration. Additionally, psychological and motivational support plays a crucial role in maintaining treatment adherence, helping patients understand the importance of following therapeutic guidelines and staying determined throughout the recovery process.

Through this integrated, personalized, and dynamic approach, patients benefit from effective and safe treatments tailored to their individual needs. This innovative strategy not only optimizes therapeutic outcomes but also significantly improves quality of life, offering patients the opportunity for a healthier and more balanced life.

AFTERWORD

The measures outlined in stage 1 of the neuroprotection and neurorehabilitation program, aimed at stimulating the functionality and adaptability of the gas exchange system in interaction with the circulatory system—particularly cerebral blood flow—ensure increased aerobic aptitude, hypoxia tolerance, the biosynthetic productivity of neurotrophic factors, and the neuromodulatory effect of monoaminergic systems.

The combination of aerobic and anaerobic training with low-glycemic-index diets enriched with proteins, along with plant-based adaptogenic supplements, ensures the balance of energy and plastic metabolism, shifting the ratio between adipose and muscle tissue toward skeletal muscle tissue.

The specific characteristics of daily activities in the workplace, as demonstrated by the experimental model "Night Shift Work" and occupational models involving multisensory and motor exertion during sleep (rest) and wakefulness (activity), alter sleep architecture. They disrupt the cyclicity of restorative sleep, increase the incompleteness of non-REM and REM sleep, and reduce delta, alpha, and theta rhythms, often leading to asymmetry.

The evolutionary model of adaptive remodeling of unihemispheric slow-wave sleep (Delta sleep or non-REM sleep) proves its neuroprotective nature, ensuring sensorimotor integration while monitoring the environment and controlling respiration alongside sensory inhibition.

The neuroprotective, restorative, and curative effects of plant-derived adaptogens are enhanced when combined with aerobic and anaerobic training and optimized nutrition, improving aerobic fitness, adaptability, and balancing heart rate variability while increasing skeletal muscle mass.

The individually selected proprioceptive training complex within physiotherapy programs supports the development and consolidation of plastic transformations in nerve and muscle tissues, as well as in the articular and ligamentous apparatus. It also enhances professional competencies and facilitates the implementation of neurorehabilitation programs.

Occupational activities that impose excessive sensory system strain (visual, auditory), exposure to local and general vibrations, and increased electromagnetic background contribute to the decline of neuroprotective properties in nerve centers. These factors heighten the risk of neurodegenerative tissue pathogenesis, monoaminergic system deficiencies, and neurotrophic insufficiency, ultimately increasing susceptibility to Alzheimer's and Parkinson's diseases.

The enriched environmental model highlights the significance of novelty, safety, and hedonistic elements for brain centers, promoting a diverse range of daily activities that support the stimulation of central reward systems.

To explore new opportunities for preventing professional suffering and occupational diseases, it is crucial first to objectively determine adaptation limits and identify early signs of maladaptive morphofunctional transformations in sensorimotor control centers under stressful work conditions. Achieving these objectives efficiently requires integrating the latest advancements in biomedical engineering. Modern recording device requirements include mobility, compactness, biocompatibility, artifact prevention, and wireless technology availability.

The modern design and construction of rural and urban environments, as well as workplace organization, should be evolutionarily, ecologically, and physiologically justified to preserve and restore ecosystems, ensure sustainable development and biodiversity, and maintain food and social security. Achieving these goals necessitates interdisciplinary collaboration between designers, civil engineers, and specialists in natural sciences, including eco-physiologists, neurophysiologists, psychophysiologists, toxicochemists, hydrochemists, and agrochemists.

The professional education and workforce skills development system should be structured based on modern neuroscience findings, which emphasize the urgent need for a motivating, fulfilling environment that encourages diverse activities and supports the implementation of neuroplasticity and neuroprotection mechanisms. The fundamental principles of initiating and sustaining neuroplasticity processes underscore the necessity of incorporating occupational therapy principles and diversifying activities that enhance sensorimotor integration and working memory formation.

To modernize simulators for specific work operations, a broader application of immersive virtual reality (IVR) technologies is essential. IVR technologies also contribute to preventing mental and physical fatigue.

Urban and rural environmental transformation should promote barrier-free environments, harmony with surrounding landscapes, exposure to natural environmental factors, and the prevention of isolation in artificial settings. In the face of modern urbanization and construction booms, it is critical to implement projects that focus not on ecosystem destruction but on ecosystem regeneration and biodiversity preservation, ensuring harmonious interactions.

Alongside urban development, rural residential areas should be designed as self-sufficient communities. The first condition for building such communities is ensuring safety and harmony with the surrounding landscape, preventing anthropogenic destructive processes. The second principle is making these

communities attractive for lifestyle activities and health-focused or eco-tourism initiatives. This attractiveness is determined by the uniqueness of the location, environmental conditions, and the availability of jobs that offer professional self-fulfillment opportunities.

The "decline" of rural villages is primarily due to the lack of employment opportunities, infrastructure, and effective recreational activities. Modern advances in neuroscience highlight the urgent need to modernize educational technologies based on safety, motivation, and the encouragement of creative engagement. For productive educational activities, it is essential to avoid conditions that trigger heightened anxiety, depression, and a lack of self-fulfillment, especially among adolescents. These principles should not remain declarative but must be consistently implemented in practice, following strict educational methodologies.

BIBLIOGRAFIE

1. ABBINK, M.R., SCHIPPER, L., NANINCK, E.F.G, et al. The effects of early life stress, postnatal diet modulation, and long-term western-style diet on later-life metabolic and cognitive outcomes. In: *Nutrients.* 2020, 12, p. 570. doi: 10.3390/nu12020570
2. ABDALLAH, C.G., et al. Ketamine treatment and global brain connectivity in major depression. In: *Neuropsychopharmacology.* 2017, 42(6), pp. 1210-1219. doi: 10.1038/npp.2016.186.
3. ABDALLAH, C.G., SANACORA, G., DUMAN, R.S., et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. In: *Annual Review of Medicine.* 2015, 66, 509-23. doi: 10.1146/annurev-med-053013-062946.
4. AGHAJAN, Z. M. et al. Theta oscillations in the human medial temporal lobe during real-world ambulatory movement. In: *Current Biology*. 2017, 27, pp. 3743–3751. doi: 10.1016/j.cub.2017.10.062
5. AJAIKUMAR, A.B., BORDOLOI, D., PADMAVATHI, G., et al. Curcumin, the golden nutraceutical, multitargeting for multiple chronic diseases. In: *British Journal of Pharmacology.* 2017, 174, pp. 1325–1348. doi: 10.1111/bph.13621
6. ALAM, M.J., KITAMURA, T., SAITOH, Y., et al. Adult neurogenesis conserves hippocampal memory capacity. In: *Journal of Neuroscience.* 2018, 38, pp. 6854–6863. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2976-17.2018 ALAMIA, A., ZÉNON, A., VANRULLEN, R., et al. Implicit visual cues tune oscillatory motor activity during decision-making. In: *Neuroimage.* 2019, 186, pp. 424–436. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.11.027
7. ALVAREZ, Y., GLOTFELTY, L.G., BLANK N., et al. The Microbiome as a circadian coordinator of metabolism. In: *Endocrinology*. 2020, 161, p. bqaa059. doi: 10.1210/endocr/bqaa059
8. ANDERSON, B.A. Going for It: The economics of automaticity in perception and action. In: *Current Directions in Psychological Science.* 2017, 26(2), pp. 140–145. doi: 10.1177/0963721416686181
9. ANWER, S., LI, H., ANTWI-AFARI, M.F., et al. Cardiorespiratory and thermoregulatory parameters are good surrogates for measuring physical fatigue during a simulated construction task. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020, 17, p. 5418. doi: 10.3390/ijerph17155418.
10. APPELBAUM, L.G., SHENASA, M.A., STOLZ L., DASKALAKIS Z. Synaptic plasticity and mental health: methods, challenges and opportunities. In: *Neuropsychopharmacology*. 2023, 48, pp. 113–120. doi: 10.1038/s41386-022-01370-w.
11. APPELBAUM, L.G., WADE, A. R., VILDAVSKI, V.Y. Cue-invariant networks for figure and background processing in human visual cortex. In: *Journal of Neuroscience*. 2006, 26(45), pp. 11695–11708. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2741-06.2006
12. ARYAL, A., GHAHRAMANI, A., BECERIK-GERBER, B. Monitoring fatigue in construction workers using physiological measurements. In: *Automation in Construction*. 2017, 82, pp. 154–165. doi: 10.1016/j.autcon.2017.03.003.
13. BABATUNDE, O.O., JORDAN, J.L., VAN DER WINDT, D.A., et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview

of current evidence. In: *PLoS One*. 2017, 12(6), p. e0178621. doi: 10.1371/journal.pone.0178621.
14. BACIU, A. Activitatea enzimatică a monoaminoxidazei în diferite regiuni ale creierului după deprivarea totală a somnului şi în perioada de restabilire. În: Materialele Congresului V al Fiziologilor din RM. Chişinau, 1999, pp. 21-22.
15. BACIU, A. Activitatea monoaminoxidazelor în cortexul cerebral şi formaţiunile subcorticale în perioada de restabilire după deprivarea somnului totală. În: Materialele Conferinţei tinerilor savanţi ai Academiei de Ştiinte a Moldovei. Chişinău, 2001, p. 7.
16. BACIU, A. Atenuarea dezechilibrului metabolic şi îmbunătăţirea stării psihoemoţionale prin aplicarea programului de exerciţii fizice. În: Abstract book The National conference with International Participation "*Life Sciences in the dialogue of generations: connections between Universities, Academia and Business Community*". Chisinau, 2019, pp. 81-82.
17. BACIU, A. Balancing sensory stimulation/deprivation from the environment in health-forming technologies. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2024, 1(78), pp. 263-267. ISSN 1857-0011.
18. BACIU, A. Modificările electrofiziologice şi citochimice în sistemul nervos central şi corecţia lor după deprivarea somnului. In: *The Bulletin of European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoeopathy*, Jubilee Edition. Kishinev, 2001, p. 120-121.
19. BACIU, A. Potenţierea capacitaţilor plastice ale neuronilor centrului noradrenergic bulbar prin stimularea zonelor somato-vegetative fiziologic active auriculare. In: *The Bulletin of European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoeopathy, 7th Edition*. Kishinev, 2003, pp. 95-96.
20. BACIU, A. Riscuri majore ale efectelor carcinogene nocive de mediu ambiant în întreprinderile din industria uşoară. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2024, 1(78), pp. 256-263. ISSN 1857-0011.
21. BACIU, A., FEDAŞ, V., CARNICIU, S. Promoting of hypoxia tolerance of the motor respiratory centre and sensorimotor cortex during repetitive underwater diving by the adaptation to hypobaric hypoxia. În: *Revista Medicală Română*. 2019, L XVI, p. 11. ISSN pp. 1220-5478.
22. BACIU, A., FEDAS, V., MEREUTA, I., IONESCU-TIRGOVISTE, C., CARNICIU, S. Prevention of disability by early and timely diagnosis of neurodegeneration using biomedical engineering method. In: *Balneo and PRM Research Journal.* 2021, 12(3), p. L22 doi: http://dx.doi.org/10.12680/balneo.
23. BACIU, A., FEDAS, V., MEREUTA, I., IONESCU-TÎRGOVIŞTE, C., CARNICIU, S. LISTOPADOVA, L. Environmental and lifestyle factors in neuromodulation of central monoaminergic neurotransmitter systems. In: *Balneo and PRM Research Journal*. 2022, 13(3), p. L02. e ISSN 2734-8458. p ISSN 2734-844X.
24. BACIU, A., FEDAŞ, V., MEREUŢĂ, I., IONESCU-TÎRGOVIŞTE, C., CARNICIU, S. The revival of the traditions of health creative tourism in the Dniester-Prut-Danibe region. In: *Balneo Research Journal*. 2020, 11(3), pp. 10. ISSN: 2069-7597, eISSN: 2069-7619
25. BACIU, A., FEDAŞ, V., MEREUŢĂ, I., LISTOPADOVA L. Aplicarea metodelor avansate de cercetare într-un program de prevenire a disabilităţilor prin colaborarea dintre cercetători şi 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, pp. 312-316. ISBN 978-9975-56-935-4
26. BACIU, A., FURDUI, V., LEORDA, A., CIOBANU, N. Unii indicatori ai manifestării sanogenităţii/dissanogenităţii blocului comunicativ al sănătăţii psihice În: Rezumate

rapoartelor Conferinţa ştiinţifică naţională cu participare internaţională «*Integrare prin cercetare şi inovare*». Chişinau, USM, 2017, pp. 53-56.
27. BACIU, A., FURDUI, V., LEORDA, A., LISTOPADOVA L. The evaluation of the sano-dissanogenity of the person-environment communication by means of the immersion in multi-sensory surrounding medium. În: Culegere Conferinţei ştiinţifice naţionale cu participare internaţională «*Integrare prin cercetare şi inovare*», USM, Chisinau, 2018. pp. 53-57.
28. BACIU, A., FURDUI, V., LEORDA, A., LISTOPADOVA, L. Vulnerabilitatea interrelaţiilor psihosomatice, psihovegetative în dependenţă de statutul funcţional al sistemelor respirator şi locomotor în perioada de vârstă 22-45 ani. În: Culegere Conferintei stiintifice nationale cu participare internationala «*Integrare prin cercetare si inovare*», Chisinau, USM, 2019, pp. 58-62.
29. BACIU, A., LISTOPADOVA, L. Achieving a maximum program for creating and maintaining the human workforce by optimizing the circadian sleep-wake and fasting-eating cycles. În: Materialele Conferinţei Ştiinţifice Internationale "*Health, Medicine and Bioethics in Contemporary Society: Inter- and Pluridisciplinary Studies*". 6th Edition. Chişinău. 2023, pp. 303-309. ISBN: 978-9975-82-334-0
30. BACIU, A., LISTOPADOVA, L. Interdisciplinary interaction in the research and development of a human living environment that heals rather than kills. În: Materialele Conferintei Nationale cu participare Internationala "*Integrare prin Cercetare si Inovare*". Dedicata Zilei Internationale a Stiintei pentru Pace si Dezvoltare. USM. Chisinau. 2023. ISBN: 978-9975-62-687-3
31. BACIU, A., LISTOPADOVA, L. The formation and maintenance of gastroduodenal dysrhythmia on the background of exaggerated cellular proteic biosynthetic activity of paraventricular, noradrenergic, and vagal centers. În: Revista ştiinţifică "Studia Universitatis", Universitatea de Stat din Moldova, ser. "Ştiinţe ale Naturii", Nr. 7. Chişinău, 2007, pp. 19-21.
32. BACIU, A., LISTOPADOVA, L., FEDAŞ, V. Combination of somatosensory stimulation and diet with a reduced glycemic index in preventing and correcting of obesity. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2021, 1(343), pp. 31-37. doi: org/10.52388/1857-064X.2021.1.04. ISSN 1857-064X.
33. 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 lifestyle. In: Collection of Papers of The National Scientific Conference with International Participation "*Integration through Research and Innovation, Natural and Exact Sciences*", dedicated to the 75th Anniversary of the State University of Moldova, Kishinev, 2021, pp. 18-20. ISBN 978-9975-152-48-8 ISBN 978-9975-158-60-2
34. BACIU, A., MEREUTA, I., CARAUS, V., FEDAS, V. Supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidanta si adaptogena. In: *Biologically active food supplement with antioxidant and adaptogenic activity. INFOINVENT 2023*. Editia a XVIII-a. Catalog Oficial. Expozitia Internationala specializata 22-24 Noiembrie. Official Catalogue. International Specialized Exhibition November 22-24. Section C: Medicine, Pharmacy, Cosmetics, Paramedical. Organizer: State Agency on Intellectual Property of the Republic of Moldova (AGEPI). 2023, p. 116.
35. BACIU, A., MEREUTA, I., FEDAS, V. Preventing the detrimental effects of intermittent asphyxia during REM sleep by improving adaptability. In: Abstract Book The National Conference with International participation "*Natural Sciences in the Dialogue of Generations*". CEP USM. Chisinau, 2023, p. 110. ISBN 978-9975-3430-9-1.

36. 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, pp. 361-363. ISBN 978-9975-56-935-4
37. BACIU, A., MEREUTA, I., LISTOPADOVA, L., A. FEDAS, IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., CARNICIU, S. Hippocampal theta rhythm in recovery REM sleep after experimental modeling of extreme working. In: *Balneo and PRM Research Journal* (Congress Abstracts, National Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology with International participation. Timişoara, 1-5 September). 2023, 14(3), p. L78. e ISSN 2734-8458. p ISSN 2734-844X.
38. BACIU, A., MEREUTA., I., FEDAS V. Psychosomatic and psychovegetative vulnerability in dependence on gas exchange function in aged sport veterans and non-trained individuals. În: "*Materiale ale I-lui Congres Naţional de Geriatrie şi Gerontologie cu participare Internaţională, din Republica Moldova, dedicat aniversării a 75 de ani de la fondarea Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"*". 2021, 3(90), pp. 39-40
39. BACIU, A., NADVODNIUK, A.I., TUKANOV, V.V. Activitatea biosintetică a structurilor neuronale celulare din formaţiunile serotoninergice şi noradrenergice medulare după insuficienţa somnului şi alcoolizare. In: Anal. Ştiinţifice ale Universităţii de Stat din Moldova, ser. «Ştiinţe Biologie și Chimie», Ediţia a 8-a. Chişinău, 2003, pp. 468-470.
40. BACIU, A., NADVODNIUK, A.I., TUKANOV, V.V. Plasticitatea neuronilor din centrul noradrenergic după o combinare a stimulării vestibulare cu intervenţie forţată în ciclul somn-veghe la animalele de diferită vârstă. In: Anal. Ştiinţifice ale Universităţii de Stat din Moldova, ser. "Ştiinţe Biologie și Chimie", Ediţia a 9-a. Chişinău, 2004, pp. 216-218.
41. BACIU, A., PASECINIC, G.S., NADVODNIUC, A.I., TUCANOV, V.V. Asociaţia modificărilor arhitecturii somnului de restabilire cu activitatea biosintetică în structurile celulare ale ariei optice a neocortexului. In: Anal. Ştiinţifice ale Universităţii de Stat din Moldova, ser. « Ştiinţe Biologie și Chimie», Ediţia a 7-a. Chişinău, 2002, pp. 50-52.
42. BACIU, A., VARMARI, G. The consolidation of sensorimotor integration by application of tactile somatosensory stimulation. In: Abstract book of The International Conference dedicated to the 70th anniversary of the foundation of the first institutes of the Academy of Sciences of Moldova "*Life Sciences in the dialogue of generations: Connections between Universities, Academia and Business community*". Chisinau, 2016, p. 60.
43. BACIU, A.J. Indices of plasticity in the neuron-neuroglia system of the motor respiratory center and sensorimotor cortex after repetitive underwater diving on the background of adaptation to hypoxia. In: *Abstracts of V Congress of the Ukrainian Society for Neuroscience.* Kiev, 2011, p. 41.
44. BACIU, A.J., FEDAS, V.V., MEREUTA, I.E., CECAN, M., LISTOPADOVA, L.A. Biomedical engineering and occupational therapy approach in technologies for enhancement human labor and defense abilities. In: *The IFMBE Proceedings Series (Springer). IFMBE Proceedings are indexed by ISI Proceedings*. 2021.
45. BACIU, A.J., FEDAS, V.V., MEREUTA, I.E., CECAN, M., LISTOPADOVA, L.A. Biomedical engineering and occupational therapy approach in technologies for enhancement human labor and defense abilities. Proceedings of ICNBME-2021 (November 3-5, 2021, Chisinau, Moldova). Cham, Switzerland: Springer, 2021, 87, p. 715-720, doi: 10.1007/978-3-030-92328-0_90. ISBN: 978-3-030-92328-0.

46. BACIU, A.J., FURDUI, V.F., LISTOPADOVA, L.A. The recognition of body language facial signs in the attempt of mental health evaluations In: Abstracts of the VIII International scientific conference "*Psychophysiological and visceral functions in a norm and pathology*" dedicate to 175-years anniversary of Department Human and Animal Physiology and Anatomy of The Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2017, p. 9 ISBN 978-966-171-838-7
47. BACIU, A.J., LISTOPADOVA, L.A. Electrocorticogram and electrohippocampogram characteristics in rats after intermittent asphyxiation during sleep on the background of adaptation to hypobaric hypoxia. In: *Abstracts of VII International scientific conference dedicated to 180-years anniversary of the Taras Shevchenko National University of Kiev and 120-years anniversary of prominent Ukrainian scientist Andriy Yemchenko*. Kiev, 2014, p. 17.
48. BACIU, A.J., LISTOPADOVA, L.A. The balancing of energy and plastic metabolism, activating and reward central systems by aerobic and resistance training In: Фізіологічний журнал. (додаток). Матеріали XX-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка. 2019, 65(3), pp. 153-154. ISSN 2522-9028
49. BACIU, A.J., MEREUTA, I., FEDAS, V., LISTOPADOVA, L. Prophylaxis of respiratory syndromes by neuroimmunomodulatory action of natural environmental factors. In: *Life sciences in the dialogue of generations*: *Connections between universities, academia and business community:* Abstract book of The National Conference with International Participation. 29-30 September, 2022, Chisinau, Republic of Moldova, p. 123.
50. BACIU, A.J., MEREUTA, I., FEDASH, V., LISTOPADOVA, L. Approach in health-forming technologies based on the balancing sensory stimulation/deprivation from the environment. In: *Journal of Natural & Ayurvedic Medicine*. MEDWIN PUBLISHERS. 2023, 7(1) 000373, pp. 1-4. DOI: 10.23880/jonam-16000373 ISSN: 2578-4986.
51. BACIU, A.J., MEREUTA, I., FEDASH, V., LISTOPADOVA, L. Arousal from sleep, alertness induced by bimodal signals during "environment-person" communication. In: Proceeding of The 12th International Conference on Electronics, Communications and Computing „*IC ECCO-2022*". Chisinau, Republic of Moldova, 2022, pp. 50-54.
52. BACIU, A.Ja., MEREUTA, I., LISTOPADOVA, L., FEDASH, V. Environmental, activity-dependent modulation of theta rhythm during rem sleep by its selective deprivation and subsequent rebound. In: Proceeding of The 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering „*ICNBME-2023*". 20-23 September, Chisinau, Republic of Moldova, 2023 p. 114. ISSN 1433-9277
53. BALL, N., MERCADO, E., ORDUÑA I. Enriched environments as a potential treatment for developmental disorders: a critical assessment. In: *Frontiers in Psychology.* 2019, 10, p. 466. 10.3389/fpsyg.2019.00466
54. BANSAL, D., MAHAJAN, R. EEG Based BCI—Control Applications. In: *EEG-Based Brain-Computer Interfaces Cognitive Analysis and Control Applications*. 2019, pp. 167-193. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814687-3.00006-5
55. BAPTISTA, A.F., BALTAR, A., OKANO, A.H., et al. Applications of Non-invasive neuromodulation for the management of disorders related to COVID-19. *Frontiers in Neurology.* 2020, 25, 11, p. 573718. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573718
56. BASSO, J.C., SUZUKI W.A. The effects of acute exercise on mood, cognition, neurophysiology, and neurochemical pathways: a review. In: *Brain Plasticity*. 2017, 2(2), pp. 127–152. doi: 10.3233/BPL-160040

57. BEAS, B.S., WRIGHT, B.J., SKIRZEWSKI, M., et al. The locus coeruleus drives disinhibition in the midline thalamus via a dopaminergic mechanism. In: *Nature Neuroscience*.2018, 21, pp. 963–973. doi: 10.1038/s41593-018-0167-4.
58. BEDROSIAN, T.A., NELSON, R.J. Timing of light exposure affects mood and brain circuits. In: *Translational Psychiatry*. 2017, 7, e1017. doi: 10.1038/tp.2016.262.
59. BEDUK, T., BEDUK, D., HASAN, R.M. Smartphone-Based Multiplexed Biosensing Tools for Health Monitoring. In: *Bioengineering (Basel).* 2022, 12(8), p. 583. doi: 10.3390/bios12080583
60. BENEDETTI, F. et al. A Homer 1 gene variant influences brain structure and function, lithium effects on white matter, and antidepressant response in bipolar disorder: a multimodal genetic imaging study. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2018, 81, pp. 88-95. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.011.
61. BENEDETTI, F., POLLO, A., LOPIANO, L. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. In: *Journal of Neuroscience.* 2003, 23(10), pp. 4315-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-04315.2003.
62. BIRHANE, G.E., YANG, L., GENG, J., ZHU, J. Causes of construction injuries: A review. In: *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*. 2022, 28, 343–353. doi: 10.1080/10803548.2020.1761678.
63. BLAKEMAN, V., WILLIAMS, J.L., MENG, Q.-J., STREULI, C.H. Circadian clocks and breast cancer. In: *Breast Cancer Research*. 2016, 18(1), p. 89. doi: 10.1186/s13058-016-0743-z
64. BOHBOT, V. D., COPARA, M. S., GOTMAN, J., EKSTROM, A. D. Low-frequency theta oscillations in the human hippocampus during real-world and virtual navigation. In: *Nature Communications*. 2017, 8, p. 14415. doi: 10.1038/ncomms14415
65. BÖHM, E., BRUNERT, D., ROTHERMEL M. Input dependent modulation of olfactory bulb activity by GABAergic basal forebrain projections. In: *Scientific Reports*. 2020, 10(1), p. 10696. doi: 10.1038/s41598-020-67276-z.
66. BOIVIN, D.B., BOUDREAU, P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. In: *Pathologie-biologie*. 2014, 62(5), pp. 292–301. doi: 10.1016/j.patbio.2014.08.001.
67. BONDE J.P., GULLANDER M., HANSEN Å.M., et al. Health correlates of workplace bullying: a 3-wave prospective follow-up study. In: *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2016, 42(1), pp. 17–25. doi:10.5271/sjweh.3539
68. BONDY, S.C., CAMPBELL, A. Mechanisms underlying tumor suppressive properties of melatonin. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2018, 19, p. 2205. doi: 10.3390/ijms19082205
69. BOOSTANI, R., KARIMZADEH, F., NAMI, M. A comparative review on sleep stage classification methods in patients and healthy individuals. In: *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2017, 140, pp. 77–91. doi: 10.1016/j.cmpb.2016.12.004.
70. BOZ, H., ARSLAN, A., KOC, E. Neuromarketing aspect of tourism pricing psychology. In: *Tourism Management Perspectives*. 2017, 23, pp. 119–128. doi: 10.1016/j.tmp.2017.06.002
71. BRACCI, M., CIARAPICA, V., ZABALETA, M.E., et al. BRCA1 and BRCA2 gene expression: diurnal variability and influence of shift work. In: *Cancers*. 2019, 11, p. 1146. doi: 10.3390/cancers11081146.
72. BRAINARD, G.C., BARGER, L.K., SOLER, R.R., HANIFIN, J.P. The development of lighting countermeasures for sleep disruption and circadian misalignment during spaceflight. In: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016, 22, pp. 535–544. doi: 10.1097/MCP.0000000000000329.

73. BRAY, F., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. In: *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018, 68, pp. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
74. BRETON-PROVENCHER, V., SUR, M. Active control of arousal by a locus coeruleus GABAergic circuit. In: *Nature Neuroscience*. 2019, 22, pp. 218–228. doi: 10.1038/s41593-018-0305-z.
75. BUBAK, A.N., GERKEN, A.R., WATT, M.J., et al. Assessment strategies and fighting patterns in animal contests: a role for serotonin? In: *Current Zoology*. 2016, 62, pp. 257–263. doi: 10.1093/cz/zow040
76. BURATTI, C., BELLONI, E., MERLI, F., RICCIARDI, P. A new index combining thermal, acoustic, and visual comfort of moderate environments in temperate climates. In: *Building and Environment.* 2018, 139, pp. 27–37. doi:10.1016/j.buildenv.2018.04.038
77. BURKE, L.M. Crisis of confidence averted: Impairment of exercise economy and performance in elite race walkers by ketogenic low carbohydrate, high fat (LCHF) diet is reproducible*. In: PLoS One*. 2020, 15(6), p. e0234027. doi: 10.1371/journal.pone.0234027.
78. BURKE, L.M. Ketogenic low-CHO, high-fat diet: the future of elite endurance sport? The Journal of Physiology. In: *Advances in Exercise Physiology: Exercise and Health*. 2021, 599(3), pp. 819-843. doi: 10.1113/JP278928.
79. BURKE, L.M., HAWLEY, J.A. Swifter, higher, stronger: What's on the menu? In: *Science*. 2018, 362(6416), pp. 781-787. doi: 10.1126/science.aau2093.
80. BURKE, L.M., ROSS, M.L., L.A. GARVICAN-LEWIS, L.A., et al. Low carbohydrate, high fat diet impairs exercise economy and negates the performance benefit from intensified training in elite race walkers. In: *The Journal of Physiology*. 2017, 595(9), pp. 2785-2807. doi: 10.1113/JP273230
81. BURKE, L.M., WHITFIELD. J., HEIKURA, I.A., et al. Adaptation to a low carbohydrate high fat diet is rapid but impairs endurance exercise metabolism and performance despite enhanced glycogen availability. In: *The Journal of Physiology*. 2021, 599(3), pp. 771–790. doi: 10.1113/JP280221.
82. BUSTAMANTE-MONTES, L.P., FLORES-MEZA, B., HERNÁNDEZ-VALERO, M.A., et al. Night shift work and risk of breast cancer in women. In: *Archives of Medical Research*. 2019, 50, pp. 393–399. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.10.008.
83. BUTKEVIČIŪTĖ, E., BIKULČIENĖ, L., SIDEKERSKIENĖ, T., et al. Removal of movement artefact for mobile EEG analysis in sports exercises. In: *IEEE Access.* 2019, 7, pp. 7206–7217. doi:10.1109/ACCESS.2018.2890335
84. BUZSAKI, G. The brain-cognitive behavior problem: a retrospective. In: *eNeuro*. 2020, 7, ENEURO.0069-20.2020. doi: 10.1523/ENEURO.0069-20.2020
85. CAI, Z., LI, S., MATUSKEY, D., et al. PET imaging of synaptic density: a new tool for investigation of neuropsychiatric diseases. In: *Neuroscience Letters*. 2019, 691, pp. 44–50. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.038. 50mono23.
86. CAIRNEY, S.A., DURRANT, S.J., POWER, R., LEWIS, P.A. Complementary roles of slow-wave sleep and rapid eye movement sleep in emotional memory consolidation. In: *Cerebral Cortex.* 2015, 25(6), pp. 1565–1575. doi: 10.1093/cercor/bht349.
87. CALAIS, J. B., OJOPI, E. B., MORYA, E., et al. Experience-dependent upregulation of multiple plasticity factors in the hippocampus during early REM sleep. In: *Neurobiology of Learning and Memory.* 2015, 122, pp. 19–27. doi: 10.1016/j.nlm.2015.01.002.
88. CANDY, T.R. The importance of the interaction between ocular motor function and vision during human infancy. In: *Annual Review of Vision Science*. 2019, 15(5), pp. 201–221. doi: 10.1146/annurev-vision-091718-014741.

89. CAO, Z., HUANG, Y., SONG, X., YE, Q. Development and validation of children's mind wandering scales. In: *Frontiers in Public Health.* 2022, 10, p. 1054023. doi: 10.3389/fpubh.2022.1054023.
90. CARNICIU, S., BACIU, A., FEDAȘ V. The attenuation of energy metabolic misbalance by means of aerobic, hypoxic, hypothermal adaptation and environmental optimization at recreation resort center. In: *Balneo Research Journal*, 2019, 10(3), p. 430. ISSN: 2069-7597.
91. CARPENTIER, A.C., BLONDIN, D.P., VIRTANEN, K.A., et al. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. In: *Frontiers in Endocrinology (Lausanne).* 2018, 9, p. 447. doi: 10.3389/fendo.2018.00447.
92. CARROLL, T.J., MCNAMEE, D., INGRAM, J.N., WOLPERT, D.M. Rapid visuomotor responses reflect value-based decisions. In: *Journal of Neuroscience*. 2019, 15, 39(20), pp. 3906-3920. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1934-18.2019
93. CARVAJAL-ARANGO, D., VÁSQUEZ-HERNÁNDEZ, A., BOTERO-BOTERO, L.F. Assessment of subjective workplace well-being of construction workers: A bottom-up approach. In: *Journal of Building Engineering*. 2021, 36, p. 102154. doi:10.1016/j.jobe.2021.102154
94. CHAMPAGNE, T., MULLEN, B., DICKSON, D., KRISHNAMURTY, S. Researching the safety & effectiveness of the weighted blanket with adults during an inpatient mental health hospitalization. In: *Occupational Therapy in Mental Health*. 2015, 31, pp. 211-233. doi:10.1080/0164212X.2015.1066220
95. CHAN, S., ROWBOTTOM, L., MCDONALD, R., et al. Could time of whole brain radiotherapy delivery impact overall survival in patients with multiple brain metastases? In: *Annals of Palliative Medicine*. 2016, 5, pp. 267–279. doi: 10.21037/apm.2016.09.05.
96. CHANTAL, S.K. What is sensory processing disorder and how is it related to autism? In: *Psychology Today*. 2010.
97. CHEN, J., REN, B., SONG, X., LUO, X. Revealing the 'Invisible Gorilla' in construction: assessing mental workload through time-frequency analysis. In: *32nd International Symposium on Automation and Robotics in Construction.* 2015. doi:10.22260/ISARC2015/0104.
98. CHEN, J., SONG, X., LIN, Z. Revealing the "invisible gorilla" in construction: Estimating construction safety through mental workload assessment. In: *Automation in Construction*. 2016, 63, pp. 173–183. doi: 10.1016/j.autcon.2015.12.018.
99. CHEN, J., TAYLOR JOHN, E., COMU, S. Assessing task mental workload in construction projects: a novel electroencephalography approach. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2017, 143, p. 04017053. doi: 10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001345.
100. CHEN, J., TAYLOR, J.E. Assessing task mental workload in construction projects: a novel electroencephalography approach. In: *Journal of Construction Engineering and Management.* 2017, 143(8). doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001345
101. CHEN, J.Y., SONG, X.Y., LIN, Z.H. Revealing the invisible gorilla in construction: estimating construction safety through mental workload assessment. In: *Automation in Construction*. 2016, 63, pp. 173–183. doi: 10.1016/j.autcon.2015.12.018
102. CHEN, X., HOLLAND, P., GALEA, J.M. The effects of reward and punishment on motor skill learning. In: *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2018, 20, pp. 83-88. doi: 10.1016/j.cobeha.2017.11.011.

103. CHEN, X.-J., MCCARTHY, M., KWAK, Y. Contribution of sensorimotor beta oscillations during value-based action selection. In: *Behavioural Brain Research*. 2019, 368, p. 111907. doi: 10.1016/J.BBR.2019.111907.
104. CHEN, X.J., VAN, DEN BERG, B., KWAK, Y. Reward and expectancy effects on neural signals of motor preparation and execution. In: *Cortex*. 2022, 150, pp. 29-46. doi: 10.1101/2021.07.02.450521
105. CHEN, Y.W., HARRIS, R.A., HATAHET, Z., CHOU, K.M. Ablation of XP-V gene causes adipose tissue senescence and metabolic abnormalities. In: *PNAS U.S.A*. 2015, 112, pp. E4556-E4564. doi: 10.1073/pnas.1506954112.
106. CHEN, Z.H., TSYTSAREV, V., FINFROCK, Y.Z., et al. Wireless optogenetic modulation of cortical neurons enabled by radioluminescent nanoparticles. In: *ACS Nano*. 2021, 15(3), pp. 5201-5208. doi: 10.1021/acsnano.0c10436.
107. CHENG, B., LUO, X., MEI, X., et al. A systematic review of eye-tracking studies of construction safety. In: *Frontiers in Neuroscience*. 2022, 26, 16, p. 891725. doi: 10.3389/fnins.2022.891725
108. CHIEFFI, S., MESSIMA, G., VILLANO, I. Neuroprotective effects of physical activity: evidence from human and animal studies. In: *Frontiers in Neurology*. 2017, 8, p. 188. doi: 10.3389/fneur.2017.00188. 68mono23.
109. CHIO, C.C., LIN, H.J., TIAN, Yu-F. et al Exercise attenuates neurological deficits by stimulating a critical hsp70/nf-κb/il-6/synapsin i axis in traumatic brain injury rats. In: *Journal of Neuroinflammation.* 2017, 14(90), pp. 1-18. doi: 10.1186/s12974-017-0867-9.
110. CHO, J.R., TREWEEK, J.B., ROBINSON, J.E., et al. Dorsal raphe dopamine neurons modulate arousal and promote wakefulness by salient stimuli. In: *Neuron*. 2017, 94, pp. 1205.e8–1219.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2017.05.020.
111. CHOI, S.H., BYLYBASHI, E., CHATILA, Z.K., et al. Combined adult neurogenesis plus BDNF mimicks the effects of exercise on cognition in an Alzheimer's mouse model. In: *Science.* 2018, 361(6406), p. eaan8821. doi: 10.1126/science.aan8821.
112. COHEN, N.J. Navigating life. *Hippocampus.* 2015, 25, pp. 704–708. doi: 10.1002/hipo.22443
113. COLES, L., GHEDUZZI, S., MILES, A., GILL, H. Kinematics of the natural and replaced knee. In: *Biology, Engineering*. 2015, pp. 7-19. doi:10.1007/978-1-4471-6660-3
114. COLGIN, L.L. Mechanisms and functions of theta rhythms. *National Review*. 2016, 176, pp. 239–249. doi: 10.1146/annurev-neuro-062012-170330.
115. COLÍN-CANO, C., RUIZ-MORALES, M., LEDO-GUTIÉRREZ, L., et al. Correlation between the clinical inventory of sleep quality (CISQ) and polisomnographic (PSG) characteristics in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSA). In: *Sleep Medicine*. 2017, 40, p. e150. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.11.439
116. CONTRERAS, C., GONZALEZ, F., FERNØ, J., et al. The brain and brown fat. In: *Annals of Medicine*. 2015, 47, pp. 150–168. doi: 10.3109/07853890.2014.919727
117. CORDINA-DUVERGER, E. et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case–control studies with complete work history. In: *European Journal of Epidemiology*. 2018, 33, pp. 369–379. doi: 10.1007/s10654-018-0368-x.
118. CRANE, J.D., PALANIVEL, R., MOTTILLO, E.P., et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. In: *Nature Medicine.* 2015, 21(2), pp. 166–172. doi:10.1038/nm.3766
119. CRNKO S., DU PRÉ B.C., SLUIJTER J.P.G., VAN LAAKE L.W. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. In: *Nature Reviews Cardiology*. 2019, 16, pp. 437–447. doi: 10.1038/s41569-019-0167-4.

120. CUI, M., XIAO, H., LUO, D., et al. Circadian rhythm shapes the gut microbiota affecting host radiosensitivity. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2016, 17, p. 1786. doi: 10.3390/ijms17111786.
121. CUNILLERA, T. et al. Brain oscillatory activity associated with task switching and feedback processing. In: *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2012, 12, pp. 16–33. doi: 10.3758/s13415-011-0075-5.
122. DA SILVA, C.P.V., HERNÁNDEZ-SAAVEDRA, D., WHITE, J.D., STANFORD, K.I. Cold and Exercise: Therapeutic tools to activate brown adipose tissue and combat obesity. In: *Biology (Basel).* 2019, 8(1), p. 9. doi: 10.3390/biology8010009.
123. DARWENT, D., DAWSON, D., PATERSON, J. L., et al. Managing fatigue: It really is about sleep. In: *Accident Analysis & Prevention*. 2015, 82, pp. 20-26. doi:10.1016/j.aap.2015.05.009.
124. DE BOER, S.F., OLIVIER, B., VEENING, J., KOOLHAAS, J.M. The neurobiology of offensive aggression: revealing a modular view. In: *Physiology & Behavior*. 2015, 146, pp. 111–127. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.04.040.
125. DE FARIA, O., GONSALVEZ, D.G., NICHOLSON, M., XIAO, J. Activity-dependent central nervous system myelination throughout life. In: *Journal of Neurochemistry*. 2019, 148, pp. 447–461. doi: 10.1111/jnc.14592.
126. DE-GUO, J., SHI-LI, J., GONG-YING, L., et al. Serotonin regulates brain-derived neurotrophic factor expression in select brain regions during acute psychological stress. In: *Neural Regeneration Research*. 2016, 11(9). pp. 1471-1479. doi: 10.4103/1673-5374.191222.
127. DEHAIS, F., LAFONT, A., ROY, R., FAIRCLOUGH, S. A neuroergonomics approach to mental workload, engagement and human performance. In: *Frontiers in Neuroscience*. 2020, 14, p. 268. doi: 10.3389/fnins.2020.00268.
128. DELEZIE, J., WEIHRAUCH, M., MAIER, G. et al. BDNF is a mediator of glycolytic fiber-type specification in mouse skeletal muscle. In: *PNAS.* 2019, 116(32), pp. 16111-16120. doi: 10.1073/pnas.1900544116.
129. DEROSIERE, G., KLEIN, P.A., NOZARADAN, S., et al. Visuomotor correlates of conflict expectation in the context of motor decisions. In: *Journal of Neuroscience*. 2018, 38(44), pp. 9486–9504. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0623-18.2018.
130. DESHMUKH, S.V., DEHZANGI, O. Characterization and identification of driver distraction during naturalistic driving: an analysis of ECG dynamics: technology, communications and computing. In: *Advances in Body Area Networks*. 2019, pp. 1–13. doi:10.1007/978-3-030-02819-0_1
131. DESIKAN, S., KOSER, D. E., NEITZ, A., MONYER, H. Target selectivity of septal cholinergic neurons in the medial and lateral entorhinal cortex. In: *PNAS U S A*. 2018, 115, pp. E2644–E2652. doi: 10.1073/pnas.1716531115.
132. DEVILBISS, D.M., ETNOYER-SLASKI, J.L., DUNN, E., et al. Effects of exercise on EEG activity and standard tools used to assess concussion. In: *Journal of Healthcare Engineering*. 2019, ID 4794637, pp. 1–14. doi: 10.1155/2019/4794637
133. DI FLUMERI, G., BORGHINI, G., ARICÒ, P., et al. EEG-Based mental workload neurometric to evaluate the impact of different traffic and road conditions in real driving settings. In: *Frontiers in Human Neuroscience*. 2018, 12, p. 509. doi: 10.3389/fnhum.2018.00509.
134. DONG, D., YANG, D., LIN, L., et al. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. In: *Biochemical Pharmacology*. 2020, 178, p. 114045. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114045.

135. DREYER, J.K., VANDER WEELE, C.M., LOVIC, V., ARAGONA, B.J. Functionally distinct dopamine signals in nucleus accumbens core and shell in the freely moving rat. In: *Journal of Neuroscience*. 2016, 36, pp. 98–112. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2326-15.2016.
136. DUNWORTH, S.A., NATOLI, M.J., COOTER, M., et al. Hypercapnia in diving: a review of CO_2 retention in submersed exercise at depth. Undersea. In: *Hyperbaric medicine*. 2017, 44(3), pp. 191–209. doi: 10.22462/5.6.2017.1.
137. DURRANT, S.J., CAIRNEY, S.A., LEWIS, P.A. Cross-modal transfer of statistical information benefits from sleep. In: *Cortex.* 2016, 78, pp. 85-99. doi: 10.1016/j.cortex.2016.02.011.
138. DURRANT, S.J., CAIRNEY, S.A., MCDERMOTT, C., LEWIS, P.A. Schema-conformant memories are preferentially consolidated during REM sleep. In: *Neurobiology of Learning and Memory.* 2015, 122, pp. 41–50. doi: 10.1016/j.nlm.2015.02.011
139. DZIEMBOWSKA, I., IZDEBSKI, P., RASMUS, A., et al. Effects of heart rate variability biofeedback on EEG alpha asymmetry and anxiety symptoms in male athletes: a pilot study. In: *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2016, 41(2), pp. 141–150. doi: 10.1007/s10484-015-9319-4.
140. EBAN-ROTHSCHILD, A., APPELBAUM, L., DE LECEA, L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. In: *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2017, 43(5), pp. 937–952. doi: 10.1038/npp.2017.294.
141. EICHENLAUB, J.B., CASH, S.S., BLAGROVE, M. Daily life experiences in dreams and sleep-dependent memory consolidation. In: *Cognitive Neuroscience of Memory Consolidation.* 2017, pp. 161–172. doi:10.1007/978-3-319-45066-7_10
142. EICHENLAUB, J.-B., JAROSIEWICZ, B., SAAB., J., et al. Replay of learned neural firing sequences during rest in human motor cortex. In: *Cell Reports*. 2020, 31(5), p. 107581. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107581.
143. EICHENLAUB, J.B., VAN RIJN, E., GASKELL, M.G., et al. Incorporation of recent waking-life experiences in dreams correlates with frontal theta activity in REM sleep. In: *Social Cognitive and Affective Neuroscience.* 2018, 13 (6), pp. 637-647. doi: 10.1093/scan/nsy041.
144. EINARSEN, S., HOEL, H., ZAPF D., COOPER, C.L. The concept of bullying and harassment at work: the European tradition. In: *Bullying and harassment in the workplace Theory, research and practice, 3rd Edn. CRC Press*. 2020, pp. 3–53.
145. EPSTEIN, Y. YANOVICH, R. Heatstroke. In: *The New England Journal of Medicine*. 2019, 380, pp. 2449-2459. doi: 10.1056/NEJMra1810762.
146. ERDEM, J.S., NOTO, H.O., SKARE, O., et al. Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: Association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. In: *Cancer Medicine.* 2017, 6(8), pp. 1988–1997. doi: 10.1002/cam4.1135.
147. ESHEL, N., TIAN, J., BUKWICH, M., UCHIDA, N. Dopamine neurons share common response function for reward prediction error. In: *Nature Neuroscience*. 2016, 19, pp. 479–486. doi: 10.1038/nn.4239.
148. ESPINO, C.M., LEWIS, C.M., ORTIZ, S., et al. $Na_V1.1$ is essential for proprioceptive signaling and motor behaviors. In: *Elife*. 2022, 11, p. e79917. doi: 10.7554/eLife.79917.
149. FABBIANO, S., SUAREZ-ZAMORANO, N., RIGO, D., et al. Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling. In: *Cell Metabolism*. 2016, 24(3), pp. 434–446. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.023.
150. FAUTH, M., TETZLAFF, C. Opposing effects of neuronal activity on structural plasticity. In: *Frontiers in Neuroanatomy*. 2016, 10, p. 75. doi: 10.3389/fnana.2016.00075

151. 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. În: "*Materiale ale I-lui Congres Naţional de Geriatrie şi Gerontologie cu participare Internaţională, din Republica Moldova, dedicat aniversării a 75 de ani de la fondarea Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu*"". 2021, 3(90), pp. 40-41.
152. FERLAY J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. In: *International Journal of Cancer*. 2015, 136(5), E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
153. FERRERI, L., RODRIGUEZ-FORNELLS A. Memory modulations through musical pleasure. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2022, 1516(1), pp. 5-10. doi:10.1111/nyas.14867
154. FIEBELKORN, I.C., KASTNER, S. A rhythmic theory of attention. In: *Trends in Cognitive Sciences.* 2019, 23(2), pp. 87–101. doi:10.1016/j.tics.2018.11.009
155. FIEBELKORN, I.C., PINSK, M.A., KASTNER, S. A dynamic interplay within the frontoparietal network underlies rhythmic spatial attention. In: *Neuron*. 2018, 99(4), pp. 842–853.e8. doi:10.1016/j.neuron.2018.07.038
156. FINNEMA, S.J., NABULSI, N.B., EID, T., et al. Imaging synaptic density in the living human brain. In: *Science Translational Medicine*. 2016, 8, p. 348ra96. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6667. 109mono23.
157. FISHER, P.M., OZENNE, B., SVARER, C., et al. BDNF val66met association with serotonin transporter binding in healthy humans. In: *Translational Psychiatry*. 2017, 7(2), p. e1029. doi: 10.1038/tp.2016.295
158. FITZMAURICE, C., ALLEN, C., BARBER, R.M., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. In: *JAMA Oncology*. 2017, 3(4), pp. 524–548. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
159. FIVEASH, A., FERRERI, L., BOUWER, F.L., et al. Can rhythm-mediated reward boost learning, memory, and social connection? Perspectives for future research. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2023, 149, p. 105153. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105153.
160. FRITSCHI, L., VALÉRIE, G.J., WILD, U., et al. Shift work that involves circadian disruption and breast cancer: a first application of chronobiological theory and the consequent challenges. In: *Occupational & Environmental Medicine*. 2017, 75(3), pp. 231-234. doi: 10.1136/oemed-2017-104441.117mono23.
161. FRONTERA, W.L., SILVER, J.K, RIZZO, T.D. Jr. *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation: Musculoskeletal Disorders, Pain, and Rehabilitation* (Frontera, Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation) 3rd Edición. Elsevier. 2020.
162. FURDUI, T.I., CIOCHINA, V.K., GLIJIN, A.G., et al. Directed formation and maintenance of mental health under psychogenic and somato-visceral stress. In: Proceedings of the XIV International Congress "*Neuroscience for medicine and psychology*", Sudak, Crimea. 2018: pp. 489-490.
163. FURDUI, V., BACIU, A., LEORDA, A., et al. Mimic expression of emotions as an indicator of sanogenic and dissanogenic psychosomatic relationships. In: Proceeding the International Scientific Conference: „*Health, medicine and bioethics in contemporary society: inter- and multidisciplinary studies*". October 29-30, 2021 at the USMF "Nicolae Testemitanu", Chisinau. pp. 324-332. ISBN: 978-9975-82-334-0.

164. FURDUI, V., LEORDA, A., BACIU, A., et al. Pilot study on psychophysiological characteristics of occupational burnout syndrome among various medical specialists. In: *Journal of Clinical Medicine Research*. 2021, 2(2), pp. 1-11. (ISI IF-0,423) ISSN 2582-6751 doi: http://dx.doi.org/10.46889/JCMR.2021.2208
165. GALARO, J.K., CELNIK, P., CHIB, V.S. Motor cortex excitability reflects the subjective value of reward and mediates its effects on incentive-motivated performance. In: *Journal of Neuroscience*. 2019, 39, pp. 1236–1248. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1254-18.2018
166. GAO, R., YAN, H., DUAN, J., et al. Study on the nonfatigue and fatigue states of orchard workers based on electrocardiogram signal analysis. In: *Scientific Reports*. 2022, 12, p. 4858. doi: 10.1038/s41598-022-08705-z.
167. GARCÍA-PRIETO, J, BAJO, R, PEREDA, E. Efficient computation of functional brain networks: toward real-time functional connectivity. In: *Frontiers in Neuroinformatics*. 2017, 11, p. 8. doi: 10.3389/fninf.2017.00008
168. GARCIA-SAENZ, A., SÁNCHEZ DE MIGUEL, A., et al. Evaluating the association between artificial light-at-night exposure and breast and prostate cancer risk in Spain (MCC-Spain study) Environ. In: *Environmental Health Perspectives*. 2018, 126, p. 047011. doi: 10.1289/EHP1837.
169. GARRAWAY, S.M., HUIE, J.R. Spinal plasticity and behavior: BDNF-induced neuromodulation in uninjured and injured spinal cord. In: *Neural Plasticity*. 2016, 2016, p. 9857201. doi: 10.1155/2016/9857201.
170. GE, T., FAN, J., YANG, W., et al. Leptin in depression: a potential therapeutic target. In: *Cell Death & Disease*. 2018, 9(11), p. 1096. doi: 10.1038/s41419-018-1129-1.
171. GEHLERT, S., CLANTON, M. Shift work and breast cancer. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020, 17(24), p. 9544. doi: 10.3390/ijerph17249544
172. GELFO, F., MANDOLESI, L., SERRA, L., ET, A.L. The neuroprotective effects of experience on cognitive functions, evidence from animal studies on the neurobiological bases of brain reserve. In: *Neuroscience.* 2018, 370, pp. 218–235. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.065.
173. GENZEL, L., SPOORMAKER, V.I., KONRAD, B.N., DRESLER, M. The role of rapid eye movement sleep for amygdala-related memory processing. In: *Neurobiology of Learning and Memory.* 2015, 122, pp. 110–121. doi: 10.1016/j.nlm.2015.01.008.
174. GENZEL, L., ROSSATO, J., JACOBSE, J. The yin and yang of memory consolidation: hippocampal and neocortical. In: *PLOS Biology.* 2017, 15(1), p. e2000531. doi: 10.1371/journal.pbio.2000531.
175. GOLNAR-NIK, P, FARASHI, S, SAFARI, M. The application of EEG power for the prediction and interpretation of consumer decision-making: a neuromarketing study. In: *Physiology & Behavior.* 2019, 207, pp. 90–98. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.04.025.
176. GONÇALVES, C.F., MENG, Q.-J. Timing metabolism in cartilage and bone: links between circadian clocks and tissue homeostasis. In: *Journal of Endocrinology*. 2019, 243(3), pp. R29-R46. doi: 10.1530/JOE-19-0256.
177. GONZÁLEZ-GARCÍA, I., FERNØ, J. DIÉGUEZ, C., et al. Hypothalamic lipids: key regulators of whole body energy balance. In: *Neuroendocrinology*. 2017, 104, pp. 398-411. doi: 10.1159/000448432.
178. GORDON, S. Phagocytosis: an immunobiologic process. In: *Immunity*. 2016, 44, pp. 463-475. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.026.
179. GOROLL, A.H., MULLEY, A.G. *Primary Care Medicine: Office evaluation and management of the adult patient 7th edition*. Walnut Street Philadelphia: © Lippincott Williams & Wilkins, 2020. p. 19106.

180. GOWDHAM, G., SHETTY, A.A., HEGDE, A., SURESH, L.R. Impact of music distraction on dental anxiety in children having intellectual disability. In: *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2021, 14, pp. 170–174. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1902.
181. GOYAL, A. et al. Functionally distinct high and low theta oscillations in the human hippocampus. In: *Nature Communications*. 2020, 11, p. 2469. doi: 10.1038/s41467-020-15670-6.
182. GRAMANN, K, PLANK, M. The use of electroencephalography in neuroergonomics In: *Neuroergonomics.* 2019, 2, pp. 11–15. doi:10.1016/B978-0-12-811926-6.00002-6
183. GREGORY, K., GEORGE, K., GEORGE, H. An EEG pre-processing technique for the fast recognition of motor imagery movements, in: Proceedings - 2016 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference. In: *BioCAS*. 2018. doi: 10.1109/BioCAS.2016.7833732
184. GU, J., GUO, F. How fatigue affects the safety behavior intentions of construction workers an empirical study in Hunan, China. In: *Safety Science*. 2022, 149, p. 105684. doi:10.1016/j.ssci.2022.105684.
185. GU, Z., ALEXANDER, G. M., DUDEK, S. M., YAKEL, J. L. Hippocampus and entorhinal cortex recruit cholinergic and NMDA receptors separately to generate hippocampal theta oscillations. In: *Cell Reports*. 2017, 21, pp. 3585–3595. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.080.
186. GUERRERO-VARGAS, N.N., NAVARRO-ESPÍNDOLA, R., GUZMÁN-RUÍZ, M.A., et al. Circadian disruption promotes tumor growth by anabolic host metabolism, experimental evidence in a rat model. In: *BMC Cancer*. 2017, 17, p. 625.
187. GUGLIELMO, R., HASLER G. The neuroprotective and neuroplastic potential of glutamatergic therapeutic drugs in bipolar disorder. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022, 142, p. 104906. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104906.
188. GUNGA, H.C. Human physiology in extreme environments. *Academic Press*, 2020.
189. GUO, H., YU, Y., SKITMORE, M. Visualization technology-based construction safety management: a review. In: *Automation in Construction*. 2016, 73, pp. 135–144. doi: 10.1016/j.autcon.2016.10.004.
190. GUO, Y., GUO., X., ZHANG R., et al. Discovering different acupoint combinations of manual or electro-acupuncture to treat chemotherapy-induced nausea and vomiting based on the complex networks analysis. In: *Supportive Care in Cancer*. 2024, 32, p. 78. doi: 10.1007/s00520-023-08289-y.
191. HAAM, J., YAKEL, J.L. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. In: *Journal of Neurochemistry*. 2017, 142, pp. 111–121. doi: 10.1111/jnc.14052.
192. HADADI, E., TAYLOR, W., LI, X.-M., et al. Chronic circadian disruption modulates breast cancer stemness and immune microenvironment to drive metastasis in mice. In: *Nature Communications.* 2020, 11, p. 319. doi: 10.1038/s41467-020-16890-6.
193. HANAPI, N.M., KAMAL, M.M., ISMAIL, M.I., ABDULLAH, I.A. Identifying Root Causes and mitigation measures of construction fall accidents. In: *Gading Trans Bus Tickets Online*. 2017, 17, pp. 65–79.
194. HANSEN, J. Night shift work and risk of breast cancer. In: *Current Environmental Health Reports*. 2017, 4, pp. 325–339. doi: 10.1007/s40572-017-0155-y.
195. HANSEN, J., STEVENS, R.G. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in danish nurses: impact of shift systems. In: *European Journal of Cancer*. 2012, 48(11), pp. 1722–1729.

196. HARPER, E., TALBOT, C.J. Is it time to change radiotherapy: the dawning of chronoradiotherapy? In: *Clinical Oncology*. 2019, 31, pp. 326–335. doi: 10.1016/j.clon.2019.02.010.
197. HARRIS, A.M., DUX, P.E., MATTINGLEY, J.B. Detecting unattended stimuli depends on the phase of pre-stimulus neural oscillations. In: *The Journal of Neuroscience*. 2018, 38(12), pp. 3092–3101. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3006-17.2018
198. HASAN, A., DEHAIS, F. Neuroergonomics: the brain at work and in everyday life. In: *Amsterdam The Netherlands: Elsevier*. 2018. doi:10.1016/C2016-0-02196-4
199. HASLE, P., REFSLUND B., RAMIOUL, M., ANTONSSON, A.B. *Safety and health in micro and small enterprises in the EU: the view from the workplace*. European Risk Observatory Report Luxembourg: Publications Office of the European Union, © European Agency for Safety and Health at Work. 2018. ISBN: 978-92-9020-597-5. doi: 10.2823/993143
200. HELFRICH, R.F., FIEBELKORN, I.C., SZCZEPANSKI, S.M., et al. Neural mechanisms of sustained attention are rhythmic. In: *Neuron*. 2018, 99(4), pp. 854–865. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.032
201. HELFRICH, R.F., HUANG, M., WILSON, G., KNIGHT, R.T. Prefrontal cortex modulates posterior alpha oscillations during top-down guided visual perception. In: *PNAS USA*. 2017, 114(35), pp. 9457–9462. https://doi.org/10.1073/pnas.1705965114
202. HELFRICH, R.F., KNIGHT, R.T. Oscillatory dynamics of prefrontal cognitive control. In: *Trends in Cognitive Sciences*. 2016, 20, pp. 916–930. https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.09.007
203. HILSE, K.E., KALINOVICH, A.V., RUPPRECHT, A., et al. The expression of UCP3 directly correlates to UCP1 abundance in brown adipose tissue. In: *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016, 1857(1), pp. 72-78.
204. HOOVER, K.M., BUBAK, A.N., LAW, I.J., et al. The organization of societal conflicts by pavement ants Tetramorium caespitum: an agent-based model of amine mediated decision making. In: *Current Zoology*. 2016, 62, pp. 277–284. doi: 10.1093/cz/zow041
205. HORN, J., TJEPKEMA-CLOOSTERMANS, M.C. Somatosensory evoked potentials in patients with hypoxic-ischemic brain injury. In: *Seminars in Neurology*. 2017, 37(1), pp. 60-65. doi: 10.1055/s-0036-1594252.
206. HU, M., SHEALY, T. Application of functional near-infrared spectroscopy to measure engineering decision-making and design cognition: literature review and synthesis of methods. In: *Journal of Computing in Civil Engineering*. 2019, 33, p. 04019034. doi: 10.1061/(ASCE)CP.1943-5487.0000848
207. HUESTON, C.M., CRYAN, J.F, NOLAN, Y.M. Stress and adolescent hippocampal neurogenesis, diet and exercise as cognitive modulators. In: *Translational Psychiatry.* 2017, 7 (4), p. e1081. doi: 10.1038/tp.2017.48
208. HWANG, S., JEBELLI, H., CHOI, B., et al. Measuring workers' emotional state during construction tasks using wearable EEG. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2018,144, p. 04018050. doi: 10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001506.
209. HYSTAD, S.W., NIELSEN, M.B., EID, J. The impact of sleep quality, fatigue and safety climate on the perceptions of accident risk among seafarers. In: *European Review of Applied Psychology*. 2017, 67(5), pp. 259-267. doi:10.1016/j.erap.2017.08.003.
210. IBRAHIM, A., NNAJI, C., NAMIAN, M., et al. Investigating the impact of physical fatigue on construction workers' situational awareness. In: *Safety Science*. 2023, 163, p. 106103. doi:10.1016/j.ssci.2023.106103

211. INAGAKI, H.K., CHEN, S., RIDDER, M.C., et al. A midbrain-thalamus-cortex circuit reorganizes cortical dynamics to initiate movement. In: *Cell*. 2022, 185, pp. 1065–1081. e23. doi: 10.1016/j.cell.2022.02.006.
212. International agency for research on cancer. IARC Monographs Meeting 124: Night Shift Work. 2019.
213. ISHMAN, S.L., YANG, C.J., COHEN, A.P., et al. Is the OSA-18 predictive of obstructive sleep apnea: Comparison to polysomnography. In: *Laryngoscope*. 2015, 125, pp. 1491–1495. doi: 10.1002/lary.25098.
214. ISLAM, M.K., RASTEGARNIA, A., YANG, Z. Methods for artifact detection and removal from scalp EEG: a review. In: *Neurophysiologie Clinique*. 2016; 46, pp. 287–305. doi: 10.1016/j.neucli.2016.07.002.
215. ISMAIL, L., KARWOWSKI, W., HANCOCK, P.A., TAIAR, R., FERNANDEZ-SUMANO, R. Electroencephalography (EEG) Physiological indices reflecting human physical performance: a systematic review using updated PRISMA. In: *Journal of Integrative Neuroscience*. 2023, 22(3), p. 62. doi: 10.31083/j.jin2203062
216. IZAWA, S., CHOWDHURY, S., MIYAZAKI, T., et al. REM sleep–active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories. *Science*. 2019, 365, pp. 1308–1313. doi: 10.1126/science.aax9238
217. JACOBSEN, N.S.J., BLUM, S., WITT, K., DEBENER, S. A walk in the park? Characterizing gait-related artifacts in mobile EEG recordings. In: *European Journal of Neuroscience*. 2021, 54, pp. 8421–8440. doi: 10.1111/ejn.14965.
218. JAIN, A., ABBAS, B., FAROOQ, O., GARG, S.K. Fatigue detection and estimation using auto-regression analysis in EEG. In: *International conference on advances in computing, communications and informatics (ICACCI). IEEE.* 2016, pp. 1092–1095. doi:10.1109/ICACCI.2016.7732190
219. JEBELLI, H., HWANG, S., LEE, S. EEG-based workers' stress recognition at construction sites. In: *Automation in Construction*. 2018, 93, pp. 315-324. doi:10.1016/j.autcon.2018.05.027
220. JEBELLI, H., HWANG, S., LEE, S. EEG signal-processing framework to obtain high-quality brain waves from an off-the-shelf wearable EEG device. In: *Journal of Computing in Civil Engineering*. 2017, 32, p. 04017070. doi: 10.1061/(ASCE)CP.1943-5487.0000719.
221. JEELANI, I., ALBERT, A., GAMBATESE, J.A. Why Do Construction Hazards Remain Unrecognized at the Work Interface? In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2017, 143, p. 04016128. doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001274
222. JEELANI, I., ALBERT, A., HAN, K., AZEVEDO, R. Are Visual search patterns predictive of hazard recognition performance? Empirical investigation using eye-tracking technology. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2019, 145, p. 04018115. doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001589
223. JIAYU, C., JOHN, E.T. Assessing task mental workload in construction projects: a novel electroencephalography approach. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2017, 143(8). doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001345
224. JIMÉNEZ-MALDONADO, A., RENTERÍA, I., GARCÍA-SUÁREZ, P.C. et al. The impact of high-intensity interval training on brain derived neurotrophic factor in brain: a mini-review. In: *Frontiers in Neuroscience*. 2018, 12, p. 839. 10.3389/fnins.2018.00839
225. JOHANNESSEN, H.A., STERUD, T. Psychosocial factors at work and sleep problems: a longitudinal study of the general working population in Norway. In: *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2017, 90(7), pp. 597-608. doi:10.1007/s00420-017-1222-2.

226. JONES, S.E., LANE, J.M., WOOD, A.R., et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. In: *Nature Communications*. 2019, 10, p. 343. doi: 10.1038/s41467-018-08259-7.
227. JUNWEI, L., et al. Brain computer interface for neurodegenerative person using electroencephalogram. In: *IEEE Access*. 2019, 7, pp. 2439-2452.
228. KALMBACH, D.A., SCHNEIDER, L., CHEUNG, J., et al. Genetic basis of chronotype in humans: insights from three landmark GWAS. In: *Sleep*. 2016, 40, p. zsw048. doi: 10.1093/sleep/zsw048.
229. KARALIS, N. et al. 4-Hz oscillations synchronize prefrontal-amygdala circuits during fear behavior. In: *Nature Neuroscience*. 2016, 19, pp. 605–612. doi: 10.1038/nn.4251
230. KAY, K., SOSA, M., CHUNG, J.E., et al. A hippocampal network for spatial coding during immobility and sleep. In: *Nature*. 2016, 531, pp. 185–190. doi: 10.1038/nature17144.
231. KE, J., ZHANG, M., LUO, X., CHEN, J. Monitoring distraction of construction workers caused by noise using a wearable Electroencephalography (EEG) device. In: *Automation in Construction*. 2021, 125, p. 103598. doi:10.1016/j.autcon.2021.103598
232. KELLY, L.P., BASSET, F.A., MCCARTHY, J., PLOUGHMAN, M. Normobaric hypoxia exposure during treadmill aerobic exercise after stroke: a safety and feasibility study. In: *Frontiers in Physiology*. 2021, p. 702439, 1–11. doi: 10.3389/fphys.2021.702439
233. KHAKPAI, F., NASEHI, M., AND ZARRINDAST, M.R. The role of NMDA receptors of the medial septum and dorsal hippocampus on memory acquisition. In: *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2016, 143, pp. 18–25. doi: 10.1016/j.pbb.2016.01.003
234. KIENITZ, R., SCHMIEDT, J.T., SHAPCOTT, K.A., et al. Theta rhythmic neuronal activity and reaction times arising from cortical receptive field interactions during distributed attention. In: *Current Biology*. 2018, 28(15), pp. 2377–2387doi: 10.1016/j.cub.2018.05.086
235. KIM, B., KIM, L., KIM, Y.H., YOO, S.K. Cross-association analysis of EEG and EMG signals according to movement intention state. In: *Cognitive Systems Research*. 2017, 44, pp. 1–9. doi:10.1016/j.cogsys.2017.02.001
236. KIM, S.M., HYUN, G.J., JUNG, T.-W., et al. Balance deficit and brain connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Psychiatry Investigation*. 2017, 14(4), pp. 452–457. doi: 10.4306/pi.2017.14.4.452.
237. KIVIPELTO, M., HÅKANSSON, K. A Rare success against alzheimer's. In: *Scientific American*. 2017, 16(4), pp. 32–37. doi: 10.1038/scientificamerican0417-32.
238. KIZUK, S.A.D., MATHEWSON, K.E. Power and phase of alpha oscillations reveal an interaction between spatial and temporal visual attention. In: *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2017, 29(3), pp. 480–494. https://doi.org/10.1162/jocn
239. KLOC, M.L., VELASQUEZ, F., NIEDECKER, R.W., BARRY, J.M. Disruption of hippocampal rhythms via optogenetic stimulation during the critical period for memory development impairs spatial cognition. In: *Brain Stimulation.* 2020, 13, pp. 1535–1547. doi: 10.1016/j.brs.2020.08.011.
240. KNIGHT, D.C., NQUYEN, H.T., BANDETTINI, P.A. The role of the human amygdala in the prediction of conditioned fear responses. In: *Neuroimage*. 2005, 26, pp. 1193–1200. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.020.
241. KOROTKOVA, T., PONOMARENKO, A., MONAGHAN, C.K., et al. Reconciling the different faces of hippocampal theta: The role of theta oscillations in cognitive, emotional and innate behaviors. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018, 85, pp. 65–80. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.004.

242. KROPFF, E., CARMICHAEL, J. E., MOSER, E. I., MOSER, M. B. Frequency of theta rhythm is controlled by acceleration, but not speed, in running rats. In: *Neuron*. 2021, 109, pp. 1029–1039. doi: 10.1016/j.neuron.2021.01.017
243. KÜHN, S., FORLIM, C. G., LENDER, A., et al. Brain functional connectivity differs when viewing pictures from natural and built environments using fMRI resting state analysis. In: *Scientific Reports*. 2021, 11, p. 4110. doi: 10.1038/s41598-021-83246-5
244. LAEEQUDDIN, M., WAHEED, K.A., SAHAY, V. Measuring mindfulness in business school students: a comparative analysis of mindful attention awareness scale and langer's scale. In: *Behavioral Sciences*. 2023, 13, p. 116. doi:10.3390/bs13020116
245. LANDGRAF, D., WANG, L.L., DIEMER, T., WELSH, D.K. NPAS2 compensates for loss of CLOCK in peripheral circadian oscillators. In: *PLOS Genetics*. 2016, 12, p. e1005882. doi: 10.1371/journal.pgen.1005882.
246. LANG, X., WANG, Z., TIAN, X., et al. The effects of extreme high indoor temperature on EEG during a low intensity activity. In: *Building and Environment*. 2022, 219, p. 109225. doi: 10.1016/j.buildenv.2022.109225
247. LAROCCO, J., LE, M.D., PAENG, D.-G. A systemic review of available low-cost EEG headsets used for drowsiness detection. In: *Frontiers in Neuroinformatics*. 2020, 14, p. 553352. doi: 10.3389/fninf.2020.553352
248. ŁASZEWSKA, K., GORONCY, A., WEBER, P., et al. Influence of the spectral quality of light on daytime alertness levels in humans. In: *Advances in Cognitive Psychology*. 2018, 14(4), pp. 192–208. doi: 10.5709/acp-0250-0
249. LAUREN, P., HOON-KI, S. Feeding rhythms and the circadian regulation of metabolism. In: *Frontiers in Nutrition.* 2020, 7, p. 39. doi: 10.3389/fnut.2020.00039
250. LECCA, L.I., FADDA, P., FANCELLO, G., et al. Cardiac autonomic control and neural arousal as indexes of fatigue in professional bus drivers. In: *Safety and Health at Work*. 2022, 13, pp. 148–154. doi: 10.1016/j.shaw.2022.01.007.
251. LEE, S., KIM, J.K. Factors contributing to the risk of airline pilot fatigue. In: *Journal of Air Transport Management.* 2018, 67, pp. 197-207. doi: 10.1016/j.jairtraman.2017.12.009
252. LEHMAN, M.L. *Adaptive sensory environments. An introduction*. Silver medal Nautilus Book Award Winner. 2017, p. 202. ISBN 9781138641426 202mono23.
253. LESICKA, M., JABLONSKA, E., WIECZOREK, E., et al. Altered circadian genes expression in breast cancer tissue according to the clinical characteristics. In: *PLoS ONE*. 2018, 13, p. e0199622. doi: 10.1371/journal.pone.0199622
254. LEVINE, D., HONG, H., WEIDEMANN, B.J., et al. NAD+ controls circadian reprogramming through per2 nuclear translocation to counter aging. In: *Molecular Cell*. 2020, 78, pp. 835–849.e7. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.010.
255. LEWIS, P., KORF, H., KUFFER, L., et al. Exercise time cues (zeitgebers) for human circadian systems can foster health and improve performance: A systematic review. In: *BMJ Open Sport & Exercise Medicine.* 2018, 4, p. e000443. oi: 10.1136/bmjsem-2018-000443.
256. LEWIS, P., OSTER, H., KORF, H.W., et al. Food as a circadian time cue—Evidence from human studies. In: *Nature Reviews Endocrinology*. 2020, 16, pp. 213–223. doi: 10.1038/s41574-020-0318-z.
257. LI , G., LUO, Y., ZHANG, Z., et al. Effects of mental fatigue on small-world brain functional network organization. In: *Neural Plasticity*. 2019, 2019, p. 1716074. doi: 10.1155/2019/1716074
258. LI, D., WANG, X., MENASSA, C.C., et al. *Understanding the impact of building thermal environments on occupants' comfort and mental workload demand through*

human physiological sensing. The Smart Eco-Efficient Built Environment. Woodhead Publishing Series in Civil and Structural Engineering. 2020, pp. 291-341. doi:10.1016/B978-0-12-819946-6.00012-6
259. LI, H., WANG, D., CHEN, J., et al. Pre-service fatigue screening for construction workers through wearable EEG-based signal spectral analysis. In: *Automation in Construction*. 2019, 106, p. 102851. doi: 10.1016/j.autcon.2019.102851
260. LI, R., GUO, M., SONG, L. PAS domain containing repressor 1 (PASD1) promotes glioma cell proliferation through inhibiting apoptosis *in vitro*. In: *Medical Science Monitor*. 2019, 25, pp. 6955–6964. doi: 10.12659/MSM.916308
261. LI, W., MA, L., YANG, G., GAN, W-B. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. In: *Nature Neuroscience*. 2017, 20, pp. 427–437. doi: 10.1038/nn.4479
262. LIAN, J., LIU, C., LI W., YIN, Y. A multi-skilled worker assignment problem in seru production systems considering the worker heterogeneity. In: *Computers & Industrial Engineering*. 2018, 118, pp. 366-382. doi: 10.1016/j.cie.2018.02.035.
263. LIAO, P.C., ZHOU, X., CHONG, H.Y., HU, Y., ZHANG, D. Exploring construction workers' brain connectivity during hazard recognition: a cognitive psychology perspective. In: *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*. 2023, 29(1), pp. 207-215. doi:10.1080/10803548.2022.2035966.
264. LINDHOLM, M.E., RUNDQVIST, H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. In: *Experimental Physiology*. 2016, 101(1), pp. 28-32. doi: 10.1113/EP085318.
265. LINDSETH, I. Methodological issues question the validity of observed performance impairment of a low carbohydrate, high fat diet. In: *The Journal of Physiology*. 2017, 595, p. 2989. doi: 10.1113/JP273990.
266. LISTOPADOVA, L., BACIU, A., MEREUTA, I., et al. 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. 105-109. ISSN: 1454-8257.
267. LITWILLER, B., SNYDER, L.A., TAYLOR, W.D., STEELE, L.M. The relationship between sleep and work: A meta-analysis. In: *Journal of Applied Psychology*. 2017, 102(4), pp. 682–699. doi:10.1037/apl0000169206mono22.
268. LIU, C. et al. Abnormal resting-state cerebral-limbic functional connectivity in bipolar depression and unipolar depression. In: *BMC Neuroscience*. 2019, 20(1), p. 30. doi:10.1186/s12868-019-0508-6.
269. 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. doi: 10.2337/db18-0684.
270. LOEWKE, A.C., GARRETT, A., STEIGER, A., et al. Loss of circadian timing disrupts theta episodes during object exploration. In: *Clocks & Sleep.* 2020, 2(4), pp. 523-535. doi: 10.3390/clockssleep2040038.
271. LU, M., HU, S., MAO, Z., LIANG, P., et al. Research on work efficiency and light comfort based on EEG evaluation method. In: *Building and Environment*. 2020, 183(3), p. 107122. doi:10.1016/j.buildenv.2020.107122
272. LYAMIN, O.I., BACIU, A.J., KOSENKO, P.O., LISTOPADOVA, L.A. EEG arousal from uni- and bilateral slow-wave sleep in Northern fur seal (*Callorhinus ursinus*) In: Abstracts of III International Conference of young scientists "*Physiology: from Molecules to Organism*", dedicated to the 95th anniversary of the National Academy of Sciences of Ukraine. Kiev, 2013, pp. 39-40.

273. LYAMIN, O.I., BACIU, A.J., KOSENKO, P.O., LISTOPADOVA, L.A. EEG theta oscillations in the sleepless hemisphere during unihemispheric slow-wave sleep periodically interrupted by auditory stimuli. In: *Abstracts of VI International Congress of the Ukrainian Society for Neuroscience, dedicated to 90-years anniversary of great Ukrainian scientist Platon Kostyuk.* Kiev, 2014, p. 34.
274. MA, X., SONG, L., HONG, B., et al. Relationships between EEG and thermal comfort of elderly adults in outdoor open spaces. In: *Building and Environment*. 2023, 235, p. 110212. doi:10.1016/j.buildenv.2023.110212
275. MADRID, R.E., RAMALLO, F.A., BARRAZA, D.E., et al. Smartphone-based biosensor devices for healthcare: technologies, trends, and adoption by end-users. In: *Bioengineering (Basel).* 2022, 9(3), p. 101. doi: 10.3390/bioengineering9030101.
276. MAHARJAN, R., BUSTAMANTE, L.D., GHATTAS, K. N., et al. Role of lifestyle in neuroplasticity and neurogenesis in an aging brain. In: *Monitoring Editor, Alexander Muacevic and John R Adler.* 2020, 12(9), p. e10639. doi, 10.7759/cureus.10639
277. MAITI, P., HALL, T.C., PALADUGU, L., et al. A comparative study of dietary curcumin, nanocurcumin, and other classical amyloid-binding dyes for labeling and imaging of amyloid plaques in brain tissue of 5×-familial Alzheimer's disease mice. In: *Histochemistry and Cell Biology.* 2016, 146, pp. 609–625. doi: 10.1007/s00418-016-1464-1.
278. MANSI, S. A., BARONE, G., FORZANO, C., et al. Measuring human physiological indices for thermal comfort assessment through wearable devices: a review. In: *Measurement*. 2021, 183, p. 109872. doi: 10.1016/j.measurement.2021.109872
279. MAO, A.H., DU, Z.H., LU, D.Y., Luo, J. Attention emotion recognition via ECG signals. In: *Quantitative Biology*. 2022, 10, pp. 276–286. doi:10.3390/s23177405
280. MARQUIS, L.P., PAQUETTE, T., BLANCHETTE-CARRIERE, et al. REM sleep theta changes in frequent nightmare recallers. In: *Sleep*. 2017, 40(9), p. zsx110. doi: 10.1093/sleep/zsx110.
281. MARSHALL, R,E., MILLIGAN-SAVILLE, J.S., MITCHELL, P.B., et al. A systematic review of the usefulness of pre-employment and pre-duty screening in predicting mental health outcomes amongst emergency workers. In: *Psychiatry Research*. 2017, 253, pp. 129-137. doi: 10.1016/j.psychres.2017.03.047.
282. MARSHALL, T.R., DEN BOER, S., COOLS, R., et al. Occipital alpha and gamma oscillations support complementary mechanisms for processing stimulus value associations. In: *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2018, 30(1), pp. 119–129. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01185
283. MARUANI, J., GEOFFROY, P.A. Bright light as a personalized precision treatment of mood disorders. In: *Frontiers in Psychiatry*. 2019, 10, p. 85. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00085.
284. MAS-HERRERO, E., MAINI, L., SESCOUSSE, G., ZATORRE, R.J. Common and distinct neural correlates of music and food-induced pleasure: A coordinate-based meta-analysis of neuroimaging studies. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021, 123, pp. 61-71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.008
285. MASRI, S., SASSONE-CORSI, P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. In: *Nature Medicine*. 2018, 24, pp. 1795–1803. doi: 10.1038/s41591-018-0271-8.
286. MASTITSKAYA, S., THOMPSON, N., HOLDER, D. Selective vagus nerve stimulation as a therapeutic approach for the treatment of ards: a rationale for neuro-immunomodulation in COVID-19 disease. In: *Frontiers in Neuroscience*. 2021, 15, p. 667036. doi: 10.3389/fnins.2021.667036.

287. MCMAHON, K., ANAND, D., MORRIS-JONES, M., et al. A path from childhood sensory processing disorder to anxiety disorders: the mediating role of emotion dysregulation and adult sensory processing disorder symptoms. In: *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2019, 13, p. 22. doi: 10.3389/fnint.2019.00022.
288. MEHTA, M. R. Cooperative LTP can map memory sequences on dendritic branches. In: *Trends in Neurosciences*. 2004, 27, pp. 69–72. doi: 10.1016/j.tins.2003.12.004
289. MEHTA, M. R. From synaptic plasticity to spatial maps and sequence learning. In: *Hippocampus.* 2015, 25, pp. 756–762. doi: 10.1002/hipo.22472.
290. MEHTA. R. Integrating physical and cognitive ergonomics. In: *IIE Transactions on Occupational Ergonomics and Human Factors.* 2016, 4, pp. 83–87. doi:10.1080/21577323.2016.1207475.
291. MEKKY, J., EL-KHOLY, O., HAMDY, E., FAWZY, A. Rapid eye movement (REM) sleep microarchitecture is altered in patients with wake-up ischemic stroke: a polysomnographic study. In: *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*. 2021, 11, p. 100069. doi: 10.1016/j.nbscr.2021.100069
292. MELÉNDEZ-FERNÁNDEZ, O., WALTON, J., DEVRIES, A., NELSON, R. Clocks, rhythms, sex, and hearts: how disrupted circadian rhythms, time-of-day, and sex influence cardiovascular health. In: *Biomolecules*. 2021, 11, p. 883. doi: 10.3390/biom11060883
293. MELKANI G.C., PANDA S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. In: *The Journal of Physiology*. 2017, 595, pp. 3691–3700. doi: 10.1113/JP273094.
294. MEREUŢĂ, I., BACIU, A., FEDAŞ, V. *Fortificarea sănătăţii: plasticitatea şi diminuarea riscurilor metabolice.* Chişinău: Poliviz-Design SRL, 2022. 206 p. ISBN 978-9975-3434-8-0.
295. MEREUŢĂ, I., BACIU, A., FEDAŞ, V., LISTOPADOVA, L. *Mediul şi activitatea zilnică în extinderea neuroplasticităţii.* Chişinău: Poliviz-Design SRL, 2023. 256 p. ISBN 978-9975-3617-2-9. doi: https://doi.org/10.59295/9789975361729
296. MEREUTA, I., BACIU, A., LISTOPADOVA, L. FEDAS, V., CARAUS, V., SIRBU, E. *Mediul ambiant – promovator sau daunator al functionalitatii si sanatatii.* Chisinau: Tipografia. Poliviz-Design SRL, 2023. 180 p. ISBN 978-9975-3328-6-6. doi: https://doi.org/10.59295/9789975332866
297. MILETTO PETRAZZINI, M.E., SOVRANO, V.A., VALLORTIGARA, G., Brain and behavioral asymmetry: a lesson from fish. In: *Frontiers in Neuroanatomy*. 2020, 14, p. 11. doi: 10.3389/fnana.2020.00011.
298. MINNETTI, M., et al. Fixing the broken clock in adrenal disorders: focus on glucocorticoids and chronotherapy. In: *Journal of Endocrinology*. 2020, 246, pp. R13–31. doi: 10.1530/JOE-20-0066.
299. MIR, S., CAI, W., CARLSON, S.W., et al. IGF-1 mediated neurogenesis involves a novel rit1/akt/sox2 cascade. In: *Scientific Reports*. 2017, 7, 3283, pp. 1–14. doi:10.1038/s41598-017-03641-9.
300. MIZUSEKI, K., MIYAWAKI, H. Hippocampal information processing across sleep/wake cycles. In: *Neuroscience Research*. 2017, 118, pp. 30–47. doi: 10.1016/j.neures.2017.04.018.
301. MOLKKAR,I M., TENHUNEN, M., TARNICERIU, A. et al. Non-linear heart rate variability measures in sleep stage analysis with photoplethysmography. In: *Computing in Cardiology Conference.* 2018, 45, pp. 1–4. doi:10.22489/CinC.2019.287
302. MOORE, J.J. ET, A.L. Dynamics of cortical dendritic membrane potential and spikes in freely behaving rats. In: *Science.* 2017, 355, p. eaaj1497. doi: 10.1126/science.aaj1497

303. MOREL, G.R., LEÓN, M.L., URIARTE, M., et al. Therapeutic potential of IGF-I on hippocampal neurogenesis and function during aging. In: *Neurogenesis (Austin*). 2017, 4(1), p. e1259709. doi: 10.1080/23262133.2016.1259709
304. MORENO-JUAN, V., ANÍBAL-MARTÍNEZ, M., HERRERO-NAVARRO, Á., et al. Spontaneous thalamic activity modulates the cortical innervation of the primary visual nucleus of the thalamus. In: *Neuroscience*. 2022, 508, pp. 87-97. doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.07.022.
305. MORITZ, C.T., AMBROSIO, F. Regenerative rehabilitation: combining stem cell therapies and activity-dependent stimulation. In: *Pediatric Physical Therapy*. 2017, 29 (3), pp. S10-S15. doi: 10.1097/PEP.0000000000000378.
306. MORRELL, N.W., BLOCH, D.B., TEN, D.P., et al. Targeting BMP signalling in cardiovascular disease and anaemia. In: *Nature Reviews Cardiology*. 2016, 13, pp. 106-120. doi: 10.1038/nrcardio.2015.156.
307. MORRIS, L.S., MCCALL, J.G., CHARNEY, D.S. et al. The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. In: *Brain and Neuroscience advances*. 2020, 4, pp. 1–18. doi: 10.1177/2398212820930321.
308. MURE, L.S., LE H.D., BENEGIAMO, G., et al. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. In: *Science*. 2018, p. 359. doi: 10.1126/science.aao0318.
309. NAJAFI, T.A., AFFANNI, A., RINALDO, R., ZONTONE, P. Driver attention assessment using physiological measures from EEG, ECG, and EDA signals. In: *Sensors.* 2023, 23, p. 2039. doi: 10.3390/s23042039.
310. NAMIAN, M., ALBERT, A., FENG, J. Effect of distraction on hazard recognition and safety risk perception. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2018, 144, p. 04018008. doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0001459
311. NAMIAN, M., TAHERPOUR, F., GHIASVAND, E., TURKAN, Y. Insidious safety threat of fatigue: investigating construction workers' risk of accident due to fatigue. In: *Journal of Construction Engineering and Management*. 2021, 147, p. 04021162. doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0002180.
312. NELSON, N., LOMBARDO, J., MATLACK, L., et al. Chronoradiobiology of breast cancer: the time is now to link circadian rhythm and radiation biology. In: *International Journal of Molecular Sciences.* 2022, 23(3), p. 1331. doi: 10.3390/ijms23031331.
313. NERI, L., OBERDIER, M.T., VAN ABEELEN, K.C.J., et al. Electrocardiogram monitoring wearable devices and artificial-intelligence-enabled diagnostic capabilities: a review. In: *Sensors*. 2023, 23, p. 4805. doi: 10.3390/s23104805.
314. NEWSON, JJ, THIAGARAJAN, TC. EEG Frequency bands in psychiatric disorders: a review of resting state studies. In: *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019, 12, p. 521. doi: 10.3389/fnhum.2018.00521.
315. NICOLAIDES, N.C., CHARMANDARI, E., KINO T. Stress-related and circadian secretion and target tissue actions of glucocorticoids: impact on health. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2017, 8, pp. 1-11. doi: 10.3389/fendo.2017.00070
316. NIELSEN, M.B., HARRIS, A., PALLESEN, S., EINARSEN, S.V. Workplace bullying and sleep – a systematic review and meta-analysis of the research literature. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2020, 51, p. 101289. doi:10.1016/j.smrv.2020.101289
317. NIELSEN, M.B., PALLESEN, S., EINARSEN, S.V., et al. Associations between exposure to workplace bullying and insomnia: a cross-lagged prospective study of causal directions. In: *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2021, 94(5), pp. 1003–1011. doi:10.1007/s00420-020-01618-2.

318. NIU, W., ZHANG, M., YAO, J., et al. Biomechanics in musculoskeletal health. In: *Journal of Healthcare Engineering*. 2017, p. 8916431. doi: 10.1155/2017/8916431
319. NOTELAERS, G., VAN DER HEIJDEN, B., HOEL, H., Measuring bullying at work with the short-negative acts questionnaire: identification of targets and criterion validity. In: *Work Stress*. 2019, 33(1), 58–75. doi:10.1080/02678373.2018.1457736
320. NUMATA, M., HIRANO, A., YAMAMOTO, Y., et al. Metastasis of breast cancer promoted by circadian rhythm disruption due to light/dark shift and its prevention by dietary quercetin in mice. In: *Journal of Circadian Rhythms*. 2021, 19, p. 2. doi: 10.5334/jcr.203.
321. NUÑEZ, A. AND BUÑO W. The Theta rhythm of the hippocampus: from neuronal and circuit mechanisms to behavior. In: *Cellular Neurophysiology*. 2021, 15, p. 649262. doi:10.3389/fncel.2021.649262
322. OKUDA, M., HIJIKURO, I., FUJITA, Y. Design and synthesis of curcumin derivatives as tau and amyloid β dual aggregation inhibitors. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2016, 26, pp. 5024–5028. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.08.092
323. OUYANG, Y., LIU, M., CHENG, C., et al. Monitoring inattention in construction workers caused by physical fatigue using electrocardiograph (ECG) and galvanic skin response (GSR) sensors. In: *Sensors*. 2023, 23(17), p. 7405. doi:10.3390/s23177405
324. PAHWA, M., LABRECHE, F., DEMERS, P.A. Night shift work and breast cancer risk: What do the meta-analyses tell us? Scand. In: *Journal of Work, Environment & Health*. 2018, 44, pp. 432–435. doi: 10.5271/sjweh.3738.
325. PAREDESA, J.T., PATTEN, A.R., MOHAPELAB, J.G., et al. The effects of hormones and physical exercise on hippocampal structural plasticity. In: *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2016, 41, pp. 23–43. doi: 10.1016/j.yfrne.2016.03.001
326. PARK, H.B., AHN, S., ZHANG, W. Visual search under physical effort is faster but more vulnerable to distractor interference. In: *Cognitive Research: Principles and Implications*. 2021, 6, p. 17. doi:10.1186/s41235-021-00283-4.
327. PARSONS, I.T., STACEY, M.J. WOODS, D.R. Heat adaptation in military personnel: mitigating risk, maximizing performance. In: *Integrative Physiology*. 2019, 10, 1485, pp. 1-16. doi: 10.3389/fphys.2019.01485.
328. PEEVER, J., FULLER, P.M. The biology of REM sleep. In: *Current Biology*. 2017, 27, pp. R1237–R1248. doi: 10.1016/j.cub.2017.10.026.
329. PERRIN JEGEN, N., CHEVRET, P. Effect of noise on comfort in open-plan offices: Application of an assessment questionnaire. In: *Ergonomics*. 2017, 60, pp. 6–17. doi: 10.1080/00140139.2016.1172737.
330. PHAM, T., LAU, Z.J., CHEN, S.H.A., MAKOWSKI, D. Heart rate variability in psychology: a review of hrv indices and an analysis tutorial. In: *Sensors*. 2021, 21, p. 3998. doi: 10.3390/s21123998.
331. PHARAOH, G., OWEN, D., YEGANEH, A., et al. Disparate central and peripheral effects of circulating igf-1 deficiency on tissue mitochondrial function. In: *Molecular Neurobiology*. 2020, 57, pp. 1317–1331. doi: 10.1007/s12035-019-01821-4
332. PHILLIPS, C. Immune and neuroprotective effects of physical activity on the brain in depression. In: *Frontiers in Neuroscience.* 2018, 12, p. 498. doi: 10.3389/fnins.2018.00498.
333. PHILLIPS, C. Lifestyle modulators of neuroplasticity: how physical activity, mental engagement, and diet promote cognitive health during aging. In: *Neural Plasticity*. 2017, 2017, p. 3589271. doi: 10.1155/2017/3589271.
334. PHILLIPS, K.J. Beige fat, adaptive thermogenesis, and its regulation by exercise and thyroid hormone. In: *Biology (Basel)*. 2019, 8, p. 57. doi: 10.3390/biology8030057.

335. PIETRELLI A., MATKOVIĆ L., et al. Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats. In: *Neurobiology of Learning and Memory*. 2018, 155, pp. 528–542. doi: 10.1016/j.nlm.2018.05.007.
336. POE, G.R. Sleep is for forgetting. In: *The Journal of Neuroscience*. 2017, 37, pp. 64–473. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0820-16.2017.
337. POSADA-QUINTERO, H.F., CHON, K.H. Innovations in electrodermal activity data collection and signal processing. In: *Sensors*. 2020, 20, p. 479. doi: 10.3390/s20020479.
338. POULOSE, S.M., MILLER, M.G., SCOTT, T., et al. Nutritional factors affecting adult neurogenesis and cognitive function. In: *Advances in Nutrition.* 2017, 8, pp. 804–811. doi: 10.3945/an.117.016261
339. PROKHOROV, E.F., GONZALEZ-HERNANDEZ, J., VOROBIEV, Y.V., et al. *In vivo* electrical characteristics of human skin, including at biological active points. In: *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2000, 38, pp. 507–511. doi: 10.1007/BF02345745.
340. PULIDO- MORAN, M., MORENO-FERNANDEZ, J., RAMIREZ-TORTOSA, C., et al. Curcumin and health. In: *Molecules.* 2016, 21, p. 264. doi: 10.3390/molecules21030264
341. QUANTE, M., MARIANI, S., WENG, J., et al. Zeitgebers and their association with rest-activity patterns. In: *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research*. 2019, 36(2), pp. 203–213. doi: 10.1080/07420528.2018.1527347
342. RAEFSKY, S.M, MATTSON, M.P. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges, roles in neuroplasticity and disease resistance. In: *Free Radical Biology and Medicine.* 2017, 102, pp. 203–216. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.045
343. RAICHLEN, D.A., ALEXANDER, G.E. Adaptive capacity, an evolutionary-neuroscience model linking exercise, cognition, and brain health. In: *Trends in Neurosciences.* 2017, 40, pp. 408–421. doi: 10.1016/j.tins.2017.05.001
344. RAJARAM, S., JULIE, J., LEE, G.J. Plant-based dietary patterns, plant foods, and age-related cognitive decline. In: *Advances in Nutrition.* 2019, 10, p. 422. doi: 10.1093/advances/nmz081 3lif
345. RANJAN, M., KUMAR, P., KONRAD, P., REZAI, A.R. Finding optimal neuromodulation for chronic pain: waves, bursts, and beyond. In: *Symposium*. 2020, 68(8), pp. 218-223. doi: 10.4103/0028-3886.302465.
346. REDISH, A.D. Vicarious trial and error. In: *Nature Reviews Neuroscience*. 2016, 17, pp. 147–159. doi: 10.1038/nrn.2015.30.
347. REINKE, H., ASHER, G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. In: *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019, 20, pp. 227–241. doi: 10.1038/s41580-018-0096-9.
348. RENDEIRO, C., RHODES, J.S. A new perspective of the hippocampus in the origin of exercise-brain interactions. In: *Brain Structure and Function*. 2018, 223, pp. 2527–2545. doi: 10.1007/s00429-018-1665-6.
349. RESZKA, E., PRZYBEK, M., MUURLINK, O., PEPŁONSKA, B. Circadian gene variants and breast cancer. In: *Cancer Lett*. 2017, 390, pp. 137–145. oi: 10.1016/j.canlet.2017.01.012.
350. REZAIANZADEH, A., JALALI, M., MAGHSOUDI, A., et al. The overall 5-year survival rate of breast cancer among Iranian women: A systematic review and meta-analysis of published studies. In: *Breast Diseases*. 2017, 37(2), pp. 63–68. doi: 10.3233/BD-160244.
351. RHÉAUME, A., MULLEN, J. The impact of long work hours and shift work on cognitive errors in nurses. In: *Journal of Nursing Management*. 2018, 26(1), pp. 26–32. doi: 10.1111/jonm.12513.

352. RIDDLE, J., SCIMECA, J.M., CELLIER, D., et al. Causal evidence for a role of theta and alpha oscillations in the control of working memory. In: *Current Biology*. 2020, 30, pp. 1748–1754. doi: 10.1016/j.cub.2020.02.065.
353. RITONJA, J., MCISAAC, M.A., SANDERS, E., et al. Outdoor light at night at residences and breast cancer risk in Canada. In: *European Journal of Epidemiology*. 2020, 35, pp. 579–589. doi: 10.1007/s10654-020-00610-x.
354. ROSANDER, M., NIELSEN, M. B. Workplace bullying and tiredness at work: a cross-lagged prospective study of causal directions and the moderating effects of a conflict management climate. In: *Journal of Occupational Health*. 2022, 64, e12327. pp. 1-10. doi:10.1002/1348-9585.12327
355. ROUNDS, J.D., CRUZ-GARZA, J. G., KALANTARI, S. Using posterior eeg theta band to assess the effects of architectural designs on landmark recognition in an urban setting. In: *Frontiers in Human Neuroscience*. 2020, 14, p. 584385. doi: 10.3389/fnhum.2020.584385
356. SAEDI, S., FINI, A. A. F., et al. Applications of electroencephalography in construction. In: *Automation in Construction*. 2022, 133, p. 103985. doi: 10.1016/j.autcon.2021.103985
357. SAFARYAN, K., MEHTA, M. Enhanced hippocampal theta rhythmicity and emergence of eta oscillation in virtual reality. In: *Journal Nature neuroscience*. 2021, 24(8), pp. 1065–1070. 10.1038/s41593-021-00871-z
358. SAFARYAN, K.M., MAYANK, R. Nonspecific synaptic plasticity improves the recognition of sparse patterns degraded by local noise. In: *Scientific Reports*. 2017, 7, p. 46550. doi: 10.1038/srep46550.
359. SALAMANCA-FERNÁNDEZ, E., et al. Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies. In: *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2018, 41, pp. 211–226. doi: 10.23938/ASSN.0307.
360. SAMANTA, A., ALONSO, A., GENZEL, L. Memory reactivations and consolidation: considering neuromodulators across wake and sleep. In: *Current Opinion in Physiology*. 2020, 15, pp. 120–127. doi:10.1016/j.cophys.2020.01.003
361. SCANLON, J.E.M., JACOBSEN, N.S.J., MAACK, M.C., DEBENER, S. Outdoor walking: Mobile EEG dataset from walking during oddball task and walking synchronization task. In: *Data in Brief*. 2023, 46, p. 108847. doi:10.1016/j.dib.2022.108847
362. SCARPELLI, S., ALFONSI, V., et al. Investigation on neurobiological mechanisms of dreaming in the new decade. In: *Brain Sciences*. 2021, 11(2), p. 220. doi: 10.3390/brainsci11020220
363. SCARPELLI, S., et al. Subjective sleep alterations in healthy subjects worldwide during COVID-19 pandemic: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. In: *Sleep Medicine* 2022, 100, pp. 89–102. doi: 10.1016/j.sleep.2022.07.012
364. SCARPELLI, S., D'ATRI, A., MANGIARUGA, A., et al. Predicting dream recall: EEG activation during NREM sleep or shared mechanisms with wakefulness? In: *Brain Topography*. 2017, 30(5), pp. 629–638. doi: 10.1007/s10548-017-0563-1.
365. SCHILLER, A.M., HONG, J., XIA Z., Increased brain-derived neurotrophic factor in lumbar dorsal root ganglia contributes to the enhanced exercise pressor reflex in heart failure. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, 20(6), p. 1480. doi: 10.3390/ijms20061480
366. SCHNEIDER, D. Consequences of routine work-schedule instability for worker health and well-being. In: *American Sociological Review*. 2019, 84, pp. 82–114. doi: 10.1177/0003122418823184.

367. SCHUTTE, I., KENEMANS, J. L., et al. Resting-state theta/beta EEG ratio is associated with reward- and punishment-related reversal learning. In: *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2017, 17(4), pp. 754–763. doi:10.3758/s13415-017-0510-3
368. SCHWARTZ, W.J., Circadian neurobiology and the physiologic regulation of sleep and wakefulness. In: *Neurologic Clinics*. 2019, 37, pp. 475–486. doi: 10.1016/j.ncl.2019.03.001.
369. SHAFFER, F., GINSBERG, J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. In: *Frontiers in Public Health.* 2017, 5, p. 258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258
370. SHAFI, A.A., KNUDSEN, K.E. Cancer and the circadian clock. In: *Cancer Research*. 2019, 79, pp. 3806–3814. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0566.
371. SHAOYUAN, L., PEIJING, R., YU, W., et al. Comparative effectiveness of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation vs citalopram for major depressive disorder: a randomized trial. In: *Neuromodulation*. 2022, 25(3), pp. 450-460. doi: 10.1016/j.neurom.2021.10.021.
372. SHAW, B., MUGANDANI, S., et al. Short duration high-intensity interval taekwondo training substantially improves body composition and physical fitness in previously-trained individuals: a proof-of-concept study. In: *ARCH BUDO*. 2020, 16, pp. 221-226.
373. SHEN, H., COOK, K., GEE, H.E., HAU, E. Hypoxia, metabolism, and the circadian clock: new links to overcome radiation resistance in high-grade gliomas. In: *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020, 39, p. 129. doi: 10.1186/s13046-020-01639-2.
374. SHERMAN, M.T., KANAI, R., SETH, A. K., VANRULLEN, R. Rhythmic influence of top-down perceptual priors in the phase of prestimulus occipital alpha oscillations. In: *Jounal of Cognitive Neuroscience.* 2016, 28(9), pp. 1318–1330. doi:10.1162/jocn_a_00973
375. SHOSTAK, A., et al. MYC/MIZ1-dependent gene repression inversely coordinates the circadian clock with cell cycle and proliferation. *Nature Communications*. 2016, 7, p. 11807. doi: 10.1038/ncomms11807.
376. SHUWEN, Q., YAN, T., Adipose tissue plasticity and the pleiotropic roles of BMP signaling. In: *Journal of Biological Chemistry*. 2021, 296, p. 100678. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100678.
377. SICLARI, F., BAIRD, B., PEROGAMVROS, L., et al. The neural correlates of dreaming. In: *Nature Neuroscience*. 2017, 20(6), pp. 872–878. doi: 10.1038/nn.4545.
378. SIDES, M.B., JOHNSTON, S.L., et al. Bellagio ii report: terrestrial applications of space medicine research. In: *AMHP Journal*. 2021, 92, pp. 650–669. doi: 10.3357/AMHP.5843.2021.
379. SINGH, Z., CHADHA, P. Textile industry and occupational cancer. In: *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2016, 11, p. 39. doi: 10.1186/s12995-016-0128-3.
380. SINGHAL, G., MORGAN, J., et al. Duration of environmental enrichment determines astrocyte number and cervical lymph node t lymphocyte proportions but not the microglial number in middle-aged C57bl/6 mice. In: *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020, 14, p. 57. 10.3389/fncel.2020.00057
381. SOBANSKI, TH., WAGNER, G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. In: *World Journal of Psychiatry*. 2017, 22, 7(1), pp. 12–33. doi: 10.5498/wjp.v7.i1.12
382. SONKODI, B. Delayed onset muscle soreness (doms): the repeated bout effect and chemotherapy-induced axonopathy may help explain the dying-back mechanism in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. In: *Brain Sciences*. 2021, 11, p. 108. doi: 10.3390/brainsci11010108.

383. SONKODI, B. Delayed onset muscle soreness and critical neural microdamage-derived neuroinflammation. In: *Biomolecules.* 2022, 12, p. 1207. doi: 10.3390/biom12091207.
384. SONKODI, B. Does proprioception involve synchronization with theta rhythms by a novel piezo2 initiated ultrafast VGLUT2 signaling? In: *Biophysica*. 2023, 3(4), pp. 695-710, doi:10.3390/biophysica3040046
385. SONKODI, B. LF Power of HRV could be the piezo2 activity level in baroreceptors with some piezo1 residual activity contribution. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, 24, p. 7038. doi: 10.3390/ijms24087038
386. SONKODI, B., KOPA, Z., NYIRADY, P. Post orgasmic illness syndrome (pois) and delayed onset muscle soreness (doms): do they have anything in common? In: *Cells*. 2021, 10, p. 1867. doi: 10.3390/cells10081867.
387. SPRING, J.N., BOURDILLON, N., BARRAL, J. Resting EEG microstates and autonomic heart rate variability do not return to baseline one hour after a submaximal exercise. In: *Frontiers in Neuroscience*. 2018, 12, 460, pp. 1–14. doi: 10.3389/fnins.2018.00460.
388. SPYROPOULOS, G., BOSMAN, C.A., A theta rhythm in macaque visual cortex and its attentional modulation. In: *PNAS USA*. 2018, 115(24), pp. E5614–E5623. doi:10.1073/pnas.1719433115
389. STASI, A., SONGA, G., MAURI, M., et al. Neuromarketing empirical approaches and food choice: a systematic review. In: *Food Research International*. 2018, 108, pp. 650–664. doi: 10.1016/j.foodres.2017.11.049
390. STAVROPOULOS, K.K., CARVER, L.J. Oscillatory rhythm of reward: anticipation and processing of rewards in children with and without autism. In: *Molecular Autism*. 2018, 9, p. 4. doi: 10.1186/s13229-018-0189-5.
391. SU, Z., WANG, L., KANG, G., ZHOU, X. Reward makes the rhythmic sampling of spatial attention emerge earlier. In: *Attentiona, Perception & Psychophysics*. 2021, 83, 1522–1537. doi:10.3758/s13414-020-02226-5
392. SULLI, G., LAM, M.T., Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. In: *Trends Cancer*. 2019, 5, pp. 475–494. doi: 10.1016/j.trecan.2019.07.002.
393. SUMMERSIDE, E.M., SHADMEHR, R., AHMED, A.A. Vigor of reaching movements: reward discounts the cost of effort. In: *Journal of Neurophysiology*. 2018, 119(6), pp. 2347-2357. doi: 10.1152/jn.00872.2017.
394. SUTHERLAND, A.B., PASCUA,L J. *As cities race to net-zero, the Circle Carbon Scan will provide new avenues for impact.* Circle Economy. 2022.
395. SZCZOT, M., NICKOLLS, A.R., et al. The Form and Function of PIEZO2. In: *Annual Review of Biochemistry*. 2021, 90, pp. 507–534. doi: 10.1146/annurev-biochem-081720-023244
396. SZPUNAR, M.J., BELCHER, E.K., et al. Sympathetic innervation, norepinephrine content, and norepinephrine turnover in orthotopic and spontaneous models of breast cancer. In: *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016, 53, pp. 223–233. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.014.
397. TABAR, Y.R., MIKKELSEN, K.B., et al. Ear-EEG for sleep assessment: A comparison with actigraphy and PSG. In: *Sleep Breath*. 2021, 25, pp. 1693–1705. doi: 10.1007/s11325-020-02248-1.
398. TAN, S.J., KERR, G., SULLIVAN, J.P., et al. A brief review of the application of neuroergonomics in skilled cognition during expert sports performance. In: *Frontiers in Human Neuroscience.* 2019, 1, p. 278. doi: 10.3389/fnhum.2019.00278

399. TANG, S., WANG, J., LIU, W., et al. A study of the cognitive process of pedestrian avoidance behavior based on synchronous EEG and eye movement detection. In: *Heliyon*. 2023, 9, p. e13788. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13788.
400. TEMPESTA, D., SOCCI, V., GENNARO, L. Sleep and emotional processing. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2018, 40, pp. 183-195. doi:10.1016/j.smrv.2017.12.005.
401. TÎBÎRNĂ, G., MEREUŢĂ, I., BACIU, A., FEDAŞ, V. Beneficiile economice ale utilizării erbicidelor asociate cu impactul neurodegenerativ şi cancerogen. In: *Ecological and Environmental Chemistry-2022*: Abstract of the 7th International Conference, March 3-4, 2022, Chisinau, Republic of Moldova, Ediția 7, 2022, 2, p. 23. ISBN 978-9975-159-08-1.
402. TINGLEY, D., ALEXANDER, A.S., et al. Multiplexed oscillations and phase rate coding in the basal forebrain. In: *Science Advances*. 2018, 4(8), p. eaar3230. doi: 10.1126/sciadv.aar3230
403. TINGLEY, D., MCCLAIN, K., KAYA, E., et al. A metabolic function of the hippocampal sharp wave-ripple. In: *Nature*. 2021, 597, pp. 82–86. doi: 10.1038/s41586-021-03811-w
404. TUHKANEN H., PAJULO M., JUSSILA H., EKHOLM E. Infants born to women with substance use: exploring early neurobehavior with the Dubowitz neurological examination. In: *Early Human Development.* 2019, 130, pp. 51–56. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.12.019.
405. TYAGI, O., MEHTA, R.K. A methodological framework to capture neuromuscular fatigue mechanisms under stress. In: *Frontiers in Neuroergonomics*. 2021, p. 37. doi: 10.3389/fnrgo.2021.779069
406. TZIMOURTA, K.D., TSOULOS, I., BILERO, T., et al. Direct assessment of alcohol consumption in mental state using brain computer interfaces and grammatical evolution. In: *Inventions*. 2018, 3(3), p. 51. doi:10.3390/inventions3030051.
407. UMER, W., LI, H., YANTAO, Y., et al. Physical exertion modeling for construction tasks using combined cardiorespiratory and thermoregulatory measures. In: *Automation in Construction*. 2020, 112, p. 103079. doi:10.1016/j.autcon.2020.103079
408. UNAL, G., CRUMP, M. G., VINEY, T. J., et al. Spatio-temporal specialization of GABAergic septo-hippocampal neurons for rhythmic network activity. In: *Brain Structure and Function*. 2018, 223, pp. 2409–2432. doi: 10.1007/s00429-018-1626-0
409. VALLAT, R., CHATARD, B., BLAGROVE, M. Characteristics of the memory sources of dreams: a new version of the content-matching paradigm to take mundane and remote memories into account. In: *PLoS One*. 2017, 12(10), p. e0185262. doi:10.1371/journal.pone.0185262
410. VALLAT, R., LAJNEF, T., EICHENLAUB, J.B., et al. Increased evoked potentials to arousing auditory stimuli during sleep: implication for the understanding of dream recall. In: *Frontiers in Human Neuroscience.* 2017, 11, p. 132. doi: 10.3389/fnhum.2017.00132.
411. VAN DEN BRINK, R.L., PFEFFER, T., DONNER, T.H. Brainstem modulation of large-scale intrinsic cortical activity correlations. In: *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019, 13, 340, pp. 1-18. doi: 10.3389/fnhum.2019.00340
412. VAN DIEPEN, R., FOXE, J.J., MAZAHERI, A. The functional role of alpha-band activity in attentional processing: The current zeitgeist and future outlook. In: *Current Opinion in Psychology*. 2019, 29, pp. 229–238. doi:10.1016/J.COPSYC.2019.03.015
413. VAN RIJN, E., REID, A.M., EDWARDS, C.L., et al. Daydreams incorporate recent waking life concerns but do not show delayed ('dream-lag') incorporations. In: *Consciousness and Cognition.* 2018, 58, pp. 51–59. doi: 10.1016/j.concog.2017.10.011.

414. VARSAN, B., BACIU, A., FEDASH, V., MEREUTA, I. Lipid profile and lipotoxicity in people with hypothalamic (morbid) obesity. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*", 7-8 octombrie 2022, ediția a V-a. Chișinău: Print Caro, 2022, pp. 285-291. ISBN 978-9975-165-12-9.
415. VAZEY, E.M., MOORMAN, D.E., ASTON-JONES, G. Phasic locus coeruleus activity regulates cortical encoding of salience information. In: *PNAS USA*. 2018, 115(40), pp. E9439–E9448. doi: 10.1073/pnas.1803716115.
416. VECCHIO, L.M., MENG, Y., XHIMA, K., et al. The neuroprotective effects of exercise, maintaining a healthy brain throughout aging. In: *Brain Plasticity.* 2018, 4, pp. 17–52. doi: 10.3233/BPL-180069 30lif
417. VOIGT, R.M., FORSYTH, C.B., KESHAVARZIAN, A. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction. In: *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2019, 13, pp. 411–424. doi: 10.1080/17474124.2019.1595588.
418. VON BERNHARDI, R., BERNHARDI, L.E., EUGENÍN, J. What is neural plasticity? In: Experimental Biology and Medicine. 2017, 1015, pp. 1–15. doi: 10.1007/978-3-319-62817-2_1.
419. VON GALL, C. The Effects of light and the circadian system on rhythmic brain function. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2022, 23(5), p. 2778. doi: 10.3390/ijms23052778
420. WANG, D., CHEN, J., ZHAO, D., et al. Monitoring workers' attention and vigilance in construction activities through a wireless and wearable electroencephalography system. In: *Automation in Construction*. 2017, 82, pp. 122-137. doi: 10.1016/j.autcon.2017.02.001
421. WANG, D., CHEN, J., ZHAO, D., et al. Monitoring workers' attention and vigilance in construction activities through a wireless and wearable electroencephalography system. In: *Automation in Construction.* 2017, 82, pp. 122–137. doi: 10.1016/j.autcon.2017.02.001.
422. WANG, J. M., CHENG, R., LIU, M., AND LIAO, P.C. Research trends of human-computer interaction studies in construction hazard recognition: a bibliometric review. In: *Sensors*. 2021, 21, p. 6172. doi: 10.3390/s21186172
423. WANG, J., HAMILL, O.P. Piezo2-peripheral baroreceptor channel expressed in select neurons of the mouse brain: a putative mechanism for synchronizing neural networks by transducing intracranial pressure pulses. In: *Journal of Integrative Neuroscience*. 2021, 20, pp. 825–837. doi: 10.31083/j.jin2004085.
424. WANG, M., FOSTER, D.J., PFEIFFER, B.E. Alternating sequences of future and past behavior encoded within hippocampal theta oscillations. In: *Science*. 2020, 370, pp. 247–250. doi: 10.1126/science.abb4151.
425. WANG, M., LIU, X., LAI, Y., et al. Application of neuroscience tools in building construction – an interdisciplinary analysis. In: *Decision Neuroscience*. 2022, 16, p. 2022. doi:10.3389/fnins.2022.895666
426. WANG, S., CHEN, B., YU, Y., GESELL, A. Alterations of structural and functional connectivity in profound sensorineural hearing loss infants within an early sensitive period: a combined DTI and fMRI study. In: *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2019, 38, p. 100654. doi:10.7554/eLife.85983
427. WANG, Y., CAO, L., HAO, D., et al. Effects of force load, muscle fatigue and extremely low frequency magnetic stimulation on EEG signals during side arm lateral raise task. In: *Physiological Measurement*. 2017, 38, pp. 745–758. doi: 10.1088/1361-6579/aa6b4b.

428. WANG, Y., HUANG, Y., GU, B., et al. Identifying mental fatigue of construction workers using EEG and deep learning. In: *Automation in Construction*. 2023, 151, p. 104887. doi:10.1016/j.autcon.2023.104887.
429. WANNAMETHEE, S.G., SHAPER, A.G., WALKER, M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. In: *Circulation*. 2000, 102. pp. 1358–1363. doi: 10.1161/01.cir.102.12.1358.
430. WARREN, C.V., MARAVER, M.J., DE LUCA, A., KOPP, B. The effect of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation (taVNS) on P3 Event-related potentials during a bayesian oddball task. In: *Brain Sciences*. 2020, 10(6), p. 404. doi: 10.3390/brainsci10060404.
431. WEI, B., YANG, B., ZHANG, W., LIU, P., et al. Construction site hazard identification and worker adverse reaction monitoring using electroencephalograms: a review. In: *Buildings*. 2024, 14(1), p. 180, doi:10.3390/buildings14010180.
432. What is Occupational Therapy. Canadian Association of Occupational Therapists [Association canadienne des ergothérapeutes], CAOT-ACE. Retrieved, 2017.
433. WINGELAAR-JAGT, Y.Q., WINGELAAR, T.T., RIEDEL, W.J., RAMAEKERS, J.G. Fatigue in aviation: safety risks, preventive strategies and pharmacological interventions. *Frontiers in Physiology*. 2021, 12, p. 712628. doi: 10.3389/fphys.2021.712628.
434. WU, J., DU, X., TONG, M., GUO Q., et al. Neural mechanisms behind semantic congruity of construction safety signs: an EEG investigation on construction workers. In: *Human Factors and Ergonomics in Manufactoring & Service Industires.* 2023, 33(3), pp. 229-245. doi:10.1002/hfm.20979
435. WU, M., LI, H., QI, H. Using electroencephalogram to continuously discriminate feelings of personal thermal comfort between uncomfortably hot and comfortable environments. In: *Indoor Air.* 2020, 30, pp. 534–543. doi: 10.1111/ina.12644.
436. XIAO, R., ALI, S., CALIGIURI, M.A., CAO, L. Enhancing effects of environmental enrichment on the functions of natural killer cells in mice. In: *Molecular Innate Immunity*. 2021, 12, p. 695859. doi.org/10.3389/fimmu.2021.695859
437. XING, X., ZHONG, B., LUO, H., et al. Antwi-Afari, M.F. Effects of physical fatigue on the induction of mental fatigue of construction workers: A pilot study based on a neurophysiological approach. In: *Automation in Construction*. 2020, 120, p. 103381. doi: 10.1016/j.autcon.2020.10338
438. XU, B., GOTTSCHALK, W., CHOW, A., et al. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving TrkB. In: *Journal of Neuroscience.* 2000, 20, pp. 6888–6897. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-18-06888.2000.
439. XU, Q., CHONG, H.-Y., LIAO, P.-C. Exploring eye-tracking searching strategies for construction hazard recognition in a laboratory scene. In: *Safety Science*. 2019, 120, pp. 824–832. doi:10.1016/j.ssci.2019.08.012
440. XU, W., YAO, X., ZHAO, F., et al. Changes in hippocampal plasticity in depression and therapeutic approaches influencing these changes. In: *Neural Plasticity*. 2020, 2020, p. 8861903. doi: 10.1155/2020/8861903.
441. XU, Z., YOU, W., ZHOU, Y., et al. Cold-induced lipid dynamics and transcriptional programs in white adipose tissue. In: *BMC Biology*. 2019, 17(1), 74, pp. 1-14. doi: 10.1186/s12915-019-0693-x
442. XUE, Z.R., YANG, L.N., RATTADILOK, P., et al. Quantifying the effects of temperature and noise on attention-level using eda and EEG Sensors. In: *Health Information Science and Systems.* 2019, 11837, pp. 250–262. DOI:10.1007/978-3-030-32962-4_23

443. YAMAKAWAA, G.R., BASUA, P., CORTESE, F. et al. The cholinergic forebrain arousal system acts directly on the circadian pacemaker. In: *PNAS*. 2016, 113, 47, pp. 13498–13503. doi: 10.1073/pnas.1610342113.
444. YAN, S.-S., WANG, W. The effect of lens aging and cataract surgery on circadian rhythm. In: *International Journal of Ophthalmology*. 2016, 9(7), pp. 1066–1074. doi: 10.18240/ijo.2016.07.21.
445. YASUDA, M.T., WATANABE, Y., HOSONO, T., et al. Nocturnal light exposure stimulates the cardiac fibrinolysis system and stress responses in C3H/He mice. In: *Thrombosis Research*. 2020, 180, pp. 79–81. doi: 10.1016/j.thromres.2020.02.003.
446. YAU, W.W., YEN, P.M. Thermogenesis in adipose tissue activated by thyroid hormone. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, 21(8), p. 3020. doi: 10.3390/ijms21083020.
447. YOU, W., HENNEBERG, M. Meat consumption providing a surplus energy in modern diet contributes to obesity prevalence: an ecological analysis. In: *BMC Nutrition*. 2016, 2. 22, pp. 2–11. doi: 10.1186/s40795-016-0063-9
448. ZAPF, D., ESCARTÍN, J., SCHEPPA-LAHYANI, M., EINARSEN, S.V., et al. Empirical findings on prevalence and risk groups of bullying in the workplace. In: *Bullying and Harassment in the Workplace.* 2010, pp. 75-105. doi:10.1201/EBK1439804896-6
449. ZHANG, J., LV, H., JI, M., et al. Low circadian clock genes expression in cancers: a meta-analysis of its association with clinicopathological features and prognosis. In: *PLoS ONE*. 2020, 15, p. e0233508. doi: 10.1371/journal.pone.0233508
450. ZHANG, L., FABBRI, D., UPENDER, R., KENT, D. Automated sleep stage scoring of the sleep heart health study using deep neural networks. In: *Sleep*. 2019, 42, p. zsz159. doi: 10.1093/sleep/zsz159
451. ZHANG, Y., ZHANG, M., AND FANG, Q. Scoping review of EEG studies in construction safety. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019, 21, p. 4146. doi: 10.3390/ijerph16214146
452. ZHANG, Y., ZHANG, M., FANG, Q. Scoping review of eeg studies in construction safety. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019, 16(21), p. 4146. doi: 10.3390/ijerph16214146
453. ZHANG, Z., LIU, Z., CHEN, J., et al. Resveratrol induces autophagic apoptosis via the lysosomal cathepsin D pathway in human drug resistant K562/ADM leukemia cells. In: *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018, 15(3), pp. 3012–3019. doi: 10.3892/etm.2018.5742
454. ZHANG, Z., XIANG, T., GUO, H., et al. Impact of physical and mental fatigue on construction workers' unsafe behavior based on physiological measurement. In: *Journal of Safety Research*. 2023, 85, pp. 457–468. doi: 10.1016/j.jsr.2023.04.014.
455. ZHAO, X, RONDÓN-ORTIZ, A.N., LIMA, E.P., et al. Therapeutic efficacy of environmental enrichment on behavioral, endocrine, and synaptic alterations in an animal model of maternal immune activation. In: *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 2020, 3, p. 100043. 10.1016/j.bbih.2020.100043
456. ZHAO, X.H., XU, W.X., YAO, Y., RONG, J. Research on psychological reaction of driving distraction based on sample entropy. In: *Lecture Notes in Electrical Engineering*. 2019, 503, pp. 263–271. doi:10.1007/978-981-13-0302-9
457. ZHOU, F., HUANG, M., GU, L., et al. Regional cerebral hypoperfusion after acute sleep deprivation A STROBE-compliant study of arterial spin labeling fMRI. In: *Medicine*. 2019, 98(2), e14008, pp. 1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000014008.

458. ZHU, Q., GLAZIER, B.J., HINKEL, B.C., et al. Neuroendocrine regulation of energy metabolism involving different types of adipose tissues. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, 20, 2707, pp. 1–22. doi: 10.3390/ijms20112707
459. ZIELINSKI, M.C., SHIN, J., JADHAV, S.P. Hippocampal theta sequences in REM sleep during spatial learning. In: *bioRxiv.org - the preprint server for Biology.* 2021. doi. org/10.1101/2021.04.15.439854
460. ZORAWAR, S., POOJA, C. Textile industry and occupational cancer. In: *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2016, 11, p. 39. doi: 10.1186/s12995-016-0128-3.
461. ZUTSHI, I., BRANDON, M. P., FU, M. L., et al. Hippocampal neural circuits respond to optogenetic pacing of theta frequencies by generating accelerated oscillation frequencies. In: *Current Biology*. 2018, 28, pp. 1179.e3–1188.e3. doi: 10.1016/j.cub.2018.02.061
462. БАТУЕВ, А.С. ***Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем***. СПб.: Питер, 2010. 317 с.
463. БАЧУ, А., МАНТОПТИН, А. Адаптивные и дезадаптивные нейропластические преобразования в центрах нервного регулирования сенсорно-моторной интеграции и ориентации в водной среде. În: *Culegere Conferinţei naţionale republicane (cu participare internaţională) consacrate jubileului de 90 de ani din ziua naşterii academicianului Boris Melnic.* Chişinău. USM. 2018, p. 56-59 ISBN 978-9975-71-971-1
464. БАЧУ, А.Я. Анаболическая и катаболическая активность в клетках серотонинергического стволового центра и гипофизотропной зоны гипоталамуса после насильственного сдвига цикла бодрствование-сон, сопряженного с физической нагрузкой. В: Тезисы докладов VII-й Всероссийской конференции «Нейроэндокринология-2005», посвящ. 80-летию А.Л. Поленова. Санкт-Петербург, 2005, с. 25-26.
465. БАЧУ, А.Я. Аэробный тренинг как способ потенцирования функциональных возможностей и выживаемости нейронов и глиоцитов. В: Научно-методический журнал «Вестник науки Приднестровья». Серия «Медико-биологические науки». Тирасполь, 2012, №2, с. 118-124. ISSN 1857-1166
466. БАЧУ, А.Я. Белоксинтетическая, протеолитическая и моноаминоксидазная активности в моноаминергических и гипоталамическом нейросекреторном центрах при адаптации. В: Тезисы докладов Всероссийского Симпозиума с междунар. участием «Гормональные механизмы адаптации», посвящ. памяти проф. А.А. Филаретова. Санкт-Петербург, 2007, с. 8-9.
467. БАЧУ, А.Я. Действие гипоксии и гиперкапнии, вызванных экспериментальным погружением в подводном колоколе, на биоэлектрическую активность головного мозга. В: International Scientific Investigations Journal (ISI-journal). Вып. №7. Сборник статей Часть 2. VII Международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы современной науки». Москва, 2016, с. 135-140. ISSN 4684-1407
468. БАЧУ, А.Я. Моделирование и симуляция механизмов сенсорно-моторного контроля и оптимизации локомоторной деятельности человека. В: Сборник трудов V-й Международной мультидисциплинарной конференции «Актуальные проблемы науки XXI века». Москва, 2015, с. 22-26.
469. БАЧУ, А.Я. Отдача медленноволнового сна, ассоциированного с преобладанием биосинтеза серотонинергической и катехоламинергических систем в гиппокампе. В: III-я Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные проблемы сомнологии». Санкт-Петербург, 2002, с. 7.

470. БАЧУ, А.Я. Показатели электрогастроэнтерограммы как индикатор адапто- и стрессогенности анаэробного силового тренинга. В: Научно-методический журнал «Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки». Тирасполь, 2019, 2 (62), с. 88-95. E-ISSN 1857-4246
471. БАЧУ, А.Я. Потенцирование пластических возможностей клеточных структур стволового центра серотонинергической нейротрансмиттерной системы с помощью адаптации к физической нагрузке и гипотермии. В: Материалы международной науч.-практ. конф., посвящ. 150-летию вет. службы Оренбуржья, «Актуальные проблемы ветеринарной медицины и биологии». Оренбург, 2003, с. 197-198.
472. БАЧУ, А.Я. Потенцирование реакции серотонинергической системы на периодическую асфиксию во время сна и удлинение латентного периода пробуждения путем предварительной адаптации к гипоксии. В: Тезисы докладов VI-й Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы сомнологии», посвященной памяти профессора И.Г. Кармановой и академика РАМН А.М. Вейна. Санкт-Петербург, 2008, с. 15.
473. БАЧУ, А.Я. Применение индивидуальной программы адаптации на основе аэробного тренинга для нормализации энергетического метаболизма и состава тела. В: Научно-методический журнал «Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки». Тирасполь, 2019, 2 (62), с. 82-88. E-ISSN 1857-4246.
474. БАЧУ, А.Я. Сдвиги структуры сна у индивидуумов в условиях текстильного производства. В: Научное издание «Геоэкологические и биоэкологические проблемы Северного Причерноморья»: Материалы IV-й Международной научно-практ. Конференции. Тирасполь, 2012, с. 21-23. ISBN 978-9975-4062-8-4.
475. БАЧУ, А.Я. Снижение уязвимости моторного респираторного центра и сенсоро-моторной коры путём адаптации к гипоксии при повторных подводных погружениях. В: Материалы Международной научно-практической конференции «Бассейн реки Днестр: экологические проблемы и управление трансграничными природными ресурсами». Тирасполь, 2010, с. 9-12.
476. БАЧУ, А.Я. Усиление сенсорно-моторной интеграции в неокортексе путем рефлексогенной стимуляции физиологически активных зон. В: Научно-методический журнал «Вестник Приднестровского университета». Серия «Медико-биологические и химические науки». Тирасполь, 2014, 2 (47), с. 112-117.
477. БАЧУ, А.Я. Экспериментальное моделирование действия на биоэлектрическую активность головного мозга гипоксии и гиперкапнии, вызванных водолазными спусками. В: Научное издание «Геоэкологические и биоэкологические проблемы Северного Причерноморья»: Материалы V-й Международной научно-практической конференции. Тирасполь, 2014, с. 24-26. ISBN 978-9975-30-1-5.
478. БАЧУ, А.Я., ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Использование проприоцептивных упражнений для усиления сенсорно-моторной интеграции и модуляции активирующих систем головного мозга. В: Научно-методический журнал «Вестник Приднестровского университета». Серия «Медико-биологические и химические науки», Тирасполь, № 2 (50). 2015, с. 87-92.
479. БАЧУ, А.Я., ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Нейромодуляторное действие двигательной активности в цикле бодрствование-сон. В: Научно-методический журнал «Вестник Приднестровского Университета», серия: Медико-биологические и химические науки. 2022, с. 56-62. E-ISSN 1857-4246.

480. БАЧУ, А.Я., ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Поддержание и консолидация сенсорно-моторной интеграции, обусловленная проприоцептивными упражнениями. В: Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН «Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем». Санкт-Петербург, 2015, с. 25-26.
481. БАЧУ, А.Я., ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Факторы BDNF и HIF-1-alpha в поддержании нейропластичности сенсоромоторной коры и респираторного центра после подводных погружений в колоколе на фоне адаптации к физической нагрузке и гипоксии. В: Материалы I-й Международной школы-конференции молодых учёных «Спорт: медицина, генетика, физиология, биохимия, педагогика, психология и социология». Уфа. 2011, с. 6-16.
482. БАЧУ, А.Я., ОРГАН, А.Н., ФЕДАШ, В.В. Создание санокреаториума («предприятия по творению здоровья») на берегах водохранилища и реки. В: Proceedings of The International Conference "*Hydropower Impact on River Ecosystem Functioning*". "Eco-Tiras" International Association of River Keepers. Tiraspol, 2019, pp. 18-22. ISBN 978-9975-56-990-2.
483. БАЧУ, А.Я., РОСКОШАНСКАЯ, Л.А., БЫЛИЧ, Л.Г, ПЕРЖУ, Е.С. Проявление нейродегенеративных процессов в головном мозгу человека в зависимости от образа жизни, пола и возраста. В: Научно-методический журнал «Вестник Приднестровского Университета», серия: Медико-биологические и химические науки. 2018, 2(59), с. 30-36. ISSN 1857-1166.
484. БАЧУ, А.Я., ШЕПТИЦКИЙ, В.А. Функциональное состояние коры больших полушарий головного мозга у работников текстильного производства при различном уровне нагрузки на зрительный анализатор. В: Научное издание «Социогуманитарные и естественнонаучные проблемы устойчивого развития: Приднестровье: Сборник статей ПО Российской Академии естественных наук». Тирасполь, 2010, 3, с. 126-139.
485. БАЧУ, А.Я., ШЕПТИЦКИЙ, В.А., ЛИСТОПАДОВА, Л.А Индивидуальная программа, основанная на комбинировании аэробного тренинга с адаптогеном В: Программа и тезисы Всероссийского симпозиума с международным участием «Стресс: физиологические эффекты, патологические последствия и способы их предотвращения», посвященного памяти профессора А.А. Филаретова, Санкт-Петербург, 2017, с. 84-85. ISBN 978-5-00105-223-4.
486. БЕЛЯЕВ, А.Ф. Здоровье моряков. Проблемы и решения. Владивосток: Русский Остров, 2010. ISBN 978-5-93577-051-7
487. ЗАЛЬЦМАН, Г.Л. Физиологические основы пребывания человека в условиях повышенного давления газовой среды. Л: 1961. 268 с.
488. МЕЕРСОН, Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М: Дело. 1993. 138с.
489. Провинция / Province. Проект Байкал/Proiect Baikal. Editor E.I. Grigoryeva. 2020, 65: 181 p.
490. СИРОТКИНА, И.Е. Футурист в физиологии: к 120-летию Николая Александровича Бернштейна. В: Культурно-историческая психология. 2016, 12(4): 39-47. doi:10.17759/chp.2016120404
491. ФЕДАШ, В.В., БАЧУ, А.Я., ЛИСТОПАДОВА, Л.А. Сочетание соматосенсорной стимуляции и диеты со сниженным гликемическим индексом в профилактике и коррекции ожирения. В: Международный научный журнал «*Science Time*». Общество Науки и Творчества. 2021, 7(91), с. 50-57. ISSN 2310-7006.

492. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф., и др. Понятие здоровье – отправная точка санокреатологии. В: Стресс, адаптация, функциональные нарушения и санокреатология. Кишинэу, 1999, с. 44-51.
493. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф., и др. Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том. 1. Проблема здоровья. Санокреатология. Потребность общества в ее развитии. Кишинэу, 2016, 228 с.
494. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф., и др. Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том. 2. Психическое здоровье. Психосанокреатология. Необходимость общества в ее развитии. Кишинэу, 2018, 360 с.
495. ФУРДУЙ, Ф.И., ВУДУ, Л.Ф., ЧОКИНЭ, В.К., и др. Санокреатологические методы целенаправленного формирования и поддержания здоровья. В: *XI Конф. По космической биологии и авиакосмической медицине*. Москва, 1998, 2, 298-300.
496. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ПАВАЛЮК П.П., и др. Научные основы создания физиологически обоснованного образа жизни. In: *Bul. of the European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoepathy*. 2000, 4, с. 26-40.
497. KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H., & JESSELL, T.M. (2013). *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill Education.
498. MCEWEN, B.S. (2017). Stress-induced remodeling of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Research*, 1652, 79-88.
499. Alzheimer's Association. (2022). *2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures.* Alzheimer's & Dementia.
500. SAPOLSKY, R.M. (2015). Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1344-1345.
501. SMITH, M.A., & FREEMAN, K.E. (2018). Neuroendocrinology of stress: Cortisol and brain health. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 23, 29-34.
502. PANOSSIAN, A., WIKMAN, G. (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system. *Pharmaceuticals*, 3(1), 188-224.
503. SINGH, N. et al. (2011). An overview on Ashwagandha: A Rasayana (rejuvenator) of Ayurveda. *African Journal of Traditional Medicine*, 8(5S), 208-213.
504. GUPTA, V., CHOUDHURY, A. (2018). Rhodiola rosea: A versatile adaptogen in traditional medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 34.
505. STOUGH, C., et al. (2001). The chronic effects of an extract of Bacopa monniera (Brahmi) on cognitive function. *Psychopharmacology*, 156(4), 481-484.
506. LI, H. et al. (2014). Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(7), 375-382.
507. PANOSSIAN, A., BRENDLER, T. (2020). Adaptogens in context: bridging traditional use and modern pharmacology. *Current Medicinal Chemistry*, 27(11), 1900-1921.
508. CHANDRASEKHAR, K. et al. (2012). Safety and efficacy of Ashwagandha in reducing stress. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 34(3), 255-262.
509. KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H., JESSELL, T.M. (2013). *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill Education.
510. BEAR, M.F., CONNORS, B.W., PARADISO, M.A. (2016). *Neuroscience: Exploring the Brain*. Wolters Kluwer.
511. LEDOUX, J. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
512. PURVES, D., AUGUSTINE, G.J., FITZPATRICK, D. et al. (2018). *Neuroscience*. Oxford University Press.

513. MILLER, E.K., COHEN, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
514. SQUIRE, L.R., WIXTED, J.T. (2011). The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 259-288.
515. PHELPS, E.A., LEDOUX, J.E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2), 175-187.
516. Manto, M., Gruol, D.L. (2012). *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Springer.
517. GÓMEZ-PINILLA, F. (2008). Brain foods: The effects of nutrients on brain function. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(7), 568-578.
518. KUHLMANN, C.R., SCHAEFER, C.A. (2013). Oxidative stress and blood-brain barrier dysfunction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(3), 287-293.
519. MCEWEN, B.S., GIANAROS, P.J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186, 190-222.
520. SAPOLSKY, R.M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57(10), 925-935.
521. MATTSON, M.P. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430(7000), 631-639.
522. SMALL, S.A., DUFF, K. (2008). Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: A dual pathway hypothesis. *Neuron*, 60(4), 534-542.
523. OLANOW, C.W., STERN, M.B., SETHI, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*, 72(21 Suppl 4), S1-S136.
524. CUMMINGS, J., LEE, G., RITTER, A., ZHONG, K. (2018). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4, 195-214.
525. SAPOLSKY, R.M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57(10), 925-935.
526. HERMAN, J.P., CULLINAN, W.E. (1997). Neurocircuitry of stress: Central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, 20(2), 78-84.
527. MCEWEN, B.S. (2017). Neurobiological and systemic effects of chronic stress. *Chronic Stress*, 1, 1-18.
528. MILLER, A.H., RAISON, C.L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22-34.
529. RANSOHOFF, R.M., PERRY, V.H. (2009). Microglial physiology: Unique stimuli, specialized responses. *Annual Review of Immunology*, 27, 119-145.
530. DONG, Y., BENVENISTE, E.N. (2001). Immune function of astrocytes. *Glia*, 36(2), 180-190.
531. OLNEY, J.W. (1969). Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*, 164(3880), 719-721.
532. LUPIEN, S.J., MCEWEN, B.S., GUNNAR, M.R., HEIM, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434-445.
533. BREMNER, J.D., NARAYAN, M. (1998). The effects of stress on memory and the hippocampus throughout the life cycle: Implications for childhood development and aging. *Development and Psychopathology*, 10(4), 871-885.

534. UTTARA, B., SINGH, A.V., ZAMBONI, P., MAHAJAN, R.T. (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current Neuropharmacology*, 7(1), 65-74.
535. HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press.
536. AGGARWAL, B.B., HARIKUMAR, K.B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent. *Biochemical Pharmacology*, 78(11), 1340-1351.
537. DAS, S., DAS, D.K. (2010). Resveratrol and cardiovascular health. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 503-512.
538. PANOSSIAN, A., WIKMAN, G. (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. *Pharmaceuticals*, 3(1), 188-224.
539. CHANDRASEKHAR, K., KAPOOR, J., ANISHETTY, S. (2012). A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of Ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 34(3), 255-262.
540. BREKHMAN, I.I., DARDYMOV, I.V. (1969). New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annual Review of Pharmacology*, 9(1), 419-430.
541. PANOSSIAN, A., WIKMAN, G. (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress—protective activity. *Pharmaceuticals*, 3(1), 188-224.
542. DAVYDOV, M., KRIKORIAN, A.D. (2000). Eleutherococcus senticosus (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(3), 345-393.
543. KELLY, G.S. (2001). Rhodiola rosea: A possible plant adaptogen. *Alternative Medicine Review*, 6(3), 293-302.
544. SPASOV, A.A., WIKMAN, G.K., MANDRIKOV, V.B., MIRONOVA, I.A., NEUMOIN, V.V. (2000). A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of Rhodiola rosea SHR-5 extract on the fatigue of students during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomedicine*, 7(2), 85-89.
545. SINGH, N., BHALLA, M., JAGER, P.D., GILCA, M. (2011). An overview on Ashwagandha: A Rasayana (rejuvenator) of Ayurveda. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(5S), 208-213.
546. PANOSSIAN, A.G., OGANESSIAN, A.S., AMBARTSUMIAN, M., GABRIELIAN, E.S., WIKMAN, G., WAGNER, H. (1999). Effects of Panax ginseng extract on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 63(2), 233-241.
547. WAGNER, H., NÖRR, H., WINTERHOFF, H. (1994). Plant adaptogens. *Phytomedicine*, 1(1), 63-76.
548. REAY, J.L., KENNEDY, D.O., SCHOLEY, A. B. (2005). Single doses of Panax ginseng (G115) reduce blood glucose levels and improve cognitive performance during sustained mental activity. *Journal of Psychopharmacology*, 19(4), 357-365.
549. GAFFNEY, B.T., HUGEL, H.M., RICH, P.A. (2001). Panax ginseng and eleutherococcus senticosus as pharmacological interventions. *Sports Medicine*, 31(9), 635-646.
550. LEE, D.C., YANG, C.L., LIN, J.T. (2017). Neuroprotective effects of Panax ginseng. *Brain Research*, 1673, 45-56.
551. KIM, J.H., YI, Y.S., KIM, M.Y., CHO, J.Y. (2017). Role of ginsenosides, the main active components of Panax ginseng, in inflammatory responses and diseases. *Journal of Ginseng Research*, 41(4), 435-443.

552. OLSSON, E.M., VON SCHÉELE, B. (2009). Rhodiola rosea: A putative botanical adaptogen. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15(2), 117-124.
553. WALKER, T.B., ROBERGS, R.A. (2006). Rhodiola rosea: Evidence of efficacy in fatigue reduction and exercise performance enhancement. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 16(3), 291-302.
554. PANOSSIAN, A., WIKMAN, G. (2009). Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue reduction. *Current Clinical Pharmacology*, 4(3), 198-219.
555. SPASOV, A.A., et al. (2000). Double-blind study of Rhodiola extract on mental fatigue. *Phytomedicine*, 7(2), 85-89.
556. CHANDRASEKHAR, K., KAPOOR, J., ANISHETTY, S. (2012). High-concentration full-spectrum Ashwagandha reduces stress and anxiety. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 34(3), 255-262.
557. SINGH, N., et al. (2011). Ashwagandha: Overview of adaptogenic properties. *African Journal of Traditional Medicine*, 8(5S), 208-213.
558. DUTTA, S., et al. (2014). Neuroprotective effects of Ashwagandha. *Neurochemistry International*, 76, 23-33.
559. KAUL, S., WADHWA, R. (2001). Induction of differentiation and protection from oxidative stress by Withania somnifera. *Journal of Ethnopharmacology*, 75(1), 35-43.
560. STOUGH, C. et al. (2001). Effects of Bacopa monnieri on cognitive function. *Psychopharmacology*, 156(4), 481-484.
561. NATHAN, P.J. et al. (2004). The neuropharmacology of Bacopa monnieri. *Phytotherapy Research*, 18(4), 295-299.
562. RUSSO, A. et al. (2003). Bacopa monnieri reduces oxidative stress and inflammation. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 9(5), 723-729.
563. RAI, D. et al. (2003). Bacopa monnieri modulates neurotransmitters in the brain. *Neurochemical Research*, 28(8), 1235-1244.
564. PANOSSIAN, A. et al. (2008). Schisandra chinensis: Review of pharmacological effects. *Phytomedicine*, 15(7-8), 485-495.
565. WAGNER, H. et al. (1994). Schisandra chinensis: Mechanisms of adaptogenic effects. *Phytomedicine*, 1(1), 63-76.
566. OPLETAL, L. et al. (2004). Schisandra chinensis: Pharmacological effects on stress. *Journal of Ethnopharmacology*, 93(2-3), 301-308.
567. DAVYDOV, M., KRIKORIAN, A.D. (2000). Eleutherococcus as an adaptogen. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(3), 345-393.
568. WIEGANT, F.A., SURINOVA, S., YTTERSIAN, H.S. (2009). Eleutherococcus: Stress resistance effects. *Phytomedicine*, 16(2-3), 108-118.
569. GAFFNEY, B.T. et al. (2001). Eleutherococcus: Adaptogen in physical stress. *Journal of Sports Medicine*, 31(9), 635-646.
570. AGGARWAL, B.B., HARIKUMAR, K.B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent. *Biochemical Pharmacology*, 78(11), 1340-1351.
571. KIM, M. Y. et al. (2017). Role of ginsenosides in neuroinflammation. *Journal of Ginseng Research*, 41(4), 435-443.
572. HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press.
573. DAVYDOV, M., KRIKORIAN, A.D. (2000). Eleutherococcus senticosus as an adaptogen. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(3), 345-393.
574. NATHAN, P.J. et al. (2004). The neuropharmacology of Bacopa monnieri. *Phytotherapy Research*, 18(4), 295-299.

575. MENDIOLA-PRECOMA, J. et al. (2016). Pathophysiological mechanisms of Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 47(8), 621-626.
576. PANOSSIAN, A., WIKMAN, G. (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system. *Pharmaceuticals*, 3(1), 188-224.
577. HRITCU, L. et al. (2011). Rhodiola rosea protects against memory deficits. *Phytomedicine*, 18(11), 1075-1083.
578. SINGH, N. et al. (2011). An overview on Ashwagandha. *African Journal of Traditional Medicine*, 8(5S), 208-213.
579. KUBOYAMA, T. et al. (2005). Neuritic regeneration and synaptic reconstruction induced by Withania somnifera. *British Journal of Pharmacology*, 144(7), 961-971.
580. PANOSSIAN, A., BRENDLER, T. (2020). Adaptogens: bridging traditional use and modern pharmacology. *Current Medicinal Chemistry*, 27(11), 1900-1921.
581. PERVIN, M. et al. (2020). Neuroprotective role of Schisandra chinensis. *Molecules*, 25(3), 568-572.
582. REAY, J.L., KENNEDY, D.O., Scholey, A.B. (2005). Single doses of Panax ginseng (G115) reduce blood glucose levels and improve cognitive performance during sustained mental activity. *Journal of Psychopharmacology*, 19(4), 357-365.
583. KENNEDY, D.O., SCHOLEY, A.B., WESNES, K.A. (2001). Dose-dependent changes in cognitive performance and mood following acute administration of Ginseng. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 69(1-2), 265-270.
584. STOUGH, C. et al. (2001). The chronic effects of Bacopa monniera (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. *Psychopharmacology*, 156(4), 481-484.
585. NATHAN, P.J. et al. (2004). Neuropharmacology of Bacopa monnieri. *Phytotherapy Research*, 18(4), 295-299.
586. PANOSSIAN, A., WIKMAN, G. (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress—protective activity. *Pharmaceuticals*, 3(1), 188-224.
587. CHANDRASEKHAR, K., KAPOOR, J., ANISHETTY, S. (2012). A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of Ashwagandha root extract. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 34(3), 255-262.
588. PANOSSIAN, A. et al. (2008). Schisandra chinensis: A review of its neuroprotective effects. *Phytomedicine*, 15(7-8), 485-495.
589. DARBINYAN, V. et al. (2007). Rhodiola rosea in the treatment of mild to moderate depression. *Nordic Journal of Psychiatry*, 61(5), 343-348.
590. GAFFNEY, B.T., HUGEL, H.M., RICH, P.A. (2001). Panax ginseng and Eleutherococcus senticosus as pharmacological interventions. *Sports Medicine*, 31(9), 635-646.
591. SINGH, N., BHALLA, M., JAGER, P.D., GILCA, M. (2011). Overview of Ashwagandha. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(5S), 208-213.
592. PANOSSIAN, A., WIKMAN, G. (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. *Pharmaceuticals*, 3(1), 188-224.
593. CHANDRASEKHAR, K., KAPOOR, J., ANISHETTY, S. (2012). A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of Ashwagandha root extract. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 34(3), 255-262.
594. STOUGH, C. et al. (2001). Effects of Bacopa monnieri on cognitive function. *Psychopharmacology*, 156(4), 481-484.
595. REAY, J.L., KENNEDY, D.O., SCHOLEY, A.B. (2005). Single doses of Panax ginseng improve cognitive performance. *Journal of Psychopharmacology*, 19(4), 357-365.

596. DARBINYAN, V., et al. (2007). Rhodiola rosea in the treatment of mild to moderate depression. *Nordic Journal of Psychiatry*, 61(5), 343-348.
597. SINGH, N., BHALLA, M., JAGER, P.D., GILCA, M. (2011). An overview on Ashwagandha. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(5S), 208-213.
598. GAFFNEY, B.T. et al. (2001). Panax ginseng and Eleutherococcus senticosus: Adaptogens in pharmacological interventions. *Sports Medicine*, 31(9), 635-646.
599. MENDIOLA-PRECOMA, J., et al. (2016). Pathophysiological mechanisms of Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 47(8), 621-626.
600. NIEMAN, D.C. et al. (2009). The effects of Eleutherococcus senticosus consumption on fatigue and mental focus. *Nutrition Research*, 29(11), 819-827.
601. SARRIS, J. et al. (2011). Rhodiola rosea for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*, 18(2-3), 163-168.
602. KARCHER, H. et al. (2017). *Ginkgo biloba: Therapeutic uses in cerebrovascular disorders.* Journal of Neurological Sciences.
603. AGGARWAL, B.B., HARIKUMAR, K.B. (2009). *Curcumin and neurological health.* Journal of Pharmacological Research.
604. WANG, X. et al. (2012). *Effects of Salvia miltiorrhiza in cerebrovascular disorders.* Journal of Traditional Chinese Medicine.
605. RUSSO, A. et al. (2013). *Neuroprotective role of Rosmarinus officinalis.* Neurochemistry International.
606. BANERJEE, S. et al. (2002). *Garlic and vascular health.* Phytotherapy Research.
607. BRINKHAUS, B. et al. (2000). *Centella asiatica in neuroregeneration.* Journal of Herbal Medicine.
608. PRIOR, R. L. et al. (2001). *Antioxidant capacity of bilberry extracts in vascular health.* Journal of Nutrition.
609. HUTTNER, H.B., FISHER, M. (2009). *Neuroprotection and reperfusion injury.* Stroke Journal.
610. SUN, L. et al. (2015). *Hyperbaric oxygen therapy in ischemic stroke.* Medical Gas Research.
611. SALMON, J. et al. (2013). *Exercise and its effects on neuroplasticity.* Neuroscience Journal.
612. ZHANG, J. et al. (2020). *Mechanisms of neuroplasticity: Insights from recent studies.* Neural Plasticity.
613. SINGH, R. et al. (2017). *Therapeutic potential of resveratrol in cerebrovascular health.* Antioxidants & Redox Signaling.
614. LAMBERT, J.C. et al. (2006). *Acupuncture in ischemic stroke rehabilitation.* Stroke Journal.
615. LIU, X. et al. (2018). *Tanshinones in neuroprotection: Pharmacological insights.* Phytotherapy Research.
616. CHOI, J.K. et al. (2015). *The interplay between oxidative stress and cerebral ischemia.* Journal of Stroke.
617. SIEGEL, D.J. (2012). The Developing Mind: How Relationships and the Brain Interact to Shape Who We Are. Guilford Press.
618. Harvard Health Publishing. (2020). Protecting Brain Health in a Digital World
619. Forumul Sănătatea Creierului și Provocările Moderne, organizat de European Brain Research Area (EBRA).
620. AMEN, D.G. (2015). Change Your Brain, Change Your Life. Harmony Books.

Format 70x100/16
Coli de tipar: 36,75
Tiraj: 100 ex.

Tipografia „Căpătină Print” SRL
str. Columna, 170
Chişinău, Republica Moldova