

CZU: 615.322:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6694470>

EFFECTUL BIOPREPARATULUI DIN *HIPPOPHAE RHAMNOIDES L.* ASUPRA UNOR COMPONENTE SANGVINE LA ȘOBOLANUL ALB DE LABORATOR PE FONDALUL DIABETULUI EXPERIMENTAL

*Iurie BACALOV, Ana BÎRSAN, Aurelia CRIVOI,
Elena CHIRIȚA, Adriana DRUȚA, Vasile BÎRSAN*

Universitatea de Stat din Moldova

Cercetările date au accentuat rolul fitopreparatelor atât în profilaxia unor patologii cu evoluție cronică, cât și utilizarea lor ca mijloace bioactive imunomodulatoare. Administrarea acestui biopreparat a redus glicemia, a influențat secreția de insulină, a normalizat numărul leucocitelor, limfocitelor, monocitelor, granulocitelor în complicațiile acute și cronice ale diabetului experimental.

Cuvinte-cheie: *diabet experimental, biopreparat, leucocite, glucoză, insulin, sistem imunitar.*

THE EFFECT OF BIO-PREPARATION IN *HIPPOPHAE RHAMNOIDES L.* ON BLOOD COMPONENTS IN THE WHITE LABORATORY RAT ON THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL DIABETES

The researches have highlighted the role of phyto-preparations both in the prophylaxis of some pathologies with chronic evolution and their use as immunomodulatory bioactive means. The administration of this bio-preparation reduced blood sugar, influenced insulin secretion, normalized the number of leukocytes, lymphocytes, monocytes, granulocytes in acute and chronic complications of experimental diabetes.

Keywords: *experimental diabetes, bio-preparation, leukocytes, glucose, insulin, immune system.*

Introducere

Diabetul este o boală autoimună, în care sistemul imunitar atacă în mod eronat celulele beta, care produc insulină în pancreas. În lipsa acestor celule beta organismul nu poate menține glucoza din sânge la nivel adecvat în răspuns la astfel de activități zilnice, precum alimentația sau exercițiile fizice. Pacienții cu diabet zaharat de tip I necesită terapie cu insulină pe toată durata vieții. Funcționarea necorespunzătoare a sistemului imunitar este tipică pentru ambele tipuri de diabet, complicațiile infecțioase fiind însoțitori frecvenți ai pacienților [1].

Sistemul imunitar vizează menținerea constanței și echilibrului biologic al mediului intern al corpului. Organele imunității sunt reprezentate de măduva osoasă, splină, glanda timusului, ganglionii limfatici și țesutul limfoid al diferitelor organe. Toate componentele acestui sistem produc și antrenează celule speciale care vor rezista agenților străini. Acestea sunt limfocite de două tipuri – T și B, neutrofile, eozinofile, macrofage. Ele distrug celulele infecțioase, virusii și produc proteine de anticorpi pentru a le proteja împotriva lor. În organele în care celulele sistemului imunitar sunt implicate în lucru se dezvoltă o reacție inflamatorie. Cu cât este mai pronunțat, cu atât este mai activ sistemul imunitar. Uneori apare o defecțiune: celulele percep țesuturile propriului corp ca formă străină. Așa se dezvoltă o reacție autoimună – agresiunea corpului împotriva sa. Cauzele autoimune au fost identificate în poliartrita reumatoidă, scleroza multiplă, diabetul zaharat.

Diabeticii au risc crescut față de complicațiile pneumoniei, așa ca bacteriemia, pneumonia trenantă sau recidivantă și au o creștere a mortalității, acestea fiind rezultatul dereglării mecanismelor clearance-ului normal și al dereglării funcțiilor celulelor imune pulmonare. Cunoștințele actuale privind interacțiunea sistemului imun cu agenții patogeni respiratori sunt limitate din cauza cunoștințelor incomplete despre mecanismele imune pulmonare specifice la persoanele cu diabet zaharat.

Imunitatea diabeticilor este alterată la diferite niveluri, ceea ce mărește riscul complicațiilor vasculare și al episoadelor infecțioase. Posibil, dereglările imune joacă un anumit rol în dezvoltarea pneumoniei cu evoluție gravă și cu complicații în cadrul diabetului zaharat. Nivelul dereglărilor imunității locale depinde de etiologia și forma clinică a pneumoniei, precum și de volumul de afectare a țesuturilor pulmonare [2].

Cele mai recente cifre arată că peste 463 de milioane de persoane (1 din 11) din întreaga lume trăiesc cu diabet zaharat și numărul acestora este în continuă creștere. Pe teritoriul Republicii Moldova au fost înregistrate peste 110 000 de persoane ce suferă de această maladie, printre cei afectați fiind și copii. Anual, sunt înregistrate 10 833 de cazuri, dintre care 10 755 sunt adulți și 78 sunt copii. Această maladie a cauzat în anul 2019 peste 4,2 milioane de decese la nivel mondial și se consideră una populațională, deoarece are o frecvență de 3-5% în populația generală.

Tipul 2 este mai frecvent, atingând o prevalență de 8% la persoanele între 45 și 55 de ani și de 18% la persoanele după 65 de ani. Se consideră că la 90% dintre persoanele cu diabet zaharat acesta este de tip 2. La fiecare caz de diabet diagnosticat revine un caz de diabet nedagnosticat. Totodată, diagnosticul precoce și tratamentul fiind esențiale pentru a preveni complicațiile diabetului și a obține rezultate în menținerea bunei sănătăți. În multe țări, costul injectării de insulină și monitorizarea zilnică în monoterapie pot consuma jumătate din venitul mediu disponibil al unei familii; ca urmare, accesibilitatea la medicamentele esențiale pentru diabet devine problematică [3].

Deci, la momentul actual tratamentul diabetului zaharat de tip 2 presupune urmarea unui regim alimentar sănătos în cazul riscului mediu, iar în cazul riscului avansat se administrează insulină. O alternativă în profilaxia diabetului zaharat de tip 2 poate servi fitoterapia.

Fitoterapia și aromoterapia modernă studiază efectele plantelor la nivel intracelular, la nivelul țesuturilor și organelor, în special asupra organismului bolnav. Fitoterapia considera omul în totalitatea sa psihosomatică și de multe ori recomandă asocierea terapiei naturale cu psihoterapia. Dacă regnul vegetal poate trăi fără om, în niciun caz omul nu poate trăi fără el. Nici oamenii și nici celelalte ființe vii, care populează pământul, nu pot trăi fără plante: de la aliment până la medicament [4].

În șirul mare de plante medicinale se include și *Hippophae rhamnoides L.*, care poate prezenta un interes farmacologic prin influența sa pozitivă asupra sănătății organismului uman. Întreaga plantă de cătină și mai ales fructele sunt o sursă a unui număr mare de compuși bioactivi. O atenție deosebită asupra acestei plante a fost atrasă de conținutul său ridicat de vitamine, minerale, antioxidanți naturali și proteine. Cătina este apreciată pentru efectele sale antioxidante, cardioprotectoare, antiaterogene, antidiabetice, hepatoprotectoare, anticancerigene, imunomodulatoare, antivirale, antibacteriene, antiinflamatorii și vasorelaxante [5].

Fructele de cătină au numeroase beneficii pentru sănătate, fiind un puternic aliat al sistemului imunitar; de asemenea, sunt folosite în tratamentul problemelor gastrointestinale, îmbunătățesc circulația limfatică, reduc colesterolul, îmbunătățesc vederea, reduc inflamațiile din organism etc. Astfel, scopul acestui studiu este cercetarea științifică a influenței extractului din cătină albă asupra activității pancreasului endocrin și determinarea efectului ei imunomodulator pe fondalul diabetului experimental.

Metodologia cercetării

Cercetările au fost realizate în cadrul LCS „Ecofiziologie umană și animală” al USM, pe un eșantion de 60 de șobolani albi de laborator (*Foto 1*), în decurs de 30 de zile. După administrarea fitopreparatului, șobolanii au fost întreținuți în condiții de vivario. Ca material pentru cercetare s-a folosit sângele și plasma sangvină. Veridicitatea rezultatelor obținute a fost demonstrată prin analize clinice și de laborator: analiza indicilor hematologici s-a realizat la analizatorul hematologic Erma PCE 210; testarea glucozei în sânge – la glucometrul „On Call Plus”; testarea hormonilor – prin metoda imunofermenativă la analizatorul Stat Fax 4700.

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



Foto 1. Lotul experimental care a primit biopreparatul.



Foto 2. Biopreparatul cercetat.

Rezultate și discuții

Cel mai important factor ce stimulează secreția de insulină este glucoza. Odată pătrunsă în celula beta, activează hexokinaza care stimulează producția de ATP, ceea ce va duce la închiderea canalelor de K- ATP dependente. Închiderea canalelor de K- ATP dependente duce la depolarizarea membranei celulei beta și apoi la deschiderea canalelor de calciu.

Secreția fiziologică de insulină este pulsatilă și oscilatorie. Pulsațiile sunt de două tipuri: unele rapide, care apar la interval de 6–10 minute, cu o amplitudine de aproximativ 1,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$; altele mai lente, la intervalul de 90-120 de minute, care conferă caracterul oscilant al secreției, consecutiv al variațiilor glicemice.

Pe de altă parte, insulinosecreția determinată de injectarea intravenoasă de glucoză are două faze: faza I – cu debut imediat, după 1-5 minute, cu o durată de aproximativ 10 minute, în cursul căreia este eliberată insulina din granulațiile secretorii (se mai numeste și faza precoce); faza a II-a – cu debut simultan, dar marcată de faza I, devenind evident după 10 minute, în care se eliberează insulină atât din granulele secretorii deja existente, cât și din cele nou-sintetizate, durând între 1 și 2 ore.

În timpul stimulării fiziologice (un prânz obișnuit) insulinemia crește în sângele periferic de la 3-15 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (insulinemia bazală) la 50-75 $\mu\text{U}/\text{ml}$. 60% din insulina secretată de pancreas este extrasă de ficat la primul pasaj prin vena portă către celelalte două țesuturi insulinodependente: țesutul adipos și muscular. De aceea, la stimulul fiziologic, concentrația insulinei este de 3-5 ori mai mare în vena portă decât la periferie.

Cantitatea de insulină secretată de pancreas în 24 de ore este de aproximativ 48 U. Jumătate este insulinemie bazală, iar cealaltă jumătate este insulinemie prandială [1, 6].

Insulina facilitează penetrarea glucozei în celulă. Acești transportori pot avea importanță în etiologia și manifestările diabetului. Transportorul GLUT 4, cel mai important pentru micșorarea nivelului glucozei în sânge, se include în membrana celulelor mușchilor și țesutului adipos, ieșind din vezicule intracelulare depozitate sub influența insulinei. Dereglarea transportului glucozei în celulele β -pancreatice, cauzat de GLUT 2, își lasă amprenta în micșorarea secreției insulinei ce are loc în diabetul zaharat de tip 2 [1, 7].

Glandele endocrine participă activ în reglarea metabolismului glucidic, iar schimbările patologice apărute în ele duc la evoluția diferitelor forme de diabet zaharat. Diabetul alloxanic se caracterizează printr-o insuficiență absolută primară de insulină și la animale se observă schimbări specifice corespunzătoare în metabolism. După apariția simptomelor diabetului se observă o scădere a nivelului de insulină în plasmă, care se află în dependență de expresivitatea schimbărilor degenerativ-necrotice în celulele β ale pancreasului endocrin. Simptomele diabetului zaharat după introducerea alloxanului sunt: hiperglicemie, glucozurie, polifagie, polidipsie, poliurie etc. [8].

Una dintre sarcinile principale în tratamentul diabetului zaharat este combaterea stresului oxidativ și a stresului derivat al celui carbonilic. În acest sens, o prescripție suficientă și în timp util a antioxidanților este de o importanță deosebită în tratamentul diabetului. În prezent au fost descoperite noi proprietăți ale acidului tioctic. Astfel, medicamentul tioctacid, care este utilizat pe scară largă în tratamentul neuropatiei diabetice, este un puternic antioxidant [1, 9].

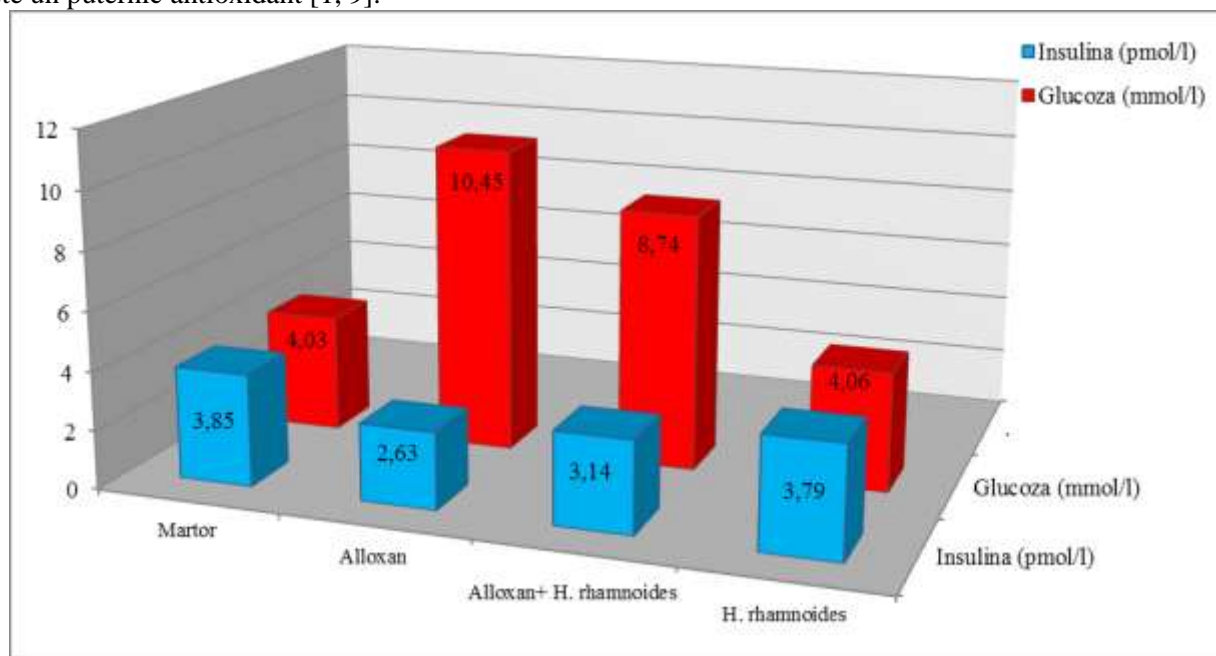


Fig.1. Nivelul de glucoză (mmol/l) și insulină (pmol/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului din *Hippophae rhamnoides* L. pe fondalul diabetului experimental.

Investigațiile experimentale pun în evidență diminuarea nivelului de insulină până la $2,63 \pm 0,35$ pmol/l în lotul alloxan în comparație cu lotul martor – $3,85 \pm 0,28$ pmol/l, ceea ce demonstrează inducerea diabetului experimental la șoarecii albi de laborator. Prezintă interes rezultatele obținute în lotul mixt, unde pe fondalul diabetului aloxanic s-a administrat biopreparatul cercetat – $2,94 \pm 0,30$ pmol/l, ceea ce indică un ușor efect insulinotrop. Un interes deosebit, în ceea ce privește influența asupra metabolismului glucidic, prezintă anume aminoacizii, care se află într-o cantitate mare în materia vegetală. De exemplu, leucina mărește activitatea insulinică a plasmei sangvine, acționează în colaborare cu insulina, eliberând-o din legătura cu proteina. Efect hipoglicemic au manganul și sărurile minerale în doze mici, de asemenea, cuprul, nichelul, cobaltul, zincul, taliul.

Cercetări asemănătoare au fost realizate și de Emilia-Adriana Șmalberger, Sebastian Mihai, Laura Bucur, în 2019, care au demonstrat efectul insulinotrop al extractului din *Psidium guajava* L. – efect asemănător cu cel al exrsasului din cătină albă.

Psidium guajava L. s-a raportat a fi folosită în diabet în Guatemala, Africa de Sud și în Caraibe. Studiile efectuate pe animale au arătat că extractele din *Psidium guajava* L. scad glucoza din sânge. Această specie este, de asemenea, un agent glicativ anti-LDL, fiind folosită în prevenirea bolilor cardiovasculare și neurodegenerative. Se consideră că compușii fenolici, inclusiv acidul galic, catechina și quercetina, contribuie la efectul de antiglicare al extractelor din frunze. Mai mult, flavonolii quercetină, kaempferol și miricetină au prezentat activități inhibitorii împotriva sucrazei, maltazei și alfaamilazei *in vitro*. Glicozidele flavonolice (peltatozida, hiperozida, izoquercetina și guajaverina, în mod special) din frunzele acestei specii inhibă, de asemenea, dipeptidil peptidaza IV, o enzimă-cheie în homeostazia glucozei sangvine și la efectul insulinotrop [10].

Comparând datele obținute în experimental cu extractul de cătină albă cu datele obținute de către Ion Gherman, Tatiana Goroșciuc și alții, unde s-a utilizat extractul de spirulină, se evidențiază o capacitate insulinotropă asemănătoare a ambelor biopreparate. Astfel, în lotul cătină+alloxan se înregistrează $2,94 \pm 0,30$ pmol/l, martorul fiind $3,85 \pm 0,28$ pmol/l. La extractul de spirulină se înregistrează $3,9 \pm 0,64$ pmol/l, iar în lotul martor – $5,64 \pm 0,33$ pmol/l.

Glicemia reprezintă concentrația glucozei în sânge. Zahărul din sânge sau glucoza este principalul tip de zahăr care se găsește în sângele nostru. Glucoza provine din alimentele pe care le mâncăm și este principala sursă de energie a corpului nostru. Sângele transportă glucoza către toate celulele corpului, pentru ca aceasta să fie folosită ca energie.

În celule, glucidele pot suferi diferite transformări, care pot fi *anabolice* (în cadrul cărora au loc sinteze de glucide din alți compuși glucidici și neglucidici) și *catabolice* (în cadrul cărora moleculele glucidice sunt degradate cu eliberare de energie) [11].

Efectele metabolice ale diabetului zaharat reprezintă mai mult decât o tulburare a metabolismului glucidelor, deoarece includ și tulburările metabolismului proteinelor și lipidelor, care sunt cauzate de acțiunea insuficientă a insulinei asupra țesuturilor-țintă, din cauza unei insensibilități la insulină sau a unei lipse a insulinei. În consecință, capacitatea organismului de a transforma glucoza în energie este redusă.

Diabetul se manifestă, de obicei, printr-o hiperglicemie, datorată faptului că glucoza intră în sânge cu o viteză mai rapidă decât cea cu care poate fi eliminată. Glicemia înainte de masă (preprandială) și glicemia după masă (postprandială) sunt reglate prin mecanisme care diferă într-o anumită măsură. Glicemia postprandială depinde în mare parte de compoziția mesei, în timp ce glicemia preprandială reflectă în principal rata de producție a glucozei de către ficat.

Glicemia este influențată de mai mulți factori dietetici, precum cantitatea și tipul de alimente consumate și proprietățile acestora. S-a observat că anumite alimente de consum curent, care conțin același tip și aceeași cantitate de carbohidrați, pot avea efecte diferite asupra glicemiei (răspuns glicemic). Diferitele răspunsuri glicemice la alimentele care conțin aceeași cantitate de carbohidrați depind în principal de ratele lor de absorbție de către intestinul subțire. Tipul de carbohidrați este un factor esențial care afectează această absorbție. Alți factori care au o influență asupra ratei de absorbție sunt modul de gătire și de prelucrare a alimentelor.

Diabetul tratat necorespunzător crește riscul de boli vasculare și neurologice și scade speranța de viață. Acesta poate provoca și complicații, precum pierderea vederii, asociate cu leziuni ale vaselor sangvine și ale nervilor, provocate de glicemii ridicate în mod constant. Menținerea unui control strict asupra glicemiei (și a presiunii sangvine) poate reduce riscul apariției complicațiilor [12].

Insuficiența insulinică în diabet mărește descompunerea proteinelor din țesuturi, intensifică pătrunderea în sânge a aminoacizilor, crește cantitatea azotului general și a amoniacului în urină. Activitatea de includere a aminoacizilor ce conțin sulf în proteine este redusă. Aceste schimbări se află în dependență de gradul insuficienței insulinei. Se observă intensificarea sintezei fermentilor-cheie ai gluconeogenezei, ceea ce duce la creșterea producerii de glucoză. În rezultatul micșorării utilizării glucozei și sporirii producției ei se dezvoltă hiperglicemia [1, 8].

Hiperglicemia este factorul principal care determină severitatea bolii și este în primul rând consecința insuficienței activității insulinice. Deoarece glucoza este agentul insulinotrop, cel mai important din cadrul organismului, ea joacă un rol important în sistemul glucoză-insulină, iar dereglarea lui în organism produce aport crescut al glicemiei [1, 6].

Evaluând datele obținute s-a constatat că cantitatea de glucoză în lotul martor atinge valoarea de $4,03 \pm 0,7$ mmol/l. În lotul alloxan se observă o creștere a nivelului de glucoză de până la $10,45 \pm 2,05$ mmol/l, ceea ce indică prezența diabetului zaharat. La administrarea extrasului din cătină albă pe fondalul diabetului alloxanic observăm o reducere a conținutului de glucoză în sânge, până la $8,74 \pm 1,55$ mmol/l. Aceste rezultate ne permit să afirmăm cu certitudine că diabetul alloxanic influențează negativ asupra glicemiei la șobolani albi de laborator, provocând o hiperglicemie pronunțată, iar extractul din cătină albă duce la o scădere ușoară a glucozei în sânge.

Glucoza este combustibilul care stă la baza energiei de care dispunem zi de zi, însă nivelul crescut al acesteia în sânge poate deregla metabolismul și duce la instalarea diabetului. Glucoza provine din carbohidrați, care pot fi simpli sau complecși, în funcție de alimentele pe care le consumăm. Carbohidrații complecși sunt cei mai indicați în regimul alimentar, deoarece eliberează treptat glucoza în organism, spre deosebire de carbohidrații simpli, care se digeră mult mai rapid și cresc foarte mult nivelul de glucoză, într-un interval scurt de timp. La rândul ei, glucoza joacă un rol important, pentru că semnalizează saturația și, foarte important, stimulează secreția de insulină [7].

Extrasul din cătină albă are o activitate hipoglicemiantă, datorită cantităților relativ mari de zinc și magneziu, de saponine, flavonoide și tanine. Compararea datelor obținute în experimentul dat cu experimentul realizat

în 2010 de Wen Zhang, Jingjing Zhao, „Hypoglycemic effect of aqueous extract of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed residues in streptozotocin-induced diabetic rats”, ne permite să afirmăm: cătina albă are efecte pozitive asupra organismului în contextul diabetului zaharat. Prezentele investigații au vizat efectele extractului apos de semințe de cătină asupra glucozei serice, profilurilor lipidice și parametrilor antioxidanți la șobolanii diabetici. Datele au arătat că administrarea extractului apos de semințe de cătină a scăzut semnificativ nivelurile de glucoză, trigliceride și oxid nitric la șobolanii diabetici. Aceste rezultate denotă că extractul apos de semințe de cătină are efecte hipoglicemice, hipotrigliceridice și antioxidante la șobolanii diabetici induși de streptozotocină, sugerând că extractul apos de semințe de cătină poate fi util în prevenirea complicațiilor diabetice asociate cu hiperlipidemie și stres oxidativ [13].

De asemenea, proprietățile hipoglicemice ale speciei *Momordica charantia* L. au fost demonstrate în mai multe studii pe animale. Studiile farmacologice și fitochimice s-au concentrat pe fructele acestei specii și au arătat că triterpenoidele de tipul cucurbitancinelor prezintă mecanisme relevante pentru diabet. Charantina (o mixtură de saponine steroidice sau damaranice) din fructele de *Momordica charantia* L. s-a dovedit să aibă proprietăți hipoglicemice, găsindu-se totuși în concentrație mai mare în frunze [14].

Imunologia clasică definește imunitatea ca „nereceptivitatea organismului față de un agent infecțios sau față de o anumită substanță”, determinată de ansamblul tuturor adaptărilor organismului, transmise ereditar sau câștigate în cursul vieții individuale, care concură la apărarea organismului.

În concepția modernă, noțiunea clasică de imunitate a suferit transformări. Ea este definită drept capacitatea organismului de a diferenția structurile moleculare proprii (“self”) de cele străine (“non-self”). Aceste structuri străine pot proveni fie din afara organismului, fie din degradarea unor structuri proprii (celule proprii modificate). Imunitatea nu mai este înțeleasă astăzi doar sub aspectul unei apărări antiinfecțioase, ci este privită ca un complex de mecanisme care asigură cea mai perfectă homeostazie, așa cum a fost transmisă prin codul său genetic.

În cursul evoluției lor, organismele au dobândit capacitatea de a recunoaște, intercepta și neutraliza moleculele străine pătrunse în mediul lor intern, de a distinge constituenții proprii de cei străini care ar putea duce la dereglarea homeostaziei.

Procesele care s-au diferențiat în cursul filogenezei și care asigură funcția de recunoaștere, interceptare și în unele cazuri pe cea de neutralizare a macromoleculor străine constituie mecanismele apărării imunologice.

Privită în acest sens, noțiunea de imunitate corespunde însăși etimologiei cuvântului (*imunitas* = „scutire de anumite obligații”). Macromoleculor străine care pătrund în mediul intern al unui organism pot deregla homeostazia și, deci, buna funcționare a organismului. A înlătura efectul produs de aceste macromoleculor străine prin mecanismele de apărare imunologică înseamnă a scuti organismul de posibilitatea de dereglare a homeostaziei. Reacțiile de imunitate sunt o expresie tipică a fenomenelor fiziologice de apărare.

Apariția în mediul intern a unei substanțe “non-self” cu proprietăți antigenice este elementul hotărâtor care declanșează procesele de imunitate. În cazul proceselor infecțioase, mecanismele imunologice asigură în final o stare refractară la o nouă infecție.

Sub aspect medical, de multe ori noțiunea „imunitate” se suprapune celei de „rezistență”. Dacă imunitatea reprezintă răspunsul specific (anticorpi) al organismului la stimulul produs de substanță străină, rezistența este rezultatul unui complex de factori, între care cei nespecifici și ereditari joacă un rol foarte important.

Terapia imunomodulatoare este veriga principală în complexul de măsuri pentru imunoreabilitarea persoanelor cu maladii, patogenia cărora este definită de disfuncționarea sistemului imun. Implementarea acestei terapii a devenit posibilă grație dezvoltării imunofarmacologiei care studiază efectele remediilor medicamentoase asupra sistemului imun în scopul normalizării funcției celulelor imunocompetente (monocite, macrofage, limfocite T, B și subpopulațiile acestora) [15, 16].

Modificările imunității celulare pot fi în relație cu anumite modificări metabolice, ceea ce a servit ca bază pentru cercetarea statutului leucocitar al organismului. Leucocitele prezintă, de asemenea, unele anomalii în cursul diabetului zaharat. Ele joacă un rol deosebit, curăță sângele de hematoame și descompun hemoglobina din hematii distruse. Principalul lor rol îl constituie apărarea organismului împotriva unor factori străini [17].

Frecvența și severitatea crescută a infecțiilor, cu precădere bacteriene și fungice, la bolnavii cu diabet zaharat au justificat ipoteza dezvoltării imunodeficienței secundare, cu toate că în primele etape ale patologiei numărul de leucocite este crescut. Numărul crescut de leucocite a fost observat și în cercetările noastre: $8,05 \pm 1,2 \times 10^9$ /l în comparație cu martorul – $5,73 \pm 0,75 \times 10^9$ /l. La administrarea extractului din cătină albă pe

fundalul diabetului alloxanic se observă o echilibrare leucocitară, numărul lor apropiindu-se de normă: $6,34 \pm 1,4 \times 10^9$ l/l.

Monocitele sunt cele mai mari leucocite agranulare. Monocitele-macrofage au proprietatea de chemotaxie și conțin numeroase enzime. Funcțiile lor sunt diverse: funcția fagocitară este diferită la monocitele circulante și macrofagele fixe. Rolul monocitelor circulante se suprapune rolului neutrofilelor de care se diferențiază prin capacitatea de înglobare a particulelor de dimensiuni mari.

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

Cercetând numărul monocitelor, s-a observat o creștere de la $1,55 \pm 0,5 \times 10^9$ Mo/l, în normă, până la $2,00 \pm 0,8 \times 10^9$ Mo/l, în lotul alloxan. În lotul extractului din cătină albă pe fondalul diabetului alloxanic poate fi observată o tendință de normalizare, valoarea fiind de $1,70 \pm 0,5 \times 10^9$ Mo/l.

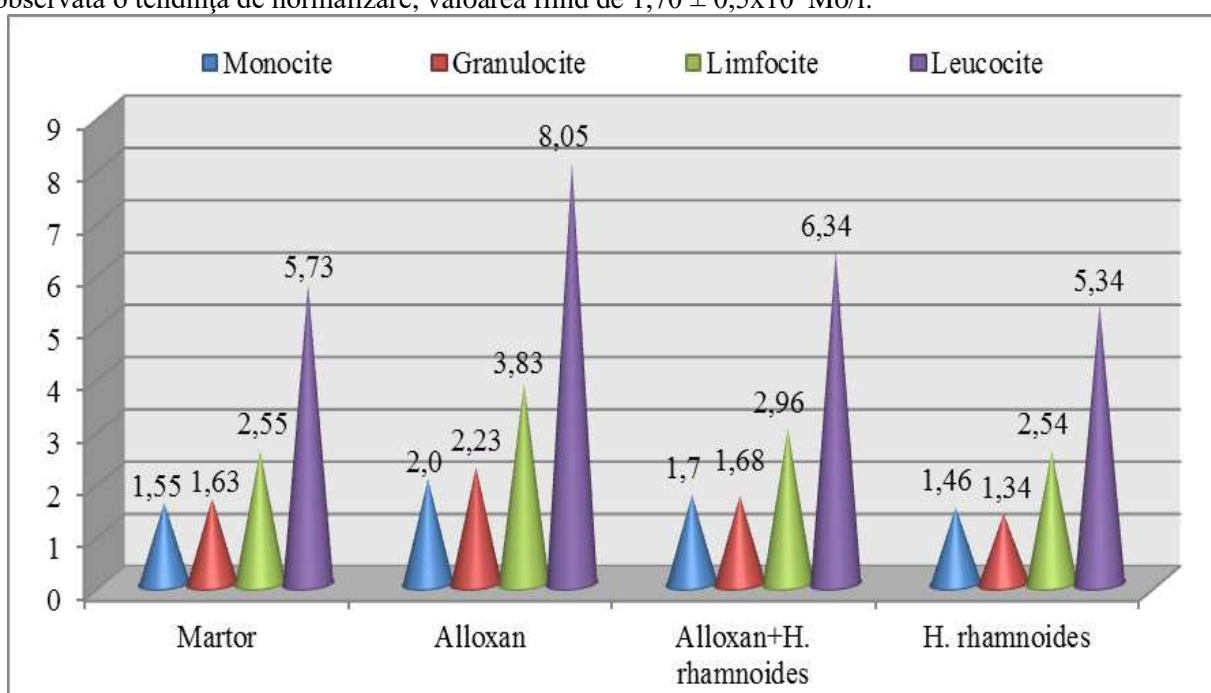


Fig.2. Modificările formulei leucocitare ($*10^9$ l/l; $*10^9$ Ly/l; $*10^9$ Mo/l; $*10^9$ Gr/l) în plasma șobolanilor albi de laborator la administrarea biopreparatului *Hippophae rhamnoides* L. pe fondalul diabetului experimental.

Granulocitele prezintă nucleul polilobat și granulații citoplasmatică, care, după afinitatea tinctorială, se împart în neutrofile (65%), eozinofile (1-2%) și bazofile (0,5-1%). Granulocitele se acumulează în țesuturile în care se cantonează agenții antigenici. Acumularea locală este favorizată de vasodilatația capilarelor și venulelor din țesutul afectat; granulocitele își încetinesc deplasarea, se fixează pe pereții vasculari și, prin emiteră de pseudopode, străbat peretele vascular și se îndreaptă spre agentul antigenic.

Granulocitele sunt cel mai numeros tip de leucocite, joacă un rol major în apărarea antiinfecțioasă primară a organismului prin fagocitarea și digestia microorganismelor. Cercetările au evidențiat o creștere a granulocitelor – până la $2,23 \pm 0,4 \times 10^9$ Gr/l în lotul alloxan, în comparație cu lotul martor – $1,63 \pm 0,5 \times 10^9$ Gr/l. Administrarea extrasului din cătină albă pe fondalul diabetului alloxanic duce la o normalizare a granulocitelor până la $1,68 \pm 0,45 \times 10^9$ Gr/l.

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

Limfocitele asigură și reglează imunitatea celulară și umorală a organismului. Scăderea și creșterea acestui indicator leucocitar în plasma sanguină asigură protejarea și buna funcționare a organismului. Creșterea numărului acestui indicator leucocitar în cadrul lotului experimental Alloxan denotă apariția maladiei și pornește lupta organismului pentru apărare. Normalizarea numărului limfocitelor în plasma sanguină se datorează extractului cercetat care are proprietăți hipoglicemice și imunomodulatoare ce măresc considerabil capacitatea de rezistență, prin reorganizarea leucocitară în modificările survenite pe fondalul diabetului alloxanic. Scăderea numărului de limfocite se numește *imunodeficiență*.

În cazul nostru, se observă o limfocitoză, prin creșterea acestui indice până la $3,83 \pm 0,35 \times 10^9$ Ly/l în lotul alloxan, norma fiind de $2,55 \pm 0,3 \times 10^9$ Ly/l. Însă, la administrarea extractului din cătină albă pe fondalul diabetului alloxanic se observă o normalizare a limfocitelor până la $2,96 \pm 0,95 \times 10^9$ Ly/l.

Deși imunitatea trebuie menținută la un nivel ridicat, o imunitate exacerbată poate antrena reacții de hipersensibilitate. În acest caz, sistemul imunitar, care este dereglat, acționează asupra propriilor țesuturi ale organismului, determinând apariția bolilor autoimune, reacțiilor alergice etc. [14].

Cercetări în aceeași direcție au fost realizate de Wagner și Prosch, care au izolat polizaharidele din specii de Echinacea (*E. angustifolia*, *E. purpurea*), le-au analizat și au urmărit acțiunea lor asupra fagocitozei. S-a demonstrat *in vitro* stimularea fagocitozei prin creșterea numărului de granulocite umane la un nivel comparabil cu interglobulina folosită etalon. S-a constatat că toate fracțiunile polizaharidice din rădăcini de Echinacea produc *in vitro* o creștere cu 20–30% a fagocitozei, însă cel obținut din rădăcini și părți aeriene de *Echinacea purpurea* s-a dovedit a fi cel mai activ [18].

Comparând datele obținute cu cele realizate în 2017 de Decheng Wang și Xiande Ma, putem confirma capacitatea imunostimulatoare a extractului din cătină albă. Extractul din cătină a atras atenția oamenilor de știință datorită proprietăților sale medicinale multiple, inclusiv a efectelor imunoreglatorii. Flavonoidele sunt unul dintre ingredientele active ale extractului din cătină. Rezultatele sugerează că extractul din cătină albă a stimulat componentele sangvine pentru a activa și a spori citotoxicitatea. Prin urmare, extractul are potențialul de a fi un agent imunostimulator, care poate fi utilizat ca ingrediente funcționale pentru alimente și terapii farmaceutice [19].

Concluzii

Studiul dat a demonstrat că extractul din cătină albă influențează secreția insulinei în organism, ceea ce se datorează complexului de vitamine, microelemente și aminoacizi, precum și substanțelor biologice active cu efect insulinotrop. Reieșind din rezultatele obținute, putem menționa cu certitudine că extractul din cătină albă pe fundalul diabetului alloxanic produce o normalizare relativă a glucozei și nu manifestă efecte adverse. Efectul hipoglicemiant al cătinei se datorează componentelor biologice active, precum flavonoidele, saponinele și glicozidele.

Diabetul experimental are un rol important în evoluția dereglărilor leucocitare; astfel, în fluxul sangvin la lotul alloxanic se înregistrează o creștere a conținutului acestor indici în comparație cu lotul martor. În cazul lotului mixt are loc o tendință de normalizare, fapt ce se datorează efectului imunostimulator al extractului din cătină în această patologie, efect important în menținerea homeostaziei organismului.

Rezultatele investigațiilor au demonstrat că extractul din cătină albă exercită influență biostimulatoare atât asupra formulei leucocitare, cât și asupra tuturor tipurilor de metabolism. Aceasta se explică atât prin conținutul sporit de microelemente care cresc proprietățile protectoare ale organismului, cât și de acid lipoic, care este un puternic antioxidant și imunomodulator. Astfel, acest extract poate fi utilizat ca preparat natural autohton cu proprietăți insulinotrope, hipoglicemice și imunostimulatoare în dereglările metabolismului glucidic, precum și în patologiile legate de sistemul imunitar.

Referințe:

1. CHIRA, V., HAȚIEGANU, I. *Insulina și diabetul zaharat*. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universală, 2009, p.9-26.
2. TALMACI, C., MATCOVSCHI, S. *Afectarea pulmonară în diabetul zaharat: Îndrumar metodic*. Chișinău, 2013, p.4-32.
3. *Diabetul zaharat necomplicat. Protocol clinic național*. Chișinău, 2019, p.9-37.
4. CERCASOV, C., OPREA, E., POPA, C-V., FARCASANU, I.C. *Compuși naturali cu acțiune terapeutică*. București: Editura Universității din București, 2009, p.43-48.
5. BOJOR, O. *Ghidul plantelor medicinale și aromatice de la A la Z*. București: Fiat Lux, 2003, p.83-84.

6. STRATULAT, S., SPINEI, L. Unele aspecte epidemiologice ale diabetului zaharat la nivel internațional și național. În: *Revista științifică „Curierul Medical”* (USMF „Nicolae Testemițanu”), 2015, vol.58, nr.2, p.45-50.
7. BRUCKNER, I. *Medicina internă*. Vol.2. București: Editura Medicală, 1980, p.307-325.
8. JACQUES WALLACH. Afecțiuni endocrine. În: *Interpretarea testelor de diagnostic*. Ed. a 7-a. București: Editura Științelor Medicale, 2001, p.760-763.
9. BAYNES, J.W., THORPE, S.R. *Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm*. *Diabetes*, 1999, p.48.
10. ARUN, K.VERMA, RAJKUMAR, V., RITUPARNA BANERJEE, BISWAS, S., ARUN K. DAS. Pudră de guava (*Psidium guajava* L.) ca fibră dietetică antioxidantă. În: *Asia-Australi. J. Anim. Sci.*, 2013, no.26(6), p.886-895. DOI: 10.5713/ajas.2012.12671
11. NICOLAESCU, E. *Fiziologia glandelor endocrine*. București: Carol Davila, 1999, p.87-105.
12. CUCULESCU, M. *Endocrinologie clinică*. București: Editura Medicală, 1999, p.128-137.
13. WEN ZHANG, JINGJING ZHAO, JIESI WANG, XIUFENG PANG, XIUYUAN ZHUANG, XINGLEI ZHU, WEIJING QU. *Hypoglycemic effect of aqueous extract of seabuckthorn (Hippophae rhamnoides L.) seed residues in streptozotocin-induced diabetic rats*. Vol.24; Iss.2, 2010. 24 p.
14. EMILIA-ADRIANA ȘMALBERGER, SEBASTIAN MIHAI LAURA BUCUR. *Use of phytotherapy in diabetes mellitus*. First published: 25 aprilie 2019. Editorial Group: MEDICHUB MEDIA. DOI: 10.26415/FARM.187.2.2019.2335
15. SPICKETT, G. *Oxford handbook of clinical immunology and allergy*. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 2006. 535 p. ISBN 978-0-19-852866-1
16. МАШКОВСКИЙ М.Д. *Лекарственные средства* (Пособие для врачей). 16-е изд., перераб., испр. и доп. Гл.10. *Препараты, корригирующие процессы иммунитета* (иммуномодуляторы, иммунокорректоры), с.726-743. Москва: Новая волна, 2010. ISBN 978-5- 7864-0218-7
17. CRIVOI, A., BACALOV, I., MĂRGINEANU, A., AȘEFȘCHI, V. Efectul imunomodulator al preparatelor vegetale autohtone. În: *Revista „Noosfera”* (Chișinău), 2015, nr.15, p.59-66.
18. HERMENEAN, A., PRIBAC, G-C., ARDELEAN, A. Compoziția în principii bioactive a speciilor de Echinacea. In: *Studia Universitatis „Vasile Goldis”* (Arad). Seria Științele Vieții (Life Sciences Series), 2005, vol.15, p.17-19.
19. DIANDONG HOU, DECHENG WANG, XIANDE MA. *Effects of total flavonoids of sea buckthorn (Hippophae rhamnoides L.) on cytotoxicity of NK92-MI cells*. First Published October 10, 2017, p.38.

Date despre autori:

Iurie BACALOV, doctor în științe biologice, conferențiar universitar, Facultatea de Biologie și Pedologie, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: iurabacalov@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1651-9056

BÎRSAN Ana, doctor în științe biologice, conferențiar universitar, Facultatea de Biologie și Pedologie, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: birsanana@mail.ru

ORCID: 0000-0003-1696-080X

Aurelia CRIVOI, doctor habilitat, profesor universitar, Facultatea de Biologie și Pedologie, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: crivoi.aurelia@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1917-1278

Elena CHIRIȚA, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, Facultatea de Biologie și Pedologie, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: chiritaelena30@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9717-8133

Adriana DRUȚA, master în științe biologice, Facultatea de Biologie și Pedologie, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: druta.adriana@mail.ru

ORCID: 0000-0002-5961-6518

Vasile BÎRSAN, masterand, anul I, Facultatea de Biologie și Pedologie, Universitatea de Stat din Moldova.

Prezentat la 30.03.2022