



ISSN 2587-3458
e-ISSN 2587-3466
IF (CiteFactor) 0.01 (2020-2021)
IF (ISI) 0,916 (2021-2022)
ICV (2020) 66,48.



Category B

OH_&RM ONE HEALTH & RISK MANAGEMENT

THE SCIENTIFIC JOURNAL OF THE
MOLDAVIAN BIOSAFETY AND BIOSECURITY ASSOCIATION



VOLUME 3, ISSUI 3/JULY 2022



Asociația de Biosiguranță și Biosecuritate din Republica Moldova (ABBRM) este o organizație profesională cu caracter științifico-practic și instructiv-educativ, neguvernamentală, apolitică și nonprofit, creată în 2017.

Obiectivul principal al asociației este dezvoltarea bunelor practici și culturii în domeniul biosiguranței și biosecurității și promovarea cunoștințelor în cadrul grupurilor profesionale și de cercetare-inovare.

Biosiguranța – include principii de securizare, tehnologii și reguli ce trebuie urmate pentru a preveni expunerea neintenționată la agenți patogeni și toxine sau eliberarea/scurgerea lor accidentală.

„Protejarea personalului, populației de expunerea neintenționată la patogeni/material cu biohazard”.

Biosecuritatea – include un spectru larg de măsuri (politici de biosecuritate, regim de reglementări, măsuri științifice și tehnice) aplicate într-un cadru organizat, necesar minimalizării riscurilor (prevenirea acțiunilor, atentatelor teroriste de eliberarea intenționată de patogeni sau toxine precum și a pierderii, furtului sau folosirii greșite a acestora).

„Protejarea și prevenirea furtului, abuzului intenționat a patogenilor/materialului cu biohazard”.

Managementul riscului – este un proces de luare a deciziilor în urma cărui rezultate din evaluarea riscului (procesul de estimare a pericolelor la locul de muncă) sunt integrate cu principii economice, tehnice, sociale și politice pentru generarea unor strategii de reducere a riscului.

CONTENTS – CUPRINS – TABLE DES MATIÈRES – СОДЕРЖАНИЕ
**SYNTHESIS ARTICLE – ARTICOLE DE SINTEZĂ –
ARTICLES DE SYNTHÈSE – ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

Cristina SÎRBU. <i>Impactul activității serviciului sanitar-veterinar în prevenirea rezistenței antimicrobiene</i>	4
Генадие КАЛИН, Валерий ИСТРАТИ, Михаела СТОЙКА, Оксана СЫРБУ, Алина СКУРТУ, Анатолие СКОРПАН. <i>Синтропия – кислотозависимые заболевания и гипертоническая болезнь</i>	10

**RESEARCH ARTICLES – ARTICOLE DE CERCETARE – ARTICLES DE
RECHERCHE – НАУЧНЫЕ СТАТЬИ**

Tamara SÎRBU, Valerina SLANINA. <i>Evaluarea viabilității tulpinilor de drojdii după 15 ani de conservare</i>	18
Constantin IAVORSCHI, Sofia ALEXANDRU, Stela KULCIŢKAIA, Valentina VILC, Elena TUDOR, Valentina BOLOTNICOVA, Albina BRUMARU, Ecaterina AXENTII, Vera OLEINIC. <i>Realizări și probleme actuale în domeniul profilaxiei, diagnosticului și al tratamentului tuberculozei la copii în Republica Moldova, în cadrul implementării „END TB STRATEGY”</i>	26
Svetlana SCIUCA, Rodica SELEVESTRU, Tatiana BALUTEL, Corina CONICA, Diana ROTARU-COJOCARI. <i>Particularities of respiratory manifestations of COVID-19 infection of children</i>	33

Requirements for authors	39
Cerințe pentru autori	40
Exigences pour les auteurs	41
Требования для авторов	42

Quarterly edition

Languages of publication: English, Romanian, French, Russian

Founder: Asociația de Biosiguranță și Biosecuritate din Republica Moldova

Category B

EDITORIAL COUNCIL

Editor-in-chief

BURDUNIUC Olga, PhD, associate professor

Editorial Manager

CROITORU Catalina, PhD, associate professor

Executive editor

CIOBANU Elena, PhD, associate professor

Specialty editors

BALAN Greta, PhD, associate professor

CEBANU Serghei, PhD, associate professor

FILALI-MALTOUF Abdelkarim, PhD, univ. professor

EDITORIAL STYLISTS

MIHALACHI Ina, stylist editor in English language

AZMANOVA Natalia - stylist editor of English language

NASTASIU Silvia, stylist editor of Romanian language

COSTIN Viorica, stylist editor of Romanian language

COROBCEAN Doina, stylist editor of Romanian language

SIMBOTEANU Tatiana, stylist editor in French language

BEHTA Emilia, stylist editor in Russian language

STATISTICAL REVIEWER

MITA Valentin

PENINA Olga

EDITORIAL BOARD

HONORARY MEMBERS

CEBAN Emil, PhD, university professor

FRIPTULEAC Grigorie, PhD, university professor

RUDIC Valeriu, PhD, university professor, acad. of ASM

NATIONAL EDITORIAL BOARD

BAHNAREL Ion, PhD, university professor

BOAGHI Viorica, PhD, associate professor

CATERINCIUC Natalia, PhD

CEPOI Liliana, PhD, associate professor

COJOCARU Radu, PhD, associate professor

CRUDU Valeriu, PhD, associate professor

CUROCICHIN Ghenadie, PhD, university professor

DUMITRAS Vasile, PhD, associate professor

ERHAN Dumitru, PhD, research professor

GRAMMA Rodica, PhD, associate professor

GROPPA Stanislav, PhD, univ. professor, acad. of ASM

GUDUMAC Valentin, PhD, university professor

GULEA Aurelian PhD, univ. professor, acad. of ASM

HOLBAN Tiberiu, PhD, university professor

IAVORSCHI Constantin, PhD, university professor

LOZAN Oleg, PhD, university professor

NISTREANU Victoria, PhD, associate professor

POSTOLACHI Olga, PhD, associate professor

ROJNOVEANU Gheorghe, PhD, university professor

SPINEI Larisa, PhD, university professor

SPINU Constantin, university professor, acad. of ASM

TAGADIUC Olga, PhD, university professor

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

ALBU Adriana, PhD, associate professor, Iasi, Romania

BAKANIDZE Lela, PhD, university professor, Tbilisi, Georgia

BALASOIU Maria, PhD, university professor, Craiova, Romania

CODITA Irina, PhD, assistant professor, Bucharest, Romania,

COSERI Sergiu, PhD, Iasi, Romania

DOMÍNGUEZ Jose, PhD, Barcelona, Spain

ELLIS Maureen, PhD, associate professor, Ontario, Canada

FELSZEZGHI Sara, PhD, university professor, Sopron, Hungary

FILALI-MALTOUF Abdelkarim, PhD, university professor, Rabat, Morocco

GILLUM David, PhD, university professor, Arizona, USA

JAVED Muhammad, PhD, associate professor, Swabi, Pakistan

LADNER Joel, PhD, associate professor, Rouen, France

LASSNIG Caroline, PhD, Vienna, Austria

MACKELLAR Calum, PhD, univ. professor, Edinburg, Scotland

MARES Mihai, PhD, university professor, Iasi, Romania

MIKHEEVA Irina, PhD, Moscow, Russia

NOVOSSIOLOVA Tatiana, PhD, Sofia, Bulgaria

STOIAN Vlad, assistant professor, Cluj-Napoca, Romania

TAMBIC Arjana, PhD, university professor, Zagreb, Croatia

TRYFINOPOULOU Kyriaki, PhD, university professor, Athens, Greece

VYGOVSKA Liliia, PhD, Kyiv, Ukraine

ISSN 2587-3458 (Print)

e-ISSN 2587-3466 (Online)

Edited by: Typography "Print-Caro", Edition: 300 ex.

Registered at the Ministry of Justice with no. 476676, 05th of July, 2017



Sănătatea copiilor - un indicator sensibil al siguranței mediului



Ludmila BÎRCA, dr. șt. med., conf. univ., Catedra Boli infecțioase
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
șef Clinică Universitară de Boli infecțioase la copii „Valentina Halitov”,
director IMSP SCMBCC, Chișinău, Republica Moldova

Sănătatea populației constituie cea mai de preț valoare a unui stat, iar menținerea unui nivel optim al ei reprezintă o misiune prioritară pentru societate. Sănătatea copiilor se află în strânsă legătură cu mediul în care ei se dezvoltă. Perturbările sociale, condiționate de climă, de ecologie, economie etc. se răsfrâng, în primul rând, asupra copiilor, partea vulnerabilă a societății, sănătatea copiilor fiind și „clopoțelul” cel mai sensibil care semnalează asupra nivelului de bunăstare a societății în întregime.

Maladiile infecțioase reprezintă un grup de afecțiuni imprevizibile (agenți etiologici noi și modificarea genetică a celor deja existenți, creșteri periodice ale nivelului de morbiditate, epidemii și pandemii), patologia infecțioasă constituind circa 80% din spectrul patologic al copilului mic. Conceptul One Health, care recunoaște că sănătatea oamenilor este în legătură directă cu sănătatea animalelor și starea mediului, prin interconexiunile dintre oameni, animale, plante în mediul lor comun, reprezintă o abordare multilaterală, complexă a tuturor problemelor sănătății publice și impune responsabilitatea întregii societăți și a tuturor ramurilor economiei în menținerea și optimizarea sănătății publice.

Asociația de Biosiguranță și Biosecuritate din Republica Moldova, prin lansarea revistei științifice „One Health & Risk Management”, deschide pentru cercetători noi perspective în înțelegerea acestor conexiuni, asigurând posibilitatea de integrare în analiza studiilor complexe internaționale și accesul la rezultatele cercetărilor multidisciplinare, întru beneficiul comun.

SYNTHESIS ARTICLE – ARTICOLE DE SINTEZĂ –
ARTICLES DE SYNTHÈSE – ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ



IMPACTUL ACTIVITĂȚII SERVICIULUI SANITAR-VETERINAR ÎN PREVENIREA REZISTENȚEI ANTIMICROBIENE

Cristina SÎRBU 

Universitatea Agrară de Stat din Moldova, Republica Moldova

Autor corespondent: Cristina Sîrbu, e-mail: kristina.sirbu1985@gmail.com

DOI: 10.38045/ohrm.2022.3.01

CZU: 615.281.015.8:619

Keywords: antimicrobial resistance, antibiotics, infections, treatment.

IMPACT OF SANITARY-VETERINARY SERVICE ACTIVITY IN PREVENTING ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Introduction. Antimicrobial resistance (AMR) is a major problem with a negative impact on animal health and public health worldwide. Actions to reduce this phenomenon are of major importance and require collective management in the context of "One Health".

Material and methods. The research material constituted the legislative acts that regulate the activity of the veterinary sanitary service within the National Agency for Food Safety, statistical data regarding the use of antimicrobial in the animal population from the republic.

Results. The analysis of the data presented in the paper is focused on the legal acts of activity of the veterinary service in order to reduce the effect of RAM at national level with the involvement of the authorities in the field of human and animal health, as well as environmental protection.

Conclusions. The reduction of AMR at the national level can be achieved by creating an institutional framework responsible for intersectoral coordination and collaboration as well as the effective implementation of control of the release of animal medicaments only on the basis of veterinary prescriptions.

Cuvinte cheie: rezistență antimicrobiană, antibiotice, infecții, tratament.

Introducere. Rezistența antimicrobiană (RAM) este o problemă majoră, cu impact negativ atât asupra sănătății animalelor, cât și a sănătății publice la nivel mondial. Acțiunile de diminuare a acestui fenomen sunt de o importanță majoră și necesită o gestionare colectivă în contextul „One Health”.

Material și metode. Materialul de cercetare l-au constituit actele legislative care reglementează activitatea serviciului sanitar-veterinar din cadrul Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor, datele statistice referitor la utilizarea antimicrobienelor la efectivele de animale din republică.

Rezultate. Analiza datelor prezentate în lucrare sunt axate pe actele legale de activitate ale serviciului veterinar pentru a diminua efectul RAM la nivel național, cu implicarea autorităților din sectorul sănătății umane și animale, precum și a protecției mediului.

Concluzii. Reducerea RAM la nivel național poate fi realizată prin crearea unui cadru instituțional responsabil de coordonare și colaborare intersectorială, precum și prin implementarea eficientă a controlului de eliberare a medicamentelor pentru animale, doar în baza prescripțiilor veterinarului.

INTRODUCERE

Încă din Antichitate una dintre prioritățile oamenilor a fost grija față de sănătatea proprie, dar și față de sănătatea necuvântătoarelor, în special, datorită conștientizării valorii economice a acestora. Odată cu dezvoltarea civilizației, multitudinea aspectelor ce vizează sănătatea oamenilor și a animalelor, în ultima perioadă prevalând problema rezistenței antimicrobiene (RAM), a devenit o preocupare complexă, care privește întreaga societate.

Motivele consolidării și conlucrării sistemelor de sănătate în scopul prevenirii și contracarării rezistenței antimicrobiene nu au fost niciodată mai convingătoare, serviciile veterinare fiind o platformă-cheie.

În ultimii ani, statele de pe tot mapamondul, inclusiv Republica Moldova, conștientizează impactul enorm pe care îl au serviciile veterinare asupra sănătății și bunăstării populației.

Rezistența la antimicrobiene (RAM) constituie o problemă de sănătate publică majoră la nivel mondial, iar atenția ce i se acordă este în continuă creștere. Având în vedere că utilizarea antimicrobienelor conduce la apariția rezistenței, extinderea utilizării în sectorul zootehnic a antibioticelor eficiente împotriva bacteriilor trebuie să fie sub control. Administrarea lor pe scară largă la animale este atribuită diferitelor tipuri de utilizare profilactică și ca stimulatori de creștere, mai ales ca aditivi în hrana animalelor, iar practici similare sunt rar întâlnite în medicina umană. Există o serie de rapoarte despre modul în care bacteriile rezistente de la animale trec la oameni și îi infectează, dar în ce măsură se întâmplă acest lucru sau cât de mult contribuie sectorul zootehnic la transmiterea RAM la om, rămâne, în general, un fapt necunoscut (1).

Antibioticele sunt medicamente veterinare esențiale, utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene la animale, pentru prevenirea bolilor în ferme, iar concentrațiile subterapeutice sunt utilizate ca promotori de creștere, fiind administrate fie pe cale orală, prin furaj sau prin apa de băut, fie pe cale parenterală, importanța acestora fiind recunoscută atât în medicina umană, cât și în medicina veterinară (1).

Scopul cercetării a fost stabilirea nivelului de informare și a acțiunilor de reducere a rezistenței antimicrobiene la nivel național.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru realizarea cercetărilor științifice au fost utilizate următoarele metode și procedee de cercetare, precum:

- *metoda cercetării bibliografice și documentare* – aplicată pentru a studia articole din țară și de peste hotare, cercetări și studii referitoare la rezistența antimicrobiană, acte normative, documente ale autorităților administrației publice. Baza informațională a cercetării este reprezentată de actele legislative ale Republicii Moldova, actele normative interne ale Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor, date din Planul Național Multianual de Control, de asemenea actele legislative care reglementează activitatea serviciului sanitar veterinar din cadrul Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor, Acordul de colaborare între Ministerul Sănătății și Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor, semnat în anul 2016, Proiectul de Hotărâre de Guvern cu privire la aprobarea Programului național pentru supravegherea și combaterea rezistenței antimicrobiene pentru anii 2019-2028, precum și date statistice referitor la utilizarea antimicrobienelor la animale;

- *metoda analizei și sintezei* – bazată, în special, pe analiza cadrului legislativ în domeniul serviciilor veterinare și a responsabilităților administrației publice la nivelul domeniului respectiv, fiind utilizate elemente de analiză a *Legii nr. 221 din 19.10.2007 privind activitatea sanitară veterinară*, care reglementează protecția sănătății animalelor, prevenirea transmiterii zoonozelor de la animale la om, siguranța alimentelor de origine animală, destinate consumului uman, testarea și autorizarea medicamentelor de uz veterinar, a *Hotărârii Guvernului Republicii Moldova nr. 600 din 27.06.2018 cu privire la organizarea și funcționarea Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor*, ce reglementează misiunea, domeniile de activitate, funcțiile și drepturile Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor;

- *metoda sistemică* – aplicată pentru a studia locul serviciilor veterinare în sistemul general al serviciilor publice, precum și pentru a studia rolul subiecților din interiorul sistemului administrației publice în gestionarea și reducerea RAM la nivel național.

Actele normative, analizate în cadrul acestei cercetări, au fost consultate în mediul online, în perioada lunilor ianuarie și februarie ale anului curent, iar criteriul de selecție a actelor legislative a reprezentat activitatea serviciului sanitar veterinar în scopul diminuării efectului RAM, cu im-

plicarea autorităților sănătății publice și a mediului.

REZULTATE

Spre regretul nostru, impactului RAM asupra sănătății animale i-a fost acordată mult mai puțină atenție decât acestuia asupra sănătății omului. Astfel, la fel ca și la oameni, la animale RAM poate duce la suferințe din cauza unor infecții care altfel nu ar fi apărut, la frecvența crescută a eșecurilor tratamentului, dar și la severitatea crescută a infecțiilor. În plus, pierderea opțiunilor de tratament, fie prin apariția rezistenței sau prin restricții privind utilizarea lor, vor avea consecințe asupra sănătății și bunăstării animalelor (1, 2). Pentru proprietarii de animale producătoare de alimente și produse, RAM poate provoca pierderi financiare în mod direct prin mortalitate mai mare și indirect prin scăderea producției, conversiei furajelor, precum și sacrificarea timpurie a animalelor reproducătoare și de producție. În cele din urmă, acest lucru poate duce la prețuri mai mari la produsele și alimentele de origine animală pentru consumatorul final (1, 3).

La animalele deținute din motive sociale, sportive sau de reproducere, precum câinii, pisicile, caii și animalele exotice, există și alte provocări în gestionarea emergenței RAM. De obicei, aceste animale primesc îngrijiri veterinare avansate în clinicile sau spitalele pentru animale de companie, care au o densitate mare de animale și utilizează frecvent antibioticele în tratamentul infecțiilor nosocomiale, situație similară cu cea atestată în medicina umană (1, 4).

Animalele de rentă și produsele de origine animală sunt comercializate în întreaga lume. Astfel, bacteriile rezistente, selectate prin utilizarea antimicrobienele într-o țară, pot cauza probleme și în alte state, drept exemplu servind răspândirea *E. coli*, rezistentă la cefalosporine, transmisă de la părinții puilor de carne importați din Anglia, transportați prin Suedia până în Danemarca, unde a fost detectată în carnea de pui. Comerțul cu animale de rentă și cu produse de origine animală este deosebit de vulnerabil în ceea ce privește RAM, iar sistemele de supraveghere a RAM slab pregătite și reglementarea redusă a antimicrobienele, în special în țările aflate în curs de dezvoltare, sporesc și mai mult impactul negativ al RAM în aceste state (1, 5).

Republica Moldova actualmente se găsește într-o situație alarmantă la compartimentul reținerii

rezistenței antimicrobiene, fapt ce impune necesitatea unor măsuri de intervenție de maximă urgență la toate nivelurile. Combaterea eficientă a rezistenței antimicrobiene este o problemă complexă și necesită implicarea diferitor factori de decizie responsabili, cum ar fi: autorități din sectorul sănătății umane și animale, ale siguranței alimentelor și furajelor, protecției apei și a mediului, industriei de producere și de cercetare a medicamentelor, înregistrării produselor biologice active, prelucrării și inactivării deșeurilor, administrațiilor publice centrale și locale, instituțiilor și departamentelor, organizațiilor necomerciale și societății civile per ansamblu (6).

Potrivit prevederilor *Legii nr. 221 din 19.10.2007 privind activitatea sanitară veterinară*, apărarea sănătății animalelor, protecția animalelor, prevenirea transmiterii de boli de la animale la om, siguranța alimentelor de origine animală destinate consumului uman, salubritatea și calitatea furajelor pentru animale, protecția mediului în raport cu creșterea animalelor, identificarea și înregistrarea animalelor; testarea și autorizarea medicamentelor de uz veterinar și a substanțelor utilizate în activitățile de diagnostic veterinar și protecția teritoriului țării față de bolile infecțioase constituie o problemă de stat și o sarcină obligatorie pentru toți locuitorii țării (7).

Conform *art. 5, alin. 1 și 2 din Legea nr. 221/2007 privind activitatea sanitar-veterinară*, Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor (ANSA) are drept scop apărarea sănătății animalelor, protecția animalelor, prevenirea transmiterii de boli de la animale la om, realizarea siguranței produselor de origine animală destinate consumului uman, a salubrității furajelor pentru animale, protecția mediului în raport cu creșterea animalelor, identificarea și înregistrarea animalelor, dar și realizarea siguranței produselor de origine animală, de la producerea materiilor prime până la distribuirea lor către consumator (7).

Importanța serviciilor veterinare, demonstrată prin necesitatea prevenirii transmiterii rezistenței antimicrobiene de la animale la om și prin aportul acestora la sănătatea generală a națiunii, implică crearea unui cadru instituțional adecvat.

Conform *art. 4, alin. 1 și 2 din Legea nr. 221/2007 privind activitatea sanitar-veterinară*, Ministerul Agriculturii și Industriei Alimentare elaborează politica și strategiile în domeniul sanitar-veterinar și al siguranței produselor de origine animală,

iar ANSA este autoritatea publică centrală de supraveghere sanitară veterinară, aflată în subordinea Guvernului, responsabilă de implementarea politicii și a strategiilor în domeniul sanitar-veterinar și al siguranței produselor de origine animală, abilitată să organizeze, să supravegheze și să controleze respectarea prevederilor Legii Republicii Moldova privind activitatea sanitară veterinară și ale altor acte normative în domeniu, precum și a prevederilor stipulate în tratatele internaționale sanitare veterinare la care Republica Moldova este parte (7).

Astfel, avem atât autorități publice care se concentrează prioritar pe serviciile veterinare, de ex. ANSA, cu structurile sale teritoriale, cât și alte autorități, care, deși au alte misiuni de bază, pot fi în caz de necesitate implicate în domenii care țin de serviciile veterinare, de ex., autoritățile administrației publice locale. Activitatea tuturor acestor autorități nu este izolată, ci presupune relații intense de cooperare. În scopul realizării tuturor sarcinilor și atribuțiilor delegate în responsabilitatea Agenției, ANSA colaborează cu următoarele instituții și autorități:

- ✓ Ministerul Agriculturii și Industriei Alimentare;
- ✓ Ministerul Sănătății al Republicii Moldova;
- ✓ Agenția Națională pentru Sănătate Publică;
- ✓ Centrul Republican de Diagnostic Veterinar;
- ✓ Organizația Mondială pentru Sănătate Animală (OIE);
- ✓ Organizația pentru Agricultură și Alimentație (FAO);
- ✓ Administrația publică locală.

Colaborarea cu instituțiile sus-numite constă în asigurarea transparenței în ceea ce privește situația sănătății și bunăstării la animale pe plan mondial (OIE), implementarea principiilor legislației Uniunii Europene în legislația națională, în promovarea unor acte legislative, conlucrarea în profilaxia și combaterea unor boli comune animalelor și omului (8).

În același context, îmbunătățirea și fortificarea mecanismelor de colaborare și coordonare între factorii decizionali, precum Ministerul Sănătății (MS); Ministerul Agriculturii și Industriei Alimentare (MAIA); Ministerul Economiei și Infrastructurii (MEI); Ministerul Educației și Cercetării (MEC); Autoritățile Publice Locale (APL), agenții și instituții, specialiștii care prescriu antimicrobiene, producătorii și distribuitorii de antimicrobi

ene, vor permite combaterea rezistenței antimicrobiene, inclusiv asociate cu principiile de prescriere, circulație a antimicrobienelelor, eliminare/inactivare a deșeurilor biologice, control al infecțiilor, supraveghere epidemiologică și microbiologică. Colaborarea productivă dintre părțile-cheie interesate din sectoarele sănătății umane, sănătății și bunăstării animalelor, alimentar, al apei și al mediului va contribui la utilizarea responsabilă și rațională a antimicrobienelelor (6).

Articolul 11 din Legea nr.221/2007 privind activitatea sanitar-veterinară descrie activitatea de colaborare a Agenției:

- În vederea realizării activităților sanitare veterinare de stat, Agenția colaborează cu autoritățile administrației publice centrale și locale, cu asociațiile și patronatele din domeniul agrar și din industria farmaceutică, cu reprezentanții societății civile și cu organizațiile internaționale din domeniul sanitar veterinar.
- Agenția, împreună cu *Agenția Națională pentru Sănătate Publică*, centralizează, prin Sistemul Rapid de Alertă, toate cazurile ce afectează siguranța produselor alimentare și pun în pericol sănătatea publică. De asemenea, Agenția notifică autorităților cu responsabilități în domeniu situațiile respective și, împreună cu acestea, întreprinde, după caz, măsurile necesare pentru soluționarea și înlăturarea riscurilor (7).
- Agenția, împreună cu *Agenția Națională pentru Sănătate Publică*:

a) aplică măsuri privind respectarea normelor igienico-sanitare pentru prevenirea toxinfecțiilor alimentare și zoonozelor;

b) efectuează anchete epidemiologice, în cazul apariției unor toxinfecții alimentare sau a unor zoonoze;

c) informează consumatorii privind siguranța produselor de origine animală și nonanimală, privind modalitățile de prevenire a toxinfecțiilor și a zoonozelor (7).

Autoritățile cu funcții de supraveghere și control în domeniul circuitului alimentar vor asigura schimbul de date în cadrul sistemului informațional interinstituțional (7).

Acordul de colaborare între Ministerul Sănătății și Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor a fost încheiat la data de 13.10.2016, și are drept scop: asigurarea funcționării sistemului de



control oficial și coordonarea adecvată a activităților de către autoritățile competente semnate cu responsabilități privind siguranța alimentelor în controlul oficial pe tot lanțul alimentară și prevenirea riscurilor legate de siguranța alimentelor pentru sănătatea publică, a protejării intereselor consumatorilor și informarea corectă a acestora (9).

Obiectivul general al acordului presupune delimitarea activităților conform competențelor și a responsabilităților autorităților în domeniul siguranței alimentelor și controlului oficial al alimentelor pe întregul lanț alimentară de la fermă la consumator (9).

Colaborarea interinstituțională descrisă în acord prevede:

1. ANSA centralizează, prin Sistemul Rapid de Alertă Națională (SRAN), de la autoritățile implicate, toate cazurile ce afectează siguranța alimentelor și pun în pericol sănătatea publică. Aceasta notifică de asemenea autorităților cu responsabilități în domeniu aceste situații și împreună cu ele aplică, după caz, măsurile necesare de soluționare și înlăturare a pericolelor în timpul cel mai scurt posibil.
2. ANSA, împreună cu Ministerul Sănătății, elaborează și pune în aplicare Programul național de supraveghere și de monitorizare a reziduurilor și a altor contaminanți la animale vii, produse și subproduse de origine animală și asigură controlul realizării acestuia, stabilind limitele maxime admise de reziduuri de produse medicinale de uz veterinar la animale vii și în produsele de origine animală provenite de la animale tratate cu astfel de produse medicinale, în conformitate cu prevederile articolelor 27 și 28 din Legea nr. 221 din 19.10.2007 privind activitatea sanitar-veterinară.
3. Autoritățile semnate vor asigura schimbul de date privind maladiile comune la animale și la oameni, tulpinile de microorganisme (salmonella, yersinia etc.) depistate în populațiile umană și animală, obiectele mediului ambiant, inclusiv în cadrul sistemului informațional interinstituțional, în conformitate cu prevederile Acordului aprobat.
4. Autoritățile semnate vor asigura informarea și educarea consumatorilor privind siguranța produselor alimentare, în limita competențelor atribuite de legislația în vigoare.
5. ANSA, în comun cu MS, se informează reciproc

despre cazurile de depistare a limitelor maxim admisibile depășite cu contaminanți și medicamente veterinare, reziduuri de antibiotice, pesticide și nitrați în produsele de origine animală și vegetală, în scopul evitării complicațiilor toxico-epidemiologice.

6. ANSA, în comun cu MS, va întreprinde măsuri de prevenire și de control al salmonelozelor, toxinfecțiilor alimentare și altor boli diareice acute, cu transmitere pe cale alimentară, efectuând anchete epidemiologice comune, în conformitate cu Ordinul încheiat bilateral între instituțiile vizate.

7. ANSA, în comun cu MS, va organiza în cadrul controalelor comune colectarea probelor și a cercetărilor de laborator paralele a produselor agricole destinate consumului uman în stare proaspătă și informarea despre rezultatele obținute (10).

DISCUȚII

Globalizarea contemporană a facilitat procesul transmiterii rezistenței antimicrobiene, iar organizarea unor servicii publice veterinare moderne și eficiente în lupta cu apariția și răspândirea RAM în Republica Moldova presupune crearea unui cadru instituțional pe măsură, responsabil și deținând capacități de coordonare și de colaborare intersectorială, dar și competențe de abordare integrată a pericolelor de sănătate publică veterinară. În același context, persistă necesitatea operaționalizării unor mecanisme practice, menite să soluționeze problemele rezistenței antimicrobiene la nivel național. Astfel, este foarte important ca practica utilizării antibioticelor sub forma promotorilor de creștere la animalele de fermă să fie realmente stopată, ceea ce presupune implementarea unor mecanisme eficiente de control în domeniul sanitar veterinar deopotrivă cu reglementarea prescrierii și achiziționării antimicrobiene pentru animale de către medicii veterinari. Nu mai puțin importantă este consolidarea relațiilor de colaborare între autoritățile administrației publice cu responsabilități tangențiale în prevenirea apariției și răspândirii RAM, chiar prin semnarea unor acorduri de cooperare.

Rezistența la antimicrobiene este o amenințare reală și gravă pe întreg mapamondul, iar utilizarea rațională și controlată a antimicrobienei în domeniul veterinar va contribui exponențial la lupta globală împotriva RAM.

CONCLUZII

1. RAM a devenit o problemă globală, cu impact direct asupra sănătății publice, ce necesită o abordare, controlată și coordonată, în contextul „One Health”, cu implicarea serviciilor medical veterinare, medical uman și cel al mediului.
2. Reducerea RAM la nivel național poate fi realizată prin crearea unui cadru instituțional responsabil de coordonare și de colaborare intersectorială, precum și prin implementarea eficientă a controlului de eliberare a medicamentelor pentru animale doar în baza prescripțiilor medical veterinare.

CONFLICT DE INTERESE

Nu există conflicte de interes.

APROBAREA ETICĂ

Articolul nu are aprobare etică.

MULȚUMIRI ȘI FINANȚARE

Nu sunt.

REFERINȚE

1. Magnusson U, Moodley A, Osbjør K. *Antimicrobial resistance at the livestock-human interface: implications for Veterinary Services*. 2021. Disponibil la: <https://www.oie.int/app/uploads/2021/05/402-12-magnusson.pdf> [Văzut la 17 februarie 2022].
2. Costinar L, Herman V, Iancu I, Pascu C. Phenotypic characterizations and antimicrobials resistance of Salmonella strains isolated from pigs from fattening farms. *Rev. Rom. de Med.Vet.* 2021;31(2):31-34.
3. Costinar L, Herman V, Pitoiu E, Iancu I, Degi J, Hulea A, Pascu C. Boar Semen Contamination: Identification of Gram-Negative Bacteria and Antimicrobial Resistance Profil Animals. *MDPI.* 2022;12(1):43.
4. Degi J, Herman V, Iancu I, Pascu C, Florea T, Dascalu R. Carriage of Multidrug Resistance Staphylococci in Shelter Dogs in Timisoara. *Romania Antibiotics-Basel.* 2021;10(7):801.
5. Iancu I, Al Kaddah Y, Cătana N, Degi J, Pascu C, Herman V. Evaluation of antimicrobial resistance in strains of E.coli isolated from broiler carcasses. *Rev. Rom. Med. Vet.* 2018;28(4):35-38.
6. Proiect de Hotărâre de Guvern cu privire la aprobarea Programului național pentru supravegherea și combaterea rezistenței antimicrobiene pentru anii 2019-2028, 2018. Disponibil la: https://cancelaria.gov.md/sites/default/files/document/attachments/proiectul_502.pdf [Văzut la 20 februarie 2022].
7. Legea Republicii Moldova privind activitatea sanitară veterinară nr. 221 din 19.10.2007. Republicată în: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2021, nr. 13-20. Disponibil la: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=125191&lang=ro# [Văzut la 15 februarie 2022].
8. Planul Național Multianual de Control 2018-2022. Chișinău: Editura ANSA, 2018. Disponibil la: <http://www.ansa.gov.md/uploads/files/Ordinele%20ANSA/2018/MANCP%202018-2022%20.pdf> [Văzut la 17 februarie 2022].
9. Acord de colaborare între Ministerul Sănătății și Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor, nr. 01-9/1772 din 13.10.2016. Disponibil la: <https://old.ansp.md> [Văzut la 10 februarie 2022].
10. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova cu privire la organizarea și funcționarea Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor nr. 600 din 27.06.2018. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2018, nr. 235-244

Data recepționării manuscrisului: 27/02/2022

Data acceptării spre publicare: 26/06/2022



СИНТРОПИЯ – КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Генадие КАЛИН¹, Валерий ИСТРАТИ¹, Михаела СТОЙКА¹, Оксана СЫРБУ¹, Алина СКУРТУ², Анатолие СКОРПАН¹

¹Государственный Университет Медицины и Фармации «Николай Тестемицану», Кишинев, Республика Молдова

²Рыбницкая Центральная Районная Больница, Республика Молдова

Автор корреспонденции: Михаела Стойка, e-mail: stoica.mihaela2296@gmail.com

DOI: 10.38045/ohrm.2022.3.02

CZU: 616.329/.33-008.821+616.12-008.331.1

Keywords: *syntropy, comorbidity, arterial hypertension, gastroesophageal reflux disease.*

SYNTROPIA – ACID-DEPENDENT DISEASES AND ARTERIAL HYPERTENSION

Introduction. *With syntropy of acid-dependent diseases (ADD) and arterial hypertension (AH), the pathology of the digestive system can exacerbate the course of AH and develop special conditions for increasing the risk of cardiovascular complications.*

Material and methods. *The study was conducted using the PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeley databases using the keywords: “syntropy”, “comorbidity”, “arterial hypertension”, “acid-dependent diseases”, “gastric ulcer”, “gastroesophageal reflux disease”.*

Results. *AH and ADD are quite often observed together, having, moreover, a conditioned commonality of the mechanisms of formation. The proximity of the location with the heart, the commonality of innervation, in the pathology of the esophagus, can create viscerovisceral reflexes and provoke arrhythmias, imitate coronary heart disease. Pathology of the upper gastrointestinal tract can lead to functional disorders of the cardiovascular system, manifested through the autonomic nervous system. The combined course of AH and ADD, observed, according to various sources, from 11.6% to 50.0%, is not just random, but may have pathogenetic and etiological patterns. Comorbidity of ADD and AH can enhance the development of the main pathological process and lead to disruption of adaptive mechanisms.*

Conclusions. *The syntropy of AH and ADD requires thorough scientific studies to discover and elucidate the pathogenetic features of the course and methods of better drug therapy.*

Cuvinte cheie: *sintropie, comorbiditate, hipertensiune arterială, boală gastroesofagiană de reflux.*

SINTROPIE – BOLI ACID-DEPENDENTE ȘI HIPERTENSIUNEA

Introducere. *Odată cu sintropia bolilor acido-dependente (BAD) și a hipertensiunii arteriale (HTA) este cunoscut faptul că, patologia sistemului digestiv poate agrava evoluția HTA și poate dezvolta condiții speciale pentru creșterea riscului de complicații cardiovasculare.*

Material și metode. *Studiul a fost realizat folosind bazele de date PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeley, cu utilizarea cuvintelor-cheie: „sintropie”, „comorbiditate”, „hipertensiune arterială”, „boli acido-dependente”, „ulcer gastric”, „boală de reflux gastroesofagian”.*

Rezultate. *HTA și BAD sunt diagnosticate deseori împreună, având în plus, o condiție comună a mecanismelor de acțiune. În patologia esofagului proximitatea și inervația comună cu inima poate crea reflexe visceroviscerale, poate provoca aritmii și poate imita boala coronariană. Patologia tractului gastrointestinal superior poate conduce la tulburări funcționale ale sistemului cardiovascular, datorate activării sistemului nervos autonom. Asocierea HTA și BAD este relevantă în diverse surse bibliografice, în limitele a 11,6-50,0%, cu diverse mecanisme patogenetice și etiologice. Comorbiditățile asociate BAD și HTA pot agrava patologia de bază și pot perturba mecanismele de adaptare.*

Concluzii. *Sintropia HTA și BAD necesită studii științifice aprofundate pentru decelarea multitudinii caracteristicilor patogenetice și a modalităților de îmbunătățire a managementului și a terapiei.*

АББРЕВИАТУРЫ: **КЗЗ** – кислотозависимые заболевания; **АД** – артериальное давление; **АГ** – артериальная гипертензия; **ГБ** – гипертоническая болезнь; **ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт; **ССС** – сердечно-сосудистая система; **ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания; **ГЭРБ** – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; **ЯБЖ** – язвенная болезнь желудка; **ВНС** – вегетативная нервная система; **ЭД** – эндотелиальная дисфункция; **АПФ** – ангиотензин превращающий фермент; **МСР-1** – белок хемотаксиса моноцитов 1; **СРБ** – С-реактивный белок; **АПФ** – ангиотензин превращающий фермент; **ВНС** – вегетативная нервная система; **ДПК** – двенадцатиперстная кишка; **ЯБ** – язвенная болезнь; **ЯБ ДПК** – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; **eNOS** – эндотелиальная синтетаза оксида азота; **iNOS** – индуцибельная синтетаза оксида азота; **NO** – оксид азота; **ДВС-синдрома** – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе актуальность проблемы коморбидного течения болезней остаётся значимой как для науки, так и для практического здравоохранения (1, 2). Впервые термин «синтропия» использовали немецкие педиатры Мейнгард Пфаундлер и Луиза фон Зехт в 1921 году, которые нарекли синтропией взаимную склонность, тяготение двух заболеваний. Слово «синтропия» вошла в медицинский обиход, а его определение – это присутствие двух или более болезней объединённых между собой и развивающихся закономерно. Понятие «синтропия» широко применяется в медицинских исследованиях при изучении сочетанной патологии наравне с понятиями, как коморбидность и мультиморбидность (1, 3).

Артериальная гипертензия (АГ) или гипертоническая болезнь (ГБ), занимает главное место в структуре сердечно-сосудистых болезней, одна из актуальных проблем здравоохранения во всём мире. Распространённость её, достигает 40% у мужчин и 50% у женщин. В последнее время, не только сердечно-сосудистая патология причислена к числу так называемым болезням цивилизации «болезней адаптации», но к ним относят и кислотозависимые заболевания (КЗЗ). Из наиболее частых КЗЗ наблюдаются язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), которые диагностированы у 5-15% взрослого населения. Распространённость ЯБ ДПК в 15-20 раз выше ЯБЖ (2, 3). По статистическим данным, за 2019 год процент возникновения КЗЗ желудочно-кишечного тракта составил 2,98%. Частота совмещения ГБ и КЗЗ, по данным разных авторов, колеблется от 11,6% до 30%.

Таким образом, АГ и КЗЗ остаются главными

нозологическими формами синтропии кардиологии и гастроэнтерологии.

Цель исследования: определить механизмы и анатомо-функциональные «мишени» сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системы у больных с данной синтропией.

Гипотеза исследования: патогенетические изменения лежат в основе развития данной синтропии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка методов исследования синтропии КЗЗ и АГ. Первоначально использовался исторический метод, который заключался в изучении эволюции синтропий во времени, затем описательный метод, который включал статьи с исследованием пациентов с этой синтропией. Исследование длилось 6 месяцев, в течение которых, через базы данных PubMed, Z-library, NCIB, Mendeley, Medscape изучили 250 источников. Из них были отобраны и обработаны 185 источников для проведения исследования. Отбор производился по годам публикации с 2010 по 2021 год. Критерии отбора включали: тип документа, публикация в отечественных и зарубежных журналах, находящихся в открытом доступе. По наличию текста были отобраны тезисные публикации и публикации с полностью доступным текстом. Тип статьи был «Обзор литературы», «Обсервационные исследования» и «Клинические исследования» с использованием ключевых слов «синтропия», «коморбидность», «артериальная гипертензия», «кислотозависимые заболевания», «язвенная болезнь желудка», «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь». Были выбраны источники на английском, французском, русском и румынском языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кислотозависимые заболевания, включая га

строэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, имеют обширную распространённость в популяции, с тенденцией к увеличению, и занимают лидирующую позицию среди болезней желудочно-кишечного тракта. В гастроэнтерологии ГЭРБ принято считать болезнью 21-го века (4, 5) и входит в число первых 5 нозологий, которые влияют на качество жизни больных (6).

Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь проблема, занимающая главное место в структуре сердечно-сосудистых болезней, одна из актуальных проблем здравоохранения во всём мире. Распространённость её, достигает 40% у мужчин и 50% у женщин (7, 8). Сердечно-сосудистые заболевания и АГ, в частности, называют эпидемией XXI века. К сожалению, АГ страдает каждый пятый житель нашей планеты (около полутора миллиардов людей). Если раньше АГ диагностировалась у людей старше сорока лет, то теперь около 33,4% больных с АГ это молодые люди, 7,2% подростки и 2% дети (9).

Совмещение АГ и КЗЗ рождает новое состояние регуляторных систем организма. За последние годы всё чаще встречается ассоциация КЗЗ и ГБ. Синтропия их - не случайна, поскольку в течении этих нозологий обнаруживаются общие этиологические и патогенетические связи. Суточный профиль артериального давления и вариабельности частоты ритма сердца при синтропии данных нозологий, имеют ряд особенностей. Присутствие и прогрессирование воспалительных видоизменений слизистой оболочки пищевода и двенадцатиперстной кишки у данной категории пациентов содействует выработыванию определённого профиля артериального давления (10).

В современной медицине индивидуальный подход к пациенту диктует необходимость многостороннего исследования клинической картины основного, сопутствующих и перенесённых болезней, а также их комплексной диагностики и целесообразного лечения. На сегодняшний день, на этапе оказания амбулаторной и стационарной медицинской помощи пациенты с присутствием одновременно нескольких заболеваний составляют правило, а не исключение. Разнообразные нозологии все

чаще приобретают статус коморбидности, меняя классическую клиническую картину любого из сопутствующих заболеваний, ухудшая качество жизни пациента. Поэтому, проблема ассоциированного течения болезней продолжает оставаться значимой как для науки, так и для практического здравоохранения (11). Неуклонный рост числа больных, имеющих комбинированную патологию, может быть связанна как с увеличением и старением населения, так и с негативным воздействием социально-экономических характеристик общества. Очевидно, что нозологическая синтропия приобретает особенную актуальность по отношению к распространённым и социально-значимым болезням. В условиях каждодневной клинической практики доктор все чаще сталкивается с пациентами, имеющими комбинации ЯБ ДПК и ишемической болезни сердца, сахарного диабета и ЯБ ДПК, бронхиальной астмы и ЯБ ДПК, и в конце концов, АГ и КЗЗ. В последнее время, не только сердечно-сосудистая патология причислена к числу, так называемым, болезням цивилизации «болезней адаптации», но к ним относят и КЗЗ. Из них наиболее часто наблюдаются язвенная болезнь желудка ЯБЖ и ЯБ ДПК, составляющая от 5 до 15% взрослого населения. Данной патологией страдает примерно 10% жителей земного шара. Заболеваемость ЯБЖ и ЯБ ДПК составила 157,6 на 100000 населения. Пик возраст заболеваемости – 35-40 лет. Распространённость ЯБ ДПК в 15-20 раз выше, чем ЯБЖ (8). По статистическим данным, за 2019 год процент встречаемости КЗЗ желудочно-кишечного тракта составил 2,98%. Частота совмещения ГБ и КЗЗ, по данным разных авторов, колеблется от 11,6% до 30% (12, 13).

Кислотозависимые заболевания, к которым относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, это хронические рецидивирующие заболевания, требующие продолжительного лечения с целью предупреждения обострений и осложнений, а также улучшения качества жизни пациентов.

В настоящее время, довольно чётко разработаны стандарты лечения кислотозависимых состояний в период обострения, но ведение больных в период ремиссии и проведение лечебных мероприятий по принципам пролон-



гированного лечения или «по требованию», короткими курсами или в индивидуальном ритме с целью предупреждения рецидивов, требуют дальнейшего изучения и является существенной практической задачей клинической гастроэнтерологии.

Знание индивидуальных сторон фармакокинетики лекарственных препаратов и их ксилото блокирующий эффект, создает основу для управления и контроля фармакотерапии пациентов с КЗЗ.

Таким образом, АГ и КЗЗ остаются главными нозологическими формами синдрома в кардиологии и гастроэнтерологии. В силу своей распространенности, данные болезни довольно часто наблюдаются сообща, имея к тому же обусловленную общность механизмов развития. Близость расположения с сердцем, общность иннервации, при патологии пищевода могут создать висцеро-висцеральные рефлексы и провоцировать аритмии и имитировать ишемическую болезнь сердца (14). Патология верхнего отдела ЖКТ может приводить к функциональным расстройствам ССС, проявляющимися через вегетативную нервную систему (ВНС). Учитывая вышесказанное, можно предположить, что ассоциированное течение АГ и КЗЗ, наблюдающееся от 11,6% до 50% (11), не просто случайность, а заболевание имеющее патогенетическое и этиологическое закономерности. Более того, допускается и взаимное обременение при совмещении данных нозологий. Коморбидность КЗЗ и АГ может усиливать развитие патологического процесса и приводить к нарушению адаптивных механизмов.

Суточный профиль артериального давления и вариабельность ритма сердца при коморбидности этих нозологий имеют ряд особенностей. Присутствие и прогрессирование воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода и двенадцатиперстной кишки у этой категории пациентов, способствуют выработыванию определённого профиля артериального давления.

Клиническое течение ГБ в совмещении с КЗЗ характеризуется более выраженной клинической симптоматикой и большей частотой гипертензивных кризов. Круглосуточные параметры АД у данных пациентов отличаются снижением вариабельности и недостаточным

понижением АД в ночные часы. Мониторирование электрокардиограммы (Холтер ЭКГ) выявляет большую частоту наджелудочковой эктопической активности и синусовую аритмию при диагностически значимом удлинении электрической систолы желудочков, которая возникает у больных с КЗЗ (15). Морфофункциональное состояние сердца при совмещении АГ и КЗЗ, не отличается у пациентов с изолированной АГ (15).

Состояние системы гемостаза у больных с совмещённым течением АГ и КЗЗ также, не отличается от пациентов с изолированным течением заболеваний. Однако, КЗЗ на фоне АГ, приводят к усилению гиперкоагуляции, снижению тромбоцитов и фибринолитического потенциала, что необходимо анализировать с позиции хронического ДВС-синдрома (16, 17).

Артериальная гипертензия играет важную роль в патогенезе ЯБЖ (18). Так при сердечно-сосудистых болезнях нарушается тонус крупных сосудов, снижается сердечный выброс, превалирует спастический тип микроциркуляции.

Главные изменения в артериях – это, склеротическое уплотнение интимы и атрофия мышечного слоя. Стенка крупных артерий становятся толще и жестче. Вместе с гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов повышается экстрацеллюлярный матрикс, включающий преимущественно эластин и коллаген. В стенках сосудов формируются дистрофические и некробиотические изменения в виде набухания и некроза эндотелия, его слущивания и разрыхления базальной мембраны и увеличения плазматического пропитывания (19, 20).

Старению сосудов способствует утрата способности сосудистого эндотелия продуцировать зависимые расслабляющие факторы. Понижение растяжимости артерий может ослабить барорецепторную функцию, что способствует увеличению уровня норадреналина в плазме (19).

Численность мелких артерий, питающих слизистую оболочку желудка, снижается, часть внутриорганных артерий и шунтов облитерируется, сокращается площадь капиллярного русла. Всё это оказывает отрицательное влияние на поверхностный эпителий слизистой

оболочки, что приводит к межклеточному отеку, истончению, укорочению, извилистости желудочных желез, понижению общего количества клеток в железе (16).

На развитие структурно-функционального ремоделирования сердца и артериального кровотока у лиц с АГ и с совмещенной кислото-зависимой патологией существенно влияют на характер и степень повреждения эзофагогастродуоденальной зоны.

При АГ хроническая гиперактивация ренин-альдостероновой системы, является основным фактором развития эндотелиальной дисфункции. Увеличение активности ангиотензин превращающего фермента (АПФ), размещенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина. Снижение стимуляции брадикининовых рецепторов эндотелия приводит к понижению продукции эндотелий зависимого фактора релаксации – оксида азота (NO). В результате структурно-функциональных изменений усиливается склонность сосудов к вазоконстрикции и нарушается их способность адекватно реагировать на сосудорасширяющие стимулы (20, 21).

Эффект ингибиторов АПФ связан с торможением активности ферментов ренин-альдостероновой системы.

Ингибиторы АПФ, являясь системными вазодилататорами и цитопротекторами, улучшают регионарное кровообращение, увеличивают фибринолитическую активность крови и владеют противовоспалительными свойствами. Протективное воздействие ингибиторов АПФ в отношении атеросклероза определено понижением уровня ангиотензина II и увеличением продукции оксида азота с улучшением функции эндотелия сосудов, что способствует возрастанию кровотока в желудке больше чем в 3 раза и снижению язвообразования слизистой оболочки желудка. Ингибиторы АПФ, улучшая показатели гемодинамики, нормализуют моторно-эвакуаторную функцию желудка (1).

С другой стороны, В-адреноблокаторы ликвидируют гемодинамическую перегрузку сердца и понижают вазопрессорные симпатoadrenalовые эффекты (2).

Термином «функция эндотелия» или «эндоте-

лиальная функция» обозначают способность эндотелиоцитов принимать участие в формировании обширного спектра вазоактивных веществ. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – один из наиболее значимых патогенетических механизмов многих болезней сердечно-сосудистой системы. Роль NO в поддержке сосудистого гомеостаза сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза, а также регуляции оксидативных процессов. Кроме того, оксиды азота (NO) характерны ангиопротекторные свойства, противовоспалительные и другие эффекты.

В норме эндотелий вырабатывает оксид азота при помощи эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина. Это нужно для поддержания нормального базального тонуса сосудов. В то же время NO располагает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, и предупреждая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза. NO владеет антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов. Таким образом, NO является универсальным ангиопротективным фактором (22).

Нарушение синтеза NO претендует на роль универсального механизма влияния различных проатерогенных факторов (гиперхолестеринемии, повышенного уровня окисленных липопротеинов низкой плотности, воспаление, механических факторов и др.) на эндотелий, который, с одной стороны, рассматривается как орган-мишень при АГ, а с другой – является источником повышения АД (5).

Важно отметить, что нормальный эндотелий оказывает противовоспалительное действие, например, NO-зависимое ингибирование адгезии лейкоцитов (4, 22). Ингибирование активности eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота) усиливает экспрессию молекул адгезии лейкоцитов и хемокинов, таких как белок хемотаксиса моноцитов 1 (MCP-1). Таким образом, дисфункция эндотелия, связанная с повышенной экспрессией цитокинов, может еще более усугубить сосудистое воспаление, которое, в свою очередь, может способствовать АГ (17).

При коморбидном течении ГБ и ЯБ на фоне постоянного многолетнего влияния предрасполагающих вредных факторов диагностируются нарушения функций сосудистого эндотелия с признаками развития системного воспаления, характеризующегося повышением общего содержания лейкоцитов, уровня CRP (С-реактивный белок). Все параметры можно рассматривать в качестве ранних предикторов формирования как ГБ, так и коморбидного течения данной патологии. Изучение патогенетической взаимосвязи параметров, характеризующей функции эндотелия и системный воспалительный эффект, позволяет выявить общие патогенетические механизмы, обуславливающие коморбидное течение гипертонической и КЗЗ. Особую актуальность обретает выявление ранних доклинических маркеров эндотелиальной дисфункции при синтропии – КЗЗ и ГБ.

ДИСКУССИИ

Для обеих нозологий предрасполагающими факторами развития это психоэмоциональное перенапряжение, нарушение режима питания, труда и отдыха (10). При ассоциированном течении кислотозависимых заболеваний и АГ временные и спектральные показатели variability ритма сердца уменьшаются, достигая минимальных значений у больных с совмещением АГ и КЗЗ.

Коморбидное течение КЗЗ и АГ усиливает существующие изначально избыточные воздействия симпатической нервной системы у больных с АГ, приводя к парасимпатической недостаточности, и, в конечном результате, значительно ослабляя адаптационные возможности организма.

В норме эндотелий вырабатывает NO при помощи eNOS из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального

тонуса сосудов. В то же время NO располагает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, и предупреждая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза. NO владеет антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов. Таким образом, NO является универсальным ангиопротективным фактором (22). Исследования А. Скурту (2016) продемонстрировали, что уровень метаболитов оксида азота в крови и в желудочном соке у больных страдающих ГЭРБ, значительно выше, чем у здоровых. Это возможно благодаря высокой активности iNOS. Известно, что высокий уровень оксида азота обладает повреждающим действием на окружающую ткань, вплоть до апоптоза (23).

Ассоциация АГ с кислотозависимыми заболеваниями более благоприятная для пациентов в плане переносимости АГ из-за значимо низкой гипертонической нагрузки, но, ввиду встречающегося чрезвычайного ночного понижения АД, а также значительного увеличения скорости утреннего подъема систолического и диастолического АД, оказывается неблагоприятной в прогностическом плане. Поэтому максимальную степень риска развития ССЗ следует ожидать у больных с АГ и КЗЗ.

У пациентов с совмещенным течением АГ и КЗЗ можно выявить существенную корреляционную связь параметров суточного мониторирования АД, variability ритма сердца и клинко-эндоскопических характеристик КЗЗ. Это подтверждает влияние степени изменений слизистой эзофагогастроуденальной зоны на течение АГ (10).

ВЫВОДЫ

1. Синтропия АГ и КЗЗ, с учетом своей высокой распространенности, требует проведения дальнейших научных исследований для обнаружения и разъяснения, как патогенетических особенностей течения, так и способов улучшения медикаментозной терапии у этой категории больных.
2. Ведение данной категории пациентов, требует более точного подбора антигипертензивных препаратов, коррекцию дозы, режима назначения с учетом степени эндоскопических изменений слизистой пищевода, желудка и ДПК.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не заявляют о конфликте интересов.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ

Авторы заявляют об отсутствии этическое подтверждение для данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beljalov F.I. Dvenadcat' tezisov komorbidnosti [Twelve theses of comorbidity]. *Sochetannye zabolevanija vnutrennih organov v terapevticheskoj praktike: sb. nauchn. st. Irkutsk*, 2019;47-52.
2. Zvenigorodskaja L.A., Lazebnik L.B., Tarachenko Ju.V. Kliniko-diagnosticheskie osobennosti zabolevanij organov pishhevarenija u bol'nyh s soputstvujushhej patologiej serdechno-sosudistoj sistemyjuju [Clinical and diagnostic features of diseases of the digestive system in patients with concomitant pathology of the cardiovascular system]. *Jeksperim. i klin. gastrojenterol.* 2016;5:139-140.
3. Uspenskij Ju.P. Problema sochetannoj patologii v klinike gastrojenterologii [The problem of combined pathology in the clinic of gastroenterology]. *Gastrojenterologija.* 2015;3-4:33-36.
4. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710-7. doi:10.1136/gut.2004.051821
5. Diclescu M. Boala de reflux gastroesofagian [Gastroesophageal reflux disease]. *Stetoscop.* 2003;18. Available at: <http://www.stetoscop.ro/arhiva/2003/18/perspectiveterapeutice.php> [Accessed 14.05.2021].
6. Pace F, Bianchi Porro G. Utilisation d'index de qualité pour la prise en charge du reflux gastro-oesophagien et l'évaluation des effets thérapeutiques. *Acta endoscopica.* 2008;38(3):229-241.
7. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310(9):959-68. doi:10.1001/jama.2013.184182
8. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki [Federal State Statistics Service] (jelektronnyj resurs): Available at: <https://rosstat.gov.ru> [Accessed 21.01.2021].
9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2017;389:37-55.
10. Kitaeva E.A., Tuev A.V., Hlynova O.V. Variabel'nost' ritma serdca u pacientov s arterial'noj gipertenziej v sochetanii s kislotozavisimymi zabolevanijami [Heart rate variability in patients with arterial hypertension in combination with acid-dependent diseases]. *Permsk. med. zh.* 2017;27(5):26-32.
11. Smirnov Ju.V. Jepidemiologicheskie aspekty sochetanija arterial'noj gipertonii i jazvennoj bolezni [Epidemiological aspects of the combination of arterial hypertension and peptic ulcer]. *Terapevticheskij arhiv.* 2001;2:48-52
12. Krylov A. A. K probleme sochetaemosti zabolevanij [To the problem of compatibility of diseases]. *Klinicheskaja medicina.* 2017;1:56-68.
13. Tuev A.V. Arterial'naja gipertonija i asociirovannye s nej zabolevanija [Arterial hypertension and associated diseases]. Perm': Press-tajm, 2017.
14. Golovach I.Ju. Vlijanie protivozazvennoj terapii pri gastroduodenal'noj patologii na sostojanie serdechnososudistoj sistemy [Influence of antiulcer therapy in gastroduodenal pathology on the state of the cardiovascular system]. *Ros. zh. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.* 2016;4:26.
15. Kuzmina A.Ju. Sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy pri patologii verhnego otdela zheludochno-kishechnogo trakta [The state of the cardiovascular system in the pathology of the upper gastrointestinal tract]. *Lechashhij Vrach.* 2016;4:12-15.
16. Virdis A, Taddei S. Endothelial aging and gender. *Maturitas.* 2012 Apr;71(4):326-30. doi:10.1016/j.maturitas.2012.01.010
17. Wolin MS, Ahmad M, Gupte SA. The sources of oxidative stress in the vessel wall. *Kidney International.* 2005;6: 1659-61. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.00257.X
18. Menguy R, Masters YF. Influence of cold on stress ulceration and on gastric mucosal blood flow and energy metabolism. *Ann Surg.* 1981;194(1):29-34. doi:10.1097/0000658-198107000-00006
19. Lundberg J.O, et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nat Chem Biol.* 2009;5(12):865-9. doi:10.1038/nchembio.260
20. Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions in hypertension: when prostacyclin becomes ugly. *Hypertension.* 2011;57(3):526-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165100
21. Celermajer D.S, Sorensen K, Gooch V.M, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.



- Lancet*. 1992;340(8828):1111-5. doi:10.1016/0140-6736(92)93147-f
22. Ignarro L.J. Nitric oxide, second edition: biology and pathobiology. *Academic Press*. 2010. doi:10.1016/C2009-0-02264-8
23. Scurtu A. Particularitățile clinico-paraclinice ale bolii de reflux gastroesofagian în raport cu

metabolismul și polimorfismul genetic al oxidului nitric [Clinical-paraclinical features of gastroesophageal reflux disease in relation to the metabolism and genetic polymorphism of nitric oxide]. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2016.

: 31/01/2022
: 16/06/2022

RESEARCH ARTICLES – ARTICOLE DE CERCETARE – ARTICLES DE
RECHERCHE – НАУЧНЫЕ СТАТЬИ



EVALUAREA VIABILITĂȚII TULPINILOR DE DROJDII DUPĂ 15 ANI DE CONSERVARE

Tamara SÎRBU^{ID}, Valerina SLANINA^{ID}

IP Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, Republica Moldova

Autor corespondent: Tamara Sîrbu, e-mail: tfsirbu@gmail.com

DOI: 10.38045/ohrm.2022.3.03

CZU: 582.282/.284.082.

Keywords: yeast strains, genus, viability, lyophilization, revitalization, Vaseline oil.

EVALUATION OF THE VIABILITY OF YEAST STRAINS AFTER 15 YEARS OF CONSERVATION

Introduction. The sustainable and efficient storage of microorganisms in collections depends on the correct selection of the conservation method, parameters and protection media.

Material and methods. The viability and stability of the morpho-cultural properties of the yeasts from CNMN, kept under a layer of Vaseline oil and in a lyophilized state for 15 years, were evaluated.

Results. The study of the viability of 17 yeast strains from National Collection of Non-pathogenic Microorganisms, after 15 years of storage by methods: lyophilization and under a layer of Vaseline oil, showed that their viability and stability vary depending on genus. Thus, the viability of lyophilized strains, from the genus *Rhodotorula* varied in the limits of 47.0-65.7%, from the genus *Saccharomyces* – 46.4-58.8%, and from the genus *Lipomyces* – 64.0-77.8%, compared with the viability recorded after lyophilization. It has also been established that all yeast strains, kept under a layer of Vaseline, are viable, but show some changes in morpho-cultural properties. Thus, in the strains of the genus *Rhodotorula* and the genus *Saccharomyces*, inoculated on agarized media, the colonies in the first passage were very small, the color different from the original one. No changes were detected in the strains of the genus *Lipomyces*. It has been shown that the initial morpho-cultural properties are restored more quickly, if the cultures, kept under oil, are inoculated in liquid malt, then made 2-3 consecutive passages on agarized media.

Conclusions. Methods of preserving yeast strains in the lyophilized state or under a layer of Vaseline oil are very effective and promising, ensuring high viability and stability.

Cuvinte cheie: tulpini de drojdii, gen, viabilitate, liofilizare, revitalizare, ulei de vaselină.

Introducere. Păstrarea durabilă și eficientă a microorganismelor în colecții depinde de selectarea corectă a metodei de conservare, a parametrilor și a mediilor de protecție.

Material și metode. A fost evaluată viabilitatea și stabilitatea particularităților morfo-culturale ale drojdiilor din CNMN, păstrate sub un strat de ulei de vaselină și în stare liofilizată, timp de 15 ani.

Rezultate. Studiul a 17 tulpini de drojdii din Colecția Națională de Microorganisme Ne-patogene, după 15 ani de depozitare prin metodele de liofilizare și sub un strat de ulei de vaselină, a demonstrat că viabilitatea și stabilitatea acestora variază în funcție de gen. Astfel, viabilitatea tulpinilor liofilizate din genul *Rhodotorula* a variat în limitele 47,0-65,7%, a celor din genul *Saccharomyces* – 46,4-58,8%, iar din genul *Lipomyces* – 64,0-77,8%, comparativ cu viabilitatea înregistrată după liofilizare. De asemenea, s-a stabilit că toate tulpinile de drojdii, păstrate sub un strat de ulei de vaselină, sunt viabile, dar prezintă unele modificări ale particularităților morfo-culturale. Astfel, la tulpinile din genul *Rhodotorula* și genul *Saccharomyces*, inoculate pe medii agarizate, coloniile în primul pasaj erau foarte mici, culoarea fiind diferită de cea inițială. La tulpinile din genul *Lipomyces* astfel de modificări nu au fost depistate. S-a demonstrat că particularitățile morfo-culturale inițiale se restabilesc mai repede, dacă culturile, păstrate sub ulei, sunt inoculate în malț lichid, apoi sunt efectuate 2-3 pasaje consecutive pe medii agarizate.

Concluzii. Metodele de conservare a tulpinilor de drojdii în stare liofilizată sau sub un strat de ulei de vaselină sunt foarte eficiente și de perspectivă, asigurând o viabilitate și stabilitate înaltă.

INTRODUCERE

Microorganismele – procariote, virusuri, viroizi, ciuperci filamentoase, drojdii, microalge și protozoare – cuprind cel mai mare număr de organisme de pe planeta noastră și sunt creaturi omniprezente ale Pământului (1, 2). Biotehnologia microbială necesită existența unor colecții de culturi microbiene, deoarece microorganismele menținute în ele furnizează biomolecule, precum și surse de compuși cu o aplicabilitate vastă în cercetare și în industrie (2, 3). Microorganismele, din timpuri străvechi, sunt importante pentru noi din mai multe motive, unul dintre cele mai pregnante constituindu-l faptul că ele se prezintă drept producători valoroși pentru fiecare fază a biotehnologiei, cum ar fi panificația, producția de bere și a de metaboliți secundari: antibiotice, bioinsecticide, biofungicide etc. Cei mai importanți metaboliți primari, din punct de vedere industrial, sunt aminoacizii, nucleotidele, vitaminele, solvenții și acizii organici etc. Tehnologia ADN-ului recombinant a produs, de asemenea, o revoluție în agricultură și a lărgit semnificativ piețele pentru enzimele microbiene (4). Pe lângă aceste aplicații industriale, microorganismele au un rol crucial în ecosisteme, descompunând rămășițele animaliere și ale vegetației în sol, formând relații mutualiste benefice cu diferite plante (2). Microorganismele includ, de asemenea, agenți patogeni care provoacă boli, în unele cazuri, menținând echilibrul ecologic (1, 5).

Colecțiile de culturi microbiene au existat de când bacteriologii au reușit să izoleze și să cultive microorganismele, reprezentând un aspect esențial al microbiologiei (6). Ele prezintă o sursă bogată de microorganismele, care sunt importante pentru trecut, prezent și viitor (7). De obicei, acestea sunt considerate a fi un mijloc de conservare a microorganismelor *ex situ* (5, 8). Rolul colecțiilor de culturi microbiene constă în: (a) colectarea, menținerea și expedierea culturilor microbiene; (b) colectarea datelor despre cultură, pentru a le face accesibile comunității de cercetare microbiologică prin intermediul cataloagelor tipărite sau on-line. Datele despre culturi sunt, de obicei, la fel de valoroase ca microorganismul însuși, iar cercetătorii trebuie să aibă acces la aceste informații. Bazele de date avansate sunt cruciale în acest sens pentru transfer de cunoștințe. Cercetătorii și taxonomiștii pot selecta tulpinile pentru o anumită aplicație de cercetare, prin cataloage tipărite sau baze de date on-line. Aceste date, în special în epoca

bioinformaticii, vor deveni și mai prețioase; (c) depozite în condiții de siguranță ale microorganismelor cu distribuție restrânsă; (d) furnizarea de servicii de identificare, în funcție de expertiza colecției de cultură despre diferite tipuri de microorganismele; (e) depozite pentru culturi valoroase (5, 8, 9).

Păstrarea durabilă și eficientă a microorganismelor în colecții depinde de selectarea corectă a metodei de conservare, a parametrilor și a mediilor de protecție. Cercetătorii microbiologi studiază permanent eficacitatea diferitelor metode de conservare îndelungată asupra menținerii caracterelor morfologo-culturale și activității tulpinilor producătoare de substanțe biologice active (10). Valoarea teoretică a acestor cercetări este determinată de necesitatea elucidării mecanismelor trecerii reversibile a celulelor vegetative prin starea de anabioză, în scopul dirijării acestui proces (11). Importanța practică a cercetărilor în domeniul dat este determinată de necesitatea asigurării științei și a industriei microbiologice cu tulpini de o înaltă viabilitate și stabilitate, conform tuturor parametrilor. Actualmente, sunt cunoscute diverse metode de conservare (transfer periodic, sub un strat de ulei mineral, în sol sau apă sterilă etc.), dintre care liofilizarea este considerată a fi metoda optimă pentru cele mai diverse grupuri de microorganismele (12-15).

Liofilizarea este o metodă de conservare a microorganismelor. ce constă într-un proces de înghețare-uscare, bazat pe îndepărtarea apei din materialul celular înghețat, prin sublimare în vid (16-19). Pe parcursul liofilizării, microorganismele sunt expuse la o serie de factori stresanți (temperaturi joase și uscare în vid), în timpul cărui se formează cristale de gheață, care provoacă diverse leziuni ale celulelor vii și duc la moartea lor. O altă cauză a pieririi microorganismelor este stresul oxidativ, în rezultatul cărui apar formele reactive de oxigen, care au un efect negativ asupra celulelor (20-22). Astfel, optimizarea parametrilor de liofilizare și selectarea mediilor de protecție și regenerare eficiente ocupă un loc important în procesul de menținere durabilă a colecțiilor de microorganismele (23, 24).

Scopul cercetărilor propuse constă în evaluarea viabilității și stabilității tulpinilor de drojdii din Colecția Națională de Microorganismele Nepatogene (CNMN), după 15 ani de conservare.

MATERIAL ȘI METODE

În calitate de obiect de studiu au fost utilizate 17 tulpini de drojdii, depozitate în CNMN, potențiali producători de substanțe bioactive, ce s-au

păstrat sub ulei de vaselină și în stare liofilizată, pe 2 medii de protecție: lapte degresat (LD) și lapte degresat 10% (10% LD), timp de 15 ani.

Lista tulpinilor de drojdii studiate:

Rhodotorula gracilis CNM-YS-02;
Rhodotorula gracilis CNM-YS-03;
Rhodotorula gracilis CNM-YS-04;
Rhodotorula gracilis CNM-YS-05;
Rhodotorula gracilis CNM-YS-06;
Hansenula anomala CNM-YS-07;
Rhodotorula glutinis CNM-YS-08;
Rhodotorula rubra CNM-YS-09;
Rhodotorula mucilaginosa CNM-YS-10;

Saccharomyces cerevisiae CNM-YS-11;
Lipomyces lipofer CNM-YS-12;
Lipomyces lipofer CNM-YS-13;
Lipomyces lipofer CNM-YS-14;
Saccharomyces carlsbergensis CNM-YS-15;
Saccharomyces cerevisiae CNM-YS-16;
Saccharomyces cerevisiae CNM-YS-17;
Saccharomyces cerevisiae CNM-YS-18.

Notă: (CNM-YS – Colecția Națională de Microorganisme - drojdie)

Metodele de studiu:

Reactivarea culturii

Reactivarea culturilor de drojdii după liofilizare și păstrare

Au fost rehidratate tulpinile ce se păstrează în stare liofilizată în 2 medii de protecție: lapte degresat și lapte degresat 10%.

În fiola cu tulpina liofilizată s-a adăugat 1 ml apă distilată, s-a lăsat la incubare la $t=28-30^{\circ}\text{C}$, timp de 4 ore, apoi, prin diluții succesive, s-a inoculat pe cutii Petri cu malț agar.

Tulpinile de drojdii, păstrate sub ulei mineral, au fost inoculate inițial în tuburi cu malț lichid de 6B, apoi pe cutii Petri cu malț agarizat și au fost efectuate 2-3 pasaje (23, 25).

Metoda calculului logaritm al viabilității culturii studiate

Determinarea încărcăturii de germeni viabili prin însămânțarea pe medii de cultură solide, conform metodei Koch, s-a bazat pe faptul, că fiecare celulă viabilă determină formarea unei colonii atunci, când suspensia din materialul analizat a fost etalată pe suprafața unui mediu solid specific. Celulele, care determină formarea de colonii, se numesc *unități formatoare de colonii* (UFC) și numărul lor este aproximativ egal cu numărul de celule microbiene din probă (23, 25).

Determinarea viabilității, conform acestei metode, a cuprins 3 etape:

1. Prepararea diluțiilor succesive: pentru micșorarea densității celulelor de microorganisme s-au pregătit diluții succesive. Numărul diluțiilor a depins de densitatea

celulelor utilizate în suspensie.

2. Însămânțarea suspensiei pe mediul agarizat. În cutii Petri sterile s-a turnat mediul nutritiv agarizat, iar după înlăturarea umidității excesive s-a inoculat cultura: 0,1 ml suspensie s-a repartizat cu ajutorul spatulei pe întreaga suprafață a mediului agarizat. Însămânțarea s-a efectuat din ultimele 3 diluții, în 2-4 repetări. După însămânțare, cutiile Petri au fost plasate în incubator la $t=28-30^{\circ}\text{C}$ timp de 3-5 zile.
3. Calculul numărului coloniilor formate. Calculul numărului de colonii ale tulpinilor de drojdii s-a realizat după 3-5 zile de termostatare (în funcție de viteza de creștere a tulpinii studiate).

Numărul de celule într-un mililitru de suspensie s-a calculat după formula:

$$M = a \times 10^n / V,$$

unde:

- M** – numărul de celule în 1 ml de suspensie;
a – numărul mediu de colonii;
V – volumul de suspensie luat pentru însămânțare, ml;
 10^n – coeficientul de diluare (25).

Viabilitatea procentuală a tulpinilor s-a calculat conform formulei:

$$\text{Viabilitatea \%} = (\log DL / \log PL) \times 100,$$

unde:

- Viabilitatea** – rata viabilității este raportul dintre **logaritmul** numărului de celule viabile **DL** (după liofilizare) și numărul de celule viabile **PL** (până la liofilizare) înmulțit cu **100%** (26).

REZULTATE

Rezultatele evaluării viabilității tulpinilor de drojdii după 15 ani de păstrare în stare liofilizată, pe mediile de protecție de lapte degresat și 10% lapte degresat, sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Viabilitatea tulpinilor de drojdii după 15 ani de conservare în stare liofilizată.

Nr d/o	Tulpina	Mediul protector	Viabilitatea		
			După liofilizare, Martor (M)	După 15 ani de conservare în stare liofilizată	
			Titrul, log ₁₀ UFCml ⁻¹	Titrul, log ₁₀ UFCml ⁻¹	% față de Martor (M)
1	<i>Rhodotorula gracilis</i> CNM-YS-02	LD	1,5±0,3 × 10 ⁴	2,7±1,7 × 10 ²	56,6±9,2
		10% LD	6,3±1,3 × 10 ³	3,3±1,7 × 10 ²	65,7±7,5
2	<i>Rhodotorula gracilis</i> CNM-YS-03	LD	3,0±0,6 × 10 ⁴	1,3±0,7 × 10 ²	47,0±5,4
		10% LD	6,0±3,4 × 10 ³	1,3±0,7 × 10 ²	56,6±9,5
3	<i>Rhodotorula gracilis</i> CNM-YS-04	LD	1,2±0,3 × 10 ⁴	2,3±0,7 × 10 ²	57,8±3,7
		10% LD	1,0±0,3 × 10 ⁴	2,3±0,7 × 10 ²	58,7±4,0
4	<i>Rhodotorula gracilis</i> CNM-YS-05	LD	1,8±0,2 × 10 ⁴	2,1±0,1 × 10 ²	54,4±0,7
		10% LD	1,0±0,2 × 10 ⁴	1,1±0,1 × 10 ²	50,4±1,5
5	<i>Rhodotorula gracilis</i> CNM-YS-06	LD	5,0±0,3 × 10 ⁴	2,0±2,0 × 10 ²	46,9±8,5
		10% LD	8,7±1,7 × 10 ³	1,1±0,1 × 10 ²	51,2±1,9
6	<i>Hansenula anomala</i> CNM-YS-07	LD	8,2±1,4 × 10 ⁴	3,3±1,7 × 10 ²	50,7±3,9
		10% LD	1,7±0,4 × 10 ⁴	3,0±2,3 × 10 ²	56,7±9,4
7	<i>Rhodotorula glutinis</i> CNM-YS-08	LD	7,8±0,6 × 10 ⁴	4,0±2,3 × 10 ²	52,4±5,4
		10% LD	6,1±0,4 × 10 ⁴	2,0±1,1 × 10 ²	47,2±5,5
8	<i>Rhodotorula rubra</i> CNM-YS-09	LD	8,1±0,4 × 10 ⁴	1,2±0,3 × 10 ³	62,5±2,4
		10% LD	5,1±0,4 × 10 ⁴	7,3±2,8 × 10 ²	60,5±3,4
9	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i> CNM-YS-10	LD	1,2±0,2 × 10 ⁵	4,0±2,3 × 10 ²	50,3±5,1
		10% LD	4,6±1,5 × 10 ⁴	2,3±1,3 × 10 ²	49,8±5,4
10	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNM-YS-11	LD	6,2±1,1 × 10 ⁴	6,7±1,7 × 10 ²	58,8±2,1
		10% LD	2,0±0,3 × 10 ⁴	3,0±1,1 × 10 ²	57,3±3,8
11	<i>Lipomyces lipofer</i> CNM-YS-12	LD	6,9±0,7 × 10 ⁴	1,3±0,5 × 10 ³	64,2±4,6
		10% LD	3,4±0,7 × 10 ⁴	8,0±2,3 × 10 ²	63,9±2,4
12	<i>Lipomyces lipofer</i> CNM-YS-13	LD	1,3±0,5 × 10 ⁴	8,0±3,4 × 10 ²	70,1±5,9
		10% LD	3,8±0,4 × 10 ⁴	9,3±4,0 × 10 ²	64,4±4,5
13	<i>Lipomyces lipofer</i> CNM-YS-14	LD	1,8±0,3 × 10 ⁴	8,7±5,3 × 10 ²	68,1±5,5
		10% LD	1,5±0,5 × 10 ⁴	1,8±0,9 × 10 ³	77,8±3,2
14	<i>Saccharomyces carlsbergensis</i> CNM-YS-15	LD	1,4±0,4 × 10 ⁴	4,5±1,0 × 10 ³	88,8±0,5
		10% LD	8,0±2,3 × 10 ³	3,3±0,5 × 10 ²	90,3±4,5
15	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNM-YS-16	LD	3,6±0,7 × 10 ⁴	3,7±2,4 × 10 ²	55,4±7,0
		10% LD	4,6±0,8 × 10 ⁴	1,7±1,3 × 10 ²	46,4±7,5
16	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNM-YS-17	LD	8,6±0,4 × 10 ⁴	3,0±2,0 × 10 ²	49,3±5,2
		10% LD	4,3±0,4 × 10 ⁴	1,7±1,3 × 10 ²	46,6±7,2
17	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNM-YS-18	LD	9,0±1,3 × 10 ⁴	3,3±1,7 × 10 ²	50,3±4,4
		10% LD	7,7±1,7 × 10 ⁴	2,7±1,7 × 10 ²	48,3±6,5

Datele prezentate demonstrează că titrul unităților formatoare de colonii (UFC ml⁻¹) ale tulpinilor de drojdii, după 15 ani de conservare în stare liofilizată, indiferent de mediul de protecție utilizat la liofilizare, a scăzut de la 10⁴ până la 10³, 10², cu 1-2 unități. S-au atestat însă și unele excepții unde titrul a scăzut cu o unitate (*Rhodotorula gracilis* CNM-YS-03 (10% LD), *Lipomyces lipofer* CNM-YS-12 (LD), *Saccharomyces carlsbergensis* CNM-YS-15 (LD, 10% LD)). Astfel, s-a stabilit că viabilitatea tulpinilor de drojdii ce aparțin genului *Rhodotorula*, după 15 ani de păstrare în stare liofilizată, au variat în limitele 47,0-65,7%, comparativ cu viabilitatea înregistrată după liofilizare. La tulpinile din genul *Lipomyces* viabilitatea a fost puțin mai mare și a variat în limitele 64-77,8%. Cea mai joasă viabilitate a fost înregistrată la tulpinile de drojdii ce aparțin genului

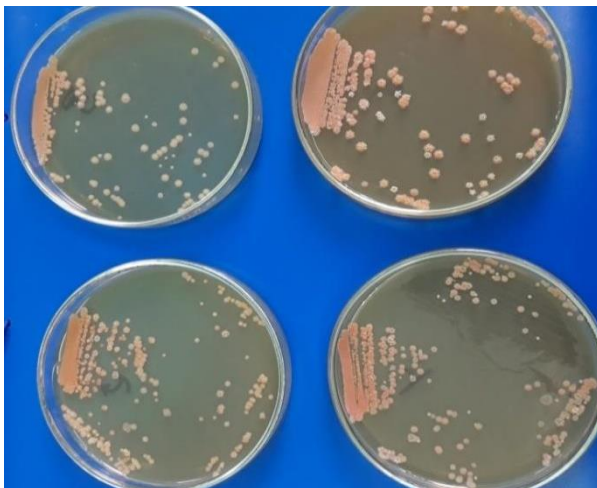
Saccharomyces carlsbergensis CNM-YS-15 (LD, 10% LD). Astfel, s-a stabilit că viabilitatea tulpinilor de drojdii ce aparțin genului *Rhodotorula*, după 15 ani de păstrare în stare liofilizată, au variat în limitele 47,0-65,7%, comparativ cu viabilitatea înregistrată după liofilizare. La tulpinile din genul *Lipomyces* viabilitatea a fost puțin mai mare și a variat în limitele 64-77,8%. Cea mai joasă viabilitate a fost înregistrată la tulpinile de drojdii ce aparțin genului

Saccharomyces, care au variat de la 46,4% până la 58,8%, cu excepția tulpinii *Saccharomyces carlsbergensis* CNM-YS-15. La această tulpină viabilitatea, după 15 ani de conservare în stare liofilizată, a constituit 88,8-90,3%, comparativ cu cea atestată imediat după liofilizare.

În rezultatul examinării coloniilor de drojdii, după reactivarea din starea de anabioză, s-a observat că sporirea lor, în primul pasaj, a fost mai lentă. Culoarea coloniilor de drojdii din genul *Rhodotorula* a fost roz pal față de roz intens, care a fost până la liofilizare, iar după 2-3 pasaje ea a revinit la starea inițială. Coloniile tulpinilor din genul *Saccharomyces* au fost albe, mici, iar după 2-3 pasaje au revinit la dimensiunile inițiale. La tulpinile din genul *Lipomyces* nu s-au observat schimbări semnificative ale coloniilor după reactivare (la 1 pasaj, dimensiunile și culoarea coloniilor au corespuns cu descrierea din pașaportul de depozitare).

Astfel, am constatat că, după 2-3 pasaje, modificările particularităților morfo-culturale apărute, la unele culturi în perioada de păstrare în stare liofilizată, s-au restabilit total.

Evaluarea viabilității și stabilității tulpinilor de drojdii menționate, păstrate sub ulei de vaselină, a demonstrat că, la inocularea direct pe medii agarizate, tulpinile s-au dezvoltat lent și foarte slab (durata de cultivare 5-7 zile (comparativ cu 3-5 zile), colonii foarte mici, culoarea pală). Pentru a stimula creșterea culturilor de drojdii, acestea au fost inoculate inițial în tuburi cu mediul malț lichid, apoi au fost trecute pe medii agarizate, în cutii Petri. S-a observat că în primul pasaj culturile s-au dezvoltat slab, coloniile au fost mici, culoarea pală, dar după 3 pasaje particularitățile morfo-culturale inițiale s-au restabilit (coloniile au fost mai mari, culoarea mai pronunțată) (fig.1) și au corespuns descrierii din pașaportul de depozitare.



Pasajul 1



Pasajul 3

Figura 1. Colonii de drojdii *Rhodotorula gracilis*, ce au fost păstrate 15 ani sub un strat de ulei de vaselină, pe mediul agarizat după primul și al 3-lea pasaj.

Astfel, s-a stabilit că toate tulpinile de drojdii studiate, păstrate sub ulei de vaselină, au fost viabile, iar particularitățile morfo-culturale inițiale s-au restabilit după regenerarea în malț lichid și efectuarea consecutivă a 2-3 pasaje pe medii agarizate.

DISCUȚII

Liofilizarea constituie o metodă de depozitare pe termen lung și este utilizată în toate colecțiile mari pentru conservarea multor tipuri de bacterii și ciuperci. Principiul metodei este de a usca celulele din starea congelată sub vid, ocolind faza

lichidă (23, 27).

Viabilitatea microorganismelor în timpul liofilizării este influențată de o serie de factori: condițiile de cultivare (pH și temperatură), vârsta culturii, concentrația celulară, compoziția mediului de protecție și activitatea metabolică. Optimizarea acestor procese face posibilă salvarea de până la 80-90% dintre celulele viabile (28). Mediile optime de cultivare a drojdiilor înainte de liofilizare sunt considerate mediile: Sabouraud, glucoză-peptonă și malț-agar (29). Studiul viabilității și al stabilității a 557 tulpini de drojdii, reprezentanți ai 17 genuri după 19-30 de ani de

depozitare în stare liofilizată, în colecția olandeză, a făcut posibilă stabilirea modificărilor apărute la grupuri individuale. Astfel, speciile de drojdii cu celule mici și ascospori, cum ar fi *Pichia*, *Hansenula* și *Debaryomyces*, au prezentat o supraviețuire bună, în timp ce drojdiile cu celule mari, slab sporulate sau nesporulate din genul *Saccharomyces*, *Kluyveromyces*, *Dekkera* și *Brettanomyces* prezintă o rată de supraviețuire mai mică. *Sporobolomyces*, *Rhodotorula* și *Cryptococcus* nu au rezistat depozitării pe termen lung în stare liofilizată. La drojdiile *Candida solani* și *Candida lipolitica* s-a constatat că, după 3 luni de păstrare, au apărut modificări ale metabolismului oxidativ, ale factorilor de creștere și de osmotoleranță (30).

Rezultatele obținute în studiul dat au demonstrat că tulpinile de drojdii, în funcție de gen, suportă diferit procesul de liofilizare și de depozitare în stare liofilizată. Astfel, după 15 ani de păstrare în stare liofilizată, viabilitatea drojdiilor din genul *Rhodotorula* a constituit 47,0-65,7%, iar a tulpinilor din genul *Saccharomyces* – 46,4-58,8%, comparativ cu viabilitatea înregistrată după liofilizare. De asemenea, la tulpinile menționate, după rehidratare, au fost depistate modificări morfo-culturale (colonii foarte mici, culoarea diferită de cea inițială), iar după 2-3 pasaje consecutive culturile au revenit la starea inițială. Tulpinile din genul *Lipomyces* au demonstrat o stabilitate a proprietăților morfo-culturale mai înaltă și o viabilitate de 64,0-77,8%.

CONCLUZII

1. Viabilitatea tulpinilor de drojdii studiate, după 15 ani de conservare în stare liofilizată și sub un strat de ulei de vaselină sunt viabile, iar particularitățile morfo-culturale se restabilesc după 2-3 pasaje consecutive pe medii agarizate.
2. Viabilitatea tulpinilor de drojdii, după 15 ani de păstrare în stare liofilizată, variază în funcție de gen de la 46,4% până la 77,8%.
3. Pentru revitalizarea și restabilirea proprietăților morfo-culturale inițiale a tulpinilor de drojdii, păstrate sub un strat de ulei de vaselină, se recomandă inocularea lor în tuburi cu mediul malț lichid, apoi transferul pe mediul agarizat și efectuarea a 3 pasaje consecutive.

CONFLICT DE INTERESE

Toți autorii declară că nu au conflict de interese.

REFERINȚE

1. Colwell RR. Microbial diversity: the importance of exploration and conservation. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 1997;18:302-07.
2. Prakash O, Shouche Y, Jangid K, Kostka JE. Micro-

Experiența multor colecții mărturisesc rezultatele de succes ale metodei de depozitare a culturilor de drojdii sub un strat de ulei mineral. Pentru drojdiile de vin, în special, s-a demonstrat că atunci când sunt depozitate sub ulei de vaselină, cu reînsămânțare, chiar și după 2-4 ani, supraviețuiesc bine și nu își pierd proprietățile de fermentație (31, 32). Din 1244 de tulpini de drojdii, mucegaiuri, streptomicete și bacterii, din Colecția American Type Culture, conservate sub ulei, după 12-18 luni de păstrare, au supraviețuit 96% dintre culturi. Aceleași rezultate au fost obținute în colecția Laboratorului Micologic al Institutului Educațional de Igienă și de Medicină Tropicală din Londra și în colecția Institutului Unional de Cercetare Științifică de Microbiologie Agricolă din Sankt Petersburg (10, 33).

Există date ce confirmă păstrarea celulelor vii de drojdie sub ulei timp de până la 10 ani sau mai mult, fără reînsămânțare (34, 35). Datele obținute în acest studiu, de asemenea, demonstrează că, tulpinile de drojdii pot fi păstrate o durată îndelungată (15 ani), sub un strat de ulei de vaselină, cu reînsămânțări periodice de 5 ani.

Aceste rezultate denotă faptul că metodele de conservare sub un strat de ulei mineral și în stare liofilizată sunt foarte eficiente și de perspectivă, deoarece garantează o viabilitate și o stabilitate sigură pentru o perioadă îndelungată.

MULȚUMIRI ȘI FINANȚARE

Cercetările au fost finanțate în baza proiectului 20.80009.7007.09 (ANCD).

- bial cultivation and the role of microbial resource centers in the omics era. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2012;97:51-62.
3. Cánovas M, Iborra JL. Culture collections and bio-

- chemistry. *International Microbiology*. 2003;6: 105-12.
4. Demain AL. Small bugs, big business: The economic power of microbe. *Biotechnology Advances*. 2000;18:499-514.
 5. Çaktü K, Türkoğlu EA. Microbial Culture Collections: The essential resources for life. *Gazi University Journal of Science*. 2011;24(2):175-80.
 6. Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM. In: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology 2nd ed.* Springer, US; 2005:111-2.
 7. Waites MJ, Morgan NL, Rockey JS, Higton G. In: *Industrial Microbiology: An Introduction 1st ed.* Blackwell Science, Great Britain; 2001:78-9.
 8. Uruburu F. History and services of culture collections. *International Microbiology*. 2003;6: 101-3.
 9. Wu L, Sun Q, Sugawara H, Yang S, Zhou Y, McCluskey K, et al. Global catalogue of microorganisms (GCM): a comprehensive database and information retrieval, analysis, and visualisation system for microbial resources. *BMC Genomics*. 2013;14:933.
 10. Arkad'eva AZ. Kolleksiya mikroorganizmov kafedry mikrobiologii MGU [Collection of microorganisms of the Department of Microbiology, Moscow State University]. *Materialy mezhdunarodnoi konferentsii „Problemy ekologii i fiziologii mikroorganizmov”, k 100-letiiu so dnia rozhdeniia professora E.E. Uspenskogo*; 2000; Moskva.
 11. Uzunova-Doneva T, Donev T. Anabiosis and conservation of microorganisms. *Journal of Culture Collections*. 2005;4:17-28.
 12. Santos MJS, Trufem SFB, De Oliveria PC. Viability and morphological stability of *Absidia* strains during long-term maintenance under mineral oil. *Journal of Basic Microbiology*. 2000;40(2):133-6.
 13. Galich EL, Berestetskii AO. Griby – vobzuditeli boleznei rastenii [Fungi - pathogens of plant diseases]. *Mikologia i fitopatologiya*. Sankt-Peterburg, „Nauka”. 2007;41(4):342-5.
 14. Iakovleva MB, Khoang TL, Nikitina ZK. Kolagenoliticheskaia aktivnost' u nekotoryh vidov deiteromitsetov pri razlichnyh metodah hranenia [Collagenolytic activity of some types of deuteromycetes in various storage methods]. *Prikladnaia Biohimia i Mikrobiologiya*. Moskva, „Nauka”. 2006;42(4):489-92.
 15. Sîrbu T. Viabilitatea micromicetelor în funcție de condițiile utilizate în procesul de liofilizare. *Intellectus*. 2017;4:108-13.
 16. Osin AV, Cherviakova HS, Valova TV. Liofilizatsiia shtammov patoghennyh mikroorganizmov na sublimatsionnyh ustanovkah raznovo tipa i otsenka kachestva poluchennyh preparatov [Lyophilization of strains of pathogenic microorganisms in sublimation plants of various types and assessment of the quality of the obtained preparations]. *Problemy osobo opasnyh infektsii*. 2016;3:66-70.
 17. Pohilenko VD, Baranov AM, Detushev KV. Metody dlitel'nogo hraneniia kolleksionnyh mikroorganizmov i tendentsii razvitiia [Long term storage methods for collection microorganisms and development trends]. *Izvestiia vysshih ychebnyh zavedenii. Hranenie Kolleksionnyh Kul'tur Mikroorganizmov i Tendentsii Razvitiia. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*. 2009;4(12):99-121.
 18. Kupletskaia MB, Netrusov AI. Zhiznesposobnost, liofilizirovannyh mikroorganizmov posle 50 let hranenia [Viability of lyophilized microorganisms after 50 years of storage]. *Mikrobiologiya*. 2011;80(6):842-6.
 19. Sîrbu T. Viabilitatea și stabilitatea micromicetelor păstrate sub ulei mineral. *Intellectus*. 2017;1:69-74.
 20. Navarta LG, Calvo J, Calvente V, Benuzzi D, Sanz MI. Freezing and freeze-drying of the bacterium *Rahnellaaquaticus* BNM 0523: study of protecting agents, rehydration media and freezing temperatures. *Letters in Applied Microbiology*. 2011; 53(5):565-71.
 21. Prakash O, Yogesh N, Yogesh S. Practice and prospects of microbial preservation. *FEMS Microbiology Letters*. 2013;339(1):1-9.
 22. Tereshina VM, Memorskaia AS, Kotlova EP, Vliianie pazlichnyh teplovyh bozdeistvii na sostav membrahnyh lipidov i uglevodov tsitozolia u mitselial'nyh gribov [Influence of Pathological Thermal Influences on the Composition of Membrane Lipids and Cytosolic Carbohydrates in Mycelial Fungi]. *Mikrobiologiya*. 2011; 80(4):447-53.
 23. Kanterova AV, Aleshkebich II, Novik GI. Sohranenie zhiznesposobnosti i svoystv drozhei *Saccharomyces cerevisiae* metodom liofilizatsii [Preservation of viability and properties of yeast *Saccharomyces cerevisiae* by lyophilization]. *Actual'nye aspekty sovremennoi mikrobiologii. Tezisy VI Molodezhnoi shkoly-konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Moskva, 25-27 oktiabria 2010.
 24. Morgan C, Vesey G. Freeze-Drying of Microorganisms. In: *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)*. Oxford: Academic Press; 2009:162-73.
 25. Netrusov AI. *Praktikum po mikrobiologii [Work on Microbiology]*. Moskva: Akademiia; 2005.
 26. Muñoz-Rojas J, Bernal P, Duque E, Godoy P, Segura A, RAMOS J.-L. Involvement of cyclopropane fatty acids in the response of *Pseudomonas putida* KT2440 to freeze-drying. *Applied Environmental Microbiology*. 2006; 72(1):472-7.
 27. Kitamoto Y, Suzuki A, Shimada S, Yamanaka K. A new method for preservation of fungus stock cultures by deep-freezing. *Mycoscience*. 2002;43: 143-9.
 28. Shul'ga SM, Tigynova EA, Tkachenko AF, Beiko



- NE, Homenko AI. Vliianie liofilizatsii na zhiznesposobnoct' drozhzhei Pichia anomala Zh-1 [Influence of lyophilization on the viability of yeast Pichia anomala Zh-1]. *Biotehnologiya*. 2011;4(4): 80-6.
29. Ostrouhova ZA. Sohranenie sboistv binnyh drozhzhei metodom liofil'noi cushki [Preservation of the properties of wine yeast by freeze drying]. *Mikrobiologiya*. 1981;30(2):341-5.
30. Krasil'nikov NA. *Medody hraneniia kolleksiionnyh kul'tur mikroorganizmov* [Methods for storing collection cultures of microorganisms]. M: Nauka; 1976.
31. Abdulgamidova SM. Hranenie kolleksiionnyh drozhzhevyh kul'tur pod vazelinovym maslom. *Trudy Instituta Mikrobiologii NAN Azerbaidzhana. Baku: Elm*. 2007;5:110-7.
32. Ganbarov HG, Abdulgamidov SM. Metody hranenii drozhevyh kul'tur v koleksii (Obzor) [Storage methods for yeast cultures in a collection (Review)]. *Vesti Bakinskogo Universiteta. Seriya estestvennye nauki*. 2013;2:75-83.
33. Kudreavtsev VI, Fateeva MB, Nikitina TN. Hranenie kolleksiionnyh drozhzhevyh kul'tur pod mineral'nym maslom [Storage of collection yeast cultures under mineral oil]. *Mikrobiologiya*. 1982; 41(5):903-8.
34. Podgorskii VS, Golovich TN, Cudenko VI. Osobnosti hraneniia mikroorganizmov, deponirovannyh v Institute mikrobiologii i virusologii NAN Ukrainy [Features of storage of microorganisms deposited at the Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine]. *Materialy mezhdunarodnoi konferentsii „Mikrobiologiya i biotehnologiya na rubezhe 21 stoletia”*. Minsk, 2000.
35. Fateeva MV. Opreделение stepeni byzhivaemosti drozhzhevyh organizmov posle hraneniia pod vazelinovym maslom [Determination of the degree of survival of yeast organisms after storage under liquid paraffin]. *Mikrobiologiya*. 1985;36(2):350-4.

Data recepționării manuscrisului: 25/02/2022

Data acceptării spre publicare: 28/05/2022



REALIZĂRI ȘI PROBLEME ACTUALE ÎN DOMENIUL PROFILAXIEI, DIAGNOSTICULUI ȘI AL TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI LA COPII ÎN REPUBLICA MOLDOVA, ÎN CADRUL IMPLEMENTĂRII „END TB STRATEGY”

Constantin IAVORSCHI^{1,2}, Sofia ALEXANDRU¹, Stela KULCIȚKAIA², Valentina VILC¹, Elena TUDOR¹, Valentina BOLOTNICOVA¹, Albina BRUMARU¹, Ecaterina AXENTII¹, Vera OLEINIC²

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Constantin Iavorschi, e-mail: ciavorschi@gmail.com

DOI: 10.38045/ohrm.2022.3.04

CZU: 616.002.5-053.2-07-08(478)

Keywords: children, adolescents, latent tuberculosis infection, incidence, treatment, specific prophylaxis.

ACHIEVEMENTS AND TOPICAL ISSUES IN THE FIELD OF PREVENTION, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA DURING THE IMPLEMENTATION OF THE “END TB STRATEGY”

Introduction. The fight against tuberculosis (TB) as an infectious and socially significant disease and the protection of children's health, represents one of the urgent problems of the 21st century and retain priority positions in national medicine.

Material and methods. Analysis of reporting statistical data on tuberculosis in children for 2016-2021 and the main sections of TB practice.

Results. There are presented epidemiological indicators that characterize the burden of TB incidence cases (new cases and recurrences) in children, its dynamics, as well as the structure of clinical forms, features of modern diagnostics and the evolution of the tuberculosis process in patients of diverse ages. The influence of anti-epidemic measures conditioned by the COVID-19 pandemic was noted. The increasing importance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in the choice of chemotherapy regimen is shown. A quantitative and qualitative assessment of specific prevention, predictors and determinants of TB is provided.

Conclusions. The results indicate that the key direction for the prevention and control of TB in the Republic of Moldova should remain the integration and consolidation of efforts in providing anti-TB care to the pediatric population and adolescents.

Cuvinte cheie: copii, adolescenți, infecție tuberculoasă latentă, incidență, tratament, profilaxie specifică.

Introducere. Controlul tuberculozei (TB) la copii, ca boală infecțioasă, semnificativă din punct de vedere social, reprezintă una dintre problemele actuale ale secolului XXI, menținându-și pozițiile prioritare în medicina națională.

Material și metode. Analiza datelor statistice raportate privind tuberculoza la copii pentru anii 2016-2021 și principalele compartimente ale practicii ftiziopediatrice.

Rezultate. Sunt prezentați indicatorii epidemiologici care ilustrează incidența cazurilor de TB (cazuri noi și recidive) la copii, dinamica acesteia, precum și structura formelor clinice, particularitățile diagnosticului modern și evoluția procesului tuberculozei la pacienții de vârstă diferită. S-a remarcat impactul măsurilor antiepidemice, condiționate de pandemia COVID-19. Este demonstrată importanța extensivă a rezistenței la medicamente al Mycobacterium tuberculosis în alegerea regimului de chimioterapie. Se oferă o evaluare cantitativă și calitativă a profilaxiei specifice, a predictorilor și determinantilor TB.

Concluzii. Rezultatele obținute indică faptul că direcția-cheie de prevenire și de control a TB în Republica Moldova ar trebui să rămână integrarea și consolidarea eforturilor în acordarea îngrijirilor antiTB populației pediatrice și adolescenților.



ABREVIERI: **TB** – tuberculoză; **PNCT** – Programul Național de Control al Tuberculozei; **LTBI** – infecție tuberculoasă latentă; **OMS** – Organizația Mondială a Sănătății; **„End TB STRATEGY”** – Strategia Eliminarea Tuberculozei; **MDR/XDR MBT** – Micobacteria Tuberculozei cu multudrogrezistență și cu rezistență extinsă; **SD** – sensibilitate la medicamente; **MBT** – Micobacteria Tuberculozei; **GeneXpert MBT//RIF, HAIN-test** – sisteme de testare inovatoare pentru identificarea micobacteriei tuberculozei și determinarea susceptibilității medicamentoase și a rezistenței micobacteriilor; **anti-TB** – antituberculoase; **RR/MDR/XDR MBT** – Micobacteria Tuberculozei cu rezistență la Rifampicină, multudrogrezistență și cu rezistență extinsă; **BCG** – Bacilul Calmette–Guérin; **Testul Mantoux cu 2 UT PPD** – test cutanat la tuberculină; **QuantIFERON TB-Gold** – test pentru aprecierea răspunsului imun mediat celular față de antigenele unor peptide care simulează proteinele micobacteriene (Micobacterium Tuberculosis); **Xpert MTB/RIF** – test rapid pentru identificarea micobacteriei tuberculozei și determinarea susceptibilității și a rezistenței micobacteriei tuberculozei la Rifampicină.

INTRODUCERE

Pe fundalul tendințelor pozitive în epidemiologia tuberculozei (TB), problema complexă și multidimensională a infecției tuberculoase la copii ocupă un loc special printre compartimentele actuale ale ftiziologiei naționale și internaționale în a doua decadă a secolului XXI (1-4). Multitudinea localizărilor și formelor procesului tuberculos (afectarea sistemului bronhopulmonar, osteo-articular, urogenital, a sistemului nervos central, a ganglionilor limfatici și a pielii) necesită o abordare interdisciplinară în managementul bolnavilor de TB și al persoanelor cu infecție tuberculoasă latentă (LTBI). În plus, după cum rezultă din publicațiile recente (5-8), particularitățile de vârstă și de gen ale clinicii și evoluția bolii, o creștere a incidenței comorbidităților, a premiselor de fundal și a rezistenței la medicamente a micobacteriilor, extinderea orizonturilor de diagnostic, care a făcut posibilă depistarea celor mai mici modificări tuberculoase, necesită adoptarea acțiunilor eficiente, maxim personalizate și perfecționarea îngrijirilor medicale care vizează creșterea eficacității profilaxiei, tratamentului și a reabilitării. În același timp, în prim plan se relevă „povara TB” (incidență, prevalență și mortalitate), considerată unul dintre cei mai importanți indicatori epidemiologici la copii, reflectând situația epidemiologică generală (9-10). Este esențial să menționăm că foaia de parcurs a OMS din 2013 pentru tuberculoza pediatrică și-a propus drept obiectiv - zero decese cauzate de această maladie în rândul copiilor.

Deoarece controlul răspândirii TB rămâne o sarcină prioritară a sistemului de sănătate publică la nivel mondial, în Republica Moldova, în lupta cu această afecțiune, s-a optat pentru dezvoltarea unei abordări multidisciplinare și soluționarea în comun a problemelor controversate. În acest

context, este oportun să remarcăm că pentru realizarea combaterii cu succes a tuberculozei, inclusiv în rândul copiilor, în cadrul Obiectivelor de dezvoltare durabilă ale ONU și a Obiectivelor Strategiei globale a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind eliminarea TB („End TB STRATEGY”) pentru 2016-2035, Republica Moldova și-a confirmat ferm angajamentul de modernizare a sistemului de organizare și de furnizare a asistenței medicale complete integrate pentru pacienții cu TB printr-o gamă largă de domenii (1).

Având propusă realizarea acestor scopuri, problema TB pediatrică în Republica Moldova este reflectată în documente precum „Programul național de control al tuberculozei” pentru anii 2016-2020 (PNCT), Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la copil”, anii 2017 și 2020, Ghidul „Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare”, 2015. În același timp, practica a demonstrat că, în pofida progreselor înregistrate, tuberculoza rămânând una dintre infecțiile periculoase și semnificative din punct de vedere social, mai ales în perioada pandemiei de COVID-19, punând în fața savanților și a practicienilor din țara noastră unele obiective, care ar trebui să fie soluționate în funcție de situația epidemică, factorii de risc medico-biologici și sociali pentru TB, sinergia dintre acțiunile întreprinse pentru combaterea TB și comorbidități, precum și prin integrarea serviciilor de sănătate. Ținând cont de cele menționate anterior, acest articol pune în discuție și prezintă aspecte importante în domeniul ftizio-pediatricii practice și a serviciului de asistență medicală primară (medicina de familie), realizări și priorități în combatere tuberculozei la copii în Republica Moldova.

Scopul studiului a fost identificarea particularităților actuale ale situației epidemiologice, clinice și consecințele tuberculozei la copii.

Indicarea determinantilor și a factorilor de bază pentru dezvoltarea TB activă și latentă. Accentuarea atenției asupra oportunităților existente și a direcțiilor de perspectivă pentru optimizarea managementului îngrijirii anti-TB a pacienților cu TB și a copiilor cu infecție TB latentă în era noilor tehnologii de diagnostic, tratament și reabilitare. Analiza impactului măsurilor antiepidemice cauzate de pandemia COVID-19 asupra sistemului de asistență antituberculoasă.

MATERIAL ȘI METODE

Revizuirea analitică și interpretarea datelor de raportare statistică de stat caracterizează situația epidemiologică a tuberculozei la copii și dinamica acesteia în perioada 2016-2021. În plus, pentru atingerea acestui obiectiv, a fost realizat un studiu pe un lot de copii bolnavi, cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani cu TB activă, cazuri noi și recidive ale bolii, înregistrate în acești ani. Sunt elucidate principalele compartimente ale asistenței antituberculoase: depistarea, diagnosticarea, tratamentul și profilaxia TB.

REZULTATE

Pornind de la faptul că problemele sistemului de sănătate și problema TB la copii sunt de natură medico-socială, remarcăm că extinderea controlului infecțios și consolidarea supravegherii epidemiologice, utilizarea tehnologiilor inovatoare de diagnostic, revizuirea și dezvoltarea celor mai adecvate abordări în profilaxia și tratamentul copiilor cu TB, au condiționat ameliorarea situației epidemiologice. În ciuda apariției noilor provocări ale timpului, a problemelor legate de povara TB, sub formă de izbucniri separate și a fragilității rezultatelor de combatere a TB, se atestă un progres, deși lent, dar constant, conform dinamicii indicatorilor prezentați mai jos.

Incidența globală TB la copii, incidența cazurilor noi și a recidivelor de TB la copii pentru anii 2016 -2021 confirmă provocările anterior menționate (fig. 1).

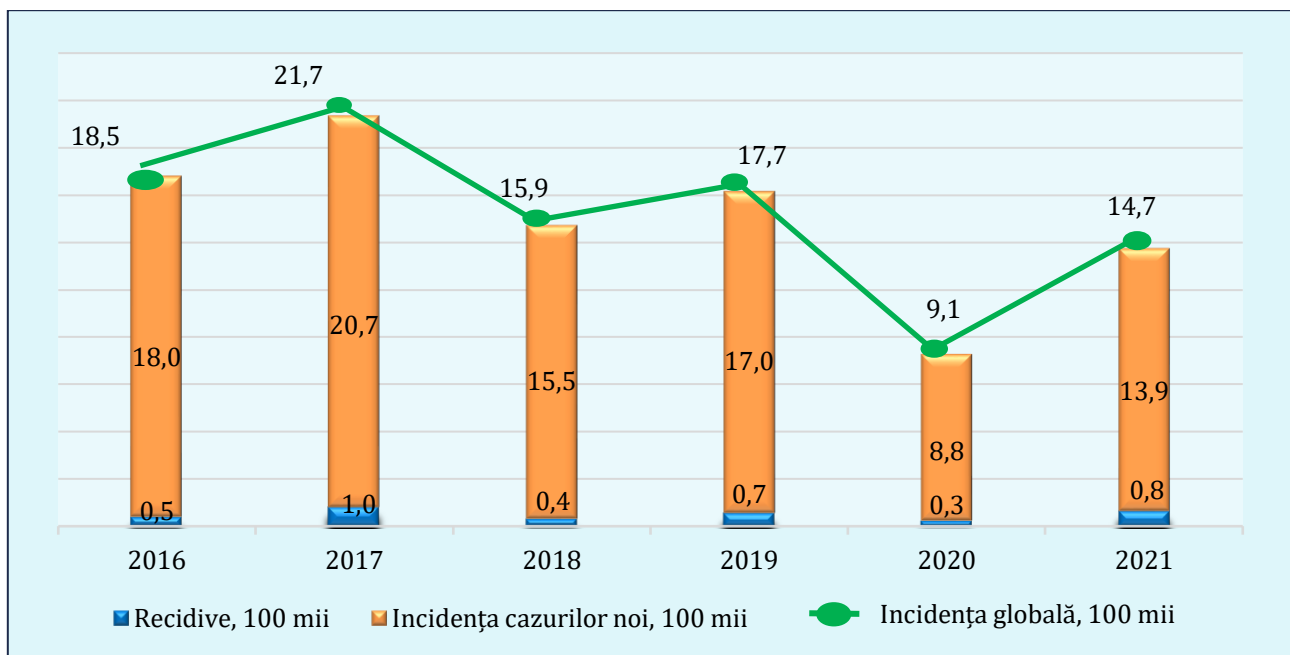


Figura 1. Incidența globală a cazurilor noi și a recidivelor TB la copii pentru anii 2016-2021 (la 100 mii populație).

Rata copiilor cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani în rândul cazurilor noi de TB din totalul populației țării este anual de aproximativ 5,0%, în rândul recidivelor este cuprinsă între 0,5-1,0%. Totodată, trebuie să remarcăm că scăderea incidenței TB la copii este asociată, desigur, cu ameliorarea

generală a situației epidemiologice a tuberculozei în țară. Însă micșorarea bruscă a incidenței în 2020 se explică prin subdetectarea copiilor cu TB, din cauza pandemiei COVID-19 și a impactul negativ al acesteia asupra organizării controlului TB.

Eșalonarea copiilor primar depistați cu TB, conform formelor clinice, a demonstrat că TB aparatului respirator ocupă o poziție de frunte în epidemiologie. Mai mult, forma clinică predominantă la copiii cu vârsta cuprinsă între 0-10 ani a fost TB a ganglionilor limfatici intratoracici. Copiii din grupele de vârstă mai mare și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani - tuberculoză pulmonară nodulară și infiltrativă. Frecvența localizărilor extratoracice ale TB rămâne în prezent scăzută și variază de la 2,6% în 2016 la 6,5% în 2021. Nu au existat diferențe semnificative ale indicatorilor epidemiologici în funcție de sex. O trăsătură caracteristică a ultimilor ani sunt cazurile rare de tuberculoză generalizată și de meningită tuberculoasă. În același timp, trebuie subliniat faptul că cel mai mare risc de infectare și de îmbolnăvire rămâne a fi pentru copiii și adolescenții din familii și focarele de infecție tuberculoasă bacilifere, de lungă durată, de rudenie. Rata incidenței în focarele de TB, în special în focarele de deces, a fost de 15-18 ori mai mare, comparativ cu incidența în rândul întregii populații de copii. Un impact negativ asupra procesului epidemic l-a avut identificarea tardivă a surselor de infecție, o creștere a ponderii pacienților cu MDR/XDR

MBT printre aceștia și activitățile insuficient calitative cu copiii din contact. Acest lucru a fost valabil mai ales în timpul pandemiei de COVID-19. S-a stabilit că pandemia de COVID-19 și stigmatizarea asociată ei, schimbările socio-economice au dus la o întrerupere a procesului de identificare a bolnavilor de TB, la suspendarea implementării măsurilor de prevenire. Acest lucru a fost extrem de semnificativ pentru monitorizarea în ambulatoriu a copiilor din contact în focarele de tuberculoză. La nivel național, de rând cu o scădere semnificativă a numărului de cazuri noi de TB în raport cu numărul estimat al acestora, a existat o creștere semnificativă a cazurilor de îmbolnăvire a copiilor din contact în focarele de TB.

În prezent, o îngrijorare majoră este cauzată de frecvența cazurilor cu distrucții în țesutul pulmonar și a cazurilor bacilifere. În Figura 2 este prezentată ponderea formelor distructive de TB pulmonară la copii pentru anii 2016-2021.

Analizând dinamica cazurilor bacilifere detectate bacterioscopic, prin cultură sau prin metoda molecular-genetică, au fost obținute mai multe date relevante (fig. 3).

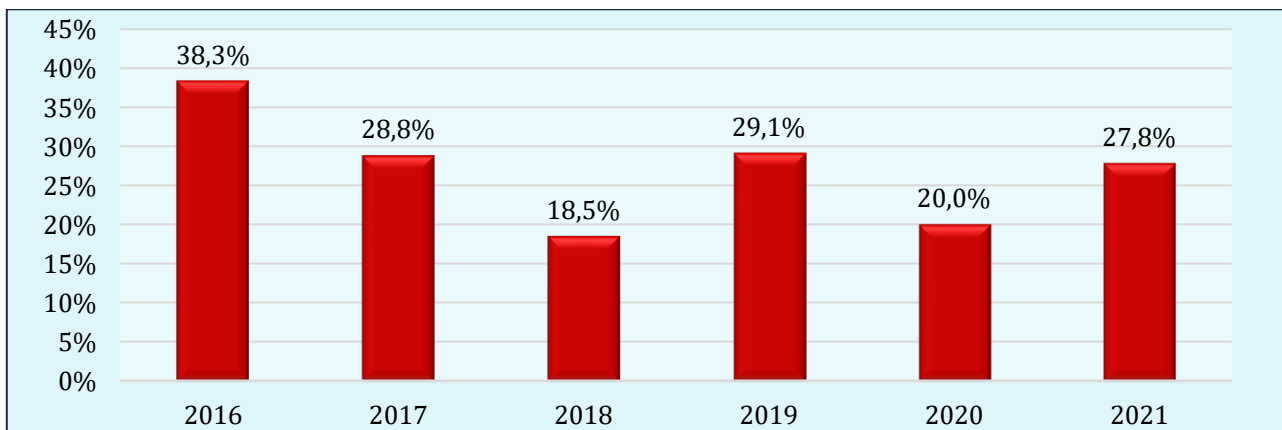


Figura 2. Ponderea formelor distructive de TB pulmonară la copii pentru anii 2016-2021.

Rezultatele examinărilor microbiologice și ale analizei spectrului de susceptibilitate la medicamente (SD) antituberculoase au arătat persistența SD la majoritatea (77,0%) copiilor bolnavi. Rezistență primară a MBT a fost înregistrată în 15,5%.

În contextul celor prezentate mai sus, este important de remarcat că odată cu introducerea unor sisteme de testare inovatoare pentru determi-

narea susceptibilității medicamentoase și a rezistenței micobacteriilor (GeneXpert MBT//RIF, HAIN-test) și a importanței tot mai mari a supravegheii epidemiologice a structurii rezistenței la medicamentele anti-TB, avem posibilitatea de a diferenția alegerea regimului optim de tratament, prognosticul evoluției TB, corectarea în timp util a tacticilor de tratament, folosind cure scurte (9-12 luni) și includerea de noi medicamente anti-TB (Linezolid, Betaquilin, Delamanid).

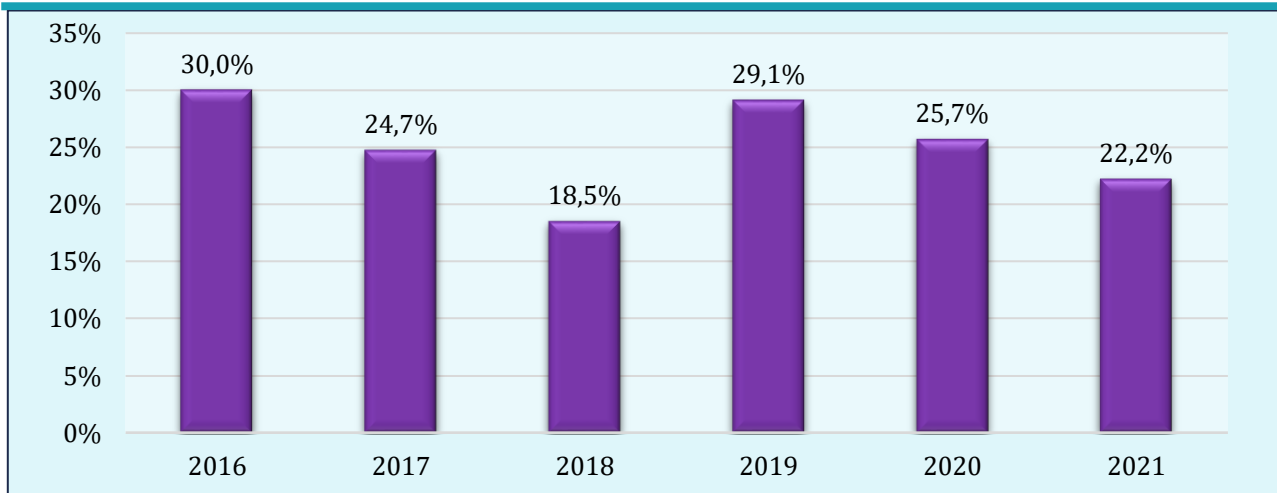


Figura 3. Ponderea formelor bacilare de TB pulmonară la copii pentru anii 2016 -2021.

Actualmente, în practica clinică reală, există două aspecte ale acestei probleme. Una dintre ele este atunci când copilul sau adolescentul este el însuși un eliminator RR/MDR/XDR MBT. A doua latură o prezintă rezistența la medicamente anti-TB la sursa de infecție cu care copilul sau adolescentul a fost în contact. În aceste cazuri, schema de tratament se proiectează în funcție de istoricul epidemiologic și de rezultatele metodelor micro-biologice (culturale) și molecular-genetice pentru studierea MBT la sursă. Trebuie remarcat în special faptul că fezabilitatea clinică a prescrierii schemelor empirice de tratament a fost acum dovedită. Ea se bazează pe faptul că, în majoritatea cazurilor, profilul de rezistență la medicamente al agentului patogen este identic la persoanele din contact care se îmbolnăvesc și la sursa de infecție TB.

Raportările anuale privind monitorizarea regimurilor de tratament au demonstrat că, în comparație cu ultimii cinci ani, există o tendință de creștere a ponderii copiilor cu TB respiratorie cărora li s-a administrat regimul empiric de tratament. Situația actuală se explică, pe de o parte, prin îmbunătățirea calității testelor de laborator în diagnosticul microbiologic al TB în rândul populației adulte, iar, pe de altă parte, printr-o abordare diferențiată a tratamentului la copii, inclusiv a celei personalizate.

În ceea ce privește evaluarea mortalității ca indicator pentru aprecierea succesului Strategiei OMS „End TB STRATEGY”, schimbările atestate au fost cele mai vizibile. Decesele prin TB au fost înregistrate doar în 2016 și 1019 și au constituit 0,4 și, respectiv, 0,1 la 100000 populație pediatrică.

Serviciul ftiziopneumologic și asistența medicală primară din țară continuă să aibă în vizor incidența și semnificația majoră a factorilor de risc exogeni și endogeni pentru TB. În special, printre factorii epidemiologici se relevă contactul TB, iar printre factorii medicali și biologici – lipsa vaccinării BCG, stările comorbide și de fond. Factorii socio-economici includ condițiile de viață ale copilului, modul de viață al părinților și al membrilor familiei acestuia, veniturile materiale, migrația etc. În acest sens, se acordă o atenție deosebită revizuirii principiilor existente pentru formarea grupurilor cu risc sporit de infectare și de îmbolnăvire. Pentru o reflectare exactă a tacticilor de prevenire, diagnostic și de tratament, au fost făcute modificări în aceste activități. Modificările s-au referit în mod expres la acțiunile și măsurile care împiedică acumularea celui mai periculos, din punct de vedere epidemiologic, rezervor de infecție tuberculoasă.

De asemenea, trebuie subliniat faptul că, în dezvoltarea modernă a activităților antituberculoase și a conceptului actualizat de protecție a sănătății copiilor, se observă inovații nu numai în furnizarea de îngrijiri medicale pacienților cu tuberculoză, dar a devenit o prioritate și identificarea de grupuri noi de copii pentru testare și tratament preventiv al infecției tuberculoase latente. Experiența de mulți ani în utilizarea testului Mantoux cu 2 UT PPD pentru un screening și examinare modernă aprofundată, folosind metode radiologice (tomografie computerizată, tomosinteză) și imunologice (QuantiFERON TB-Gold) au îmbunătățit diagnosticul precoce al TB și au identificat categorii noi de pacienți. Modelul actual de asigurare a unei vieți armonioase pentru copii și de

îngrijire medicală prevede profilaxia primară (prevenirea îmbolnăvirii) și secundară (prevenirea recidivelor), precum și profilaxia nespecifică, inclusiv programe educaționale și sociale, inclusiv monitorizarea reacțiilor post-vaccinare și contabilizarea complicațiilor pe fundalul acoperirii anuale cu vaccin BCG a 98-99% nou-născuți și copii din primul an de viață, în cazurile de contraindicații în perioada neonatală.

DISCUȚII

Incidența TB la copii este cunoscută drept un indicator epidemiologic care se relevă în situația epidemiologică, fiind rezultatul transmiterii infecției de la adulții bolnavi. Din punct de vedere

patogenetic, TB la copii este de geneză primară, boala se dezvoltă după primul contact al copilului cu o sursă de infecție. TB primară evoluează cu particularități clinice și paraclinice. Particularitățile de evoluție sunt: prezența reacțiilor paraspecifice, vindecare spontană în majoritatea cazurilor după primoinfecție, caracterul hiperergic al IDR Mantoux 2 UT. Manifestările clinice ale TB la copii se deosebesc de cele la adulți, neavând semne patognomonice. Astfel, diagnosticul TB la copii constituie un proces complex, care include în sine mai multe elemente, începând cu un examen obiectiv detaliat, urmat fiind de examenul microbiologic: microscopie, metoda culturală, Xpert MTB/RIF și examenul radiologic.

CONCLUZII

1. Materialele prezentate privind epidemiologia și controlul TB indică faptul că această problemă în protejarea sănătății populației pediatrice și a adolescenților din Republica Moldova rămâne relevantă și prioritară în deceniul doi al secolului XXI.
2. Modernizarea serviciului de ftziopediatrie și tendința în combaterea TB, experiența și cunoștințele acumulate până în prezent de medicina națională, a făcut posibilă obținerea unui succes semnificativ.
3. Controlul tuberculozei în țară, utilizarea metodelor moderne inovatoare de diagnostic și a schemeilor de tratament și de prevenire, inclusiv a celor personalizate, alături de predicția și de prevenirea factorilor de risc, cu o abordare multisectorială și făcând uz de o sinergie de măsuri, au deschis oportunități pentru implementarea strategiei OMS de eradicare a tuberculozei. În același timp, atenția statului față de această problemă este extrem de importantă.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu au declarat conflict de interese.

FINANȚARE

Cercetare realizată în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.23, Program de Stat 2020-2023.

REFERINȚE

1. Vilc V, Alexandru S, Crudu V, Corloteanu A, Iavorschi C, et al. Răspunsul la epidemia de tuberculoză în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019; 3(63):28-35.
2. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, 2018. Disponibil la: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosisinfectoin/en/> Văzut [01.02.2022].
3. World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, Geneva, 2019.
4. Global tuberculosis report. 2019. Who. WHO/CDS/TB/2019.15. Disponibil la: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714> Văzut [03.02.2022].
5. Iavorschi C, Bolotnicova V, Manea M, Oleinic V, Kulcițkaia S, Iavorschi E. Tuberculoza și ocrotirea sănătății copiilor în perioada neonatală de viață. *Buletin de Perinatologie*. 2016;2(70): 78-81.
6. Iavorschi C, Alexandru S, Nalivaico N, Bolotnicova V, et al. Bolile aparatului respirator în cadrul malformațiilor congenitale și ereditare la adulți și copii principii de diagnosticare și terapie. *Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină*.








7. Garcia-Prats AJ, Limri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care center: a contact investigation. *The international Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(11):1292-8.
8. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region. Expert opinion. WHO, 2020. Disponibil la: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/9789289054966-rus.pdf> Văzut [01.02.2022].
9. Seddon J.A, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infection and Drug Resistance*. 2014;7:153-165.
10. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Second edition. WHO, 2018. Disponibil la: <https://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/> Văzut [01.02.2022].

Data recepționării manuscrisului: 25/02/2022

Data acceptării spre publicare: 02/06/2022



PARTICULARITIES OF RESPIRATORY MANIFESTATIONS OF COVID-19 INFECTION OF CHILDREN

Svetlana SCIUCA^{1,2}, Rodica SELEVESTRU^{1,2}, Tatiana BALUTEL¹, Corina CONICA¹, Diana ROTARU-COJOCARI^{1,2}

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova
Institute of Mother and Child, Republic of Moldova

Corresponding author: Svetlana Sciuca, e-mail: svetlana.sciuca@usmf.md

DOI: 10.38045/ohrm.2022.3.05

CZU[616.98:578.834.1+616.2]-053.2

Keywords: COVID-19, clinical signs, complications, respiratory syndrome, children.

Introduction. COVID-19 infection is common in the pediatric population, presenting a variety of respiratory manifestations and complications.

Material and methods. The study involved 64 children from the COVID-19 section, Institute of Mother and Child, with an average age of 2.04 ± 0.4 years (variations 1 day-17 years), divided into 5 age groups: 0-1 month, 1-12 months, 1-3 years, 3-7 years, >7 years. The methodology of the study is directed to the assess the significance of clinical manifestations in the COVID-19 infection episode.

Results. As a result of 21 cases, this study discovered a higher frequency of the disease in infants. The nosological expression of the infection was dominated by pneumonia and unique cases of infection in four children with upper respiratory infections. Eleven children showed severe evolution, the moderate form being the dominant one. An almost constant feature in children in the study was a febrile syndrome, which in 31 cases was $> 38.0^\circ\text{C}$. Every second child showed catarrhal respiratory signs, cough, and cyanosis in 66.1% of the children, chest circulation in 32.1% of the cases, wheezing in 6 children. COVID-19 infection in hospitalized children resulted in respiratory complications in 81.3% of cases and toxic infections – 23.4%.

Conclusions. Analyzing the age structure of children with COVID-19 infection, a higher frequency of the disease was found in infants. In hospitalized children with SARS-CoV-2 infection, the disease manifests primarily in a moderate form (70.3%). Despite the predominance of moderate forms of the disease, children are susceptible to develop the complications and severe forms of the SARS-CoV-2 infection.

Cuvinte cheie: COVID-19, manifestări clinice, complicații, sindrom respirator, copii

PARTICULARITĂȚILE MANIFESTĂRILOR RESPIRATORII ALE INFECȚIEI COVID-19 LA COPII

Introducere. Infecția COVID-19 este frecventă la populația pediatrică, prezentând o varietate de manifestări respiratorii și evoluând cu multiple complicații.

Material și metode. În studiu au fost implicați 64 de copii din secția COVID-19, a IMSP Institutul Mamei și Copilului, cu vârsta medie de $2,04 \pm 0,4$ ani (variații de la 1 zi la 17 ani), repartizați în 5 categorii de vârstă: 0-1 lună, 1-12 luni, 1-3 ani, 3-7 ani, >7 ani. Metodologia studiului a urmărit aprecierea semnificației manifestărilor clinice la episodul de infecție COVID-19.

Rezultate. Studiul a constatat o frecvență mai mare a bolii la sugari – 21 copii. Expresia nosologică a infecției a fost dominată de pneumonie și, în cazuri unice (4 copii), infecții respiratorii superioare. Evoluție severă au prezentat 11 copii, forma moderată fiind dominantă. Un semn aproape constant la copiii din studiu a fost sindromul febril, care în 31 cazuri era $>38.0^\circ\text{C}$. Fiecare al doilea copil prezenta semne catarale respiratorii, tusea și cianoza la 66,1% dintre copii, tirajul toracic în 32,1% de cazuri și wheezing-ul la 6 copii. Infecția COVID-19 la copiii spitalizați s-a soldat cu complicații respiratorii în 81,3% dintre copii și toxiinfecțioase – 23,4% de cazuri.

Concluzii. Analizând structura de vârstă a copiilor cu infecție COVID-19, s-a constatat o frecvență mai mare a bolii la sugari. La copiii internați cu infecție SARS-CoV-2, boala se manifestă în primul rând într-o formă moderată (70,3%). În pofida predominanței formelor moderate ale bolii, copiii sunt susceptibili de a dezvolta complicații și forme severe de infecție cu SARS-CoV-2.

INTRODUCTION

A sudden outbreak of a new type of pneumonia caused by coronavirus in Wuhan, China, at the end of 2019, wreaked havoc on both Chinese society and the global community. The SARS-CoV-2 infection has devastated social and economic life worldwide, thus reorienting the population's goals and priorities. Initially, specialized literature claimed that children and teens are less prone to complications and severe forms of infection. However, even if they have poor clinical manifestations, this group of people plays an important role in spreading the infection (1).

Epidemiological data from the early stages of the pandemic suggest that children present a much milder course of the disease than adults do. A mild clinical presentation or asymptomatic nature of the pediatric infection with SARS-CoV-2 might generate false data, especially when limited testing capabilities mask a tendency toward more severe cases of the disease in the population (2). However, imaging and laboratory data of post-COVID children demonstrate a different reality, even if the clinical manifestations are less pronounced. A predominance of uneven infiltrations, consolidations, and, to a lesser extent, ground-glass opacities are reported from patients' chest imaging examinations (3).

The pandemic has serious and multifaceted consequences for young children, including impaired mental health, delayed or stopped progress in schooling, complications due to delayed necessary medical care, malnutrition, poverty, and domestic violence (2).

In comparison with the other viruses, SARS-CoV-2 viral ribonucleic acid (RNA) is subject to replication errors and mutations, reducing its virulence. Therefore, children could be infected more frequently with a virus of the second or third generation, leading to milder cases. Recent evidence suggests that the cellular receptor for the angiotensin 2 converting enzyme (ACE2) and transmembrane protease-serine 2 (TMPRSS2), which are needed for SARS-CoV-2 to enter cells and be distributed in various organic tissues, may be different in children and adults. In children, ACE2 receptors may have a different structure, concentration, or ability to connect to the virus (4).

Children with COVID-19 present a variety of symptoms. The most common are fever, fatigue, headache, catarrhal respiratory signs with nasal congestion, serous rhinorrhea at onset, dry cough and then with sputum, gastrointestinal symptoms

like diarrhea, and general symptoms (5, 6, 7). Although most children and young people suffer from mild or asymptomatic forms of the disease, severe cases and associated complications have recently been reported. A wide range of signs and symptoms found in children vary from fever and systemic inflammation to myocardial damage, resulting in tissue injury and shock in some patients, to the development of coronary artery dilatation/aneurysms.

Aim of the study. The objective of this study was to describe the characteristics of clinical signs of respiratory system in children hospitalized with COVID-19 infection in the Institute of Mother and Child.

Hypothesis of the study. It is suggested that children do not appear to be at higher risk of severe illness, but it needs more studies on the role of comorbidities in the severity of pediatric COVID-19 infection.

MATERIAL AND METHODS

Data collection

A retrospective descriptive study with medical charts was performed during the period March-July 2021, that included 64 children from the COVID-19 department of the Institute of Mother and Child, with a mean age of 2.04 ± 0.4 (variations from one day to 17 years). The study methodology expected the assessment of the following information: the onset of the disease, general symptoms (febrile syndrome, fatigue, headache), catarrhal respiratory signs (nasal congestion, serous rhinorrhea at onset, cough), and complications developed during the disease within the COVID-19 infection episode.

Eligibility Criteria

All children who were confirmed SARS CoV-2 positive by molecular biology tests and/or rapid tests for the detection of SARS-CoV-2 antigen.

Data processing

All collected data were introduced into the Excel program, and the statistical data was calculated using the Epi Info program, based on different criteria.

Confirmation of the clinical diagnosis was made according to the National Clinical Protocol "Coronavirus infection of new type (COVID-19)" criteria in the new type of coronavirus infection and was based on positive molecular biology tests and/or rapid tests for the detection of SARS-CoV-2 antigen (7, 8, 9, 10).

RESULTS

The distribution of children in the study showed a high share of infants – 21 children (32.8%: 95%CI 21.6-45.7) and episodic cases in school-children – 5 children (7.8%: 95%CI 2.6-17.3). Newborns were distributed with a uniform frequency – 12 children (18.8%: 95%CI 10.1-30.5), children aged 1-3 years – 13 (20.3%: 95%CI 11.3-32.2), and preschoolers – 13 children (20.3%: 95%CI 11.3-32.2). Among the patients included in the study were children with chronic diseases such as congenital heart defects (2 patients), cystic fibrosis, neurological disorders (one patient), and allergic diseases (two patients each).

Children have a smaller variety of activities. Therefore, they are primarily infected in their family community, which is also confirmed in our study, where 34 children (53.1%: 95%CI 40.2-65.7) were confirmed after their parents had been

tested and the results proved to be positive.

Amongst confirmed cases through laboratory tests, 12.9% were asymptomatic, 43.1% had mild symptoms, 40.9% had moderate symptoms, and 2.9% had severe symptoms or critical illness. The proportion of severe or critical cases was higher in children under 1 year of age (3, 6, 7, 10, 11). In children included in the study, the course of SARS-CoV-2 infection is acute and evolves with moderate severity manifestations in 58±0.7% of cases. The study looked at hospitalized children who had a progressive illness that increased to a severe illness and required specialized treatment. For them, clinical symptoms developed with marked fever, general symptoms with toxic-infectious syndrome that were recorded most frequently in newborns (58.3%: 95%CI 27.7-84.8) and infants (52.4%: 95%CI 29.8- 74.3) (fig. 1).

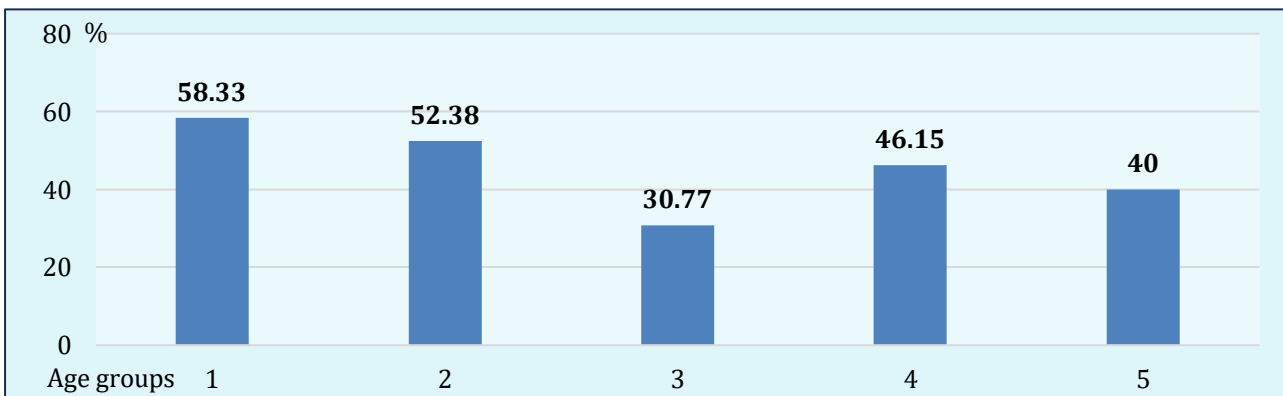


Figure 1. Severe onset of COVID-19 infection depending on the child's age.

Febrile syndrome was recorded in 48.4%: 95%CI 35.8-61.3, $\chi^2=3.18$, $p>0.5$, but subfebrility in 51.6%: 95%CI 38.7-64.3 cases of children with COVID-19 infection. Febrile syndrome is recorded as the only symptom in more than 30% of patients (3, 7), and it is more common in hospitalized children (71.8%) than in those who received treatment at home (27.4%).

In our study, respiratory manifestations in children with SARS-CoV-2 infection were dominant (fig. 2). Catarrhal respiratory signs were seen in 50%: 95%CI 37.2-62.8 cases, $\chi^2=3.5$, $p>0.4$. Cough was the most common symptom (63.5%: 95%CI 52.2-78.2) and was reported predominantly in preschool children, $\chi^2=5.5$, $p>0.05$. Cough syndrome was the most frequent symptom in infants, ante-preschoolers, and preschoolers, but very rare in children up to one month of age.

Hospitalized children with COVID-19 infection presented moderate perioral and periorbital cyanosis (67.9%: 95%CI 83.1-99.4, $\chi^2=5.1$, $p>0.74$). Generalized cyanosis with marbled skin has characterized severe cases of the disease (3.6%: 95%CI 0.61-16.9). Most cases of cyanosis were found in newborns with SARS-CoV-2 infection. Moderate cyanosis predominates in all age groups, but generalized cyanosis is more common in preschool children with COVID-19 infection.

Signs of respiratory distress were predictable given the severity of respiratory failure. Dyspnea was perceived in 14.1%: 95%CI 6.4-26.2 cases, and chest circulation in every third child, 32.8%: 95%CI 20.3-45.9. The severe form of the disease has been noted most frequently in younger children, from birth to 7 years old.

The most common clinical symptom by stetoacoustic evaluation is coarse breathing (97%: 95%CI 87.7-99.6). Pathological respiratory sounds are not characteristic respiratory manifestations in the COVID-19 infection. The wheezing dry rales are heard in every fourth child from the study, crackling rales in 14%: 95%CI 6.4-26.2 cases; less often, moist rales that have been found in 5.4%: 95%CI 1.12-14.9 cases. A total of 4% of the children with SARS-CoV-2 infection had

oxygen saturation values (measured by pulse oxymetry) of $95.6 \pm 0.3\%$ with a minimum of 90% and a maximum of 98%. Among them, 11 children (22%: 95%CI 11.5-36 cases) needed respiratory support from the mask and nasal cannulas. Compared to the age of the children, the lowest SpO_2 was appreciated in antepreschool children ($94.8 \pm 0.5\%$), the others having SpO_2 higher than 95%, $F \text{ stat} = 2.9, p < 0.04$.

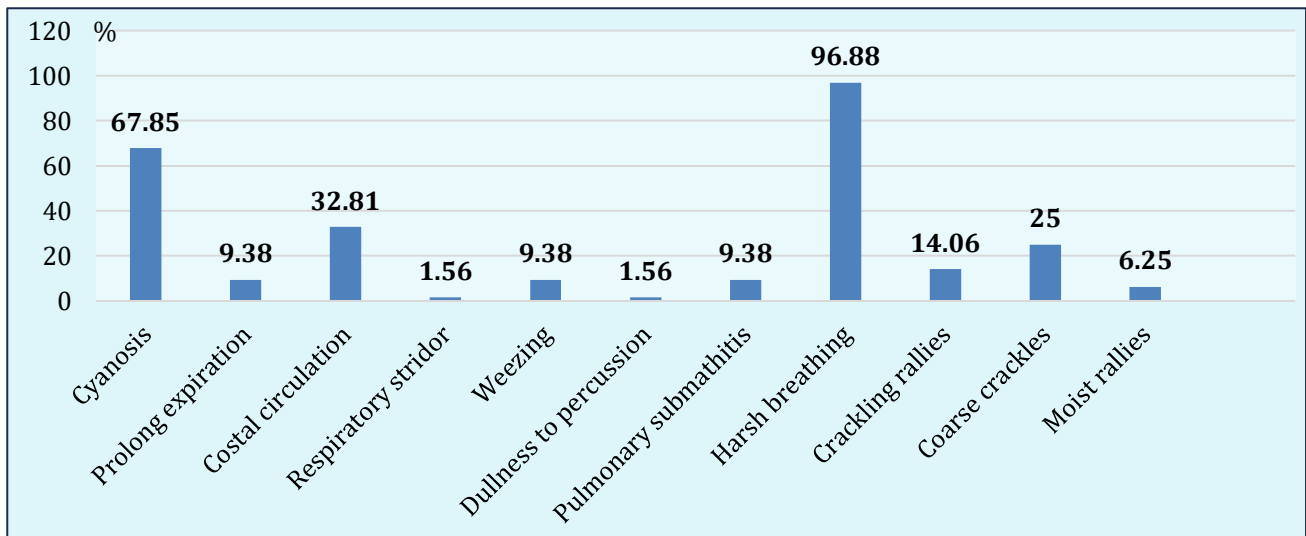


Figure 2. Frequency of clinical respiratory manifestation in children with COVID-19 infection.

The most common clinical symptom by stetoacoustic evaluation is coarse breathing (97%: 95%CI 87.7-99.6). Pathological respiratory sounds are not characteristic respiratory manifestations in the COVID-19 infection. The wheezing dry rales are heard in every fourth child from the study, crackling rales in 14%: 95%CI 6.4-26.2 cases; less often, moist rales that have been found in 5.4%: 95%CI 1.12-14.9 cases. A total of 4% of the children with SARS-CoV-2 infection had oxygen saturation values (measured by pulse oxymetry) of $95.6 \pm 0.3\%$ with a minimum of 90% and a maximum of 98%. Among them, 11 children (22%: 95%CI 11.5-36 cases) needed respiratory support from the mask and nasal cannulas. Compared to the age of the children, the lowest SpO_2 was appreciated in antepreschool children ($94.8 \pm 0.5\%$), the others having SpO_2 higher than 95%, $F \text{ stat} = 2.9, p < 0.04$.

Severe forms of COVID-19 infection in children have been reported less frequently. Complications such as MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), Kawasaki-like disease,

septic shock, metabolic acidosis, irreversible clotting dysfunction, and diabetes have been reported in those with a severe course of SARS-CoV-2 infection. Presence of respiratory complications has been demonstrated in 52 children (81.3%: 95%CI 69.5-89.9), but toxi-infectious ones – in 15 children (23.4%: 95%CI 13.8-35.7). Despite the fact that moderate forms of the disease prevail, children are susceptible to developing complications and severe forms of the SARS-CoV-2 infection.

SARS-CoV-2 virus infection remains associated with other respiratory virus infections that are dangerous to children's lives and health. A false positive dynamic can delay the establishment of the correct treatment with the risk of developing a series of complications from the respiratory system as well as other systems. Thus, in the context of the current pandemic with the SARS-CoV-2 virus, even the trivial catarrhal signs with which we are accustomed in the case of respiratory disorders should be thoroughly analyzed, and finally, yet importantly, testing of children should be performed.

DISCUSSIONS

The impact of COVID-19 on the pediatric population is incompletely understood (1). Children infected with SARS-CoV-2 (3, 9-11) are less likely to develop symptomatic or serious diseases. Among symptomatic children, the most common clinical features were fever and respiratory symptoms, followed by gastrointestinal manifestations.

In our study, we described the characteristics of the evolution of COVID-19 infection in children, with an evaluation of the evolutionary peculiarities in different age groups. Analyzing the age structure shows that infants were the most likely to get sick. Although some instances were asymptomatic, the majority had mild to severe symptoms, which needed specialized care. Respiratory syndrome manifested itself mainly with both subjective and objective signs along with the change in the auscultatory picture.

The rate of premature delivery has increased, and SARS-CoV-2 infection is proportionately higher in premature neonates, which appears to be related to premature delivery (3, 10, 11). In our study, children up to one month of age developed more

severe forms with complications. Disease might affect newborns who acquired the infection from their mothers, suggesting a possible perinatal-peripartum transmission. Our analysis showed that pediatric patients acquired infections mainly through close contact with their parents or other family members.

Among the patients included in the study were children with comorbidities such as cystic fibrosis (1 patient), carious malformations (2 patients), neurological disorders (1 patient), coagulation abnormalities (3 patients), allergic conditions (2 patients), prematurity (2 patients), and a case of death on the background of COVID-19 due to comorbidities (multiple birth defects).

Other findings (7, 8, 10, 11) included respiratory failure (40%), fever (10%), feeding intolerance (30%), melena (10%), and renal failure (5%). All infants had elevated inflammatory biomarkers and received steroids and IVIG. Two infants died. We speculate that maternal SARS-CoV-2 and transplacental antibodies cause multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N). Further studies are needed to confirm whether immunomodulation may be beneficial in some cases.

CONCLUSIONS

1. Analyzing the age structure of children with COVID-19 infection, a higher frequency of the disease was found in infants. An almost constant sign in the children in the study was febrile syndrome, which in 48.4% of cases was $>38.0^{\circ}\text{C}$. Catarrhal respiratory signs and fever were constant signs. Cough, dyspnea, and cyanosis remain the main clinical signs, the last predominantly in newborns. Every second child presents catarrhal respiratory signs (50%), cough and cyanosis in 66.1% of children, chest circulation in 32.1% cases of COVID-19 infection.
2. In hospitalized children with SARS-CoV-2 infection, the disease manifests primarily in a moderate form (70.3%). Despite the predominance of moderate forms of the disease, children are susceptible to developing complications and severe forms of the SARS-CoV-2 infection.

CONFLICT OF INTERESTS

Authors declare no conflict of interests.

ETHICAL APPROVAL

No the opinion from the ethics committee.

REFERENCES

1. Guo C.X. et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med.* 2020;18(1):1-7. doi: 10.1186/s12916-020-01719-2
2. Tönshoff B. et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children and Their Parents in Southwest Germany. *JAMA Pediatr.* 2021; 1-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0001
3. Alharbi M. et al. SARS-CoV-2 Infection in Children, Clinical Characteristics, Diagnostic Findings and Therapeutic Interventions at a Tertiary Care Center in Riyadh, Saudi Arabia. *J. Infect. Public Health.* 2021;14(4):446-453. doi: 10.1016/j.jiph.2020.12.034
4. Martins MM, Prata-Barbosa A, Magalhães-Barbosa MC, Cunha AJLAD. Clinical and laboratory characteristics of sars-cov-2 infection in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2020;39:e2020231. doi:10.1590/1984-0462/2021/39/20202315
5. Felsenstein S, Hedrich CM. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clin Immunol.* 2020;220:108588. doi:10.1016/j.clim.2020.108588



6. Bhumbra S. et al. Clinical Features of Critical Coronavirus Disease 2019 in Children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2020;63(4):E948–E953 doi: 10.1097/PCC.0000000000002511
7. Gudumac E, Sciuca S, Ceban E. *Esențialul în infecția COVID-19 la copii [Essential in COVID-19 infection in children]*. Chișinău, 2021, 304 p.
8. PCN „Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19) [New type coronavirus infection (COVID-19)]”. Chișinău, 2021.
9. Rotaru-Cojocari D, Selevestru R, Crivceanschi E, Cotoman A, Gutu G, Tomacinschii C, Sciuca S. Chest CT manifestation in children who had Covid-19. *European Respiratory Journal*. 2021;58(65):PP2154.
10. Patel Neha A, et al. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41(5):102573.
11. Yasuhara Jun, Kuno Toshiki, Takagi Hisato, et al, Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatric Pulmonology.* 2020;55:2565-2575.

Date of receipt of the manuscript: 31/01/2022

Date of acceptance for publication: 22/06/2022

REQUIREMENTS FOR AUTHORS

Rules of drafting

The manuscript (written in Romanian, English, French and Russian) should be in accordance with the guidelines published in: *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (1994) Lancet 1996, 348, V2; 1-4* (www.icmje.org). The manuscripts should be written in font Cambria, size 11 points, spaced at 1.0, fully justified alignment, fields 2 cm on all sides. All pages must be numbered consecutively (in the right bottom corner) and continuously. Abbreviations should be explained at first occurrence in the text and should not be excessively used. The manuscripts must not exceed the number of words (without the title, affiliation, abstract and references): review articles – 4,500 words; research articles – 3,000 words; expert opinions – 2,500 words; case presentation – 1,700 words; experimental and clinical notes – 1,300 words; book reviews and presentations – 2,000 words; teaching articles – 4,000 words. The volume of tables and figures should not exceed $\frac{1}{3}$ from the volume of the manuscript. The journal reserves the right to make any other formatting changes. Rejected manuscripts are not returned.

All manuscripts submitted for publication should be accompanied by two abstracts: in the language of origin of the article and English.

Title and authors

The title should be as short as possible (maximum – 120 signs with spaces), relevant for the manuscript content. The names of the authors should be written in full: name, surname (*e.g.*: Jon JONES). Affiliation should include: Department/Unit/Chair, University/Hospital, City, Country of each author. Beneath the affiliation, the author's details and contact information – e-mail address (*e.g.*: corresponding author: Jon Jones, e-mail: jon.jones@gmail.com).

The structure of the manuscript

The manuscript should comprise the following sub-headings (capitalized):

- **SUMMARY**
- **INTRODUCTION**
(will reflect the topicality and the general presentation of the problem studied, purpose and hypothesis of the study)
- **MATERIAL AND METHODS**
- **RESULTS**
- **DISCUSSIONS**
- **CONCLUSIONS**

- **CONFLICT OF INTERESTS**
- **ACKNOWLEDGEMENT** (optional)
- **ETHICAL APPROVAL** (specify the presence or absence of a positive opinion from the ethics committee: no, date, institution and informed consent)
- **REFERENCES**

The **summary** should contain 1,600 signs with spaces:

- **Introduction**
- **Material and methods**
- **Results**
- **Conclusions**
- **Key words:** 3-5 words

The summary should not include tables, charts, and bibliographic notes; information not included in the article.

Figures. The text included in figures should be written in font Cambria, 10 point. Each figure should be accompanied by a heading and legend. They should be numbered with Arabic numerals and placed in parentheses (*e.g.*: fig. 1). Both the title (*e.g.* Figure 1) and legend are centred, below the figure.

Tables. The text included in tables should be written in font Cambria, 10 point. Each table should be accompanied by a heading. Tables should be inserted into the text and adjusted to the width of the page. The tables are numbered in Arabic numerals and mentioned in body text in parentheses (*e.g.* tab. 1). The title of the table is centred on the top of the table (*e.g.* Table 1).

References are numbered in the order they appear in the paper. The reference sources are cited at the end of the article by using AMA style and will include only the references cited within the text (the reference is numbered within round parentheses). The in-text citations that appear more than once are numbered similarly as in the first citation. The number of references can exceed 50 sources. The scientific authors are responsible for the accuracy of their writings. The reference list should include only those references that have been consulted by the authors of the manuscript. The elements of the reference sources are written exactly in accordance with the requirements.

For more information see: http://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/editing_guidelines



CERINȚE PENTRU AUTORI

Reguli de tehnoredactare

Pregătirea manuscrisului (elaborat în limbile română, engleză, franceză și rusă) va fi în conformitate cu instrucțiunile publicate în: *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (1994) Lancet 1996, 348, V2; 1-4* (www.icmje.org). Manuscrisele trebuie să fie cu font Cambria, dimensiune 11 puncte, spațiat la interval 1,0, aliniere justificată, câmpurile 2 cm pe toate laturile. Toate paginile trebuie să fie numerotate consecutiv (în colțul de jos, în partea dreaptă) și să includă numerotarea continuă a paginilor. Abrevierile trebuie să fie explicate la prima apariție în text și nu trebuie utilizate excesiv. Manuscrisele nu trebuie să depășească (fără a număra titlul, afilierea, rezumatul și referințele): pentru articole de sinteză/referate – 4500 de cuvinte; pentru articole de cercetare – 3000 de cuvinte; pentru opinii ale experților – 2500 de cuvinte; prezentare de caz și imagini din practica clinică/laborator – 1700 de cuvinte; note experimentale și clinice – 1300 de cuvinte; recenzii și prezentări de carte – 2000 de cuvinte; articole didactice – 4000 de cuvinte. Volumul tabelelor și figurilor nu trebuie să depășească $\frac{1}{3}$ din volumul manuscrisului. Revista își rezervă dreptul de a face orice alte modificări de formatare. Manuscrisele respinse nu sunt returnate.

Toate manuscrisele transmise spre publicare trebuie să fie însoțite de două rezumate: în limba de origine al articolului și în limba engleză.

Titlul și autorii

Titlul ar trebui să fie cât mai scurt posibil (maximum - 120 de semne cu spații), elocvent pentru conținutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise deplin: prenume, nume de familie (*ex: Ion RUSU*). Afilierea va include: Secția/Departamentul/Catedra, Universitatea/Spitalul, Orașul, Țara pentru fiecare autor. Se vor menționa obligatoriu, mai jos, datele autorului corespondent și informațiile de contact – adresa de e-mail (*ex: autor corespondent: Ion Rusu, e-mail: ion.rusu@gmail.com*).

Structura manuscrisului

Manuscrisul va cuprinde următoarele subtitluri (scrise cu majuscule):

- **REZUMAT** (vezi cerințele mai jos)
- **INTRODUCERE** (se va reflecta actualitatea și prezentarea generală a problemei studiate, scopul și ipoteza studiului)

- **MATERIAL ȘI METODE**
- **REZULTATE**
- **DISCUȚII**
- **CONCLUZII**
- **CONFLICT DE INTERESE**
- **MULȚUMIRI ȘI FINANȚARE** (optional)
- **APROBAREA ETICĂ** (se va specifica prezența sau lipsa avizului pozitiv de la comitetul de etică: nr, data, instituția și acordul informat)
- **REFERINȚE**

Rezumatul va conține până la 1600 de semne cu spații și va cuprinde:

- **Introducere**
- **Material și metode**
- **Rezultate**
- **Concluzii**
- **Cuvinte cheie:** 3-5 cuvinte

În rezumat nu vor fi incluse tabele, grafice și note bibliografice; informații care nu sunt prezentate în studiu.

Figuri. Textul inclus în figuri trebuie să fie scris cu font Cambria, dimensiune 10 puncte. Fiecare figură trebuie să fie însoțită de titlu și legendă. Ele vor fi numerotate cu cifre arabe și vor fi menționate în text în paranteze (*ex: fig. 1*). Titlul (*ex: Figura 1*) și legenda figurii trebuie să fie scrisă centrat, sub figură.

Tabele. Textul inclus în tabele trebuie să fie scris cu font Cambria, dimensiune 10 puncte. Fiecare tabel trebuie să fie însoțită de titlu. Tabelele vor fi inserate în text, fără a depăși lățimea unei pagini. Ele vor fi numerotate cu cifre arabe și vor fi menționate în text în paranteze (*ex: tab. 1*). Titlul tabelului va fi poziționat deasupra tabelului centrat (*ex: Tabelul 1*).

Referințele trebuie să fie numerotate în ordinea apariției în text. Citarea sursei de referință va fi conform stilului *AMA*, plasată la sfârșitul articolului și va include doar referințele citate în text (menționând numărul de referință în paranteză rotundă). Dacă aceeași referință este citată de mai multe ori, ea va fi trecută în text cu același număr ca la prima citare. Numărul total de referințe poate depăși 50 de surse. Acuratețea datelor ține de responsabilitatea autorului.

Pentru mai multe informații consultați: http://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/editing_guidelines

EXIGENCES POUR LES AUTEURS

Normes de rédaction

La préparation des manuscrits (rédigés en roumain, anglais, français et russe) sera conforme aux instructions publiées dans *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (1994) Lancet 1996, 348, V2 ; 1-4* (www.icmje.org). Les manuscrits doivent être en police Cambria, taille 11 points, espacés à l'intervalle 1,0, alignement justifié, champs 2 cm de tous les côtés. Toutes les pages doivent être numérotées consécutivement (dans le coin inférieur droit) et inclure une numérotation continue des pages. Les abréviations doivent être expliquées lors de la première apparition dans le texte et ne doivent pas être utilisées de manière excessive. Les manuscrits ne doivent pas dépasser (sans mentionner le titre, l'affiliation, le résumé et la bibliographie) le volume suivant: pour articles de synthèse/rapports - 4500 mots; pour les articles de recherche - 3000 mots; pour les opinions d'experts - 2500 mots; présentation de cas et photos de la pratique clinique/de laboratoire - 1700 mots; notes expérimentales et cliniques - 1300 mots; commentaires et présentations de livres - 2000 mots; articles pédagogiques - 4000 mots. Le volume des tableaux et des figures ne doit pas dépasser $\frac{1}{3}$ du volume du manuscrit. La revue se réserve le droit d'apporter toute autre modification de formatage. Les manuscrits rejetés ne sont pas retournés.

Tous les manuscrits à publier doivent être accompagnés par deux résumés: dans la langue originale et en anglais.

Titre et auteurs

Le titre doit être le plus court que possible (maximum - 120 signes avec espaces), éloquent pour le contenu du manuscrit. Les noms des auteurs seront écrits complets: prénom, nom (*ex: Albert LEBRUN*). Quant à l'affiliation, on devra indiquer: Section/Département/Chaire, Université/Hôpital, Ville, Pays - pour chaque auteur. Les données de l'auteur correspondant et les coordonnées - adresse e-mail (*ex: auteur correspondant: Albert Lebrun, e-mail: albert.le-brun@gmail.com*) seront obligatoires ci-dessous.

Structure du manuscrit

Le manuscrit comprendra les sous-titres suivants (avec lettres majuscules):

- **RÉSUMÉ** (voir les exigences ci-dessous)
- **INTRODUCTION** (reflétera l'actualité et la présentation générale du problème étudié, le but et l'hypothèse de l'étude)
- **METHODES**
- **RESULTATS**

- **DISCUSSIONS**
- **CONCLUSIONS**
- **CONFLIT D'INTERETS**
- **REMERCIEMENTS ET FINANCEMENT**
- **APPROBATION ÉTHIQUE** (préciser la présence ou l'absence d'avis favorable du comité d'éthique: no, date, institution et consentement éclairé)
- **REFERENCES**

Le **résumé** contiendra 1600 signes avec espaces:

- **Introduction**
- **Méthodes**
- **Résultats**
- **Conclusions**
- **Mots clés:** 3-5mots.

Le résumé ne comprendra pas des tableaux, graphiques et des notes bibliographiques; des informations non présentées dans l'étude.

Figures. Le texte inclus dans les figures doit être écrit avec police Cambria, taille 10 points. Chaque figure doit être accompagné par un titre et une légende. Ceux-ci seront numérotés avec des chiffres arabes et mentionnés dans le texte entre parenthèses (*ex: fig. 1*). Le titre (*ex: Figure 1*) et la légende de la figure doivent être centrés, au-dessous de la figure.

Tableaux. Le texte inclus dans les tableaux doit être écrit avec police Cambria, taille 10 points. Chaque tableau doit être accompagné par un titre. Les tableaux seront numérotés avec des chiffres arabes, mentionnés dans le texte entre parenthèses (*ex: tab. 1*), et seront insérés dans le texte, sans dépasser la largeur d'une page. Le titre du tableau sera placé au-dessus du tableau, centré (*ex: Tableau 1*).

Les **références** doivent être numérotées dans l'ordre où elles apparaissent dans le texte. La citation de la source de référence sera de style *AMA*, placée à la fin de l'article et n'inclura que des références citées dans le texte (mentionnant le numéro de référence entre parenthèses rondes). Si la même référence est citée plusieurs fois, elle sera transmise dans le texte avec le même numéro que celui de la première citation. Le nombre total de références peut excéder 50 sources. La responsabilité pour l'exactitude des données est à la charge de l'auteur. Il faut indiquer dans le manuscrit seulement les références vraiment consultées par les auteurs. Les composants des sources de référence doivent être rédigés strictement selon les exigences.

Pour plus d'informations, voir: http://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/editing_guidelines

ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Правила составления

Подготовка рукописи (разработанной на румынском, английском, французском и русском языках) будет осуществляться в соответствии с инструкциями, опубликованными в: *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (1994) Lancet 1996, 348, V2; 1-4* (www.icmje.org). Авторы должны использовать шрифт Cambria, размер 11 точек, с интервалом 1,0, выравнивание по ширине, поля 2 см со всех сторон. Все страницы должны быть пронумерованы последовательно (в правом нижнем углу) и включать непрерывную нумерацию страниц. Сокращения должны быть объяснены при первом появлении в тексте и не должны использоваться чрезмерно. Объем рукописей не должен превышать (без названия, принадлежности, резюме и литературы): для обзорных статей/рефератов – 4500 слов; для научных статей – 3000 слов; для экспертных заключений – 2500 слов; для презентации случаев из клинической/лабораторной практики – 1700 слов; для экспериментальных и клинических заметок – 1300 слов; для рецензий и презентаций книг – 2000 слов; для учебных статей – 4000 слов. Объем таблиц и рисунков не должен превышать $\frac{1}{3}$ от объема рукописи. Журнал оставляет за собой право вносить любые другие изменения форматирования. Отклоненные рукописи не возвращаются.

Все рукописи, представленные для публикации, должны сопровождаться двумя резюме: на языке оригинала статьи и на английском языке.

Название и авторы

Название должно быть как можно короче (максимум – 120 знаков с пробелами), но достаточно информативным для содержания рукописи. Фамилии авторов будут написаны полностью: имя, фамилия (*например*: Иван ИВАНОВ). Принадлежность будет включать: Отделение/ Департамент/Кафедра, Университет /Больница, Город, Страна для каждого автора. Данные соответствующего автора и контактная информация – адрес электронной почты (*например*: контактная информация: Иван Иванов. e-mail: ivan.ivanov@gmail.com) будут обязательно ниже.

Структура Рукописи

Рукопись будет включать в себя следующие подзаголовки (они должны быть заглавными):

- **РЕЗЮМЕ** (см. требования ниже)
- **ВВЕДЕНИЕ** (будет отражать актуальность и общее представление изучаемой проблемы, цель и гипотезу исследования)
- **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**
- **РЕЗУЛЬТАТЫ**
- **ДИСКУССИИ**

- **ВЫВОДЫ**
- **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**
- **БЛАГОДАРНОСТИ И ФИНАНСИРОВАНИЕ**
- **ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ** (указать наличие или отсутствие одобрения со стороны комитета по этике: №, дата, учреждение и информированное согласие)
- **ЛИТЕРАТУРА**

Резюме должно содержать 1600 знаков с пробелами и будет включать в себя следующие подзаголовки:

- **Введение**
- **Материалы и методы**
- **Результаты**
- **Выводы**
- **Ключевые слова:** 3-5 слов

Резюме не должно включать таблицы, диаграммы и библиографические заметки, информацию, не представленную в исследовании.

Рисунки (графики, диаграммы). Текст, включенный в рисунки, должен быть написан в Cambria, размер 10 пунктов. Каждый рисунок должен сопровождаться заголовком и описанием. Название (*например*: Рисунок 1) и описание рисунка должны быть вписаны по центру, в низу рисунка. Они должны быть пронумерованы арабскими цифрами и указаны в тексте в скобках (*например*: рис. 1).

Таблицы. Текст, включенный в таблицы, должен быть написан в Cambria, размер 10 пунктов. Каждая таблица должна сопровождаться заголовком. Они должны вставляться в текст, не превышая ширину страницы. Должны быть пронумерованы арабскими цифрами и указаны в тексте в скобках (*например*: таб. 1). Название таблицы должно располагаться над таблицей в центре (*например*: Таблица 1).

Литература. Источники должны быть пронумерованы в порядке их появления в тексте. Ссылки на источники должны быть в стиле АМА, помещены в конце статьи и включать только источники, цитируемые в тексте (упоминание номера источника в круглых скобках). Если один и тот же источник цитируется несколько раз, он будет передан в тексте с тем же номером, что и первый раз. Общее количество источников может превышать 50. Ответственность за точность данных лежит на авторе. Будут цитироваться только те источники, с которыми ознакомились авторы рукописи. Компоненты справочных источников должны быть написаны строго в соответствии с требованиями.

Дополнительная информация на: http://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/editing_guidelines

Conceptul *One Health*

Sănătatea umană



OMS a definit în 1946 sănătatea ca fiind „o stare pe deplin favorabilă atât fizic, mintal cât și social, și nu doar absența bolilor sau a infirmităților”, cu o completare ulterioară „capacitatea de a duce o viață productivă social și economic”.

Sănătatea animală



OIE definește bunăstarea animalelor în 2008: un animal este în bună stare dacă este sănătos, se bucură de confort, este bine hrănit, se află în siguranță, poate să își manifeste comportamentul înăscut (natural) și nu suferă din cauza unor stări neplăcute, precum durere, frică și stres.

Sănătatea plantelor
și mediului



Sănătatea mediului se referă la acele aspecte ale sănătății umane ce includ calitatea vieții determinată de factorii fizici, biologici, socio economici și psiho sociali din mediul ambiant. Interrelațiile omului cu mediul preocupă medicina, atunci când un sistem ecologic este în stare de echilibru, prevalează starea de sănătate a populației.

La nivel global conceptul *One Health* este o strategie mondială de extindere a colaborărilor interdisciplinare și a comunicărilor în toate aspectele legate de îngrijirea sănătății oamenilor, animalelor domestice sau a faunei sălbatice, care nu mai poate fi abordată separat ci doar în comun.

One Health se referă nu numai la preocupările legate de bolile ce apar la oameni și animale, ci și la aspecte legate de stilul de viață, dietă, exercițiu, impactul diferitelor tipuri de relații om-animal și expuneri de mediu care pot afecta ambele categorii populaționale. Pentru a se atinge efectele scontate este nevoie și de o educație a populației care să conștientizeze factorii de risc și beneficiile prevenției, dar și de comunicare și înțelegere între pacienți și furnizorii de servicii de sănătate.

IC^WI WORLD of JOURNALS

DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

CORE

Academic Resource Index
ResearchBib

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

INTERNET ARCHIVE

OC^LC WorldCat[®]

DRJI
Directory of Research Journals Indexing

We are Crossref
Member

IBN Instrumentul Bibliometric Național
www.ibn.idsi.md

BŞM

I2OR

EuroPub

Google Scholar

OpenAIRE

CYBERLENINKA

ROAD

CiteFactor
Academic Scientific Journals

zenodo