

CZU: 616.379-008.64:615.322

MODULAREA RĂSPUNSULUI IMUN ÎN DEREGLĂRILE METABOLISMULUI GLUCIDIC LA ADMINISTRAREA TINCTURII DE PROPOLIS

*Aurelia CRIVOI, Iurie BACALOV, Elena CHIRIȚA, Ana ILIEȘ,
Ilona POZDNEACOVA, Adriana DRUȚA, Iulian PARA, Victor CIOCÎRLAN*

Universitatea de Stat din Moldova

Una dintre cele mai răspândite afecțiuni ale lumii moderne este reprezentată de diabetul zaharat de tip II. Pancreasul nu mai este susceptibil să producă suficientă insulină sau celulele corpului nu mai reacționează la insulină, ceea ce duce la niveluri periculoase de glucoză. O serie de produse naturale au fost cercetate și investigate din punct de vedere chimic și biologic pentru efectele lor de stimulare a unor funcții ale organismului. Dintr-o categorie aparte de astfel de extracte face parte propolisul, cu calități imunomodulatoare, antiinflamatoare, antioxidante.

Cuvinte-cheie: *tinctură de propolis, diabet, reglare, substanțe biologice active, organism.*

THE MODULATION OF THE IMMUNE RESPONSE IN THE GLUCOSE METABOLISM DISORDERS ON PROPOLIS TINCTURE ADMINISTRATION

One of the most prevalent affections in the modern world is represented by the diabetes mellitus type II. In this case, the pancreas has no more ability to produce sufficient insulin or the body cells lose the insulin reaction, which leads to high glucose levels. A set of natural products have been investigated by chemical and biological point of view in order to stimulate some organism functions. A particular task holds propolis, with immunomodulatory, anti-inflammatory and antioxidant qualities, that is appreciated as one of the most efficient natural drugs.

Keywords: *the propolis tincture, diabetes, adjusting, the biological active substances, organism.*

Introducere

Diabetul de tip II sau diabetul zaharat, deși este influențat de genele individului, este cauzat în principal de o dietă neechilibrată care duce la obezitate pe o durată lungă de timp, mai ales la vârstă înaintată. Pancreasul nu mai poate să producă suficientă insulină sau celulele corpului nu mai reacționează la insulină, ceea ce duce la niveluri periculoase de înalte de zahăr. Această afecțiune este cunoscută și sub numele de rezistență la insulină, iar în prezent nu există niciun medicament sau tratament care ajută la vindecarea pacienților, ci doar pentru ameliorarea simptomelor. Un nou studiu promițător poate duce la întocmirea unui tratament eficient împotriva acestei boli.

În ultimul timp, o serie de produse naturale au fost tot mai mult cercetate și investigate din punct de vedere chimic și biologic pentru efectele lor de stimulare a unor funcții ale organismului. O categorie aparte de astfel de extracte o formează cele cu calități imunomodulatoare, antiinflamatoare, antioxidante și care în medicina tradițională a unor țări reprezintă concepte de bază în tehnicile și metodologiile terapeutice ale unor boli. Propolisul este prezentat ca un produs de o valoare terapeutică excepțională, fiind apreciat ca unul dintre cele mai eficiente medicamente găsite în natură, cu efect de reglare, menținere dirijată și îmbunătățire a sănătății organismului.

În ultimul deceniu propolisul a devenit obiectul unor ample studii cu caracter chimic și farmacologic. Conform viziunii mai multor savanți, propolisul nu are o origine unică. Deoarece provine din diverse plante, compoziția sa chimică este variată, conținând: 50-55% rășini vegetale și balsamuri, flavonoide, betulen și betulenol, acizi aromatici nesaturați, acid cafeic și acid ferulic, 25-33% ceară, 8-10% uleiuri eterice volatile, izovanilină, 5% polen, 5% substanțe organice, vitamine și microelemente: Al, Ba, Fe, Ca, Cr, Si, Mg, Ni, Pb, Zn etc. Mulți constituenți nu sunt încă identificați [10].

Componentele lui biologice active (flavonoidele, acizii organici – cafeic și ferulic, fermenții transhidrogenaza), ca și în cazul veninului de albine, modifică proprietățile fizice, fiziologice și chimice ale membranelor, reacțiile și procesele din celule, determinând efectele citotoxice, antibiotice și fiziologice ale acestui produs apicol. Fermenții indicați acționează prin modificarea nivelurilor energetice, accelerând cinetica reacțiilor și proceselor în organism. În literatura de specialitate sunt remarcate efectele lui hematotrope, neurotrope, cardiotrope, imune, reglatoare, citostatice, antiinflamatoare, antibiotice, antioxidante, miotrope, hemolitice,

anesteziante, bacteriostatice, toxice. Propolisul modifică gradul de agregare a eritrocitelor și leucocitelor, micșorează nivelul de coagulare a sângelui și conținutul proteinelor. Propolisul este utilizat pe larg în tratarea maladiilor nespecifice și infecțioase ale sistemelor digestiv, respirator, cardiovascular, excrețional, nervos, endocrin, sexual, ale organelor de simț. În același timp, este necesară respectarea strictă a dozelor de aplicare, deoarece în multe cazuri pot apărea fenomene alergice și sporirea reacțiilor imune din partea organismului.

Propolisul are o substanță bioactivă de valoare enormă, cu efect biostimulator și bioreglator. Activitatea acestuia se datorează elementelor din compoziția sa, care pot servi drept catalizatori ai activității biologice a organismului, cum sunt vitaminele, flavonoidele. Activitatea biologică a multor microelemente este legată de faptul că ele acționează sinergic cu fermeții și cu vitaminele. Fierul face parte din compoziția fermeților respiratori. Microelementele ce se conțin în propolis participă în procesele fiziologice și provoacă sporirea sistemului imun. Ele preîntâmpină dereglările metabolismului din organism. Astfel, Zn, Mg și Cu contribuie la creștere, dezvoltare și multiplicare, iar în combinație cu Co stimulează hematogeneza, reglează metabolismul, de asemenea influențează pozitiv asupra funcției sexuale. Zincul în compoziția enzimelor participă la metabolismul glucidic și lipidic. Sub acțiunea Zn crește durata de acțiune a insulinei. Propolisul contribuie la eliminarea din organism a colesterolului și trigliceridelor, stimulează procesul de formare a sângelui, scade viteza coagularii, una dintre cauzele formării trombilor [12].

Din întreaga compoziție chimică a propolisului utilizat în această lucrare am ales doar câteva principii active, care prezintă un anumit interes terapeutic, și anume: flavonoidele, flavonele, acizi fenolici și acidul ferulic.

Flavonoidele cuprind mai mult de 400 de compuși, printre care: chryzin, pinocembrin, galangin, quercetin, acizii cafeic, ferulic și benzoic, vanilină, uleiurile esențiale (pinen, eugenol, guaol), vitaminele, oligoelementele (Si, Zn și Fe), a căror repartiție variază în funcție de stupi și perioadele anului. Biopropolisul se dovedește a fi eficace datorită producerii sale într-un cadru natural. Calitatea propolisului este în strânsă legătură cu nivelul de poluare și, nu în ultimul rând, cu prezența metalelor grele. Flavonoidele joacă rol și în reproducere și au 41 de acțiuni terapeutice. Ele acționează asupra sistemelor capilar, circulator, asupra fragilității și permeabilității vaselor, cu efect vasodilatator și hipotensiv. La fel, datorită flavonoidelor, propolisul este diuretic, coleretic, estrogen, acționând și asupra timusului, tiroidei, pancreasului, glandei suprarenale. Cercetătorii au demonstrat că, datorită flavonoidelor, are efect antisecretor, cicatrizant și antiseptic, ajutând în ulcer, unde se secretă mult acid.

Flavonele cresc rezistența pereților capilarelor și scad permeabilitatea lor, stabilizează colagenul, ceea ce duce la o acțiune antiinflamatoare, ajutând în caz de ulcer. Propolisul conține compuși derivați de la benzil, datorită caruia au miros aromat și acțiune cicatrizantă. Propolisul micșorează tonusul și amplitudinea mișcărilor peristaltice. În cazul peristaltismului intestinului, un fapt pozitiv este că extractele de propolis nu duc la disbacterioza intestinală. Pe lângă aceste acțiuni, propolisul mai are și efect anesteziant și antihemoragic.

Acizii fenolici și flavonoidele aparțin aceleiași clase chimice de compuși fenolici, a căror caracteristică principală este prezența în moleculele lor cel puțin a unui radical hidroxil legat la un inel benzenic. Activitatea antioxidantă provine din donarea de electroni sau atomi de hidrogen, care provin de la gruparea hidroxil, ce reduc radicalii liberi de oxidare.

Acidul ferulic are o acțiune antibacteriană și aglutinantă, ajutând rănilor greu vindecabile, este antitoxic, antiadenomatos (combate tumorile), dezodorizant, antiiradiant, antivirotic și antiparazitar. Activează puternic asupra sistemului imunitar, măbind numărul de celule specializate în lupta cu diferite boli. Ajută în infecții urinare, boli de piele, de ochi, boli de prostată, afecțiuni respiratorii (astm), alergii digestive, gastrite, ulcere, afecțiuni genitale, endocrine, reumatism, ajută în fixarea de Ca. Propolisul reface celulele și le stimulează. Combate nodulii tumorali (30-50%) în adenoame tiroidiene, prostatice sau mamare, în cancer de colon, metastaze hepatice, pulmonare, genitale. Înlătură o parte din efectele radioterapiei în cancer. Este vasoconstrictor și hipotensiv [11].

Utilizarea propolisului în farmacologie și medicină necesită o apreciere corectă și prealabilă a calității acestuia, iar studiarea compoziției chimice a propolisului prezintă interes de ordin științific și practic. Datorită importanței propolisului, prin calitățile sale biologice deosebite, în special însușirilor antimicrobiene și utilizării lui în unele scopuri terapeutice în medicina umană și veterinară, studiul compoziției chimice și identificarea compușilor responsabili de activitatea biologică a acestuia prezintă un interes deosebit.

În baza cercetărilor și datelor studiate din literatură s-a stabilit că păstrarea îndelungată nu influențează negativ asupra compoziției chimice a propolisului. La păstrarea îndelungată, propolisul nu-și pierde proprietățile și nu-și schimbă compoziția chimică, ci rămâne intact pur și fără microbi.

Material și metode

În cazul de față au fost utilizate animale tinere, sănătoase – șobolanii albi de laborator cu masa între 115 și 176 grame. Cei 60 de șobolani au fost împărțiți în 4 loturi experimentale: trei loturi experimentale și o grupă de control. Animalele folosite pentru experimente au fost întreținute în condiții de laborator, fiindu-le asigurată hrana corespunzătoare și apă. După 30 de zile a fost recoltat materialul biologic pentru investigații hematologice, imunologice și hormonale.

Rezultate și discuții

Pe parcurs s-a observat că animalele antrenate în experiment sunt afectate de diabet, înregistrându-se o creștere considerabilă a zahărului în sânge, în raport cu formele intacte. Această creștere este cauzată de lipsa insulinei. Insulina mărește permeabilitatea membranei celulare pentru glucoză și accelerează trecerea acesteia din lichidul intercelular în celulă. În mediul lipsit de insulină viteza de trecere a glucozei în interiorul celulei este de 20 de ori mai mică decât în nucleul care conține o cantitate suficientă de insulină. Intensificarea transportului de glucoză prin membranele fibrelor musculare și celulele ficatului sub acțiunea insulinei favorizează sinteza glicogenului și acumularea lui în celulele ficatului și ale mușchilor. După administrarea unor doze mai mari de insulină, o cantitate considerabilă de glucoză trece prin plasma sangvină în interiorul celulelor musculaturii scheletice, mușchiul cardiac, mușchii netezi. Din această cauză scade nivelul glucozei în sânge și aportul de glucoză în celulele sistemului nervos, asupra permeabilității cărora insulina nu acționează. În rezultat encefalul și măduva spinării percep insuficiența acută de glucoză, care constituie sursa necesară pentru activitatea tuturor celulelor, inclusiv a organelor [9].

În urma experimentelor realizate în cadrul Laboratorului „Ecofiziologie Umană și Animală” am observat că în lotul căruia i s-a administrat alloxan, dar și în lotul mixt (alloxan+propolis) apăreau niște leziuni adânci, la nivelul membrelor posterioare, dar și pe alte părți ale organismului, numite ulcere. Ca urmare a modificărilor metabolice generale asociate diabetului, în timp, capilarele mici și arterele sunt afectate prin depunerea de substanțe care reduc lumenul vascular. Prin reducerea lumenului vascular, cantitatea de sânge care irigă un teritoriu tisular și implicit cel cutanat (frecvent extremitățile picioarelor) vor primi mai puțin sânge. Reducerea irigării cu sânge va avea drept consecință o aprovizionare redusă a țesuturilor și pielii cu nutrienți și oxigen. Când un țesut primește mai puțin oxigen și nutrienți apar suferințe tisulare și cutanate care vor culmina cu necroza și apariția de ulcere cu tendință redusă de cicatrizare. Ulcerația piciorului este una dintre complicațiile ce pot să apară la persoanele cu diabet zaharat. Persoanele cu diabet zaharat, care au pentru o perioadă lungă de timp valori glicemice mari, sunt predispuse de a face complicații. Ulcerațiile piciorului la pacienții cu diabet zaharat nu apar spontan, ele necesită factori precipitanți. La nivelul membrelor inferioare se produc leziuni ale nervilor și vaselor datorate valorilor glicemice mari. Așadar, riscul de ulceratii este foarte mare, deoarece pacientul își pierde sensibilitatea la nivelul membrelor inferioare.

Hiperglicemia este factorul principal care determină severitatea bolii și este în primul rând consecința insuficienței activității insulinice. Deoarece glucoza este agentul insulino-trop, cel mai important din cadrul organismului, ea joacă un rol important în sistemul glucoză-insulină. Dereglarea lui în organism produce aport crescut al glicemiei. Astfel, nivelul crescut al glicemiei a fost observat și în cercetările noastre. În acest sens putem menționa că, în diabetul experimental, nivelul glucozei sangvine crește pe măsură ce conținutul de insulină se micșorează (Tab.1).

Tabelul 1

Influența tincturii de propolis asupra nivelului de glucoză în sânge, pe fundalul diabetului alloxanic

Indicii	Martor	Alloxan	Alloxan+propolis	Propolis
Numărul	15	15	15	15
Glucoză, mmol/l	4,90±0,55	12,83±1,40**	8,54±0,52**	4,99±0,33*

* $P > 0,05$; ** $P < 0,05$

Astfel, s-a constatat că cantitatea de glucoză în sânge la lotul martor atinge valoarea de $4,90 \pm 0,55$ mmol/l, iar lotul experimental, unde a fost administrată soluție de alloxan de 5%, încadrează cifra de $12,83 \pm 1,40^{**}$ mmol/l. Un aspect important se observa în lotul tincturii de propolis pe fundalul diabetului experimental ce evidențiază o scădere a nivelului de glucoză până la $8,54 \pm 0,52^{**}$ mmol/l. După apariția simptomelor diabetului se determină o scădere a nivelului de insulină, de unde putem presupune că aceasta se află în dependență de expresivitatea schimbărilor degenerativ-necrotice în celulele β ale pancreasului endocrin.

Propolisul acționează direct la nivelul celulelor- β din insulele Langerhans. Diabetul zaharat de tip I se produce prin distrugerea acestor celule. Mecanismul de inhibare a funcției mitocondriale și moartea celulelor- β prin apoptoză se produce astfel: radicalii liberi sunt implicați în distrugerea acestor celule prin mecanismul autoimun sau printr-un proces inflamator. Acești radicali liberi blochează acțiunea insulinei și a glucozei la țesuturile periferice, contribuie la disfuncția pancreatică și încetinesc producția de insulină, provoacă inflamații cronice, care pot duce la apariția rezistenței la insulină și la apariția bolilor cardiovasculare. De aceea, anti-oxidanții joacă un rol extrem de important în tratamentul diabetului, iar propolisul are o capacitate antioxidantă deosebită, datorită flavonoidelor, putând fi utilizat cu succes pentru ameliorarea simptomelor sau afecțiunilor corelate diabetului.

Insulina este cel mai important hormon în metabolismul glucidelor. Ea contribuie, în primul rând, la reducerea concentrației glucozei în sânge. Aceasta mărește permeabilitatea membranei celulare pentru glucide. De asemenea, insulina participă la transformarea glucozei în glicogen și la depozitarea glicogenului în ficat. Hipersecreția insulinică, care are loc pe cale vagală, duce la o creștere a consumului tisular periferic de glucoză. Din această cauză, în citoplasmă are loc o sinteză excesivă de lipide. Acest efect se bazează pe administrarea terapeutică de doze mici și repetate de insulină pentru a se obține un efect hiperponderal. Insulina participă la sinteza acizilor grași în ficat, stimulând lipogeneza. Aceasta de asemenea poate inhiba descompunerea lipidelor din țesutul adipos, prin inhibarea lipazei intracelulare. De asemenea, are un rol important în sinteza proteinelor, prin creșterea transportului de aminoacizi în cadrul celulelor. Poate astfel accelera sinteza proteinelor în cadrul mușchilor.

Diabetul alloxanic se caracterizează printr-o insuficiență primară de insulină și la animale se observă schimbări specifice corespunzătoare în metabolism. Pe parcursul cercetărilor experimentale s-a stabilit că în rezultatul administrării alloxanului la animale se dezvoltă diabetul zaharat – un proces cu distrugerea completă sau relativă a funcțiilor celulelor- β ale pancreasului endocrin, ceea ce conduce la scăderea nivelului de insulină în sânge (Tab.2).

Tabelul 2

Influența tincturii de propolis asupra conținutului de insulină în plasmă, în diabetul alloxanic

Indicii	Martor	Alloxan	Alloxan+propolis	Propolis
Numărul	15	15	15	15
Insulină, pmol/l	$2,40 \pm 0,12$	$0,55 \pm 0,07^*$	$1,20 \pm 0,13^*$	$2,10 \pm 0,07^*$

* $P < 0,05$

Analizând indicii hormonal, în cadrul cercetărilor experimentale s-a constatat că nivelul conținutului de insulină la lotul martor atinge valoarea de $2,40 \pm 0,12$ pmol/l, în comparație cu lotul alloxanic $0,55 \pm 0,07^*$ pmol/l, ceea ce evidențiază o scădere majoră a concentrației insulinei față de lotul martor. Prezintă interes rezultatele obținute în lotul mixt, al cărui conținut reflectă cifra de $1,20 \pm 0,13^*$ pmol/l în comparație cu lotul alloxanic.

Pe fondul evoluției diabetului experimental la animale se observă modificări esențiale la lotul II – alloxan, ceea ce demonstrează insuficiența absolută sau relativă de insulină, secretată de insulele Langerhans ale pancreasului endocrin. Hipsecreția de insulină este cauza principală a îmbolnăvirii de diabet zaharat. Astfel, insuficiența insulinică este urmată de creșterea nivelului glicemiei în sânge. Deoarece alloxanul are ca țintă celulele- β pancreatice și, drept urmare, distrugerea acestora, are loc o creștere a concentrației de glucoză în sânge, cauzată de insuficiența insulinică. Rezultatele obținute în cadrul Laboratorului „Ecofiziologie Umană și Animală” demonstrează că cu ajutorul tincturii de propolis este posibil de obținut o ameliorare a acestor indici; astfel, experimentele realizate vin să confirme informația din literatura de specialitate.

Studiile efectuate pe animale de laborator prezintă o creștere a numărului de insulițe Langerhans și, ca rezultat, o hipersecreție de insulină [1]. Nivelul crescut de hipersecreție de insulină determină o scădere a

nivelului glucozei sangvine și o acumulare sporită de glicogen în ficat și în alte organe. În acest caz se poate concluziona că tinctura de propolis potențează acțiunea hipoglicemiantă a insulinei. Studiile recente care au folosit un derivat cu magneziu al rutozidului au demonstrat efectul hipoglicemiant al acestui compus flavonoidic.

Se știe, de asemenea, că în diabetul zaharat de tip I distrugerea celulelor beta din insulele Langerhans este mediată de un mecanism autoimun sau un proces inflamator ce implică radicalii liberi. S-a presupus ca interleukina 1B (IL – beta) joacă un rol important atât în medierea distrugerii, cât și a disfuncției celulelor beta, ceea ce înseamnă generarea de specii reactive de oxigen, inclusiv NO (monoxid de azot) și, în final, inhibarea funcției mitocondriale și provocarea morții celulelor prin apoptoză. Trei funcții la nivelul celulelor beta, cum sunt activarea de radical scavenging, acțiunea de inhibare a IL-1B; inhibarea acțiunii NO sintazei, au un rol foarte important în provocarea diabetului zaharat insulino-dependent. Studiile au arătat că extractul de propolis prezintă o foarte puternică acțiune de radical scavenging, precum și de inhibare a IL-1B și a NO sintazei.

Principalii parametri ce sunt studiați în testele sangvine sunt cei legați de elementele figurate: eritrocite și leucocite. Viteza de sedimentare (VSH) a eritrocitelor prezintă o puternică descreștere după 10 zile de la administrarea extractului etanolic de propolis. Conținutul de hemoglobină prezintă o scădere după 10 zile și apoi o creștere după 20 de zile de administrare. Leucocitele, în special limfocitele, prezintă o creștere a numărului după 10 zile. O explicație valabilă pentru VSH și numărul de leucocite este efectul acestui preparat de stimulare a sistemului imunitar. Limfocitele elaborează globuline serice, în special fracțiunile gama și beta, care dețin o poziție-cheie în apărarea imună a organismului.

În cadrul preocupărilor de descifrare a mecanismelor patogenetice ale complicațiilor ce apar în diabet, s-a acordat și continuă să se acorde o deosebită atenție modificărilor hematologice. În cadrul cercetărilor noastre am studiat influența tincturii de propolis asupra stării funcționale a sistemului sangvin. Toate perturbările enzimatică, metabolice și structurale sunt invocate în realizarea unei hiperviscosități intraeritrocitare, precum și a unei creșteri a rigidității membranale, ce au drept consecință o reducere a deformabilității și filtrabilității eritrocitare. În aceste condiții, agregabilitatea, eritrocitarea antrenează în acest cerc vicios o hiperviscositate sangvină cu semnificație patologică [8].

Tabelul 3

Acțiunea tincturii de propolis asupra unor indici hematologici în diabetul alloxanic

Indicii	Martor	Alloxan	Alloxan+propolis	Propolis
Numărul	15	15	15	15
Eritrocite (10^{12} e/l)	6,80±0,81	3,20±0,25**	5,20±0,62*	6,61±0,76*
Hemoglobina (g/l)	120,10±0,46	82,60±0,28**	108,80±0,40**	125,60±0,27*
VSH (mm/oră)	6,40±0,80	18,70±0,80**	13,10±0,90**	5,5±0,50*

* $P > 0,05$; ** $P < 0,05$

Analizând acești indici, constatăm că starea funcțională a sistemului sangvin, în diabetul alloxanic, diferă de lotul martor. Numărul de eritrocite, la lotul cărui i s-a administrat alloxan, suferă modificări, atingând valoarea de 3,20±0,25** (10^{12} e/l), față de martor 6,80±0,81 (10^{12} e/l), pe când la lotul administrat cu tinctură de propolis pe fundalul diabetului alloxanic numărul de eritrocite este de 5,20±0,62* (10^{12} e/l) (Tab.3).

Rezultatele obținute demonstrează că sistemul sangvin suferă modificări considerabile, la șobolanii bolnavi de diabet numărul eritrocitelor a scăzut evident. Se cunoaște că în diabetul zaharat, în cazul nostru – alloxanic, structura membranelor eritrocitelor alterează, producând modificări ale raportului colesterol/fosfolipide intramembranar. Toate aceste perturbări produc o hiperviscositate intraeritrocitară, ducând la creșterea agregabilității eritrocitelor, cu semnificație patologică. Există, însă, o oportunitate de a ameliora această scădere a numărului de eritrocite, administrând, în doze mici, tinctură de propolis. Propolisul conține substanțe active, unele dintre care sunt flavonoidele care au efect benefic asupra sistemului circulator, curățând vasele. Flavonoidele acționează la fel ca orice altă substanță, cum ar fi vitaminele și mineralele, care odată ce interacționează cu organismul uman se comportă ca un scut împotriva multor afecțiuni. Spre exemplu, ele acționează în interiorul organismului ca niște substanțe antioxidante; pe de altă parte, acestea aduc și un aport important de vitamina C organismului, sporind imunitatea. Microelementele ce se conțin în propolis participă în procesele fiziologice și provoacă activarea sistemului imun, preîntâmpinând dereglările metabolismului din organism. Astfel, Zn, Mg și Cu contribuie la creștere, dezvoltare și multiplicare, iar în combinație cu Co ele stimulează hematogeneza, reglează metabolismul, de asemenea influențează pozitiv asupra funcției sexuale [4].

Un rol important în cercetarea diabetului au și modificările hemoglobinei. De aceea, menținerea hemoglobinei în limitele normei are un rol important în prevenirea complicațiilor ce pot să apară în diabet. La șobolanii experimentați valoarea medie de hemoglobină este cea determinată de lotul martor, în cazul cercetărilor noastre ea constituie $120,10 \pm 0,46$ g/l, la administrarea alloxanului scade cantitatea de hemoglobină și atinge valoarea de $82,60 \pm 0,28$ g/l, iar în lotul mixt constituie $108,80 \pm 0,40$ g/l (Fig.1).

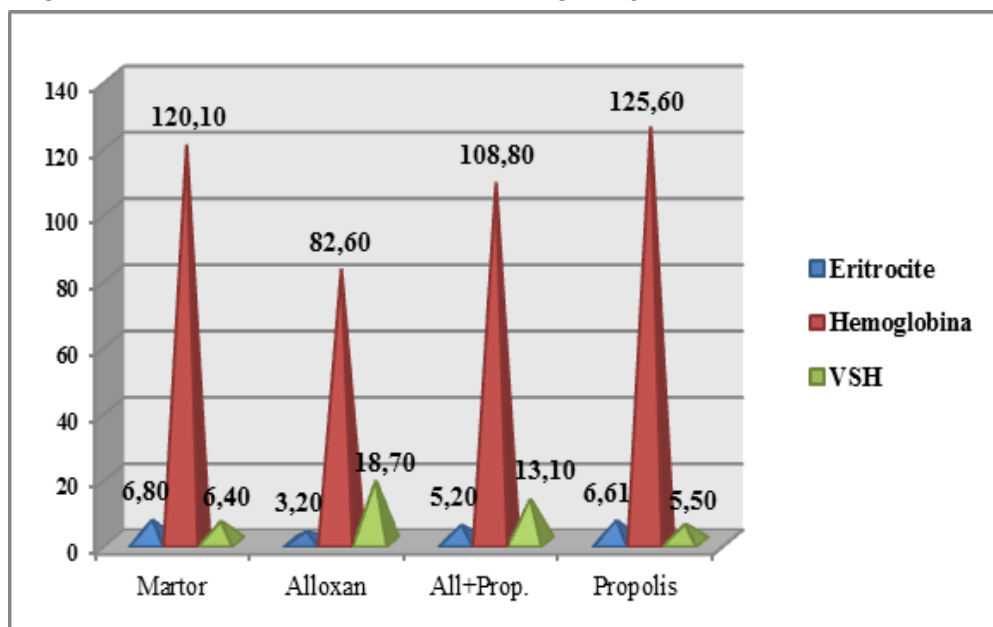


Fig.1. Variația indicilor eritrocitari (eritrocite – 10^{12} e/l, hemoglobina – g/l, VSH – mm/oră) în diabetul experimental pe fundalul administrării tincturii de propolis.

Concomitent cu modificările suferite de eritrocite, are loc și glicozilarea hemoglobinei, cu afectarea eliberării tisulare a oxigenului, apărând posibilitatea declanșării hipoxiei tisulare. Analizând datele obținute, observăm fenomenul de scădere considerabilă a cantității de hemoglobină în sânge, succedat de apariția așa-numitei boli – anemia. Totuși, tinctura de propolis face posibilă o normalizare a cantității de hemoglobină, datorită Fe, care reprezintă și un component esențial în structura hemoglobinei. De asemenea, datorită proprietăților sale antioxidante ce reglează nivelul glicemiei, glicozilarea hemoglobinei, fiind și prima etapă către afecțiunea diabetică, nu are loc, sau cel puțin nu este într-atât de bine evidențiată; astfel, pot fi prevenite complicațiile.

Un aspect major supus cercetărilor experimentale constituie viteza de sedimentare a hematiilor care variază în limite mari, în dependență de compoziția sângelui și de starea funcțională a organismului. VSH-ul crește în cazul diabetului zaharat, precum și în alte patologii și joacă un rol important în stabilirea diagnosticului [5].

În cazul cercetării experimentale s-a constatat că la lotul martor viteza de sedimentare a hematiilor atinge valoarea de $6,40 \pm 0,80$ mm/oră, iar la lotul alloxanic – de $18,70 \pm 0,80$ mm/oră. La șobolanii din lotul mixt (propolis+alloxan) această valoare este de $13,10 \pm 0,90$ mm/oră, iar în lotul propolis atinge valoarea de $5,5 \pm 0,50$ mm/oră.

Odată cu creșterea agregabilității eritrocitelor se produce și o creștere a VSH-ului, cu însemnătate patologică. Conform datelor din Tabelul 3, concluzionăm că viteza de sedimentare a hematiilor poate scădea în urma administrării tincturii de propolis, datorită îmbunătățirii situației la nivel eritrocitar, favorizată de flavonoide. Mecanismul de agregare a eritrocitelor, precum și sedimentarea lor, reprezintă un proces destul de complicat și depinde de mai mulți factori. Însă, cel mai important rol îl are calitatea și cantitatea sângelui, precum și caracteristicile morfologice și chimice ale elementelor sangvine. Adesea, creșterea VSH-ului este determinată de următorii indicatori: numărul eritrocitelor – la creșterea lui (eritrocitoză) VSH-ul scade, iar la micșorarea numărului – crește; scăderea concentrației de albumină de asemenea conduce la creșterea VSH-ului; o reciprocitate directă există între modificarea pH-ului sanguin; astfel, la scăderea lui scade și valoarea VSH-ului, iar la creșterea pH-ului VSH-ul de asemenea crește.

Creșterea valorii VSH-ului, în special în cazul diabetului zaharat, poate fi cauzată și de diferite procese inflamatorii, care la diabetici sunt întâlnite destul de des, din cauza scăderii imunității organismului. Sângele,

fiind afectat, rezultă că întreg organismul suferă modificări, deoarece acesta circulă prin tot corpul, transportând oxigen și nutrienți către fiecare celulă. La șobolanii care nu sunt afectați de această boală indicii eritrocitari nu variază semnificativ de la medie, pe când la un șobolan diabetic aceste devieri sunt majore – numărul eritrocitelor scade, fenomen numit *eritrocitopenie*; în consecință, conținutul de hemoglobină este insuficient pentru a asigura organismul cu cantitatea de oxigen și substanțe nutritive necesare. De asemenea, datorită alterării membranelor eritrocitare, urmată de agregabilitatea lor, VSH-ul crește, având semnificație patologică. Din datele expuse mai sus se observă că tinctura de propolis exercită o influență relativ pozitivă atât asupra indicilor hematologici, cât și asupra celor hormonal, ceea ce demonstrează acțiunea biostimulatoare a tincturii de propolis.

În prezent, mulți cercetători vorbesc despre rolul imunității celulare în patogeneza diabetului zaharat. Modificările imunității celulare pot fi în relație cu anumite procese metabolice, ceea ce servește ca bază pentru cercetarea statutului leucocitar al organismului. Numărul majorat de leucocite la etapele inițiale demonstrează lupta organismului pentru menținerea homeostaziei în cadrul patologiei respective. Ca urmare a evoluției diabetului are loc o reducere a imunității, urmată de o micșorare a numărului de leucocite. Administrarea tincturii de propolis, pe fundalul diabetului alloxanic, contribuie la apropierea acestor indici de valoarea inițială. Creșterea numărului leucocitelor coincide cu debutul disfuncțiilor vasculare diabetice. La început, disfuncția este subclinică sau, mai degrabă, nedetectabilă prin metode clinice și paraclinice, din cauza sensibilității reduse a metodelor de diagnostic. Când șobolanii diabetici sunt tratați cu tinctură de propolis, aderarea leucocitară este suprimată, bariera hemoretiniană este restabilită și e prevenită lezarea endotelială.

Diabetul experimental decompensat are un rol important în evoluția dereglărilor leucocitelor. Astfel, în fluxul sangvin la lotul alloxanic se înregistrează o creștere a conținutului de leucocite în comparație cu lotul martor. În cazul lotului mixt are loc o tendință de normalizare leucocitară. Acest fapt se datorează luptei organismului pentru menținerea homeostaziei în cadrul patologiei respective. Rezultatele investigațiilor au demonstrat că tinctura de propolis nu manifestă efecte adverse, ci, dimpotrivă, influențează pozitiv asupra conținutului de leucocite (Tab.4).

Tabelul 4

Influența tincturii de propolis asupra indicilor leucocitari în diabetul alloxanic

Indicii	Martor	Alloxan	Alloxan+Propolis	Propolis
Numărul	15	15	15	15
Leucocite (* 10 ⁹ /l)	7,50±0,70	11,53±0,02**	8,20±0,60**	7,33±0,77*
Limfocite (* 10 ⁹ ly/l)	4,42±0,12	7,11±0,27**	5,23±0,61**	4,19±0,63*
Monocite (* 10 ⁹ mo/l)	1,82±0,51	3,42±0,17**	2,09±0,24**	1,80±0,19*
Granulocite (* 10 ⁹ gr/l)	1,38±0,29	2,25±0,15**	1,87±0,18**	1,42±0,43*

*P>0,05; **P<0,05

Conform datelor din literatură, limfocitele au origine în diferite țesuturi (ganglioni limfatici, splină, amigdale, măduva osoasă roșie). Cea mai mare parte a limfocitelor intră în sânge prin vasele limfatice. O mică parte se pierde în lumenul intestinal și în plămâni, altele sunt fagocitate, iar cele mai multe, după ce vin în contact cu antigenele specifice, proliferază intens și unele din ele se transformă în celule producătoare de anticorpi, fiind răspândite în țesuturile organismului [5].

În cercetările realizate au fost semnalate rezultate inedite asupra modificării numărului de limfocite, ceea ce denotă consecințele influenței tincturii de propolis în diabetul experimental. Au fost depistate particularitățile conținutului limfocitar în cazul diabetului alloxanic. S-a observat o creștere a limfocitelor, în lotul alloxan – cu 25,0% mai multe față de lotul martor. Astfel, în lotul alloxan numărul limfocitelor constituie valoarea de 7,11±0,27*10⁹ ly/l față de lotul martor – 4,42±0,12*10⁹ ly/l. Administrarea tincturii de propolis pe fundalul diabetului alloxanic duce la o echilibrare parțială a limfocitelor – 5,23±0,61*10⁹ ly/l.

Modificările ce survin în decursul progresării diabetului alloxanic reprezintă motivul de bază ce determină aprofundarea investigațiilor științifice, ținându-se cont de necesitatea elaborării metodelor și procedeele de menținere dirijată a organismului bolnav. Rezultatele expuse mai sus, precum și investigațiile realizate în procesul experimental și de alți cercetători [7], ne permit să constatăm că în cazul diabetului alloxanic are loc

o creștere a limfocitelor, iar administrarea tincturii de propolis pe fundalul diabetului alloxanic contribuie la normalizarea relativă a numărului lor.

În ceea ce privește influența diabetului zaharat asupra monocitelor, actualmente există argumente pentru repercusiunile sale asupra numărului lor. Monocitele sunt celule mari, cu granulații foarte fine, produse în măduva osoasă și în organele limfopoietice, rămân în circulație doar aproximativ 24 de ore, după care migrează în țesuturi, se transformă în macrofage și fagocitează intens bacteriile ca și resturi celulare mai mari. Monocitele, macrofagele și celulele endoteliale posedă receptori cu o mare afinitate pentru produșii finali de glicare (Advanced Glycation End Products – AGE).

Produșii finali de glicare reprezintă un grup heterogen de substanțe care rezultă din reacția neenzimatică între glucoză – pe de o parte, proteine, lipide și acizi nucleici – pe de altă parte. AGE joacă un rol esențial în dezvoltarea complicațiilor diabetului și sunt produși în cantități crescute datorită glicemiei ridicate. Dar AGE nu sunt produși doar în organism, o bună parte a lor provenind din aportul alimentar. Concentrația de AGE în alimente este cu atât mai mare, cu cât perioada de pregătire termică este mai lungă și temperatura este mai ridicată. AGE se leagă de receptorii macrofagici, determinând creșterea secreției de interleukine, a factorului de creștere insulin-like și a TNF-alfa. În timp ce legarea de celulele endoteliale determină efecte procoagulante care duc la tromboze și vasoconstricție locală, formarea AGE în țesutul conjunctiv crește riscul modificării conținutului de monocite în diabet.

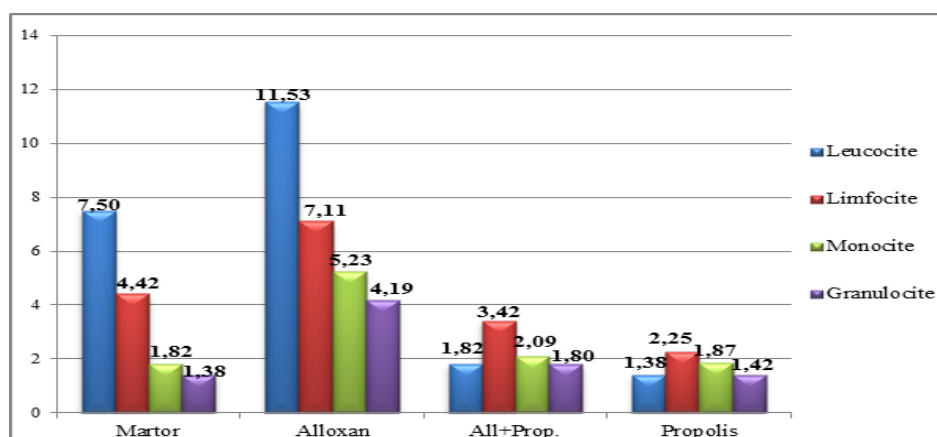


Fig.2. Variația indicilor leucocitari ($10^9/l$) în diabetul experimental pe fundalul administrării tincturii de propolis.

Cercetând numărul monocitelor (Fig.2) s-a observat o creștere a conținutului de monocite de la $1,82 \pm 0,51 \cdot 10^9$ mo/l (norma) până la $3,42 \pm 0,17 \cdot 10^9$ mo/l în lotul cu diabet experimental. În lotul unde s-a administrat tinctură de propolis se înregistrează valoarea de $1,80 \pm 0,19 \cdot 10^9$ mo/l, iar în diabetul alloxanic, pe fundalul administrării tincturii de propolis, poate fi observată o reducere a monocitelor până la $2,09 \pm 0,24 \cdot 10^9$ mo/l, astfel contribuind la o normalizare relativă a lor. Rezultate similare au fost obținute și de alți cercetători [6]. Aceasta este o dovadă a acțiunii bioreglatoare a tincturii de propolis asupra conținutului de monocite în diabetul zaharat experimental.

Rezultatele expuse în literatură [2], precum și investigațiile realizate în procesul experimental, ne permit să constatăm că, în paralel cu creșterea monocitelor menționate mai sus, în diabetul alloxanic se schimbă și numărul de granulocite. Granulocitele sunt cel mai numeros tip de leucocite, joacă un rol major în apărarea antiinfecțioasă primară a organismului prin fagocitarea și digestia microorganismelor, iar activarea lor necorespunzătoare poate duce la lezarea țesuturilor normale ale organismului prin eliberarea de enzime și agenți patogeni. În momentul apariției infecției sunt produși agenți chemotactici care determină migrarea neutrofilelor la locul infecției și activarea funcțiilor defensive ale acestora, cu fagocitarea agentului respectiv, urmată de eliberarea granulelor în vezicula de fagocitoză și distrugerea agentului infecțios. Acest efect este adesea asociat cu creșterea producției și cu eliberarea neutrofilelor din măduva osoasă.

Cercetând nivelul granulocitelor în diabetul alloxanic, am observat creșterea conținutului acestora, ceea ce evidențiază procesul numit *granulopoieză*. Granulopoieza are loc la nivelul măduvei osoase, considerându-se că granulocitele neutrofile, eozinofile și bazofile urmează același model de proliferare, diferențiere, maturare și eliberare în sânge. În afara măduvei osoase, granulocitele neutrofile se găsesc în țesuturi, circulante la nivelul

vaselor de sânge și marginate, care aderă la endoteliul vascular. Creșterea neutrofilelor circulante se datorează fie eliberării din măduva osoasă, fie mobilizării neutrofilelor marginate. În diabetul experimental se observă creșterea granulocitelor, de la $1,38 \pm 0,29 \cdot 10^9$ gr/l în lotul martor până la $2,25 \pm 0,15 \cdot 10^9$ gr/l. În lotul unde s-a administrat tinctură de propolis înregistrăm valoarea de $1,42 \pm 0,43 \cdot 10^9$ gr/l. Administrarea tincturii de propolis pe fundalul diabetului alloxanic duce la normalizarea relativă a granulocitelor, în acest caz atingând valoarea de $1,87 \pm 0,18 \cdot 10^9$ gr/l.

Modificările hematologice survenite în diabetul zaharat este o problemă de mare interes în prezent. Cercetările noastre efectuate pe baza tincturii de propolis, precum și studiile efectuate de unii cercetătorii [3], scot în evidență efectul benefic al fitopreparatelor asupra indicilor hematologici în această patologie. Comparând rezultatele noastre cu cele obținute de alți cercetători [4], putem afirma că schimbările hematologice în diabetul alloxanic sunt esențiale, însă la administrarea remediilor fitoterapeutice pe fundalul diabetului experimental are loc o echilibrare semnificativă a acestora.

Folosirea remediilor naturiste a devenit o ramură bine determinată a medicinei moderne. Tratamentul bolilor pe bază naturală stimulează sistemul de apărare al organismului, astfel încât, în esență, corpul luptă singur împotriva maladiei, ceea ce reprezintă o abordare holistică. Totuși, trebuie să ținem cont de faptul că nu toate organismele au aceeași capacitate de autovindecare și că nu răspund în același mod la stimulii tratamentelor naturiste. Medicina naturistă se poate dovedi insuficient de puternică în anumite afecțiuni și nu se potrivește neapărat tuturor. Cu toate acestea, putem menționa, în baza rezultatelor noastre, că tinctura de propolis ameliorează situația persoanelor care suferă de diabet.

Concluzii

1. Cercetările experimentale realizate în cadrul Laboratorului „Ecofiziologie Umană și Animală” au determinat efectul biostimulator al tincturii de propolis pe baza compoziției sale miraculoase. După inducerea hiperglicemiei prin injectarea alloxanului, tinctura de propolis a redus semnificativ valorile hiperglicemiei provocate, având o înaltă eficacitate hipoglicemiantă. Tinctura de propolis s-a dovedit a avea efecte terapeutice puternic evidențiate în diabetul alloxanic la șobolanii de laborator, influențând favorabil metabolismul glucidic, lipidic și stresul oxidativ.
2. Pe fundalul diabetului experimental, tinctura de propolis manifestă un puternic efect antioxidant, contribuind la stimularea imunității prin echilibrarea indicilor leucocitari, deviați în mare măsură în diabetul zaharat instalat.
3. Tinctura de propolis manifestă efect pozitiv și în cazul indicilor eritrocitari, înregistrând o creștere relativă a acestora pe fundalul diabetului alloxanic, ceea ce demonstrează efectul bioreglator și că poate fi administrat ca adjuvant în dereglările metabolismului glucidic.

Referințe:

1. HANDELSMAN, Z., MECHANICK, J.I., BLONDE, L. et al. In: *American Association of clinical endocrinologists Guidelines*, 2011, no.17(2), p.34-38.
2. POPESCU, R.M., IONICĂ, F.E., MOGOȘANU, G.D., OSICEANU, S.M., BERBECARU, A., TURCU, A., NEAMȚU, J., POPESCU, F. Preliminary study on the hypoglycaemic effect of some plant tinctures in mice with experimentally adrenaline-induced hyperglycemia. In: *Current Health Sciences Journal*, 2013, no.9, p.30-35.
3. HOLY, J.M., AMIEL, S.A., SANDHU, R.R., et al. The role of growth hormone in diabetes mellitus. In: *J. Endocrinol.*, 2001, vol.118, no.3, p.353-364.
4. CUCUIANU, M., BRUDAȘCĂ, I. Contribuții ale medicinei clujene la studiul unor mecanisme implicate în patogeneza sindromului metabolic. În: *Clujul medical*, 2008, vol. LXXXI, nr.1, p.7-17.
5. FRIEBE, D., NEEF, M., KRATZSCH, J., et colab. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphorybosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. In: *Diabetologia* DOI 10.1007/s00125-010-2042-z.
6. MILITARU, M. *Anatomie patologică generală veterinară*. București: Elisavaras, 2006, p.25-46.
7. BACALOV, I.U., CRIVOI, A., ENACHI, T. *Diabetul alloxanic (experimental): Îndrumar instructiv-metodic*. Chișinău, 2007, p.22-25.
8. COTĂESCU, I. *Sângele normal și patologic*. Timișoara: Facla, 1973, p.19-99.
9. LANZEN, S. The mechanism of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. In: *Diabetologia*, 2008, no.51, p.210-217.

10. MATEESCU, C. *Apiterapia – sau cum să folosim produsele stupului pentru sănătate*. București: Fiat Lux, 2008, p.40-45.
11. CRIVOI, A., CHIRIȚA, E., BACALOV, Iu., PANĂ, S., MĂRJINEANU, A. Efectul tincturii de propolis la șobolanii cu diabet alloxanic. În: *Buletin Științific. Revistă de Etnografie, Științele Naturii și Muzeologie*, vol.18 (31), p.118-123.
12. ABĂLARU, (DOȘTEȚAN) C. *Studii și cercetări cu privire la produsele apicole. Valorificare sub formă de cocktailuri apicole, alimente funcționale și produse cosmetice pe bază de venin de albine*: Rezumat la teza de doctor. Sibiu, 2014, p.89-96.

Date despre autori:

Aurelia CRIVOI, doctor habilitat, profesor universitar, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: crivoi.aurelia@mail.ru

ORCID 0000-0002-1917

Iurie BACALOV, doctor în biologie, conferențiar universitar; șef LCȘ *Ecofiziologia umană și animală*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: iurabacalov@mail.ru

ORCID 0000-0002-1651-9056

Elena CHIRIȚA, doctor în biologie; cercetător științific coordonator în LCȘ *Ecofiziologia umană și animală*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: chiritaelena30@gmail.com

ORCID 0000-0002-9717-8133

Ana ILIEȘ, cercetător științific în LCȘ *Ecofiziologia umană și animală*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: annamargineanu434@gmail.com

ORCID 0000-0002-9921-0416

Ilona POZDNEACOVA, doctorandă, Școala doctorală *Științe Biologice și Geomice*, Universitatea de Stat din Moldova; cercetător științific în LCȘ *Ecofiziologia umană și animală*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: ilona.pozdneacova@mail.ru

ORCID 0000-0001-5708-0644

Adriana DRUȚA, cercetător științific stagiar în LCȘ *Ecofiziologia umană și animală*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: druta.adriana@mail.ru

ORCID 0000-0002-5961-6518

Iulian PARA, doctorand, Școala doctorală *Științe Biologice și Geomice*, Universitatea de Stat din Moldova; cercetător științific în LCȘ *Ecofiziologia umană și animală*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: iupara@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4176-2928

Victor CIOCÎRLAN, doctor în biologie, conferențiar universitar; cercetător științific superior în LCȘ *Ecofiziologia umană și animală*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: cioka@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7244-6130

Prezentat la 25.03.2019