

MIHAI HOTETEU

***ADAPTAREA ORGANISMULUI LA ACȚIUNEA
FACTORILOR SIMULAȚI DE MEDIU AEROSPAȚIAL***



Editura Balneară
2011

In memoriam:

Prof. dr. doc. Maricel Uluitu (1933-2010)

Tatălui meu, Hoteteu Ștefan (1939-1994)

Mulțumiri: Dr. Iuri Simionca, Prof.dr. Călin Dumitru Tesio, Conf. dr. Liviu Mircea Enache,
Conf. dr. Gheorghe Stoian

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

HOTETEU, MIHAIL

Adaptarea organismului la acțiunea factorilor simulați de mediul aerospațial /

Mihai Hoteteu. - București : Editura Balneară, 2011

ISBN 978-606-92826-5-6

61

Constantin
Munteanu

Digitally signed by
Constantin Munteanu
Date: 2020.04.05
15:20:30 +03'00'

Coperta 1: Statia Spatuala Internationala fotografiata de catre un membru al misiunii STS-130 dupa separarea
navetei Endeavour (http://www.nasa.gov/images/content/429378main_s130e012016_hi.jpg)

CUPRINS

I. Influența factorilor de mediu aerospațial asupra organismului viu	4
I.1. Aspecte istorice ale studiilor biologice spațiale	4
I.2. Metode de simulare ale hipogravitației și hipergravitației	8
I.3. Efectele biologice ale variațiilor gravitaționale	11
I.4. Efectele biologice ale radiațiilor cosmice	22
I.5. Efectele biologice ale presiunii aerului	25
I.6. Efectele biologice ale temperaturii mediului	28
I.7. Metode de corecție ale modificărilor patologice apărute în urma acțiunii factorilor de mediu aerospațial	33
II. Materiale și metode utilizate în studiul adaptării organismului animal la acțiunea factorilor simulați de mediu aerospațial	44
III. Rezultate și discuții	47
III.1. Influența factorilor de mediu aerospațial simulați asupra echilibrului hidroelectrolitic al șobolanilor albi linia Wistar	47
III.2. Influența factorilor de mediu aerospațial simulați asupra sistemului imunitar al șobolanilor Wistar	67
III.3. Influența factorilor naturali chimici, fizici și de mediu asupra modificărilor echilibrului hidroelectrolitic induse de către factorii de mediu aerospațial simulați	83
III.4. Influența factorilor naturali chimici, fizici și de mediu asupra modificărilor sistemului imunitar induse de către factorii de mediu aerospațial simulați	90
IV. Concluzii	95
V. Bibliografie	96

I. Influența factorilor de mediu aerospațial asupra organismului viu

I.1. Aspecte istorice ale studiilor biologice spațiale

Prima ființă vie lansată în spațiu a fost câinele sovietic Laika, în noiembrie 1957, iar primul om care a zburat în spațiul cosmic a fost Iuri Alexeevici Gagarin, la data de 12 aprilie 1961.

Deși studiile biologice în timpul zborului cosmic au început acum aproximativ 50 de ani, au existat o serie de vizionari care au prevăzut posibilitatea zborului omului în cosmos, precum și a problemelor ridicate de către aceasta încă de acum mai bine de 100 de ani, de la sfârșitul secolului al XIX-lea. Unul dintre cei mai importanți inițiatori ai epopeei spațiale a fost Constantin Eduardovici Țiolkovski (1857-1935), profesor de matematică din Rusia, care a schițat modelul primei nave spațiale în 1883 și a publicat primul articol asupra călătoriei spațiale în 1895. El a recunoscut importanța vitezei de desprindere a navelor, ceea ce reprezintă viteza minimă a unei nave necesară pentru a învinge gravitația terestră și a realizat faptul că pentru aceasta este necesară folosirea combustibililor lichizi datorită eficienței lor crescute față de cei solizi.

În 1926 americanul Robert Hutchings Goddard (1882-1945) a lansat prima rachetă cu combustibil lichid, iar într-una din publicațiile sale a discutat posibilitatea ca o rachetă să ajungă pe Lună.

În Germania, Hermann Julius Oberth (1894-1989) formulează o serie de principii tehnice ale zborului cosmic, dar multe dintre ideile sale au fost considerate inițial ca fiind fanteziste. Momentul decisiv în dezvoltarea tehnică a zborului spațial a fost în timpul celui de-al doilea război mondial, când la Peenemunde în Germania Wernher von Braun (1912-1977) și colaboratorii au realizat rachetele A4 și sistemul lor de ghidare complex, aceștia recunoscând imediat imensa importanță tehnică a acestei descoperiri pentru zborul spațial, dar la acea vreme racheta a fost redenumită V2 și multe dintre acestea au fost lansate asupra Londrei cu consecințe devastatoare.

După încheierea războiului von Braun și alți cercetători au fost aduși în SUA, racheta V2 devenind lansatorul Redstone. A urmat un efort masiv în dezvoltarea motoarelor de rachetă și a pistelor de lansare, culminând cu lansarea rachetei Saturn V, care le-a dat posibilitatea astronauților Neil Alden Armstrong (n. 1930) și lui Edwin Eugene Aldrin Jr. (n. 1930) să pășească pe Lună la 20 iulie 1969.

Programul sovietic Vostok (1961-1963). Primul om care a zburat în spațiul cosmic a fost Iuri Alexeevici Gagarin (1934-1968), care la bordul capsulei Vostok-1 a efectuat un zbor de 1 oră și 48 de minute, pe o traiectorie ce a înconjurat Pământul o singură dată. Investigațiile fiziologice efectuate în timpul zborului au inclus electrocardiograma și pneumografia, iar o cameră TV a înregistrat activitățile cosmonautului. După aproximativ 4 luni Gherman Titov (1935-2000) a zburat la bordul navei Vostok-2 timp de o zi, înconjurând Pământul de 17 ori. În timpul zborului a suferit de ceea ce s-a denumit mai târziu sindromul de adaptare cosmică, fiind deasemenea și primul om care a dormit în spațiu. Zborurile următoare din seria Vostok au inclus urmărirea unor parametri fiziologici complecși, printre care

amintim: electrooculograma, electroencefalograma, rezistența galvanică a pielii și evaluări neuropsihologice, tot în cadrul acestor zboruri a fost observată și intoleranța ortostatică la întoarcerea pe Pământ. Prima femeie care a zburat în cosmos la bordul lui Vostok-6 în iunie 1963 a fost Valentina Vladimirovna Tereșcova (n. 1937).

Programul american Mercury (1959-1963). În cadrul primului program spațial american Alan Bartlett Shephard Jr. (1923-1998) a efectuat un zbor suborbital de 15 minute la data de 5 mai 1961, iar John Herschel Glenn (n.1921) a realizat primul zbor orbital pe 20 februarie 1962 (revenind în spațiu la vârsta de 77 de ani, în 1998). Principalele observații fiziologice au fost legate de scăderea în greutate în principal datorate deshidratării precum și de intoleranța ortostatică la revenirea pe Pământ.

Programul sovietic Voskhod (1964-1965). Navele Voskhod erau constituite din capsule Vostok modificate, de la care a fost scos scaunul ejectabil pentru a permite zborul a 2-3 cosmonauți, și la care s-a adăugat o rachetă de frânare pentru revenirea în spațiul terestru a capsulelor cu astronauții la bord. În timpul zborului Voskhod-2 (18 martie 1965) a fost efectuată prima ieșire a cosmonauților în spațiul extraterestru (EVA, *extravehicular activity*). În cadrul acestui program au fost realizate o serie de experimente medicale incluzând teste ale activității pulmonare și ale celei vestibulare, fiind prelevate și unele probe de sânge în spațiu.

Programul american Gemini (1963-1966). A demonstrat posibilitatea unor zboruri spațiale pe perioade de peste 14 zile, precum și abilitatea apropierii și cuplării a două nave spațiale. Observațiile medicale din cadrul acestui program au cuprins date legate de scăderea densității osoase, pierderi ale calciului osos și ale azotului muscular, reducerea după zbor a rezistenței la exercițiile fizice, scăderea masei hematiilor, o rată metabolică neașteptat de mare în timpul activităților extravehiculare precum și instalarea intoleranței ortostatice la toți membrii echipajelor la revenirea pe Terra.

Programul sovietic Soyuz (1967-1970). În afara testelor tehnice legate de manevrarea navetelor în spațiu și misiunea comună sovieto americană realizată prin cuplarea navetei Soyuz 19 cu naveta Apollo 18, investigațiile fiziologice au continuat asupra sistemului cardiovascular și a celui musculo-scheletal, fiind efectuate și o serie de teste ale capacității exercițiilor fizice de a reduce decondiționarea cardiovasculară.

Programul american Apollo (1961-1975). Acest ambițios program a realizat prima aselenizare a omului. Modificările fiziologice apărute la membrii echipajelor ce au fost lansate în cadrul acestui program au confirmat observațiile făcute anterior în programele Mercury și Gemini referitoare la reducerea toleranței fizice după zbor, scăderea masei hematiilor și a volumului plasmatic, deshidratarea și scăderea greutății, modificări vestibulare și intoleranță ortostatică la încheierea misiunilor.

Programul sovietic Salyut (1971-1982). Saliut I, care a fost lansat în aprilie 1971 a devenit prima stație spațială din lume, fiind lansată cu o rachetă Proton, iar echipajul de trei cosmonauți fiind trimis pe stație la bordul lui Soiuz-10. O dată cu creșterea duratei misiunilor Saliut o importanță deosebită a fost acordată monitorizării sănătății echipajelor, examinări medicale minuțioase fiind realizate săptămânal, incluzând evaluări cardiovasculare prin ECG, respiratorii prin

pneumografie, ale tensiunii arteriale prin oscilometrie, ale hemodinamicii centrale și periferice prin studii de impedanță.

Programul american Skylab (1973-1979). Skylab a fost singura stație spațială americană și a permis expunerea la microgravitație a trei astronauți pe o durată de 84 de zile. Printre proiectele desfășurate la bordul stației Skylab au existat studii referitoare la pierderea minerală osoasă și la bilanțul mineral, modificările observate la nivelul sistemului osos fiind similare cu cele obținute în urma studiilor de imobilizare la pat, de asemenea au fost observate pierderi ale azotului și fosforului ca rezultat al atrofiei musculare, au fost realizate studii hematologice extensive pentru a determina cauza scăderii masei hematiilor, iar la nivelul membrelor inferioare s-a constatat o scădere a volumului acestora atribuită atrofiei musculare și pierderii de fluide.

Programul sovietic Mir (1986-2001). Prin lansarea Stației Spațiale Mir, în februarie 1986, prima spație spațială din lume locuibilă permanent a devenit realitate. La bordul acesteia au fost efectuate studii asupra sistemului osos și a metabolismului calciului în timpul unor misiuni ce au durat 4-6 luni (Smith și colab., 2005), ale efectelor microgravitației asupra organismului animal (embrioni de prepeliță japoneză, broaște și melci – Yamashita și colab., 1997), precum și studii de imunologie și microbiologie (Kawamura și colab., 2001; Makimura și colab., 2001). Pe 23 martie 2001 Stația Mir a reintrat în atmosfera terestră, dezintegrându-se deasupra părții sudice a Oceanului Pacific.

Programul american Spacelab (1983-1998). Prima misiune Spacelab a fost lansată în noiembrie 1983 și apoi timp de 15 ani, în cele 11 misiuni efectuate au fost realizate numeroase experimente biomedicale, prezentate în tabelul 1 (West, 2000).

Tabel 1. Principalele studii fiziologice efectuate în cadrul programului Spacelab.

Misiune	Data lansării	Studii
Spacelab 1 (SL-1)	Noiembrie 1983	Funcția vestibulară, presiunea venoasă centrală, cinetica hematiilor, răspunsul imun, ritmul circadian, sistemul endocrin
Spacelab 3 (SL-3)	Aprilie 1985	Sindromul de adaptare cosmică, sisteme de monitorizare a excreției urinare la animale,
German Spacelab 1(D-1)	Octombrie 1985	Funcția vestibulară, efecte biologice ale radiațiilor, biologia dezvoltării, presiune venoasă centrală
Spacelab Life Sciences-1 (SLS-1)	Iunie 1991	Funcția cardiovasculară și respiratorie, metabolism osos, funcția și morfologia musculară, adaptarea vestibulară, hematologie, imunologie, funcția endocrină și renală
International Microgravity Laboratory-1 (IML-1)	Ianuarie 1992	Sistemul nervos central și vestibular, sensibilitate gravitațională la plante, biologia dezvoltării
Japanese Spacelab (SL-J)	Septembrie 1992	Biologia dezvoltării, ritmuri biologice, biologia radiațiilor, intoleranța ortostatică

Misiune	Data lansării	Studii
German Spacelab-2 (D-2)	Aprilie 1993	Biologie gravitațională, funcția cardiovasculară și respiratorie, studii endocrine, hematologie
Spacelab Life Sciences-2 (SLS-2)	Octombrie 1993	Continuare a studiilor de pe SLS-1, cu modificări pe baza rezultatelor anterioare
International Microgravity Laboratory-2 (IML-2)	Iulie 1994	Funcția vestibulară la pești, resorbția osoasă, biologia radiațiilor, intoleranța ortostatică
Life and Microgravity Sciences (LMS)	Iunie 1996	Fiziologie și morfologie musculară, metabolism osos, funcția cardiovasculară și respiratorie, ritmuri circadiene
Neurolab	Aprilie 1998	Fiziologie senzorială, funcția vestibulară, studii ale somnului, incluzând controlul respirației, dezvoltarea sistemului nervos

Stația Spațială Internațională (ISS) - Construcția ISS a început direct în orbită în 1998 de către Federația Rusă și SUA. Din 2 noiembrie 2000, ISS a fost locuită în permanență. În tot acest timp, construcția continua, dar și cu contribuția altor țări. La finalizare ISS va cântări 450 de tone și va avea mai mult de 1200 de metri cubi de spațiu presurizat, spațiu suficient pentru 7 astronauți, precum și pentru realizarea unor vaste experimente științifice.

Una din orientările actuale în domeniul aerospațial **la nivel internațional** o reprezintă studierea acțiunii factorilor de mediu spațial / cosmic asupra organismelor vii, ce include direcții de cercetare ale efectului acestora prin utilizarea sateliților artificiali, stațiilor cosmice și prin simularea unor factori specifici de mediu în laboratoare de cercetare de pe Pământ. Aceste direcții de cercetare sunt prezente în proiecte ale *The National Aeronautics and Space Agency* (NASA, USA), *European Space Agency* (ESA), *Centre National d'Etudes Spatiales* (CNES, l'Agence Francaise de l'Espace), *Russian Space Agency* (RKA) și ale altor agenții naționale. De asemenea, activități de cercetare în domeniu sunt dezvoltate și în cadrul *Committee on Space Research* (COSPAR), în *Enviromental Research in Space*-ESA, *NASA Microgravity Research Program* (NASA MRP), precum și în *Research Plan NASAs Office of Biological and Physical Research* (NASA OBPR) prevăzute a se desfășura pe perioada anilor 2003-2017.

Printre tematicile și obiectivele cercetărilor internaționale sunt de remarcat:

- Studii de adaptare la microgravitație;
- Impactul microgravitației asupra ritmurilor circadiene și a metabolismului;
- Studiul mecanismelor moleculare și celulare de acțiune a microgravitației- modele animale și om;
- Studii de biologie și virulență a microorganismelor în mediu aerospațial;
- Probleme de ecologie pe stațiile orbitale cu activitate de lungă durată;

- Prevenirea sau corecția modificărilor patologice apărute în urma zborului spațial sau al staționării pe orbită;
- Terapie în spațiu în condiții de imponderabilitate;
- Studii de acțiune a microgravitației asupra sistemului imunitar;
- Studii de risc biologic al radiației cosmice în spațiu și experimental în laboratoarele de cercetare.

Problematica acțiunii hipergravitației și microgravitației asupra organismului animal și uman reprezintă un interes deosebit în domeniul studierii și utilizării spațiului cosmic. La fel, prezintă interes atât științific cât și practic efectul acestora în concordanță cu alți factori fizici și biologici de mediu, care pot avea o acțiune determinantă asupra organismului viu în condițiile aerospațiale / cosmice.

Date experimentale, îndeosebi cele obținute de NASA (National Aeronautics and Space Agency), RKA (Russian Space Agency) și ESA (European Space Agency), indică posibilitatea supresiei unor componente imunologice, stagnării unor procese biochimice, modificări ale metabolismului, precum și anumite modificări genetice, dar majoritatea acestor studii urmăresc doar **acțiunea izolată** a factorilor specifici de mediu aerospațial, cum ar fi acțiunea radiațiilor, microgravitației sau a hipergravitației asupra organismelor vii.

Deși la numeroase specii de animale au fost studiate efectele biologice ale imponderabilității și variațiilor gravitaționale apărute în cadrul zborurilor cosmice, au fost efectuate în general puține determinări în timpul misiunilor, majoritatea studiilor fiind realizate înainte și după zborul în spațiu. Astfel, a apărut necesitatea realizării unor modele de simulare în laborator ale condițiilor gravitaționale din timpul zborurilor spațiale, urmărindu-se efectele acestora asupra ființelor vii sau asupra anumitor sisteme ale organismului (e.g. utilizarea imobilizării în vederea simulării efectelor imponderabilității asupra sistemului musculo-scheletic).

I.2. Metode de simulare ale hipogravitației și hipergravitației

Termenul de hipogravitație sau microgravitație (subgravitație) indică reducerea forței gravitaționale sub 1 G, adică sub valoarea gravitației terestre, iar termenul de agravitație sau imponderabilitate indică absența gravitației (zero gravitație). Microgravitația naturală se întâlnește în timpul zborurilor orbitale terestre la altitudini unde mai acționează gravitația terestră, pe Lună sau pe alte corpuri cerești. Agravitația naturală se întâlnește în timpul zborurilor interplanetare, când nava spațială iese din sfera gravitației terestre sau a altor corpuri cerești (Năstoiu I., 1983).

Pe Pământ, în laborator s-au putut realiza numeroase modele experimentale de simulare a microgravitației și agravitației. În realitate însă nu se poate simula decât unele efecte ale acestora asupra organismului, deoarece nu se poate exclude acțiunea gravitației terestre.

Simularea pe Pământ a micro- și agravitației se realizează prin următoarele metode:

1. Prin zborul parabolic al avioanelor: dacă un avion este accelerat în așa fel încât să descrie o parabolă, în partea superioară a parabolei accelerația avionului se opune

acceleației gravitaționale, iar în vârful parabolei accelerația gravitațională este anulată, obținându-se o stare de imponderabilitate timp de 20-30 secunde.

2. În turnuri de microgravitație (*drop tower*): prin catapultare verticală sau cădere liberă se obține reducerea gravitației până la $10^{-5}G$ pentru câteva secunde; ca și în cazul zborului parabolic, accelerația gravitațională fiind anulată de către accelerația imprimată corpurilor în aceste sisteme. De exemplu, turnul de microgravitație al Agenției Spațiale Europene se află localizat la Bremen, în Germania, la Zentrum für Angewandte Raumfahrt Microgravitation (ZARM). Este o construcție de 146 metri înălțime ce permite obținerea a 4,74 s de imponderabilitate în cazul căderii libere și a unei perioade duble, de 9,48 s, în cazul catapultării pe verticală.

3. Prin imobilizare:

- hipokinezia clinostatică: prin repausul la pat în clinostatism a omului fie lăsat liber, fie imobilizat în aparatul gipsat;

- hipokinezia antiortostatică (*head-down bed rest*, *head-down tilt*, poziția culcat cu capul mai jos decât restul corpului înclinat de la -4° la -12°). Această metodă simulează microgravitația prin anularea efectelor contracției musculare și a tracțiunii tendoanelor asupra scheletului prin reducerea activității fizice (hipokinezie, hipodinamie).

- imobilizarea animalelor, totală sau parțială, în diferite poziții se face în ghips sau plastic ori în cuști hipokinetice individuale, care restrâng mișcarea animalelor. Imobilizarea animalelor s-a mai realizat prin denervare chirurgicală, prin secționarea tendoanelor musculare, prin secțiunea transversă a măduvei spinării, prin fixarea articulațiilor și prin tranchilizante.

4. Imersia în apă (*water immersion*, *dry water immersion*): se face în apă izotermă (34° - $38^\circ C$), microgravitația simulată prin această metodă este relativă, deoarece nu este anulată forța gravitațională a Pământului de 1 G care acționează asupra organelor interne și asupra aparatului vestibular. Omul imersat în apă se aseamănă cu peștele care este supus efectelor gravitației, dar în același timp el este imponderabil față de mediul ambiant hidric. Imersia în apă cu densitate egală cu a omului dă numai senzația de scădere a greutateii care în poziție verticală este repartizată pe cele 2 picioare, în apă se distribuie pe întreaga suprafață imersată a corpului.

5. Suspensia animalelor (*hind limb suspension*): se suspendă animalele de coadă într-un unghi de 30 - 45° prin intermediul unui bandaj ce are la capăt un cârlig. În funcție de forma dispozitivului la care se atașează cârligul, animalele se vor mișca liber într-un arc de cerc între 180 și 360° (da Silva și Volpon, 2004; Morey-Holton și Globus, 2002; Looft și Gisolfi, 2000).

6. Clinostatul tridimensional (*random positioning machine*) permite modificarea rapidă a direcției vectorului accelerației în spațiu, accelerația relativă rezultantă la care este supus corpul fiind mai mică de 1G (Peana și colab., 2002).

7. Câmpurile magnetice de intensitate mare (16T) generate de solenoizi au permis levitarea animalelor de dimensiuni mici (greieri, broaște) și ar fi posibil ca pe viitor acestea să se utilizeze în studiul efectelor microgravitației asupra organismelor vii (Berry și Geim, 1997).

Hipergravitația nu se întâlnește în mod normal pe Pământ ci numai pe unele planete, dar pe Pământ se poate realiza artificial cu ajutorul accelerațiilor. Expunerea

organismelor la accelerații mai mari decât accelerația produsă de gravitația terestră (1G), duce la creșterea greutateii țesuturilor și lichidelor organismelor, direct proporțional cu valoarea accelerațiilor. O accelerație de 3G acționând asupra unui corp de 70 kg îi va imprima o greutate de 210 kg. Există mai multe categorii de accelerații : liniare, radiale, unghiulare, Coriolis.

Accelerațiile liniare acționează asupra organismelor în raport cu cele trei planuri (axe) anatomice : axa longitudinală (z), axa sagitală sau transversală (x) și axa latero-laterală (y).

Accelerațiile liniare pozitive sunt notate cu +G, iar cele negative cu -G. Organismul reacționează la efectul accelerațiilor printr-o reacție (forță) inerțială de aceeași valoare ca și accelerația, dar de sens contrar.

După direcția accelerațiilor liniare (pozitive sau negative) față de axele de mai sus, organismul este supus la următoarele 6 tipuri principale de accelerații (Nastoiu I., 1983) :

- accelerația liniară, pozitivă, în direcția ascendentă, pe axa Z, longitudinală a organismului (caudo-craniană, picioare-cap) care se notează cu +Gz ;
- accelerația liniară, negativă, în direcția descendentă, pe axa Z, longitudinală a organismului (cranio-caudală, cap-picioare) care se notează cu -Gz ;
- accelerația liniară pozitivă, dinspre înapoi , înainte (spate-față, posterior-anterior) pe axa X, se notează cu +Gx ;
- accelerația liniară negativă, dinspre înainte , înapoi (față-spate, anterior-posterior) pe axa X, se notează cu -Gx ;
- accelerația din mișcarea liniară pozitivă îndreptată din stânga înspre dreapta pe axa Y a organismului, se notează cu +Gy ;
- accelerația din mișcarea liniară negativă îndreptată din dreapta înspre stânga pe axa Y a organismului, se notează cu -Gy ;

Accelerațiile cele mai des întâlnite în practică sunt : +Gx, -Gx și Gz.

La animalele mici care sunt expuse accelerațiilor fără a fi poziționate față de una din cele 3 axe ale organismului efectul accelerațiilor se notează numai cu majuscula G. Accelerațiile pot acționa asupra organismului și pe diferite axe intermediare sau pot acționa combinat (pozitive și negative).

Pentru studiul efectelor hipergravitației se folosesc diferite tipuri de acceleratori și deceleratori orizontali sau verticali. Dintre acceleratorii orizontali, cea mai utilizată metodă este centrifugarea (accelerațiile radiale) cu ajutorul unor centrifugi umane sau pentru animale. Omul sau animalele se vor așeza la extremitatea razei centrifugii într-una din axele menționate mai sus. Acceleratorii verticali se utilizează mai ales pentru studiul accelerațiilor foarte rapide și intense, dar de scurtă durată. Decelerațiile se realizează prin mișcarea bruscă a mișcării liniare sau radiale și al căror sens, valoare și efect asupra organismului este invers ca în accelerații. Cu ajutorul accelerațiilor sau decelerațiilor se simulează efectele hipergravitației din timpul decolării, lansării sau aterizării navelor aeriene și spațiale, precum și efectele hipergravitației produse de vehiculele terestre.

Încărcarea omului și animalelor cu o greutate suplimentară pentru o perioadă de timp s-a utilizat pentru a simula efectele hipergravitației asupra funcției și metabolismului sistemului musculo-scheletic cu rol antigravitațional.

I.3. Efectele biologice ale variațiilor gravitaționale

În zborurile spațiale s-a observat la astronauți o importantă creștere a insulinei, TSH și aldosteronului, precum și modificări individuale și în funcție de durata zborurilor în cazul ACTH-ului, cortizolului, adrenalinei și a noradrenalinei. Pentru a evalua efectele modificărilor hormonilor plasmatici asupra proceselor metabolice s-au efectuat experimente pe animale la bordul biosateliților din seria COSMOS (Macho și colab., 1991). Astfel, nivelul plasmatic al ACTH-ului nu s-a modificat, dar concentrația plasmatică a hormonului de creștere și a TSH a scăzut după zborurile cosmice cu o durată mai mare de 14 zile, în timp ce prolactina plasmatică a crescut după zborurile de scurtă durată (5-7 zile), corticosteronul plasmatic având valori ridicate indiferent de durata zborului, iar nivelul catecolaminelor fiind crescut doar după zborurile de lungă durată (Macho și colab., 1996). Adrenalina și noradrenalina plasmatică, precum și activitatea enzimelor implicate în sinteza și degradarea catecolaminelor nu s-au modificat semnificativ la șobolanii care au petrecut 18-21 de zile la bordul satelitului COSMOS 782, dar s-a observat o creștere marcantă a catecolaminelor la nivelul mușchiului cardiac, care de obicei scade în urma stresului. Rezultatele obținute, comparate cu experimentele efectuate în laborator sugerează că imponderabilitatea nu ar fi un factor stresant la nivelul sistemului simpatic adrenomedular, fapt dovedit și de creșterea catecolaminelor plasmatice și cardiace, dar mai ales a noradrenalinei la animalele supuse gravitației artificiale de 1 G create în imponderabilitate pe COSMOS 936 (Kvetnansky și colab., 1986; Torda și colab., 1981).

La animalele expuse, după zborul la bordul biosatelitului COSMOS 1129, la imobilizare în laborator a scăzut concentrația adrenalinei și a crescut semnificativ nivelul hormonului tireotrop în comparație cu animalele imobilizate dar care nu au fost în spațiu, acest fapt dovedind că starea de imponderabilitate mărește sensibilitatea sistemului adrenomedular la stres după întoarcerea pe Pământ (Kvetnansky și colab., 1981).

Studiind în paralel modificările concentrației noradrenalinei din creier la șobolanii care au zburat în spațiu la bordul navetei SLS 1 și la cei supuși microgravitației simulate în laborator prin metoda suspensiei, s-a constatat că nivelul norepinefrinei a scăzut semnificativ la șobolanii care au zburat în spațiu (Fagette și colab., 1993).

În laborator, activitatea simpatică a fost evaluată măsurând cinetica noradrenalinei la șobolanii suspendați de coadă timp de 6, 24 sau 48 ore. În acest caz s-a observat că nu au existat modificări ale eliberării sau eliminării metabolice a norepinefrinei comparativ cu lotul martor (Maignan și colab., 2000). Nemodificarea nivelului noradrenalinei la șobolanii supuși microgravitației simulate a dus la concluzia că această metodă este mai puțin stresantă decât zborul în spațiu, existând posibilitatea ca modificările hormonale să fi apărut în urma revenirii pe Pământ (Fareh și colab., 1994). În sprijinul acestei ipoteze vine faptul că, după o perioadă de recuperare de 9 zile sau de 6 ore după zborul cosmic, nivelul noradrenalinei nu

prezintă modificări față de concentrația ei în cazul șobolanilor supuși microgravitației simulate (Fagette și colab., 1996; Fareh și colab., 1993).

La șobolanii imobilizați, nivelul noradrenalinei arteriale a crescut, în paralel cu scăderea eliminării metabolice a acesteia, neexistând diferențe între imobilizarea acută și cea repetată (Kvetnansky și colab., 1994).

La om, în timpul zborurilor de scurtă durată la bordul SLS 2, s-a constatat o creștere ușoară a excreției urinare a cortizolului și a scăzut eliminarea urinară a noradrenalinei, adrenalina rămânând la un nivel constant (Stein și colab., 1999).

În cazul hipokineziei antiortostatice timp de 42 zile, la om, a scăzut concentrația urinară a normetanefrinei și a metanefrinei cu 23% și a crescut eliminarea cortizolului cu 28% (săptămânile 3-4), metabolismul apei nefiind modificat (Blanc și colab., 1998).

Prin imersia în apă la 42°C, valorile serice ale adrenalinei, noradrenalinei și cortizolului nu s-au modificat (Kurabayashi și colab., 2001). Imersia în apă la 32°C timp de o oră are ca efect o scădere a cortizolului cu 34%, tendința de scădere a acestuia fiind observată și în urma imersiei la 20°C și la 14°C, în timp ce nivelul adrenalinei a rămas constant (Sramek și colab., 2000), imersia în prezența stresului datorat temperaturii scăzute a apei cauzând o creștere a noradrenalinei plasmatice (Weihl și colab., 1981).

Nivelul noradrenalinei cerebrale la șobolani scade în timpul centrifugării la +10Gz, timp de 8 minute, această scădere fiind corectată prin utilizarea unui supliment nutritiv pe bază de piridoxal și aminoacizi. De asemenea, expunerea la +10Gz a șobolanilor produce o creștere a concentrației adrenalinei din țesutul miocardic dar nu și a nicotinamidei, dopaminei și serotoninei comparativ cu șobolanii din lotul martor supus la +1G, o creștere gradată a stresului hipergravitațional producând adaptarea sistemului neurohormonal, iar substanțele naturale antioxidante au un efect protector la nivel cardiac (Zhan și colab., 2003).

În cazul centrifugării cronice a șobolanilor, timp de 52 zile, la 4,1G s-a observat reducerea semnificativă a nivelului hormonului luteinizant și al testosteronului. Centrifugarea la 2,3 G nu a determinat scăderea concentrației hormonului luteinizant, dar nivelul testosteronului a fost diminuat semnificativ numai în primele zile de centrifugare. Centrifugarea la 4,1G, timp de 4 ore a condus la reducerea nivelului de testosteron iar centrifugarea timp de 15 minute nu a afectat concentrația acestui hormon. Aceste rezultate arată că centrifugarea poate să scadă concentrația hormonului luteinizant și al testosteronului dacă forța centrifugă este destul de mare și acționează pe o perioadă mai îndelungată de timp (Gray și colab., 1980).

Studiindu-se eliberarea histaminei la nivelul hipotalamusului s-a observat că în cazul centrifugării la 2G eliberarea de histamină a fost ocazională, spre deosebire de centrifugarea șobolanilor timp de 4 ore unde eliberarea de histamină crește gradat până la sfârșitul experimentului (Uno și colab., 1997).

Studiindu-se funcția cardiovasculară a șerpilor expuși la 1,5G_z, s-a constatat o creștere a ritmului cardiac, sensibilitate mărită față de catecolamine a presiunii arteriale, nivel crescut de corticosteron în sânge și un raport mărit al prostaglandinei F₂ alfa/ prostaglandina E₂. La alte vertebrate, toleranța cardiovasculară la stresul

gravitațional (G_z) tinde să crească cu aclimatizarea, cu adaptarea și cu creșterea presiunii arteriale corespunzător unui volum mai mare de sânge (Lillywhite și colab., 1996).

Echilibrul hidroelectrolitic are un rol important în adaptarea organismelor vii la noi condiții de mediu, inclusiv la imponderabilitate. Modificările survenite în reglarea volumului fluidelor corpului în perioada inițială de imponderabilitate este o consecință a redistribuirii sângelui și a modificării hemodinamicii, în urma schimbărilor apărute în eliberarea hormonilor ce reglează volumul sanguin, al unui bilanț negativ al apei și a deplasării fluidelor către diferite compartimente ale organismului. După o perioadă mai mare de zbor sau de hipokinezie, modificările echilibrului hidroelectrolitic produc o scădere a excreției renale a sodiului și a diurezei și o creștere a eliberării hormonului antidiuretic și hormonilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron. După reîntoarcerea pe Pământ, majoritatea astronautilor au reacții adaptative compensând pierderea apei și a substanțelor minerale, cu revenirea la echilibrul hidroelectrolitic specific gravitației terestre (Morukov și colab., 2003). În perioada de imponderabilitate, similar răspunsului organismului la hipervolemie, deplasarea volumului sangvin dinspre partea inferioară către partea superioară a corpului duce la o creștere a diurezei și a natriurezei, conform reflexului Henry-Gauer. Totuși, diferite experimente în timpul misiunilor spațiale au arătat că răspunsul organismului în imponderabilitate diferă de cel în cazul simulării hipervolemiei pe Pământ (Drummer și colab., 2000). Atenuarea răspunsului sistemului renal în condiții de microgravitație este cauzată de o accentuată deplasare a volumului sangvin către compartimentele extravasculare. Această decuplare funcțională a rinichilor poate susține faptul că răspunsul renal în timpul imponderabilității este mult mai mic decât în urma simulărilor efectuate la sol (Drummer și colab., 2001). Deasemenea, deficitul de masă corporală a fost interpretat ca o pierdere a lichidelor, dar diferite date sugerează că modificările masei corporale în timpul zborurilor spațiale este mai degrabă o consecință a nutriției hipocalorice și poate fi prevenită prin schimbarea hranei astronautilor (Drummer, Gerzer și colab., 2000).

Imersia în apă a subiecților umani conduce la o creștere a debitului urinar (de la $2 \pm 0,6$ la $7 \pm 0,9$ ml/min) și a excreției sodiului (de la 92 ± 12 la 191 ± 15 μ Eq/min), precum și o scădere a reninei plasmatice (cu $66 \pm 3\%$) și a aldosteronului (cu $57 \pm 6\%$), creșterea factorului natriuretic atrial plasmatic contribuind la răspunsul natriuretic al organismului uman (Epstein și colab., 1987; Iunusov și colab., 1985).

În imersia în apă la 32°C au scăzut activitatea reninei plasmatice cu 46% și a aldosteronului cu 17%, în timp ce diureza a crescut cu 107%. La 20°C activitatea reninei plasmatice scade la fel ca în imersia la 32°C , în timp ce aldosteronul nu se modifică, iar diureza crește cu 89%. Imersia în apă rece la 14°C produce o creștere a diurezei cu 163% și a aldosteronului cu 23% (Sramek și colab., 2000).

Prin imersia gradată în apă a subiecților umani s-a studiat relația dintre distensia cardiacă și controlul endocrin al organismului asupra eliminării sodiului. Eliminarea sodiului s-a dublat în timpul imersiei până la gât a subiecților în comparație cu cei imersați până la nivelul pieptului, aceeași comportare având și

concentrația plasmatică a factorului natriuretic atrial. Concentrațiile aldosteronului și a noradrenalinei au scăzut în ambele cazuri (Larsen și colab., 1994).

Clinostatismul antiortostatic (-8° și -15°) produce în timpul primei ore de imobilizare o creștere a excreției renale a apei și a sodiului, datorită unei scăderi a activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron (Semenov, 1985). Imobilizarea modifică și ritmul circadian al aldosteronului, scăderea nocturnă a concentrației acestuia fiind evidentă numai înainte și după imobilizare, în timpul imobilizării neexistând nici o diferență între noapte și zi. Ritmul circadian al eliminării potasiului a rămas neschimbat, în timp ce excreția sodiului a cunoscut o pronunțată scădere în timpul nopții, date care sugerează că imobilizarea induce o mărire a amplitudinii ritmului sodiului și o eliminare a ritmului circadian al aldosteronului (Millet și colab., 2001).

Studii ale echilibrului hidroelectrolitic pe șobolani s-au efectuat utilizând suspensia de coadă în clinostatism la diferite unghiuri. Un grup de șobolani a avut acces la apă distilată, iar alte două grupuri au fost testate utilizând și soluții saline de diferite concentrații (0,9% sau 1,8%). În timpul simulării microgravitației consumul de apă a fost scăzut, iar în cazul soluțiilor saline a crescut. Volumul plasmatic s-a redus comparativ cu șobolanii martor, atunci când au avut acces numai la apă distilată, în timp ce atunci când au avut acces și la o soluție salină volumul plasmatic nu a fost diferit față de martor. Pe de altă parte, aldosteronul plasmatic a crescut semnificativ și activitatea reninei a rămas constantă (Sullivan și colab., 2004).

După 5-10 zile de imobilizare a șobolanilor s-a constatat o creștere a eliminării apei, diureza ajungând până la 200% față de valorile inițiale și a rămas crescută timp de mai multe săptămâni. În același timp, proporțional cu creșterea diurezei a crescut și cantitatea de apă ingerată. Diureza crescută s-a constatat și la câinii imersați complet în apă timp de 2-4 ore, la 10 cm adâncime (Myers, 1967). Scăderea reabsorbției sodiului este rezultatul creșterii fluxului renal sangvin prin medulara renală deoarece după imersia în apă crește umplerea cardiacă, debitul sistolic și tensiunea arterială. După 20 de minute de imersie în apă a câinilor, în poziție verticală, s-a produs o creștere rapidă a excreției urinare de sodiu și apă, cu scăderea osmolarității urinare, modificări puse pe seama perturbării hemodinamicii intrarenale și a activității de contracurent (Năstoiu I., 1983).

Imobilizarea șoarecilor timp de 15-30 de zile nu a produs modificări sangvine ale sodiului și potasiului (Groza și colab., 1977), iar iepurii menținuți 30 de zile în hipokinezie nu au prezentat modificări notabile ale potasiului sangvin și urinar, deși excreția urinară a sodiului a fost crescută (Năstoiu I., 1983).

La iepurii imobilizați până la 45 de zile s-a constatat o scădere a concentrației de sodiu și potasiu plasmatic, probabil ca rezultat al hemodiluției pe timpul hipokineziei (Krotov și Romanovskaia, 1976). De asemenea, iepurii menținuți timp de 5 săptămâni în cuști hipokinetice nu au prezentat modificări ale balanței sodiului și potasiului (Năstoiu I., 1983).

Hipokinezia șobolanilor, realizată prin metoda suspensiei, pe timp de 1-5 săptămâni, a dus la creșterea semnificativă a excreției de sodiu din săptămâna a 3-a, creștere care a persistat și în săptămâna a 2-a de normokinezie. De asemenea, a crescut și excreția urinară de potasiu începând cu săptămâna a 2-a, cu maximum în

săptămâna a 4-a și a 5-a. Hiperkaliuria care persistă și după o lună de normokinezie se datorește creșterii activității aldosteronului (după scăderea din perioada inițială) și eliminării potasiului muscular ca urmare a atrofiei musculare. De notat că potasiul tisular (din mușchii scheletici, miocard, creier) a fost crescut în prima săptămână de hipokinezie, după care a scăzut la normal și sub normal în următoarele 4 săptămâni (Saiki și colab., 1976). S-a constatat că după 15-30 de zile de hipokinezie a șobolanilor a crescut semnificativ conținutul de sodiu în miocard și în mușchiul soleus, cu scăderea concomitentă a potasiului tisular (Groza și colab., 1977). Urmărind animalele timp de 56 de zile după încetarea hipokineziei, s-a constatat o creștere în continuare a sodiului și o scădere a potasiului în mușchii respectivi, fapt ce sugerează că procesele reparative tisulare (irigația sangvină, aportul și fixarea de oxigen etc.) nu s-au normalizat (Groza și colab., 1978).

Adaptarea organismului la condițiile de imponderabilitate este prezentată în schema 2. În primul stadiu, de stress, organismul răspunde la redistribuirea volumului circulator sangvin circulator prin scăderea secreției de ADH și de aldosteron, mecanisme ce duc la creșterea diurezei și scăderea consecutivă a volumului plasmatic. Stadiul al doilea, de adaptare, se caracterizează prin pierderea concomitentă în greutate a corpului. Hipovolemia și hemoconcentrația prin mecanisme inverse ca în hipervolemie declanșează hipersecreția de ADH și de aldosteron care pe de o parte reține în organism și sodiul (prin scăderea eliminării lor urinare), iar pe de altă parte cresc excreția urinară a potasiului. Stadiul al treilea, adaptat, care se instalează după circa 2-3 săptămâni reprezintă o stabilizare la noua solicitare cardiovasculară, a volumului sangvin și a balanței hidroelectrolitice. Aceste stadii sunt identice și în cazul hipogravitației simulate prin hipokinezie clinostatică sau prin imersia în apă (Năstoiu, 1983).

Metabolismul apei este cel mai puternic afectat de câmpul hipergravitațional, în special în timpul accelerațiilor Gz. Efectele hipergravitației asupra metabolismului apei, ca și asupra metabolismului mineral, depind de specie, de alimentație, hidratare, de masă, de mărimea și durata accelerațiilor, dar mai ales de sensul acestora.

La șobolanii supuși accelerațiilor +10 Gz timp de o oră s-a evidențiat scăderea diurezei apoase atât la animalele hidratate cât și la cele nehidratate, în timp ce expunerea acestora la accelerația de +10 Gz timp de 3 minute a produs scăderea cu 30% a excreției de apă (Benetato și colab., 1970).

Adaptarea organismului la condițiile de hipergravitație este prezentată în schema 3. Sub influența accelerațiilor +Gz sângele este deplasat spre părțile inferioare ale organismelor iar presiunea hemodinamica crescută favorizează transvazarea plasmei și a apei din spațiul intravascular în spațiul intracelular mai ales în membrele inferioare. Paralele scade și fluxul sangvin venos spre inimă și vasele centrale. Aceste modificări sunt cauza hipovolemiei globale dar mai ales centrale și a reducerii debitului sangvin cardiac, aortic și renal. Diminuarea umplerii sistemului cardio-arterial este sesizată de volum receptorii locali intratoracici care printr-o serie de reflexe, se opun hemoconcentrației și pierderii de lichide din organism, prin patru căi principale (Năstoiu I., 1983):

- prin stimularea terminațiilor nervoase adrenergice din arteriole și venule se eliberează noradrenalina în circulație, aceasta producând constricția arteriolelor, crescând volemia și constricția venulelor, care favorizează circulația de întoarcere, restabilindu-se astfel umplerea cu sânge a cordului și a arterelor centrale ;
- prin intermediul reflexului Henry-Gauer se produce stimularea secreției de ADH, care favorizează reabsorbția tubulară de apă ; retenția concomitentă de apă și sodiu, sugerând că excesul de ADH nu este singura cauză a antidiurezei ;
- stimularea secreției de renină-angiotensină-aldosteron, care contribuie la reabsorbția apei și sodiului de către rinichi ;
- scăderea filtrării glomerulare, care se datorește scăderii perfuziei renale.

Excreția urinară de Na^+ și K^+ variază atât cu axa accelerațiilor cât și cu debitul urinar. La accelerația de +10 Gx, șobolanii au prezentat o creștere absolută de Na^+ și K^+ urinar, dar raportând excreția urinară a acestor electroliți la debitul urinar redus, s-a remarcat o scădere relativă a Na^+ și K^+ . După accelerația +Gx s-a observat o scădere semnificativă a Na^+ și o scădere nesemnificativă a K^+ urinar.

Șobolanii supuși centrifugării la 1,7 – 3,1 G prezintă o creștere a diurezei în primele 5 – 6 zile de expunere și o scădere a consumului de hrană și apă, ceea ce duce la o scădere a masei corporale (Ortiz și colab., 1999).

Centrifugarea cronică a șobolanilor la 2 G timp de 12 zile nu pare să afecteze starea de hidratare a organismului în timpul centrifugării, fapt indicat de menținerea procentelor de apă în corp și a debitului urinar, chiar dacă în primele zile de la centrifugare bilanțul apei este negativ. Această modificare inițială a bilanțului apei sugerează că alterarea homeostaziei fluidelor corpului animalelor centrifugate este un episod acut, deoarece în ziua a patra de centrifugare, această modificare inițială de bilanț revine la normal, menținându-se până în a 12-a zi. Concentrația proteinelor plasmatică, osmolaritatea și hematocritul nu s-au modificat în timpul celor 12 zile de centrifugare (Ortiz și Wade, 2000).

La șobolanii expuși la +10Gz, 3 minute s-a observat o creștere a K^+ , Na^+ și apei în creier, modificare ce s-a păstrat timp de 6 ore după centrifugare. Pe de altă parte, nivelul ATP precum și activitatea Na-K-ATP-azei și a LDH-ului au scăzut semnificativ, în timp ce concentrația AMP, ADP și a lactatului a crescut (Sun și colab., 2001).

S-au obținut date experimentale care arată că șobolanii susceptibili la convulsii audiogene consumă mai puțin sodiu și apă după centrifugare, spre deosebire de șobolanii normoexcitabili la care nu au existat diferențe în această privință. Expunerea la hipergravitație provoacă la ambele loturi o creștere a eliminării sodiului, potasiului și apei. De asemenea, animalele hiperexcitabile prezintă un consum semnificativ mai mare de soluție salină atunci când au posibilitatea să aleagă. A fost observată, o creștere a eliminării sodiului și apei la șobolanii susceptibili la convulsii audiogene; răspunsul lor corticosuprarenal fiind deficitar – raportul Na/K urinar în funcție de ingestia de clorură de sodiu fiind mai mare. Toate aceste date arată că excitabilitatea cerebrală normală este compatibilă cu existența unei bariere energetice ce modulează metabolismul sodiului. Hipergravitația provoacă, la

șobolani, modificări ale echilibrului hidroelectrolitic, care sunt în funcție de nivelul excitabilității cerebrale și de mecanismele de transport ale sodiului în sânge. La animalele susceptibile la convulsii audiogene, spre deosebire de cele normoexcitabile, compensarea tulburărilor de hemodinamică provocate de hipergravitație se realizează într-o măsură mai mare prin mecanismele retrohipofizare, de corecție a volumului de lichide implicat în bilanțul hidroelectrolitic, și mai puțin prin reacția sistemului renină-angiotensină-aldosteron (Uluitu și colab., 1999).

După centrifugarea cronică a șobolanilor, 17 zile la 1,7 G și 3 G, nu s-au descris modificări semnificative ale excreției de Na^+ și K^+ , față de martori, datorită probabil adaptării la centrifugarea cronică (Bengele și Wunder, 1969).

La iepurii centrifugați acut la diferite valori ale accelerației Gz s-a pus în evidență creșterea Na^+ și K^+ în lichidul cefalo-rahidian, fapt ce sugerează o modificare a permeabilității barierei hematoencefalice în hipergravitație (Kuzovkov și Kudrin, 1970).

Studiindu-se dezvoltarea șobolanilor Sprague-Dawley în mediul hipergravitațional (2,5; 3,5 și 4,7 G) pe perioade de până la 1 an s-a observat că ritmul de creștere și greutatea finală a corpului au fost semnificativ mai mici decât la cei necentrifugați. S-a mai constatat că greutatea relativă a glandelor suprarenale ale șobolanilor centrifugați pe o perioadă de 4,5 luni s-a redus și greutatea ficatului șobolanilor centrifugați timp de 1 an a crescut. La șobolanii centrifugați a scăzut numărul de hematii și valoarea hematocritului (Oyama și Platt, 1967). Scăderea creșterii și greutății corporale a șoarecilor după expunerea cronică la centrifugare (2,2 ; 4 și 7G) timp de 5 săptămâni, s-ar datora printre altele și reducerii ingestiei de apă și alimente în timpul centrifugării (Wunder și colab., 1971).

Este cunoscut faptul că, în perioada prezenței în spațiul extraterestru sau după zborurile aerospațiale, în organismul viu animal sau al subiecților umani se produc unele modificări ale sistemului imunitar (Cogoli, 1984). Valorile modificărilor în sistemul imunitar sunt determinate de prezența diferitor reacții de stres la factorii de mediu aerospațial, de durata de ședere în spațiul extraterestru în condițiile de microgravitație și prezența altor factori fizici și chimici de mediu specific. Astfel, expunerea organismului animal sau uman la diferite condiții de mediu aerospațial (inclusiv simulate sau reale) impune diferite activități de adaptare la condițiile de mediu extreme, precum reacții de apărare nespecifică contra infecțiilor sau modificări imunopatologice.

Microgravitația este unul din factorii de mediu aerospațial care poate afecta sănătatea astronautilor. Astfel, ca și expunerea la radiație și stres emoțional / fizic, studiul efectului microgravitației prezintă atât un interes practic cât și fundamental, în special cu scopul evaluării mecanismului de acțiune a acestuia asupra sistemului imunitar

Deși datele obținute la animalele de laborator pot să nu coincidă cu cele la subiecții umani, precum și valorile parametrilor imunologici, și nu numai, pot să difere la animalele în experiment cu factori simulați de mediu aerospațial de cele obținute în spațiul extraterestru, rezultatele experimentale prezintă un interes deosebit din punct de vedere al evaluării mecanismului și efectului diferitor factori specifici, precum și pentru selecția piloților pentru zborurile aerospațiale, îndeosebi a celor de

lungă durată. La fel prezintă un interes deosebit mecanismele intersistemice ale organismului viu afectate, care sunt în concordanță și legătură strânsă cu sistemul imunitar (sistemul endocrin și corticosteroizii, stresul oxidativ, metabolismul hidroelectrolitic) și care la fel pot fi afectate de factorii aerospațiali, precum și metodele de corecție sau modulare a modificărilor fiziopatologice – proceselor implicate în reacțiile organismului animal sau uman la factorii specifici de mediu aerospațial.

Conform rezultatelor studiului lui Taylor (1993) sistemul imunitar este alterat indeosebi în perioada microgravitației.

La astronautii întorși pe Pământ, sau observat diferite deviații (redistribuții) ale celulelor sangvine: scăderea numărului de limfocite în ciuda creșterii numărului total de leucocite, creșterii numărului de limfocite B și CD4+, și scăderea numărului de celule limfocitare T CD8+ (Meehan și colab., 1987; 1992). Este absolut sigur că celulele limfocitare T CD4+ sunt afectate în perioada activității în spațiul cosmic (Cogoli, 1980; Gmünder și colab., 1990).

În perioada experimentului Spacelab 1 din anul 1983 a fost constatată o depresie semnificativă a procesului de activare mitogenică a celulelor imunocompetente. Mai târziu, s-a constatat că după zborurile spațiale, la astronauti are loc supresia activării celulelor limfocitare T – transformarea în blasti la contactul cu mitogenul in vitro (Gmünder și Cogoli, 1995; Konstantinova și Fuchs, 1991), proliferarea limfocitară fiind considerabil mai mică la persoanele umane după activitatea în spațiu în condițiile de microgravitație (Gmünder și colab., 1990 ; Davis și colab., 1996).

Actualmente, unele din mecanismele complexe ale modificărilor legate de activarea mitogenică a limfocitelor T sunt cunoscute, dar multe din aspectele acestui proces încă nu sunt clare. Studiile efectuate în U.S. pe Spacelab SLS-1 au permis să observe că inhibarea activației celulare în perioada de microgravitație se datorește malfuncției monocitare și producției de Interleukină-1. S-a constatat scăderea numărului de celule citotoxice (CD8+) T “killer” și “target”, precum și a funcțiilor macrofagice celulare în sângele uman după zborurile spațiale (Gmünder și colab., 1994). Producția anumitor citokine, printre care Il-1, Il-2 și a factorului tumoral necrotic (TNF) s-a constatat afectată în cultura de leucocite umane a sângelui periferic ca efect al activității în spațiul cosmic (Chapes și colab., 1992, 1994; Konstantinova și colab., 1993 ; 1995 ; Meshkov, 1995). În alte studii au fost semnalate dereglări în secreția IL-6 la astronauti după zborurile spațiale (Stein și Schluter, 1994).

Studiile efectuate indică un efect extrem de supresiv al microgravitației asupra sistemului imunitar, indus atât la nivel celular cât și umoral. Mediul aerospațial, în special microgravitația, prin stresul fizic creat asupra organismului animal sau uman, produce diferite modificări patofiziologice asupra unor sisteme și metabolisme. Aceste modificări, de pildă în cadrul sistemului imunitar, sunt clasificate ca foarte importante în studierea mecanismului de adaptare la condițiile specifice și noi de spațiu și în elaborarea metodologiei de adaptare a organismului viu la aceste condiții de mediu (Gmünder și colab., 1988).

Referitor la imunitatea înăscută, este de remarcat faptul că după zborurile spațiale de scurtă și lungă durată s-a observat o micșorare a capacității celulelor killeri naturali (NK) de distrugere a celulelor țintă "target cells" în cultura celulară obținută din sângele periferic (Woods și Chapes, 1994), ceea ce indică faptul că protecția sistemului imunitar contra celulelor infectate cu viruși este alterată.

Funcțiile anticorpilor umani specifici nu au fost studiate detaliat la persoanele umane în perioada activității în spațiul cosmic. În schimb concentrația de imunoglobuline a permis observarea faptului că în perioada zborurilor extraterestre de lungă durată apar unele dificultăți în secretarea de anticorpi. Astfel, după zborurile spațiale de lungă durată s-a constatat creșterea nivelului de IgA și IgM în serul sanguin uman (Konstantinova și Fuchs, 1991)

Este de menționat faptul că testele cutanate de reactivitate la antigeni - hipersensibilitate de tip întârziat (DTH) au fost diminuate atât după zborurile de scurtă cât și după cele de lungă durată (Taylor și Janney, 1992; Gmünder și colab., 1994).

Deși studiile efectuate relevă date consistente privitor la modificările în cadrul sistemului imunitar la subiecții umani după zborurile spațiale (îndeosebi de lungă durată), problema statusului imun prezintă un interes deosebit.

Studiile comparative asupra astronautilor au permis să se concluzioneze că modificările intermediare ale concentrației de glucocorticoizi pot fi datorate efectului cumulativ al microgravitației, fiind posibil ca în spațiul cosmic să fie combinat efectul dozelor ridicate de radiație și celui de microgravitație.

Schimbările sistemului imunitar și a patogenității microorganismelor prezintă un interes deosebit, ca fiind mai multe probleme oportune ale explorării spațiului cosmic, îndeosebi – de lungă durată.

Astfel, modificările imunologice ale organismului animalelor sau celui uman, în prezența unor microorganisme, pot prezenta un risc deosebit ce poate duce la dezvoltarea unor infecții și inflamații. În rezultatul analizei sangelui membrilor uneia din expedițiile Shuttle s-a constatat scăderea numărului de limfocite circulante, care însă după 5 zile s-a normalizat. Autorul presupune existența unor schimbări semnificative în concentrația limfocitelor ca rezultat al misiunilor spațiale de lungă durată. În aceste cazuri, în primul rând, cauza modificărilor concentrației de limfocite în sânge poate fi microgravitația, în rezultatul căreia sau constatat celule limfocitare în stadiu de distrugere. De remarcat, că și stresul provocat de microgravitație poate altera concentrația și funcțiile limfocitare. În acest caz este extrem de dificil de separat efectul direct al microgravitației de cel indirect al stresului. Un alt factor, efectul căruia este la fel de dificil de separat de efectul altor factori de mediu aerospațial sau cosmic, este radiația, care la rândul ei poate provoca distrugerea celulelor limfocitare (Noonan, 1998).

Nu este clară prezența alterației semnificative a sistemului imunitar după zborurile spațiale de scurtă durată.

S-a constatat, că exercițiile moderate și extreme sunt cauzele creșterii concentrației de neutrofile precum și a scăderii abilității acestora de a produce liza bacteriilor. În rezultatul acestora a avut loc scăderea funcțiilor celulelor NK, secreției

Il-2, proliferării limfocitare și a numărului de celule limfocitare T CD8+ (Nehlsen-Cannarella și colab., 1991).

Expunerea la altitudini ridicate posedă condiții similare (scăderea presiunii atmosferice, izolarea, stresul) experiențelor cu astronauți, iar investigațiile efectuate indică modificări imunologice analoge astronauților după zborurile spațiale (Meehan și colab., 1988).

Unele modele de simulare a factorilor de mediu aerospațial au un efect similar factorului aerospațial adevărat, deși crearea în totalitate unor condiții similare de mediu este foarte dificilă.

Programul Microgravitație (Microgravity) este unul din componentele majore ale NASA în studiile de cercetare privind activitatea umană în spațiul extraterestru, în care colaborează ingineri chimiști și fizicieni specialiști în studiile sistemelor coloidale, specialiști în dinamica fluidelor în investigații biomedicale, experți în hidrodinamică și fizica corpurilor solide.

Prin simularea condițiilor de microgravitație utilizând clinostat tridimensional (*Random Positioning Machine*- RPM) se induce edem și proces inflamator local la șobolani. Utilizarea aspirinei (ASA) ca agent antiinflamator poate preveni inducerea edemului de RPM (Peană și colab., 2002). Tot utilizând clinostatul, la șobolani s-a constatat creșterea numărului de macrofage esterazo- pozitive în țesutul limfatic, ceea ce corespunde supresiei proliferării limfocitare (Nash și colab., 1991; Schwarzenberg și colab., 1998).

Centrifugarea rapidă la 1 G reduce proliferarea limfocitară în cultura de limfocite (Cogoli, 1993; 1996).

Depresia semnificativă a procesului de activare mitogenică a celulelor imunocompetente a mai fost constatată și în experimentele efectuate prin utilizarea clinostatului, precum și prin centrifugare (Cooper și colab., 1998, 2001). La gravitația de circa 1 G mitogenul Concanavalina A activează limfocitele B în surplus către celulele limfocitare T. Autorul a sugerat ideea că acest model biologic celular ar putea în perspectivă să devină unul din modelele experimentale pentru studiile mecanismului efectului spațiului extraterestru asupra celulelor imunocompetente (Cogoli, 1993).

Conform datelor obținute de Nariyoshi Shinomiya (2000), modificările în cadrul sistemului imun al animalelor de laborator în prima săptămână de microgravitație pot fi datorate preponderent stresului hipoxic. Odată cu mărirea duratei perioadei de microgravitație, îndeosebi după 4 săptămâni, s-au constatat modificări a concentrației unor celule imunocompetente. S-a constatat că stresul datorat microgravitației nu se limitează la efectele de confort. Acesta produce diferite schimbări anormale în funcționarea unor sisteme ale organismului viu de mare importanță, precum sistemul imunitar, printre care au fost constatate experimental (la animalele în condiții de microgravitație create prin suspendarea acestora de coadă) următoarele:

- depleția timocitelor după o zi în condiții de microgravitație (preponderent CD4+CD8) la o săptămână de suspensie în lotul de animale cu stres;
- creșterea concentrației de splenocite (a populației de limfocite B) după 4 săptămâni de suspensie în ambele loturi de animale (cu stres și fără), ce s-a asociat

cu creșterea numărului de granulocite;

- creșterea numărului de leucocite în sângele periferic, preponderent a fracției granulocitare;
- la a 4-a săptămână –sa mai observat o creștere semnificativă ($P < 0,05$) a proteinelor de șoc (în special a expresiei proteinelor de stres Hsp72/73) în splină, precum și creșterea numărului de limfocite B;

De remarcat faptul, că nu s-au constatat modificări în concentrația de limfocite - subpopulația helperi-Th1, NK- fracția NK1.1. Prezintă la fel interes că s-a stabilit rolul regulator al regiunii mRNA a genei HP2K în stresul hipoxic, ceea ce presupune posibilitatea dezvoltării tehnologiei de reglare a unor modificări patofiziologice apărute ca rezultat al efectului microgravitației.

În experiment, după 120 de zile în regimul head-down bed rest (HDBR) la 6 voluntari practic sănătoși, s-a constatat (Uchakin și colab., 2002), că factorii de stres în perioada utilizării HDBR afectează sistemul imunitar și interrelațiile imune-endocrine homeostatice.:

- alterarea receptorului de suprafață al celulelor T CD4+ și CD8+IL-2;
- redistribuirea IL-2 și a IFN-gamma;
- produce schimbarea balanței în concentrația de citokine Type 1 vs. Type 2 în cultura celulară activată de fitohemaglutinină (PHA);

Tripton, Greenleaf și Jackson (1996) au analizat efectul zborurilor spațiale și celor simulate prin metodologia HDT (*head-down tilt*) asupra animalelor de laborator și subiecților umani și au ajuns la unele concluzii semnificative:

- ca rezultat al zborurilor spațiale se constată micșorarea volumului de sânge și plasmă;
- componenții sistemului imunitar și endocrin se modifică ca rezultat al efectului gravitațional și altor influențe ale mediului spațial;
- aldosteronul, hormonul adrenocorticotrop (ACTH) și antidiuretic (ADH) au fost constatate mărite și asociate cu unele modificări minore în concentrația de peptide diuretice;
- zborurile de lungă durată (de circa 60 zile) produc o creștere a concentrației de ADH, precum și de angiotensină și cortisol;
- numărul de limfocite T și de celule killer naturali se constată micșorat;
- concentrația de limfokine, interleukine-2 și activitatea killerilor naturali a fost constatată redusă;

De asemenea, Chouke'r și colab. (2001), au relatat la voluntari după efectul HDT- 6 grade pe parcursul a 120 de zile producerea stresului psihic, alterarea semnificativă a secreției de cortisol, micșorarea numărului de celule T-helperi, T-citotoxice și T-supresori, ceea ce presupune posibilitatea de modificări a activității sistemului imunitar la cosmonauți în perioada unor zboruri spațiale de lungă durată.

Izolarea persoanelor umane în peșteri, camere, activitatea în expedițiile anctartice prezintă o replicare (copiere) a condițiilor de izolare a astronautilor în spațiul în diferite perioade de timp. În consecință, investigațiile efectuate au constatat modificări în secreția de citokine și distribuția de subpopulații limfocitare în sângele periferic (Williams și colab., 1986; Gorbenko și colab., 1989).

În scopul modelării condițiilor spațiale au fost efectuate diferite experimente în Antarctica, rezultatele cărora au grăbit înțelegerea unor mecanisme asemănătoare (Williams și colab, 1986; Lugg, 2005). În perioada Expediției Naționale Australiene de Cercetări Antarctice (ANARE) a fost observată micșorarea reactivității DTH în testul cutanat la diferiți antigeni (Muller și colab., 1995). Datele obținute au corelat cu micșorarea proliferării limfocitare în reacția in vitro la mitogeni (Shearer, și colab., 2001). Hipokinezia ortostatică obținută prin metodologia head-down bed rest (HDBR), este una din modelele de bază pentru simularea mai multor efecte fiziologice în perioada zborurilor spațiale. HDBR, stresul emoțional și hipergravitația produc creșterea concentrației de histamină și serotonină în plasmă și o micșorare semnificativă a concentrației de prostaglandine E, F2-alfa și eritropoetină. (Uchakin și colab., 1998).

Prezența microorganismelor în spațiile închise în perioada zborurilor aerospațiale / cosmice poate provoca un impact direct sau indirect asupra sănătății, securității sau performanțelor astronautilor (Taylor și colab., 1977; Pierson, 1993; Pierson și colab., 1994; 1996).

Conform studiilor efectuate în cadrul diferitor programe spațiale, riscul microbiologic reprezintă o problemă, îndeosebi pentru stațiile orbitale și zborurile în spațiu de lungă durată. Din acest punct de vedere monitorizarea microbiologică a mediului utilizat de piloți și astronauti minimizează acest risc. De cazuri de infecții cu virusul imunodeficienței umane, hepatită B și C, micobacterii de tuberculoză astronautii sunt protejați, dar există riscul unor infecții cu flora normală prezentă la aceștia, cum ar fi infecții cutanate cu *Staphylococcus sp.* și *Streptococcus sp.*, precum și infecții urinare cu *Escherichia Coli*.

La fel prezintă o importanță deosebită rezistența nespecifică a organismului la infecții, precum și statusul imun al acestora (Pierson, 1993; Taylor și colab., 1997), scăderea cărora poate provoca infecțiile cu microflora normală sau viruși latenți nedepistați înainte de zborurile spațiale (Payne și colab., 1999; Mehta și colab., 2000; Stowe și colab., 2000, 2001). Febra ce se manifestă în unele boli contribuie la creșterea capacității funcționale de apărare a organismului, dar o febră accentuată prelungită poate determina sterilitate temporară sau permanentă. Ambianțele calde pot favoriza, de asemenea, dezvoltarea unor germeni patogeni, care în condițiile unui stres cald al organismului cu o capacitate de apărare mai redusă, favorizează o incidență mai mare a bolilor infecțioase intestinale, imponderabilitatea provocând creșteri ale florei aerobe și descreșterea celei anaerobe, *Pseudomonas* declanșând o infecție urinară pilotului modulului lunar „Apollo 13”, iar ciuperca *Tricophyton rubrum* a determinat o infecție cutanată comandantului adjunct de pe „Apollo 17”.

I.4. Efectele biologice ale radiațiilor cosmice

Scopul cercetării efectelor biologice ale radiațiilor cosmice este de a cunoaște cantitativ și calitativ radiațiile ionizante prezente în mediul spațial precum și de a identifica riscurile biologice asociate acestor radiații acest fapt implicând și descoperirea de noi metode de reducere a acestor riscuri. Radiațiile din spațiul cosmic sunt alcătuite din protoni cu energie mare emisi de către Soare, din protoni și

electroni captati de catre campul magnetic al Terreii (centura de radiatii van Allen) si din radiatii cosmice formate din nuclee ale atomilor de H, He, C, N, O si Fe, toate aceste radiatii producand la interactia cu materia radiatii secundare formate din neutroni si raze gamma (Todd, 2003).

Radiația cosmică este formată din fluxuri de particule și unde electromagnetice cu energii mari. Radiația spațială constă din energia protonilor solari, radiațiile cosmice ce include ca nucleu energetic H, He, C, N, O și atomii de Fe.

Această radiație poate fi de două feluri: primară și secundară.

Radiația cosmică primară, provine din spațiul extraatmosferic și poate fi de origine gravitațională și stelară. Ea poate proveni din exploziile supernovelor, rotația pulsarilor, mișcarea spiralată a unor particule fundamentale (electroni) de-a lungul unor linii de câmp magnetic spațial, din impactul radiației cosmice însăși cu praful cosmic etc. Radiația cosmică primară este alcătuită din fluxuri de particule fundamentale (neutroni, electroni, protoni etc.), particule α (nuclee de heliu) și unde electromagnetice (fotoni), cu energii mari ($10^9 - 10^{20}$ eV și chiar mai mult). Câmpul magnetic terestru îndeplinește un rol de scut („reflectă” spre spațiul cosmic particulele cu energie mai mică) și de deviere a acestor fluxuri pe direcția liniilor de inducție magnetică spre poli.

Radiația cosmică secundară, este cea care rezultă din interacțiunea radiației cosmice primare cu atomii și moleculele atmosferei superioare. Ca urmare, rezultă protoni, neutroni, și o mare varietate de nuclizi (pioni, kaoni etc.) cunoscuți ca radionuclizi cosmogenici. Procesul de interacțiune se desfășoară „în cascadă” și conduce la apariția unei suite de particule secundare.

Observațiile au pus în evidență și o *radiație cosmică de fond*, având caracter universal (se înregistrează din orice direcție a cosmosului) și a cărei componentă principală este situată în domeniul undelor centimetrice, corespunzătoare radiației termice de ~ 3 K.

Radiația corpusculară este caracterizată de energia cinetică a particulelor, iar undele electromagnetice de către energia fotonilor. Radiația corpusculară solară și cea cosmică, chiar dacă pot avea energii de până la 10^{22} eV, totuși, pe suprafața pământului ajung doar radiații ce au energii de ordinul a $1 - 2 \cdot 10^9$ eV, întrucât la traversarea atmosferei terestre atât radiațiile corpusculare cât și undele electromagnetice suferă influențe din partea acesteia. Astfel, printre altele, se constată că, maximum de energie se deplasează din zona albastră a spectrului vizibil (situație întâlnită la limita superioară a atmosferei) în zona galben-verde a acestui spectru (la suprafața Pământului); are loc absorbția parțială a radiațiilor I.R. de către vaporii de apă și de către oxigen, precum și absorbția radiației U.V de către stratul de ozon și de către oxigenul din atmosferă.

Pe suprafața Pământului ajung numai radiațiile cosmice cu intensitate suficient de mare. Majoritatea radiațiilor cosmice și a celor corpusculare solare sunt dirijate de câmpul magnetic terestru spre poli. La sol ajung o parte importantă a radiațiilor electromagnetice întâlnite la limita superioară a atmosferei însă se modifică intensitatea lor precum și ponderea lor procentuală datorită interacțiunii (în principal, absorbției) cu moleculele aerului. Astfel, de exemplu, dacă la limita superioară a

atmosferei se constată că: 57 % - IR, 42 % - vizibile, 6 % - UV, atunci la suprafața pământului ponderea acestor zone spectrale devine: 64 % - IR, 35 % - vizibile, 1 % - UV. Aceste unde electromagnetice prezintă proprietăți diferite în ceea ce privește interacțiunea cu materia vie. Fotonii acestor radiații transportă o anumită cantitate de energie pe care o cedează, prin absorbție, substanței cu care interacționează.

La altitudini de circa 15 km și mai mult (zona spațială) un organism neprotejat este expus radiațiilor corpusculare și electromagnetice cosmice și solare într-o măsură mult mai mare decât la nivelul suprafeței terestre. (Macri M. și Răduică C., 2002).

Radiațiile care transportă o cantitate de energie mai mică de 10 - 12 eV ($1 \text{ eV} = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ J}$) nu pot să disloce electroni din edificiul atomilor sau moleculelor de importanță biologică și de aceea, aceste unde se numesc **radiații neionizante** ($\nu < 3 \text{ 000 THz}$).

Din cadrul radiațiilor neionizante fac parte aproape toate radiațiile exceptând radiațiile X, γ și partea din radiațiile U.V. cu lungime de undă foarte mică, apropiată de cea a radiațiilor X ($\lambda = 10 - 100 \text{ nm}$) care transportă o energie mai mare decât cea menționată anterior și care le permite să ionizeze substanța străbătută (numite, de aceea, radiații ionizante). Astfel, drept radiații neionizante se consideră: câmpurile electromagnetice de radiofrecvență, radiațiile I.R., vizibile și o parte a radiațiilor U.V. Chiar la intensități mari, radiația neionizantă nu poate produce fenomene de ionizare în sistemele biologice, dar s-a constatat că aceste radiații pot produce alte efecte biologice, precum încălziri, alterarea reacțiilor chimice și inducerea de curenți electrici în țesuturi și celule.

Organismele vii sunt supuse în permanență nu numai radiațiilor neionizante, ci și **radiațiilor ionizante**, adică acelea care, datorită energiei mari pe care o transportă, determină ionizarea atomilor și moleculelor de substanță străbătută. În cuprinsul lor intră o parte din radiațiile U.V. – cele cu lungimi de undă mici, radiația X, γ și radiațiile corpusculare (α , $\beta^\pm$, protonii, neutronii și altele). Deoarece ele pot străbate corpurile, respectiv suprafața tegumentului, au mai fost numite și radiații penetrante.

Un loc important în cadrul radiațiilor ionizante revine radiațiilor nucleare (corpusculare sau / și ondulatorii) emise datorită fenomenului de radioactivitate - fenomenul de alterare spontană a nucleelor atomilor radioactivi acompaniată de emisia acestor radiații.

Radiația abundentă cu ioni grei a celulelor in vitro mai multe decade servește ca model pentru studierea potențialului efect al razelor cosmice.

Efectele nocive ale acestor radiații includ favorizarea proceselor proliferative celulare și apariția tumorilor în urma expunerii cronice, scăderea imunității din cauza dozelor mari de protoni din timpul furtunilor solare și posibile efecte neurologice cauzate de către nucleele grele ale radiațiilor cosmice (Nelson, 2003). În general este acceptat faptul că substanțele cu proprietăți antioxidante pot constitui o modalitate de reducere a efectelor nocive ale radiațiilor deoarece radicali liberi și specii de oxigen active sunt generate imediat în țesuturile iradiate, fiind utilizate de asemenea și terapiile cu citokine, hormoni și nucleozide (Kennedy și Todd, 2003).

Riscul activității în spațiul cosmic include în primul rând efectul cancerigen al radiației cu protoni sau raze cosmice, modificări ale sistemului imunitar ca rezultat al dozelor ridicate de protoni solari și posibil efect neuronal.

Efectul cel mai semnificativ al radiației ionizante este distrugerea celulelor. Radiația ionizantă poate influența chimismul celular, conducând la modificarea ratei de diviziune celulară sau chiar moartea celulei. Probabilitatea creșterii numărului de celule moarte se mărește odată cu mărirea dozei de radiație.

Celulele granulopoetice și limfopoietice din măduva osoasă sunt excepțional de sensibile la radiația ionizantă. Ca rezultat se mai reduce numărul de celule urmașe în circulația sangvină la circa 2% de la numărul normal. În acest context, dozele de protoni nu mai joase ca 2,0 Gy sunt considerate ca distrugătoare, prezentând interes studiul efectului de distrugere celulară, carcinogeneză și mutageneză

Radiosensibilitatea umană este dependentă de răspunsul (starea) celulelor hematopoietice. În cadrul microgravitației nu s-a constatat că celulele radiosensibile să fie modificate, dar se observă reducerea unor funcții ale acestora. În baza unui experiment bazat pe modelul matematic de creare și acțiune a mediului radioactiv spațial și prin simularea efectului distrugător al radiației, s-a sugerat că în perioada microgravitației, în spațiu, în acest mediu radioactiv, este posibilă alterarea mielopoezei și limfopoezei prin creșterea radiosensitivității celulare (Esposito și colab., 2000).

I.5. Efectele biologice ale presiunii aerului

Presiunea este mărimea fizică definită ca raport dintre mărimea forței ce apasă normal și uniform pe o suprafață și aria suprafeței respective ($p = F / S$). Acest parametru este considerat un factor biotrop important (încadrat, adesea, în rândul factorilor mecanici ai mediului), ale cărei variații pot să influențeze o serie de procese atât la nivelul organismului ca sistem, cât la nivel tisular și celular, fiind suportate în mod diferit în funcție de specie și stare fiziologică.

Presiunea aerului se exercită atât asupra exteriorului cât și interiorului unui organism. Organismele care trăiesc pe suprafața Pământului sunt adaptate valorilor de presiune atmosferică din zona în care trăiesc și variațiilor periodice ale acesteia. Pot apărea dificultăți însă în condițiile unor variații neperiodice cu amplitudine mare.

Există organisme care pot rezista unor condiții barice extreme, caracterizate de presiuni foarte mici sau, dimpotrivă, foarte mari.

Unele dintre ele sunt tolerante la presiuni extrem de mici, aproape vid, cum sunt unele semințe de plante, microbii, bacterii, unele insecte - *Drosophyla*, *Tardigrada* care rezistă câteva zile la presiuni foarte mici, de ordinul a 10^{-9} mmHg (unele bacterii pot să ajungă în mod excepțional la altitudini de circa 22 km). Efectul scăderii presiunii asupra organismelor vii se numește **hipobarism**.

Alte organisme pot suporta presiuni enorme, cum sunt cele de pe fundul abisurilor marine, unde presiunea poate ajunge la circa 100 MPa și chiar mai mult (presiunea hidrostatică crește cu o atmosferă la fiecare 10 m adâncime). De exemplu, bacteriile barofile, foraminifere, polichete, holoturii și altele. În litosferă au fost observate, de asemenea, unele bacterii anaerobe la adâncimi de 3 – 4 km. Omul poate suporta presiuni de până la 9 atm, mamiferele mici – 25 atm., peștii de suprafață – $100 \div 200$ atm., nevertebratele până la 400 – 1000 atm., iar unele microorganisme

precum *Bacillus subtilis*, chiar la zeci de mii de atm (Contrea, 1972). Efectul creșterii presiunii asupra organismelor vii se numește **hiperbarism**.

Se constată că acțiunea biotropă a presiunii atmosferice se face simțită îndeosebi la scăderea presiunii. Întrucât prin această evoluție barică proporția de oxigen în raport cu celelalte gaze ale aerului nu se modifică, înseamnă că efectele produse de acest parametru meteorologic se datorează scăderii cantității absolute de O₂ disponibilă organismului (Tabel 2).

Tabel 2. Variația presiunii atmosferice, a presiunii parțiale a oxigenului și a gradului de saturare cu oxigen a hemoglobinei, în funcție de altitudine (după Macri și Răduică, 2002).

Altitudinea (m)	Presiune atmosferică (mmHg)	Presiune parțială a oxigenului (mmHg)		Temperatură (°C)	Saturarea cu hemoglobină (%)
		aer	alveole		
0	760	160	103	+15,0	97
914	681	143	89	+9,1	95
1 524	632	132	81	+5,1	-
2 134	586	123	79	+1,1	93
2 438	565	118	69	-0,9	-
3 048	523	110	61	-4,8	90
3 658	483	101	54	-8,8	86
4 572	429	90	45	-14,7	80
5 486	380	80	38	-20,7	72
6 096	349	73	34	-24,6	67
6 706	321	67	33	-28,6	65
7 620	282	59	30	-34,5	60

Scăderea presiunii atmosferice produce hipoxie (scăderea oxigenului din sânge) și din țesuturi (anoxie cu hipooxidoză). Manifestările acestei afecțiuni mai pot cuprinde, în afară de simptomele obișnuite (insomnie, cefalee, greață, vărsături, dispnee, stare letargică) și alte aspecte clinice precum edemul pulmonar (de altitudine). Primele manifestări funcționale se observă pentru altitudini cuprinse între 1.000 și 2.000 m și constau în modificări infraclinice fine la nivelul sistemului nervos, al analizorilor, respirației și circulației, care însă nu exprimă o suferință a organismului.

Pentru altitudini variind între 2.000 – 3.000 m încep să apară semne clinice de suferință. De la acest prag, spre altitudini tot mai mari, simptomele de “rău de munte” se agravează treptat. Altitudinea limită a efortului fizic pentru un organism sănătos, neacclimatizat, peste care nu mai poate face efort fizic fără un aparat de oxigen, este de 4.500 – 6.000 m pentru ascensiuni rapide (cu mijloace nepresurizate) și de 6.500 – 7.000 m pentru ascensiunile lente (“cu piciorul”). Altitudinea limită a viabilității peste care un organism uman sănătos, neacclimatizat, chiar în repaus, nu poate rezista fără aparat de oxigen este de 7.500 – 8.000 m (Demeter, Neșțianu, 1968).

Astfel, o **presiune atmosferică scăzută** favorizează producerea unor îmbolnăviri ale căilor respiratorii, creșterea manifestărilor asmactice, determină tulburări ale pulsului, modificări ale electrocardiogramei, agravarea bolii hipertonice, creșterea frecvenței de instalare a infarctului, creșterea numărului colicilor nefritice, dar produce și o ameliorare a tulburărilor psihice la basedowieni (agravarea tulburărilor la presiuni mari, de peste 770 mmHg).

O **presiune atmosferică crescută**, se corelează cu episoadele dureroase la ulceroși, agravează tulburările psihice la basedowieni, determină o creștere a presiunii arteriale (deși s-au semnalat și situații în care creșterea presiunii sanguine se produce și la scăderea presiunii atmosferice, împreună cu scăderea temperaturii aerului), dar și scăderea acceselor de astm și micșorarea durerilor reumatice.

Variația mare a presiunii atmosferice poate să determine agravarea unor boli cardiovasculare (inclusiv a hemoragiilor cerebrale), accentuarea manifestărilor caracteristice bolii hipertonice, insuficiența cardiacă și o creștere a numărului bolnavilor de cord pulmonar. Scăderile însemnate și în general, oscilațiile presiunii atmosferice se corelează cu apariția și agravarea unor procese cum sunt hemoragii interne: hemoptizii și hemoragii gastro-duodenale la ulceroși. Studiile de incidență a mortalității au arătat, de asemenea, o legătură a acestora cu scăderile presiunii atmosferice, în asociație cu variații crescătoare bruște ale temperaturii aerului.

Din punct de vedere al medicinei aerospațiale, atmosfera a fost împărțită în trei zone: fiziologică, de deficit fiziologic, spațială.

Zona fiziologică, cuprinsă între 0 – 3.000 m (presiunea atmosferică scade de la 760 mmHg la 523 mmHg), pentru care se apreciază că organismul uman este bine adaptat și nu necesită echipamente de protecție pentru menținerea organismului în limite fiziologice.

Zona de deficit fiziologic, situată între 3 – 15 km, în care, datorită scăderii presiunii parțiale a oxigenului, se manifestă fenomenul de hipoxie hipoxică. Își mai fac apariția fenomenele de dilatare a gazelor din cavitățile închise ale organismului și al celor solvite (dizolvate) în lichidele biologice, precum și efectele care rezultă din expunerea la temperaturi scăzute. Organismul are nevoie de echipamente specializate în asigurarea de oxigen.

Zona spațială, situată dincolo de altitudinea de 15 km, permite supraviețuirea unui organism numai cu ajutorul unor echipamente adecvate (costum presurizat și / sau cabină ermetică). Totodată, la aceste altitudini, un organism neprotejat este expus radiațiilor corpusculare și electromagnetice cosmice și solare într-o măsură mult mai mare decât la nivelul suprafeței terestre, iar datorită scăderii presiunii atmosferice își face apariția fenomenul de degajare a gazelor solvite în lichidele biologice. Producerea acestui fenomen (asemănător „fierberii”) în sânge conduce la apariția de emboli gazoși, cu consecințe negative importante asupra organismului. Aceste aspecte au fost observate de la circa 18.500 m altitudine, cunoscută și ca „linia lui Armstrong”.

Variațiile mari și bruște ale presiunii din mediul înconjurător (creșteri sau scăderi) pot duce, de asemenea, la apariția de barotraume la nivelul diverselor structuri (ureche medie, sinusuri frontale și maxilare, tubul digestiv și alte cavități din organism).

Presiunea atmosferica este o variabila deseori modificata in scopul reducerii diferentei dintre presiunea interna si cea externa a vehiculelor spatiale, precum si pentru a reduce greutatea acestora la lansare. Astfel, in cadrul programelor spatiale Mercury, Gemini, Apollo si Skylab presiunea in interiorul navetelor era de 34 kPa (cu diferite concentratii lae oxigenului intre 100% si 70%), iar presiunea costumelor utilizate la activitatile extravehiculare (EVA, Extravehicular activity) avea valori de 30 kPa, o scadere a presiunii atmosferice la valori de 80-85 kPa fiind observata si in cadrul zborurilor parabolice (Paul si Ferl, 2006). Studii realizate in laborator (in perioada 1967-1975) in conditii de hipobarism au aratat ca este stimulata dezvoltarea bacteriilor, a infectiilor stafilococice ale pielii, creste mortalitatea animalelor cu infectii intraperitoneale si scade nivelul de interferon. Hipoxia determina un raspuns simpatoadrenal variabil, dupa cum agresiunea a fost acuta sau cronica. In faza acuta se produce o activare a medulosuprarenalei, cu o activitate simpatica normala sau uneori redusa. Faza cronica se instaleaza dupa 2-3 zile si se produce cresterea activitatii sistemului nervos simpatic, concomitent cu scaderea gradata a activitatii adenale (Ostrander et al, 2006). Alte studii au examinat efectele hipobarismului asupra echilibrului hidroelectrolitic la oameni folosind expunerea la presiune scazuta in conditiile unei atmosfere normoxice pentru a controla efectele hipoxiei, concluzionand ca exista un efect sinergic al hipoxiei si hipobarismului ce perturba echilibrul hidric si cel ionic determinand retentia apei si cationilor cu o crestere a raportului concentratiilor urinare ale Na si K (Loeppky și colab., 2005).

Mecanismele hipersecreției de corticosteroizi în stresul hipoxic de altitudine s-au explicat prin (Năstoiu, 1983):

- Deficitul de oxigen care stimulează inițial axul hipotalamo-hipofizar și care apoi prin intermediul ACTH-ului stimulează corticosuprarenala;
- Modificarea echilibrului acido-bazic înspre alcaloză stimulează axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal;
- Creșterea eliberării de adrenalină în hipoxie care poate stimula eliberarea de ACTH;
- Hipoglicemia indusă de hipoxie, ca urmare a creșterii utilizării glucidelor, stimulează eliberarea de glucocorticosteroizi.

I.6. Efectele biologice ale temperaturii mediului

În raport cu reacțiile chimice simple, ale căror viteze de reacție cresc exponențial cu creșterea temperaturii, majoritatea reacțiilor biologice indică existența unei temperaturi optime, după atingerea căreia viteza de reacție scade cu creșterea temperaturii. Această evoluție se datorează, în principal, faptului că cea mai mare parte a reacțiilor biologice sunt catalizate de către enzime, care scad energia de activare. Ca urmare, scade sensibilitatea termică și crește viteza de reacție la orice temperatură dată (Enache, 2005).

Temperatura influențează variația bioelectrogenezei, putându-se pune în evidență existența unor valori termice de optim funcțional, care corespund unei

capacități sporite a sistemului viu (viteză maximă de transmitere a potențialului de acțiune, latență minimă în răspunsul la excitații și altele). De exemplu, creșterea temperaturii în intervalul $0 - 37^{\circ}\text{C}$, conduce la o mărire a negativării potențialului de repaus cu circa $1,5 \text{ mV} / ^{\circ}\text{C}$, crește viteza de propagare a potențialului de acțiune prin nerv, se mărește frecvența contracțiilor cardiace și altele (Dimoftache și Herman, 1996; Enache, 2001).

Dincolo de limitele termice fiziologice tolerate îți fac apariția fenomene de disociație funcțională, blocarea electrogenezei la temperaturi joase și ridicate (la nervul sciatic de broască blocarea transmisiei influxului nervos are loc la 6°C , iar la nervul de șobolan ea se produce la 12°C). La temperaturi sub 6°C are loc, de asemenea, blocarea contracției musculare și apoi dispariția potențialului de acțiune și altele (Enache, 2004).

La organismele superioare, temperatura aerului atmosferic este considerată ca factorul fizic abiotic al mediului cu cel mai mare impact, atât direct cât și indirect, asupra vieții acestora.

Temperatura internă medie a animalelor sau a omului poate să varieze în funcție de o serie de factori precum: intensitatea exercițiului muscular (cu cât activitatea musculară este mai mare, cu atât crește temperatura corporală), ingerarea hranei (de exemplu, la câine s-a constatat o creștere a temperaturii sângelui în venele suprahepatice cu circa 2°C în timpul digestiei, iar la păstrăv creșterea temperaturii corporale a fost chiar mai mare), variațiile circadiene și sezoniere ale temperaturii aerului, strâns legate de cele ale metabolismului.

Echilibrul termic al homeotermelor se formează la o temperatură mai mare decât temperatura mediului datorită proceselor metabolice generatoare de căldură.

Pentru diversele specii de animale se constată că există anumite intervale de temperaturi ambientale în care se menține acest echilibru termic între organism și mediu (fără solicitarea termoreglării), numite zone de neutralitate termică ($T_3 - T_6$) - (fig. 1).

Zona de neutralitate termică reprezintă un interval de temperaturi între care metabolismul se menține constant, la valoarea minimă. Această zonă poate fi îngustă (de exemplu, la șobolan, șoarece, cobai este $28 - 30^{\circ}\text{C}$) sau poate fi largă.

În cazul în care condițiile de mediu se situează în apropierea zonei de neutralitate termică organismele vii se adaptează relativ ușor. Dacă însă mediul solicită termic tot mai intens organismul, atunci adaptarea începe să se facă cu anumite eforturi. Dacă temperaturile din mediu devin excesive, se produce o perturbare gravă a homeostaziei, care poate conduce chiar la moarte.

În cuprinsul zonei de supraviețuire se pot distinge cinci intervale termice (Enache, 2005) (vezi. fig.1):

a). *Zona de hipotermie*, este zona cu temperatura cuprinsă în intervalul ($T_1 - T_2$) și în care animalul nu poate produce suficientă căldură pentru menținerea temperaturii optime. Temperatura T_2 a aerului este considerată "limita rece". La această valoare se înregistrează o valoare maximă a producției metabolice de căldură. Sub T_2 căldura este disipată mai repede decât cea produsă metabolic sau radiativ iar corpul tinde spre moartea prin hipotermie.

La om valoarea T_2 este de 14°C pentru matur, iar pentru nou-născut de 27°C .

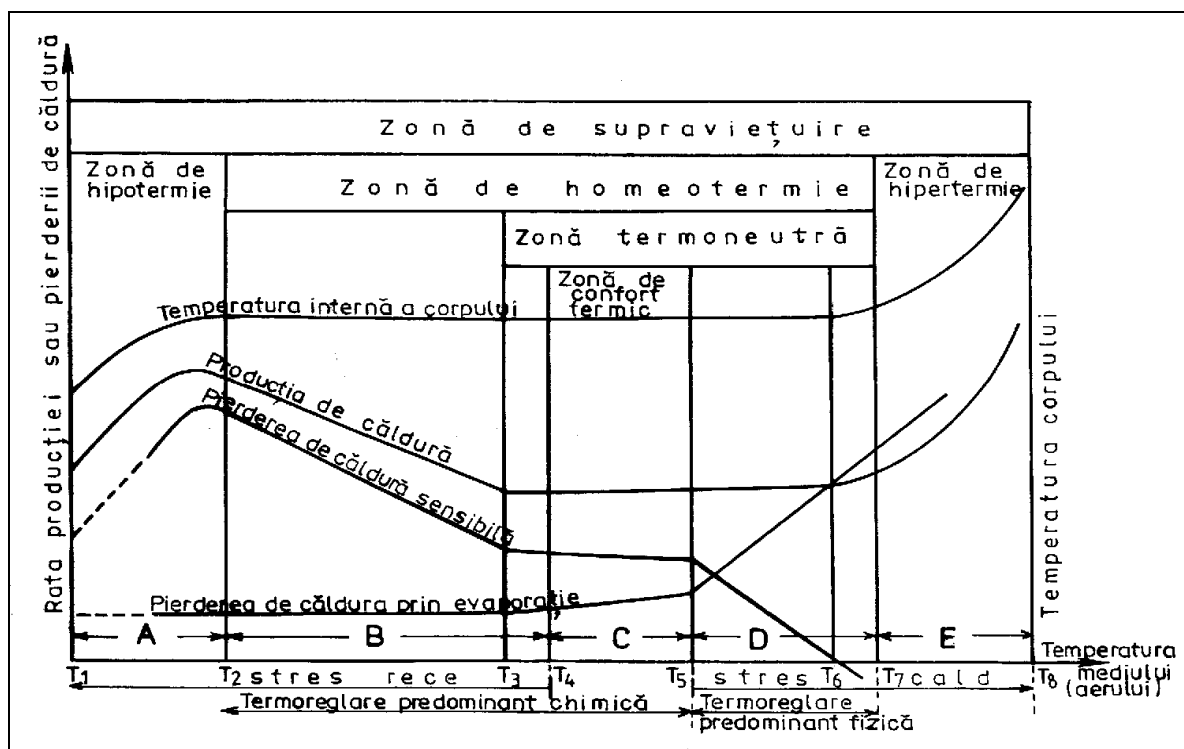


Fig.1. Distribuția zonelor termice, temperaturilor critice, producției de căldură și pierderile evaporative și non-evaporative de căldură, în raport cu temperatura mediului pentru un animal homeoterm.

b). *Zona de homeotermie inferioară*, este zona mai extinsă, cu temperatura cuprinsă în intervalul ($T_2 - T_4$), în care animalul este la o temperatură optimă, dar el trebuie să producă căldură pentru a-și păstra această temperatură.

Temperatura T_3 este considerată temperatură critică (inferioară) sub care temperatura organismului homeoterm scade. Ea este o limită termică de la care este afectată producția animalelor domestice (lapte, ouă etc.). Sub T_3 aceste organisme au nevoie de mai multă hrană decât atunci când temperatura este superioară lui T_3 . În intervalul $T_2 - T_3$ pierdere de căldură sensibilă scade cu creșterea temperaturii, iar la T_3 rata metabolismului atinge o valoare minimă (puțin mai mare decât a metabolismului bazal).

La om valoarea lui T_3 este de 33°C pentru nou-născut și 28°C pentru matur.

c). *Zona de confort termic*, este zona cu temperatura cuprinsă în intervalul ($T_4 - T_5$), numită și "indiferență termică", în care metabolismul normal al animalului este cel care furnizează energia necesară menținerii unei temperaturi optime.

Între T_4 și T_5 animalele (și omul) fac cel mai mic efort pentru asigurarea termoreglării, rata metabolismului menținându-se constantă. Aici are loc o scădere ușoară a rezistenței la propagarea fluxului de căldură sensibilă (dilatarea vaselor de sânge din apropierea suprafeței pielii) și o ușoară creștere a rezistenței la propagarea fluxului corespunzător căldurii latente.

d). *Zona de neutralitate superioară*, este zona cu temperatura cuprinsă între ($T_5 - T_7$) în care animalul trebuie să-și producă sau să obțină o anumită răcire.

În cea mai mare parte a acestei zone menținerea echilibrului termic se face în virtutea faptului că scăderea pierderii de căldură sensibilă este compensată de creșterea pierderii evaporative (realizată printr-o evaporație rapidă a transpirației și / sau prin diverse mecanisme care măresc evaporația respiratorie).

Intervalul de temperaturi cuprins între T_3 și T_6 în care producerea de căldură este la minim și independentă de temperatura aerului înconjurător este numit “zonă termoneutră” (de neutralitate termică).

Valoarea lui T_6 este limita superioară a zonei de neutralitate termică iar T_7 este limita superioară de homeotermie.

e). *Zona de hipertermie*, este zona cu temperatura cuprinsă între T_7 și T_8 , în care mecanismele de termoreglare ale animalului nu asigură răcirea suficientă pentru obținerea unei temperaturi normale a corpului. Valoarea T_7 este temperatura critică superioară. Peste această valoare temperatura corpului începe să crească pentru că pierderile evaporative prin transpirație și prin mecanisme respiratorii nu mai asigură îndepărtarea eficientă a surplusului de căldură. Dacă temperatura corpului crește necontrolat se poate ajunge la moartea termică datorită încălzirii.

Efectele expunerii la rece. Procesul de înghețare joacă un rol de protecție (înghețarea la suprafață a apelor protejează viețuitoarele acvatice) și poate să contribuie la conservarea structurilor biologice (rețelele de apă se comportă ca exoschelete care protejează locurile active ale macromoleculelor biologice și permit formarea de legături reversibile între molecule).

Efectele negative ale înghețării provin din producerea de leziuni structurale și funcționale începând chiar de la nivel molecular și subcelular (denaturarea macromoleculelor, rupturi mecanice ale unor elemente structurale, procesul de deshidratare care poate determina precipitarea proteinelor în soluție și favorizarea apariției de legături transversale anormale între proteine și altele).

La nivel celular efectele produse de procesul de înghețare depind de ritmul în care are loc acest fenomen, dar și de tipul de apă existent. Apa extracelulară îngheață mai repede (la circa -10°C) decât cea intracelulară. Dacă înghețarea are loc lent, atunci se produce un proces de deshidratare prin care are loc extragerea apei libere suprarăcite din celulă (cu formarea unor cristale extracelulare mari) și permite formarea de rețele de apă în jurul proteinelor din interior. Dimpotrivă, dacă temperatura scade rapid, apa intracelulară nu are timp să migreze, se dezvoltă cristale de gheață care lezează structurile macromoleculare inclusiv membranele plasmatică (mult mai sensibilă la îngheț decât nucleul și organele celulare). Ca urmare se produc: rupturi ale membranelor (inclusiv ale celor mitocondriale), reticulul endoplasmatic se vacuolizează și pierde particulele de ribonucleoproteină.

Temperaturile scăzute solicită sistemul de termoreglare și se produc modificări metabolice care urmăresc să compenseze pierderile de căldură. De aceea, organismul face apel la rezervele de glucoză și mai ales de grăsime care conduc la scăderi, în timp, ale masei corporale. Stratul de grăsime la un om normal (circa 12 kg.) îndeplinește atât rol de izolator termic cât și de rezervor de energie, estimată la un necesar de aproximativ 70 de zile (Mărgineanu, 1979).

Scăderea temperaturii produce o scădere a activității enzimatică (cum sunt enzimele care participă la metabolismul glucidelor), dar și efectul calorigen pe care

îl au hormonii corticosuprarenali, cei tiroidieni (tiroxina mărește termogeneza) și chiar cel pancreatic (glucagonul), în protecția metabolică împotriva frigului.

Observațiile făcute pe șobolani au arătat că la 6 °C apar mai multe boli cardiovasculare decât la 30 °C. Un alt aspect, remarcat la numeroase organisme este scăderea apreciabilă a frecvenței bătăilor inimii cu temperatura.

La om, în general, temperaturile scăzute sunt suportate mai bine, între anumite limite, decât cele ridicate. Organismul uman resimte acțiunea acestui factor biotrop îndeosebi în sezonul rece și în cel de tranziție spre iarnă. Nu sunt de neglijat nici situațiile în care apar perioade de răcire a aerului și în celelalte anotimpuri sau expunerile accidentale la frig.

Dacă răcirea se accentuează, atunci organismul uman intră în zona de hipotermie (fază de decompensare), când se observă o diminuare a metabolismului, scăderea temperaturii corporale, a ritmului cardiac și respirator, apariția de aritmii cardiace, scăderea tensiunii arteriale, o micșorare a cantității de oxigen transportată de sânge. Omul supus frigului accentuat și prelungit începe să manifeste o stare mentală confuză, comportament irațional, pierderea controlului, viziune neclară, nu mai reacționează normal la lumină (mișcarea pupilei), dureri de cap și abdominale, inconștiență. Pierderea de căldură are loc până la atingerea echilibrului termic cu mediul înconjurător.

Organismul uman poate suporta scăderi de temperatură până la 4 – 5 °C cu posibilitatea resuscitării ulterioare. La temperaturi de 18 – 20 °C țesuturile, creierul și cordul pot supraviețui până la 90 min. fără leziuni. Între 25 – 30 °C sunt posibile opriri ale funcției cardiace de circa 5 – 7 min. fără ca să apară influențe negative asupra activității cerebrale. De altfel, diferitele țesuturi și organe pot supraviețui în absența circulației asociată cu scăderea temperaturii, iar oprirea temporară a activității nu este echivalentă cu moartea țesutului sau organului respectiv (fenomene observate și în cazurile de hipotermie accidentală în condiții de iarnă). Cel mai mic timp de supraviețuire îl prezintă creierul, valori intermediare prezintă organele interne, iar cel mai mare timp de supraviețuire îl are țesutul muscular.

Din punct de vedere endocrin, *reacția omului sănătos la stresul rece* se caracterizează prin creșterea funcției tiroidei și corticosuprarenalei, creșterea secreției de 17 – cetosteroizi și a diurezei (crește cantitatea de hormon antidiuretic). Sub aspect histologic, la temperaturi scăzute se observă dispariția coloidului (la căldură are loc acumulare de coloid) și congestia capilară a alveolelor tiroidiene până la hemoragii.

Efectele expunerii la cald. În general, creșterea temperaturii acționează asupra unui organism prin accelerarea vitezei reacțiilor biochimice care, la rândul lor, determină amplificarea tuturor proceselor metabolice, îndeosebi prin creșterea activității enzimelor și a proceselor de transport de substanță. Dacă aceste creșteri conduc la temperaturi mult peste zonele de confort termic, atunci încep să se manifeste efecte negative (blocări ale unor procese cum sunt cele bioelectrogenetice). Aceste blocări pot fi ireversibile sau parțial reversibile, întrucât, la cald blocarea produce concomitent și leziuni, pe când la rece, blocarea precede leziunile.

La animale și om expunerea la cald se manifestă diferit în funcție de specie, vârstă, îmbrăcăminte piloasă, domeniu termic, grad de aclimatizare, valorile altor parametri fizici ai mediului. Efectele negative ale temperaturilor ridicate ale mediului

afectează viața organismelor într-o măsură mai mare decât temperaturile scăzute și sunt mai accentuate cu cât temperatura aerului se depărtează de temperatura critică superioară, care limitează zona de neutralitate termică (Enache, 2001).

Reducerea termogenezei este procesul prin care animalele și omul își micșorează cantitatea de căldură eliberată prin reducerea metabolismului. Acest proces permite scăderea consumului de apă, de oxigen și prelungește durata de consum a resurselor energetice. Micșorarea termogenezei poate avea loc atât în condiții de viață activă cât și în cele de viață latentă (de estivație).

Expunerea la cald conduce la apariția unor modificări ale unor funcții metabolice și fiziologice.

Atunci când pierderea de apă nu poate fi compensată, apar o serie de schimbări ale compoziției sângelui (scăderi ale numărului de hematii, limfocite, monocite și creșteri ale eozinofilelor și neutrofilelor), creșterea pH-ului sângelui (alcaloza), micșorarea cantității de plasmă și deci, a debitului sanguin, accelerarea ritmului cardiac.

Mediul înconjurător cald cu acțiune prelungită determină, de asemenea, scăderea proteinemiei și a zincului plasmatic, creșteri ale acidului uric plasmatic, a acizilor grași, perturbări ale permeabilității intestinale pentru imunoglobuline.

I.7. Metode de corecție ale modificărilor patologice apărute în urma acțiunii factorilor de mediu aerospațial

Efectele patofiziologice ale imponderabilității, observate atât în timpul zborului cât și după aterizare, se pot diminua sau corecta prin acomodare și printr-o serie de acțiuni profilactice (Tipton și Hargens, 1996).

Pentru corectia modificărilor imunologice apărute în cadrul programul IMMUNE 1 / STS-60 în modulul SPACELAB (Space Shuttle Discovery, 1994), a fost utilizat preparatul Polietilenglicol-interleukin-2 (**PEG-IL-2**), anterior folosit ca preparat antiviral, antibacterial, reduce efectul imunosupresiv. De remarcat, că utilizarea preparatului PEG-IL-2, atât înainte de zbor, cât și în perioada acestuia, precum și la animalele din lotul cu unele disfuncții fiziologice, a normalizat starea lor clinică. Între loturile de animale studiate nu s-au constatat deosebiri semnificative în numărul total de celule sangvine, procentul de monocite și limfocite. Totuși, numărul de neutrofile a crescut semnificativ în lotul de animale tratate (NASA, 1993).

Experimentul a fost repetat în anul 1995 conform programului IMMUNE 2/STS-63 efectuat pe Space Shuttle Discovery. În comparație cu experimentul IMMUNE 1 sau constatat diferențe în mai mulți parametri. Numărul de monocite în sânge a scăzut semnificativ la animalele utilizate în zborul extraterestru. De menționat, că preparatul PEG-IL-2 nu a produs efectul așteptat de corecție a modificărilor imunologice constatate.

Experimental, la 6 voluntari supuși regimului Head-Down Bed-Rest (HDBR), la care s-au constatat modificări ale sistemului imunitar, **tratamentul in vitro cu hidroclortison** produce modularea concentrației de celule limfocitare T CD25, CD4+ și CD8+, precum și a secreției citokinelor amintite (Uchakin și colab., 2002).

Prezintă un interes semnificativ reglarea malnutriției și efectului acesteia asupra sistemului imunitar (Chandra, 1992).

Studiile efectuate pe culturi celulare în bioreactor (BIO) unde au fost simulate condițiile de microgravitație și efectul asupra citokinelor IL-1 β , IL-2 și IFN- γ în supernatantul celular au permis de a concluda că **prezența nucleozidelor-nucleotidelor, în special a pirimidinelor**, în diferite concentrații conferă imunoprotecția și sporește răspunsul citokinelor în perioada de activitate în spațiu (Hales și colab., 2002).

Un alt posibil imunocorector al modificărilor imunologice, apărute la persoanele umane ca rezultat al efectului factorilor aerospațiali / cosmici ar putea fi **somnul**. Somnul are o importanță deosebită în funcționarea normală a sistemului imunitar uman (Moldofsky și colab., 1989; Born și colab., 1997; Krueger și colab., 1998). Stresul și lipsa somnului sunt componente prezente la astronauți în perioada zborurilor în spațiu (Santy și colab., 1988; Gundel și colab., 1997;), îndeosebi a zborurilor de lungă durată. În rezultatul studiilor experimentale atât pe animale cât și asupra subiecților umani s-a constatat că deprimarea somnului poate provoca creșterea secreției IL-1, IL-6, concentrației de leucocite și celule NK (Dinges, și colab., 1994; Vgontzas, și colab., 1999).

Prezintă un interes deosebit rezultatele studiilor efectuate prin programul IMMUNE 1 / STS-60 în modulul SPACEHAB (Space Shuttle Discovery, 1994), în cadrul căruia a fost studiat răspunsul sistemului imunitar al șobolanilor la microgravitație în spațiul cosmic. Animalele au fost ținute în module speciale cu microclimat artificial simulat (de laborator, mediu aerospațial simulat, mediu aerospațial de pe stația orbitală) și hrană specifică. Aceste rezultate atestă faptul că componența hranei pentru cosmonauți, specifică țelului, duratei zborului spațial, precum și a statusului organismului cosmonauților, direcționată spre compensarea deficitelor unor structuri principale vitale ale organismului, apărute ca rezultat al efectului mediului aerospațial poate prezenta unul din factorii de corecție a modificărilor fiziopatologice, inclusiv celor imunologice.

Pentru creșterea toleranței față de accelerațiile +Gz se procedează atât la **măsurile tehnice**, cât și de ordin personal (**antrenament, centrifugă și altele**). Măsurile tehnice vizează folosirea de îmbrăcăminte și încălțăminte adecvată (dispozitive automate cu capacități gonflabile, ce creează efecte antigravitaționale), utilizarea respirației sub presiune și adoptarea unei anumite poziții a corpului față de direcția de zbor (aplecăt în față sau lăsat pe spate), ceea ce face posibilă descompunerea forței de accelerație pe direcțiile x și z , asigurând micșorarea distanței inimă-retină (Macri și Răduică, 2002).

Șoarecii supuși unor câmpuri centrifugale de 2 G s-au adaptat în decurs de 4 -5 zile, nefiindu-le afectată capacitatea de supraviețuire și nici chiar de reproducere. Puii născuți în aceste condiții au prezentat totuși un femur mai gros și mai rotund.

Introducerea intravenos a unei soluții izotone de NaCl în timpul hipokineziei antiortostatice produce o dublare a debitului urinar și o creștere de trei ori a excreției sodiului, în timp ce eliminarea potasiului se reduce. La sfârșitul perioadei de clinostatism a fost eliminată numai 20% din apa introdusă și 15% din

sodiu. Excretia solutiei saline izotone necesita cateva zile si raspunsul renal pare sa fie independent de secretia factorului natriuretic atrial (Drummer, 1992).

Administrarea de fludrocortizon la sfarsitul perioadei de imobilizare prelungita a readus la normal volumul sanguin scazut, dar nu a prevenit intoleranta ortostatica. Fludrocortizonul produce normalizarea volumului plasmatic si o scadere a volumului de apa eliminata, precum si a raportului Na/K urinar in cazul microgravitatiei simulate prin hipokinezie timp de 7 zile (Vernikos, 1994).

Pituitrina si dezoxicorticosteronul injectate la persoanele care au fost imobilizate la pat timp de 120 zile n-au avut nici un efect asupra modificarilor metabolismului apei si sarurilor din timpul hipokineziei. Dar **steroizii anabolici** diminueaza eliminarea urinara de calciu si apa, avand un efect anabolic asupra metabolismului proteic si lipidic prevenind efectele hipokineziei cronice (Năstoiu, 1983). De asemenea steroizii anabolici administrati in timpul imobilizarii prelungite au redus excretia de sodiu, potasiu, clor, calciu si de substante osmotice active (Grigoriev, 1983), prevenind pierderile urinare ale acestor substante.

Administrarea de hormon antidiuretic cu sau fara incarcarea cu apa la persoanele imersate in apa timp de 6 ore, a prevenit cresterea diurezei si scaderea volumului plasmatic dar nu intoleranta ortostatica, iar administrarea de dezoxicorticosteron la subiectii imersati in apa timp de 6 ore, nu a reusit sa reduca complet pierderile de sodiu (Năstoiu, 1983).

Pentru a preveni si corecta deshidratarea si balanta electrolitica negativa aparute in timpul hipokineziei antiortostatice, **se poate utiliza incarcarea salina combinata cu aplicarea unei presiuni negative in partea inferioara a corpului**, acest lucru conducand la o crestere a retentiei de apa si sodiu prin stimularea sistemului renina-angiotensina-aldosteron si a celui antidiuretic (Grigoriev, 1983; 1987).

Nivelul noradrenalinei cerebrale la sobolani scade in timpul centrifugarii la +10Gy, timp de 8 minute, aceasta scadere poate fi corectata prin utilizarea unui supliment nutritiv pe baza de piridoxal si aminoacizi (Yang și colab., 2003).

Alti autori considera ca introducerea in hrana astronautilor a unei cantitati marite de **potasiu** alcalin si o reducere a sodiului ar imbunatati metabolismul calciului, mineralizarea osului si metabolismul azotului si ar creste capacitatea sistemelor neuromorale de protectie impotriva hipotensiunii ortostatice (Fettman, 2000).

Astronauții întorși din misiuni prelungite la bordul navetelor spațiale sau al ISS au prezentat o serie de probleme incluzând modificări cardiovasculare, nivel ridicat al stresului oxidativ și reducerea funcției imune, sursele acestor modificări fiind în special radiațiile și schimbările gravitaționale (Fleming și colab, 1991). La astronauți, în sângele prelevat la 3 ore după aterizare și la 3 zile după încheierea misiunii s-a observat o reducere a capacității de fagocitoză a neutrofilelor (Kaur și colab, 2005).

In cazul stresului gravitational, **compusii naturali de tip polifenolic** administrati sobolanilor corecteaza peroxidarea lipidica in ficat, splina si sange (Karbachevska și colab., 2001).

Este necesar de remarcat **diferite imunomodulatoare**, printre care Leucotrofina, Timomodulina, Timolimfotropina, Timozina, Timosterina au fost

experimentate în decursul anilor cu rezultate apreciabile pozitive după iradierea organismului sau administrarea citostaticilor, care supresează sistemul imunitar. Dar, metodele de preparare, extragere și purificare, precum și materia primă sunt extrem de costisitoare. Imunomoduloarele de origine bacteriană determină o imunostimulare foarte specifică, obținând o creștere a producției de anticorpi la un anumit tip de antigen, dar utilizarea lor este limitată datorită efectelor negative secundare.

Patt și colaboratorii au fost primii care au investigat în 1949 efectul **cisteinei** la șobolani expuși la doze letale de raze X, observând faptul că pretratamentul cu cisteină al șobolanilor reduce mortalitatea indusă de către radiații. Marea toxicitate a compușilor tiolici a condus la necesitatea căutării unor agenți protectivi care să fie mai puțin toxici și efecativi la doze netoxice, astfel de agenți fiind reprezentați de compuși izolați din surse naturale. Au fost cercetate diverse plante ce și-au dovedit eficacitatea ca și agenți radioprotectori, dintre acestea menționând: *Ginkgo biloba*, *Centella asiatica*, *Hippophae rhamnoides*, *Ocimum sanctum*, *Panax ginseng*, *Podophyllum hexandrum*, *Amaranthus paniculatus*, *Emblica officinalis*, *Phyllanthus amarus*, *Piper longum*, *Tinospora cordifolia*, *Mentha arvensis*, *Mentha piperita*, *Syzygium cumini*, *Zingiber officinale*, *Ageratum conyzoides*, *Aegle marmelos* și *Aphanamixis polystachya* (Jagetia, 2007).

În ultimul timp o serie de produse naturale obținute din **plante medicinale tradiționale** au fost tot mai mult investigate pentru efectele lor de stimulare a unor funcții ale organismului, inclusiv cu proprietăți imunomodulatoare, antiinflamatoare și care în medicina tradițională a unor țări reprezintă concepte de bază în tehnicile și metodologiile terapeutice (medicina tradițională indiană, chineză, japoneză, etc.). Cercetările experimentale efectuate cu extracte vegetale sau principii active izolate din plante au demonstrat că ele pot influența răspunsul imunitar (Hofmann, 1997), și anume:

- stimulează non-specific sistemul imunitar prin activarea complementului și a fagocitozei polimorfonuclearelor neutrofile (ex. *Echinacea spp.*, *Calendula officinalis*, *Thuja occidentalis* etc.);

- stimulează specific sistemul imunitar, implicând reacțiile imunitare celulare și cele umorale, și activează producția de anticorpi (ex. *Astragalus membranaceus*, *Ganoderma lucidum* etc.);

- influențează indirect răspunsul imun prin modulare hormonală (via suprarenale).

Proprietățile imunostimulatoare prezentate mai sus sunt datorate principiilor active aflate în compoziția plantelor. De altfel, efectul “amfifil”, imunostimulator sau imunosupresiv este dependent de concentrația substanței active în soluție, imunostimularea fiind determinată în multe cazuri de concentrații extrem de mici de principiu activ. În numeroase cazuri, efectele imunostimulatoare ale extractelor vegetale sau ale principiilor active obținute prin experimentare “in vitro”, confirmate în experimentele pe animale, în experimentul clinic nu au putut fi aplicate la om, fiind grevate de efecte adverse (Miller și Murray, 1998)

La unele organisme supuse iradierii în doze mici s-au observat anumite adaptări în sensul creșterii radiorezistenței, pe de o parte prin înzestrarea cu substanțe radioprotectoare (**cisteina, cisteamina, glutatiunul, properdina și altele**), iar pe de

altă parte, printr-o capacitate de refacere rapidă a ADN-ului precum și prin hipohidrie (scăderea cantității de apă) celulară și tisulară, ceea ce reduce riscul producerii oxidanților.

În vederea cunoașterii mai detaliate ale soluțiilor de corecție ale modificărilor patologice, apărute ca rezultat al acțiunii complexului de factori aerospațiali asupra organismului animal în experiment de laborator, se propune o scurtă sinteză – caracterizare a produselor vegetale și animale, de origină microbiană, factorului fizic de mediu – aeroionizării negative realizate artificial și a celor de mediu subteran salin – Salina „Unirea” Slănic Prahova .

SPIRULINA (*Spirulina platensis*) – Este o algă albastră-verde din ordinul *Cyanophyta*, clasa *Cyanobacteria*, prezentă de miliarde de ani pe Pământ. Aceasta se dezvoltă în lagunele saline, puternic luminate de soare din zonele cu climă tropicală și în apele marine. Este utilizată pentru proprietățile nutritive și terapeutice.

Conține un complex de vitamine (A, B, D, E, K), minerale (calciu, potasiu, sodiu, fosfor, magneziu, fier), aminoacizi, acizi grași esențiali, ficobiliproteine (ficocianine și aloficocianine) și se utilizează pentru o alimentație echilibrată. Alga este sursa naturală cea mai bogată în proteine ușor digerabile, ce oferă organismului uman toți aminoacizii esențiali. Unul din aminoacizii importanți din compoziția spirulinei este fenilalanina cu rol în reglarea apetitului. Cantitatea de proteine conținută în spirulină este de 2 ori mai mare decât în soia. Proteinele sunt digerate și absorbite de 4 – 5 ori mai rapid decât cele din carne și legume. Digestibilitatea foarte mare a spirulinei o recomandă în tulburările de nutriție (malnutriție, tulburări de absorbție). Spirulina este utilizată ca hrană pentru astronauți (se cultivă ușor, regenerează rapid, eliberează oxigen în atmosferă și conferă aportul optim de proteine).

Conținutul în acizi grași polinesaturați de tip omega-6 (acidul gama-linolenic) ajută la reducerea nivelului lipidelor totale din sânge.

Datorită conținutului în vitamină A și β caroten (precursor al vitaminei A) spirulina contribuie la creșterea acuității vizuale și menținerea concentrației optime în organism, necesare desfășurării normale a mecanismelor fiziologice. Complexul de vitamine B: tiamina (B_1), riboflavina (B_2), niacina (B_3), piridoxina (B_6), ciancobalamina (B_{12}), intervine procesele metabolice (favorizează sinteza și degradarea de aminoacizi, glucide, acizi grași), favorizează maturarea globulelor roșii, împiedică apariția afecțiunilor cauzate de avitaminoze (tulburări cutanate, neurologice, hematologice).

Cantitatea de fier conținută în spirulină este de 4 – 5 ori mai mare ca în spanac și este biodisponibilă, fierul fiind legat de aminoacizi, fapt care favorizează absorbția; astfel fierul este asimilat de 2 – 3 ori mai bine decât cel din carne și legume.

Spirulina ajută la eliminarea deșeurilor nocive și mențin echilibrul florei intestinale. O populație sănătoasă de lactobacili și bifidus prezentă la nivelul intestinului reduc eventualele probleme create de *Escherichia coli* și *Candida albicans*.

Spirulina intervine în restabilirea funcțiilor celulelor și organelor cheie (ficat, timus, splină, ganglioni limfatici, amigdale, măduvă osoasă), îmbunătățind

posibilitatea de funcționare a acestora în ciuda agresiunilor provenite de la toxinele din mediul înconjurător și de la agenții infecțioși.

În baza unor studii experimentale pe animale de laborator s-a arătat că Spirulina intervine în stimularea imunității și în sinteza elementelor figurate ale sângelui, permite multiplicarea și activarea macrofagelor pentru a fi apte să distrugă microbi.

Studii recente au pus în evidență capacitatea spirulinei de a inhiba replicarea virală și de a stimula mecanismele celulare și umorale ale sistemului imun, de a interveni în inhibarea și regresia tumorilor. Astfel, în 1996, Laboratorul de Patogenie virală a Institutului de Oncologie Dana-Farber (atașat Facultății de Medicină a Universității Harvard), a relevat că aceasta algă permite inhibarea replicării HIV-1 (aflat la originea SIDA) la nivelul limfocitelor T de origine umană, a mononuclearelor periferice și a celulelor Langerhans. Concentrații mici de Spirulină au permis reducerea replicării virale, în timp ce concentrații ridicate au întrerupt complet reproducerea virusului.

A fost dovedit, că extractul apos de Spirulină, obținut la cald, ce conține ramnoză, riboză, manoză, fructoză, galactoză, xiloză, glucoză, acid glucuronic, sulfat și calciu, denumit Calcium-Spirulan (Ca-Sp) inhibă replicarea virală a HIV-1, HSV (*Virusul Herpes Simplex*), virusului rujeolei și oreionului. Acest extract protejează celulele umane de infectarea cu viruși mai ales la persoanele imunodeficiente (SIDA), a căror viață este pusă în pericol de diferite infecții, spirulina împiedicând penetrarea membranei celulare și inhibând replicarea virusului.

În urma unor studii experimentale, a fost constatat că extractul de Spirulină permite inhibarea dezvoltării celulelor tumorale la om și animal. Se presupune că formele obișnuite de cancer sunt rezultate ale defectelor ADN-ului celular, ce provoacă multiplicări celulare haotice. Specialiștii biologi și citologi au definit sistemul de enzime ce intervin în remanierea ADN-ului defect, endonucleaze. Când aceste enzime sunt dezactivate sub efectul radiațiilor sau toxinelor, erorile de ADN nu pot fi remediate și tumora se poate răspândi în organism. Studii “*in vitro*” demonstrează că polizaharidele unice din Spirulină permit ameliorarea activității enzimatică de la nivelul nucleului celular și repararea ADN-ului defect.

Spirulina accelerează producerea de anticorpi, asigurând protecție contra microorganismelor invadatoare. Creșterea nivelului Ig A în salivă este corelată cu suplimentarea dietei cu spirulină.

Ficocianina, pigment albastru din Spirulină, influențează diviziunea celulelor sușă din măduva osoasă, ce servesc ca celule mamă pentru leucocite, componente ale sistemului imun și pentru eritrocite, ce asigură oxigenarea organismului. S-a demonstrat experimental că ficocianina reglează producerea de celule albe, chiar când celulele sușă din măduva osoasă sunt afectate de produși chimici toxici sau radiații și stimulează eritropoeza, având efect similar cu eritropoia. În rezultatul unui studiu clinic pe un grup de 270 copii din zona Cernobîl cu anemii și reacții alergice, care au primit 5 g spirulină/zi pe cale orală (sub formă de comprimat), s-a constatat un remediu considerabil într-o perioadă de aproximativ 6 săptămâni.

În 1993, ca urmare a unui studiu clinic în Institutul de Medicină Radioactivă din Minsk s-a concluzionat că Spirulina are capacitatea de a reduce elementele

radioactive din organism. La 100 copii afectați de radioactivitatea Cesiului 137 și Stronțului 90 s-a administrat zilnic 5 g spirulină/zi 20 zile după care la sfârșitul studiului s-a observat o reducere la jumătate a nivelului radioactiv din urină.

Spirulina este caracterizată și prin proprietăți antioxidante, astfel extractul alcoolic determină o inhibare a peroxidării lipidice de 65%, superioară antioxidantilor de sinteză, în timp ce extractul apos are un efect antioxidant de 76%, superior polifenolilor.

CĂTINA (*Hippophae rhamnoides*)- produs vegetal. Efectele benefice ale acestei plante sunt cunoscute încă din antichitate. În China de exemplu, medicina tradițională o recomandă în tratamentul bolilor digestive. Pe continentul european, există însemnări privind importanța cătinei ramase de la Dioscorid și Teophrast.

Fructul de cătină conține de două ori mai multă vitamină C decât maciesul și de 10 ori mai mult decât citricele. În fructele coapte conținutul depășește 400-800 mg la 100 g suc proaspăt. Alte vitamine prezente în fruct sunt A, B1, B2, B6, B9, E, K, P, F. Mai conține celuloză, betacaroten (într-un procent net superior celui din pulpa de morcov), microelemente ca fosfor, calciu, magneziu, potasiu, fier și sodiu, uleiuri complexe, etc.

În prezent se obțin următoarele produse de cătină: ceaiuri din fructe, muguri, frunze și chiar scoarta, siropuri de fructe, ulei de fructe. Acesta din urmă este și cel mai valoros din punct de vedere medical. Uleiul de cătină este utilizat în tratamentul unor afecțiuni precum: ulcerul gastric și duodenal, alergiile, diareea, urticaria, reumatismul, afecțiunile neuroendocrinologice, circulatorii, hepatice. Are o acțiune reconfortantă, chiar cu efecte ușor narcotice. De asemenea se mai folosește în alcoolism, anemii, astenie și stres. Se utilizează și în geriatrie cu rezultate spectaculoase. Cu cătină se mai tratează afecțiunile oftalmologice, coronariene, hipertensiunea arterială și gingivitele. Prin prelucrări în laboratoarele farmaceutice din cătină se obțin produse pentru tratarea: depresiilor, bolii Parkinson, tumorilor, adenoamelor și leucemiei (Thomas și Thomas, 2004).

Cătină încetinește procesul de îmbătrânire prin consumarea radicalilor liberi nedoriti; în administrarea externă, este un bun cicatrizant, având un remarcabil efect dermoregenerator și, antiinflamator și inhibă pofta de mâncare în cazul unor tratamente ale obezității; este un excelent protector împotriva radiațiilor solare sau de altă natură și imunomodulator (Goel și colab., 2002), mediază anionul superoxid în testul Nitroblue Tetrazolium (NBT). Compuşii liposolubili din uleiul de cătină reprezintă un complex polivitaminic cu acțiune regeneratoare asupra metabolismului celular. Principiile active conținute sunt, în principal β -caroteni, vitaminele D, E, F, K, deci toate vitaminele liposolubile, dar și o serie de produși polifenolici cu activitate puternic antiinflamatoare (Geetha și colab., 2002). De asemenea conține lecitine sub formă ușor asimilabilă (saruri de calciu și magneziu), acizi grași nesaturați din care se remarcă acidul β -linolic ca precursor al multor enzime organice.

Administrarea orală a sucului obținut din fructe de cătină șobolanilor înainte sau după iradiere crește rata de supraviețuire, normalizează nivelul 11-oxicorticosteroidelor din sânge și greutatea glandelor suprarenale, precum și

activitatea bazală a acestora cumulat cu răspunsul la corticotropină (ACTH) *in vitro* (Jagetia, 2007). Extractul hidroalcoolic din fructe de cătină protejează șoarecii de efectele radiațiilor gamma, reducând mortalitatea și normalizând parametrii hematologici (Goel și colab., 2003).

Referitor la acțiunea de radioprotecție a extractelor din plante, aceasta se realizează printr-o serie de mecanisme distincte deoarece plantele conțin un amestec complex de compuși chimici. Majoritatea conțin polifenoli care au proprietatea de a distruge radicalii liberi formați în urma acțiunii radiațiilor și creșterea nivelului de antioxidanți celulari. De exemplu, acidul galic (acidul 3, 4, 5 trihidroxibenzoic) administrat la șoareci înaintea expunerii la o doză de radiații de 4 Gy reduce peroxidarea lipidică și afectarea ADN-ului celular la nivelul leucocitelor din sânge (Gandhi și Nair, 2005). Polifenolii activează ARNm al enzimelor cu proprietăți antioxidante, cum ar fi: catalaza, glutatión transferaza, glutatión peroxidaza, superoxid dismutaza cu reducerea stresului oxidativ indus de către radiații, iar reducerea peroxidării lipidice și creșterea numărului de grupe sulfhidril neaproteice contribuie la extinderea acțiunii radioprotective. Pe de altă parte, compușii naturali din plante inhibă activarea proteinkinazei C, a citocromului P-450, oxidului nitric și al unor gene responsabile de inducerea modificărilor patologice după iradiere (Jagetia, 2007).

PRODUSUL VEGETAL „PHYTOIMUN” – compus din *herba Echinacea purpurea*, Propolis și *Alii sativi bulbos* – usturoi **în tinctură de *Echinacea purpurea***). Produsul „PHYTOIMUN”, are, pe langa o actiune imunostimulatoare, proprietati anti-bacteriene si usor hemostatice. Alicina din usturoi confera de asemenea proprietati usor bacteriostatice preparatului.

Usturoiul are ca principal component responsabil de actiunea farmacologica alicina. Pe langa efectul hipotensor, are actiune hipocolesterolemianta, prin scaderea trigliceridelor si a colesterolului seric usturoiul are efect antiagregant plachetar si reduce ateroscleroza aortei, fiind considerat un foarte bun agent profilactic in cardiopatia ischemica. Proprietatile produsului sunt potentate de prezenta în formula a lecitinei, cu efect hipocolesterolemiant. **Alicina** din usturoi confera de asemenea proprietati usor bacteriostatice preparatului.

Literatura de specialitate este bogată în studii experimentale privind acțiunile terapeutice ale extractelor și preparatelor pe bază de *Echinacea*, demonstrând că au efecte antiinflamatorii, cicatrizante și de stimulare a capacității de apărare a organismului. În acest sens, cercetările întreprinse până în prezent au evidențiat faptul că extractele sau principiile bioactive obținute din specii de *Echinacea* sunt capabile să activeze procesul de fagocitoză, să inducă o stimulare fibroblastică (Bauer, 1989 ; Bauer și Wagner, 1991). Cu toate acestea, datele bibliografice de specialitate obținute până în prezent, cuprind puține cercetări referitoare la răspunsul imunitar, ca urmare a administrării extractelor de *Echinacea*.

PRODUSUL NATURAL „IMUNOFORT” – compus din Gheara mâtei (*Uncaria tomentosa*) și atomizat ou de prepeliță (*Coturnix japonica*) – suspensie în clorură de sodiu 0,9%). « **ImunoFort** », datorita atomizatului din ou de prepelita

japoneza, are efecte revitalizante si imunostimulatoare gratie imunoglobulinelor de tip M si E, cu rol in cresterea apararii fata de alergeni.

Ghiara mâței (*Uncaria tomentosa*) – plantă medicinală - viță de vie din Peru (cunoscută sub denumirea de "Healing Vine of Peru" sau " Uña de Gato"), este populară pentru proprietățile terapeutice în artrite, alergii, ulcer și diferite disfuncții gastro-intestinale.

Planta include în compoziția sa alcaloizi (în special rhinophilina – cu proprietăți antihipertensive și hipocolesterolemizante), tanin, diferite substanțe fitochimice. Studiile recente în domeniu au notificat efectul favorabil al acestei plante asupra sistemului imunitar defectuos, în special în condițiile infecției cu HIV, antiinflamator, antiviral și antimicrobian, antioxidant (Aquino și colab., 1991; Blumenthal și Riggins, 1997; Keplinger, 1994 ;Karch, 1999 ;Keplinger și colab., 1999 ;Rizzi și colab., 1993).

Oul de prepelita japoneza este considerat unul dintre cele mai bogate surse de proteine si vitamine din dieta orientala. Continutul sau ridicat in fier (aproximativ de 6 ori mai mare decat la oul de gaina), il recomanda in profilaxia anemiei feriprive la copil si adult, in vreme ce imunoglobulinele de tip M si E confera produsului proprietati imunostimulatoare. Comparativ cu oul de gaina, oul de prepelita are un continut de colesterol de numai 1,4% fata de 4%; grasimi de circa 3 ori mai putine; ca aport proteic galbenusul contine 23% fata de 16% - 17% la oul de gaina. La continutul de minerale si vitamine, comparatiile nu-si au rostul: de 6 ori mai multă vitamina B1; de 5 ori mai mult fosfor; de 5 ori mai mult fier; de 15 ori mai multa vitamina B2. De asemenea, contine intregul complex de vitamine A, B, D3, E, plus calciu, zinc, sulf si potasiu, precum si alte substante antialergice, ce fac ca oul de prepelita sa diminueze cantitatea unor anticorpi responsabili de aparitia reactiilor alergice.

Este constatat, că ouale de prepelita: îmbunătătesc functionarea cordului, au un efect pozitiv in tratarea bolilor de rinichi si ficat, reglează digestia și aciditatea gastrica, înprospătează si îmbunătătesc memoria, au un rol deosebit de important in cresterea si dezvoltarea copiilor, revitalizeaza organismul indiferent de varsta, formeaza neuronii din sistemul nervos central la copii si intarzie procesele degenerative de imbatranire, regleaza si imbunatateste activitatea aparatului circulator, amelioreaza respiratia si functia reproductiva, actioneaza pozitiv asupra creierului, asupra sistemului limfatic si al celui imunologic, posedă proprietăți antialergice, previne căderea părului. Efectele benefice ale curei cu oua de prepelita si-au dovedit eficienta la imbunatatirea coeficientului de inteligenta si a memoriei, protectia celulei nervoase; marirea potentiei sexuale; intarirea organismelor slabite prin uzura fizica si suprasolicitare; refacerea energetica a organismului, dupa interventii chirurgicale si radioterapii; revenirea spectaculoasa dupa perioade de stres si epuizare; boli de dereglare a metabolismului lipidic.

Componentele oului de prepeliță reglează activitatea limfocitelor B și T, precum și secreția IgE (Inanami și colab., 1995).

IMUNOMODULATORUL DE ORIGINE POLIBACTERIANĂ „OROSTIM” - compus din substanța activă lizat polibacterian atomizat de

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, fiind un imunomodulator nespecific activ, care induce creșterea titrului imunoglobulinelor cu specificitate, precum și capacitatea fagocitară a macrofagelor utilizat în prevenirea infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare, adjuvant în tratamentul infecțiilor căilor respiratorii superioare (rinite, angine, faringite, bronșite) și al infecțiilor O.R.L. (otite, sinuzite); se poate asocia tratamentul cu antibiotice, în prevenirea recidivelor și cronicizării infecțiilor căilor respiratorii superioare (micșorarea numărului de recidive), în infecții refractare la tratamentul cu antibiotice.

IMUNOMODULATORUL DE ORIGINE POLIBACTERIANĂ „AERODIN” - suspensie obținută dintr-un amestec de 10 specii bacteriene, precum *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, parțial lizate, în concentrație totală de 11.4 miliarde germeni/ml, inactivat termic. Este utilizat în scopul ridicării rezistenței nespecifice a organismului, tratarea unor boli respiratorii .

AEROIONIZAREA NEGATIVĂ ARTIFICIALĂ. Este cunoscut faptul, că aeroionizarea negativă naturală nu reprezintă valori mari, cu variații de circa 200 – 15.000 aeroioni/cm³. Apariția posibilităților de utilizare în cercetare și practică a aeroionizării artificiale a permis dezvoltarea domeniului și lansarea unor studii mai aprofundate, inclusiv în domeniul microbiologiei, procesului infecțios-inflamator, dar și a unor studii de imunologie, deși este necesar de menționat că investigațiile imunologice adesea au fost umorale, iar din spectrul celor celulare – unele studii asupra procesului de fagocitoză și mai rare asupra statusului imun la animale și om (Laza, 2007).

Din punct de vedere al efectului aeroionizării negative asupra unor microorganisme și a procesului inflamator prezintă interes studiile efectuate de A.P.Krueger și colaboratorii (1976).

Sunt descrise unele investigații referitor la efectul benefic al aeroionizării negative asupra rănilor inflamate induse experimental la câini și pisici, precum și asupra unor răni cronice la om (Minehart și colab., 1961).

A fost constatat experimental faptul, că acțiunea aeroionilor naturali și artificiali negativi asupra organismului animal și uman reprezintă un factor pozitiv cu efect de desensibilizare a organismului (Simionca și colab., 1980), de activare a fagocitozei, normalizare a metabolismului oxidativ al fagocitelor și funcției limfocitare de proliferare/blastogeneză (Simionca și colab., 2005), antiinflamator (Enache și colab., 2005; Georgescu și colab., 2005), de reglare a metabolismului hidroelectrolitic (Enache și colab., 2005) și al unor componente sangvine cu potențial ateromatos (Botea și colab., 2005)

SPELEOTERAPIA EXPERIMENTALĂ ÎN SALINA „UNIREA” SLĂNIC PRAHOVA. Pentru realizarea efectului de corecție a modificărilor patologice, îndeosebi imunologice, produse experimental la animalele de laborator supuse acțiunii complexului de factori simulați de mediu aerospațiali, a fost propusă metodologia experimentală de speleoterapie în cadrul mediului specific subteran al Salinei „Unirea”, Slănic Prahova.

Mina “Unirea” din complexul Salinei Slănic Prahova prezintă un complex subteran de galerii și camere din sare gemă (NaCl) - 14 camere cu profil trapezoidal, 10 m deschidere la tavan și 32 m la baza, înălțime 54 m, cu înclinatie a pereților de 60 grade. Diferența de cotă între suprafața și vatra minei este de 208 m. După 1970 mina a devenit obiectiv turistic cu amenajări adecvate pentru agrement și tratament al maladiilor respiratorii. În subteran este amenajat un sanatoriu cu dotare corespunzătoare. În alte camere sunt amenajate terenuri de fotbal și handball, pista de alergări și un muzeu istoric în sare - “Sala Genezei”. Accesul în mina “Unirea” se realizează cu ajutorul liftului prin putul amenajat corespunzător pentru transport de persoane .

Temperatura este relativ stabilă în diferite locații între 11,6 – 12, 8 C°, umiditatea relativă- circa 50 % și presiunea atmosferică – cu 18 mmHg diferă față de cea de la exterior. Viteza curenților de aer este extrem de mică, în unele locații – nedozabilă . Potrivit rezultatelor microclimatice în Mina “Unirea” predomină un microclimat relativ răcoros.

Testele de investigare a aeroinizării indică o concentrație relativ mică de aeroioni în incinta minei (valori între 306 și 477 aeroioni / cm³ de aer), inclusiv concentrația de ioni negativi (184 – 286 cm³ de aer), cât și de cei pozitivi (122 – 204 cm³ de aer), coeficientul de unipolaritate (K) fiind scăzut considerabil.

Debitele de doză radiație beta-gama măsurate cu detectori cu termoluminescență (TLD) în Salina “Unirea”, în zona “sanatoriu” sunt de 0,11-0,20 μGy/h – extrem de mici în comparație cu cele măsurate la suprafață.

Prin spectrometrie gamma de înaltă rezoluție au fost puși în evidență, în cantități sub limită de detecție radionucleizi de origine telurică, cum sunt K40, iar din seriile naturale Pb214, precum și urme sub limita de detecție – un radionucleid de origine artificială (Cs137). Prezența Cs137 se poate explica prin contaminarea cu praf din afara salinei, o parte adus în incintă în timpul vizitei.

Compoziția chimică a sării din Mina “Unirea” este specifică sării din România (NaCl- 97,12 – 97,32 %, Ca Cl₂- 0, MgCl₂- 0,04 %, CaSO₄- 1,57 – 1,64 %, substanțe insolubile - 1,57 – 1,64 %). Concentrația de aerosoli naturali salini - cu un procent semnificativ de particule de mărimea <3 μm.

În aerul minei “Unirea” prin metoda sedimentării forțate a fazelor de aerosol cu mărimea particulelor de 1 – 10 μm a fost constatată prezența unei concentrații extrem de mici de microorganisme, cu variații ale numărului total de germeni între 160 și 560 / m³ .

În concluzie, aerosolul subteran salin din Mina “Unirea” este un mediu aseptice natural, non alergic, numărul total de germeni fiind mai mic ca normele propuse pentru sălile de operație și intră în categoria valorilor microbiologice ale salinelor din Europa și din țară, utilizate în scopuri medicale (Simionca și colab., 2005).

II. Materiale și metode utilizate în studiul adaptării organismului animal la acțiunea factorilor simulați de mediu aerospațial

Studiile experimentale au fost realizate pe un număr de 132 șobolani albi linia Wistar masculi adulți, cu o greutate de 160 – 180 g, distribuiți în 16 loturi.

Hipergravitația a fost obținută prin centrifugarea animalelor de laborator 30 de minute la +8Gz sau timp de 4h la +4Gz utilizând o centrifugă specială pentru animale mici.

Microgravitația a fost simulată prin imersia animalelor în apa (Water immersion) termostată ($25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) timp de 24 și 48 de ore.

Influența radiațiilor cosmice s-a realizat prin expunerea animalelor la radiații γ în doză unică de 1,5 Gy, utilizând aparatura și metodologia specifică din cadrul Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică și Inginerie Nucleară “Horia Hulubei”.

Variațiile barice au fost realizate prin introducerea loturilor de șobolani timp de 30 minute în camera termobarică (Fig. 17) la o presiune de 300 mmHg (corespunzător unei altitudini de 7200 de metri).

Variațiile de temperatură s-au realizat prin menținerea animalelor timp de 30 de minute într-o încălț termostată la temperaturi de -14°C sau de $+45^{\circ}\text{C}$.

Riscul microbiologic pentru animalele de laborator s-a realizat prin autoinfecția șobolanilor cu microflora căilor respiratorii superioare (preponderent *Staphylococcus aureus*) prin traumarea mucoasei nazale în condiții de siguranță antiinfecțioasă.

Efectul gravitației asupra animalelor iradiate s-a realizat prin iradierea loturilor de șobolani cu radiații γ în doză unică de 1,5 Gy urmată, după 72 de ore, de expunerea acestora la microgravitație timp de 24h sau la hipergravitație timp de 30 de minute la +8 Gz.

Expunerea animalelor iradiate la risc microbiologic s-a realizat prin iradierea loturilor de șobolani cu radiații γ în doză unică de 1,5 Gy urmată, după 72 de ore, de autoinfecția cu *Staphylococcus aureus*.

Efectul cumulat al factorilor de mediu aerospațial simulați asupra organismului animal a fost studiat prin expunerea animalelor consecutiv la microgravitație 24h (sau hipergravitație 30 min. +8Gz), iradiere 1,5 Gy, 30 min. temperatură de $+45^{\circ}\text{C}$, 30 min. presiune de 300 mmHg și autoinfecție cu *Staphylococcus aureus*.

Stabilirea nivelului excitabilității cerebrale la animalele din loturile de studiu a fost efectuat în funcție de susceptibilitatea la convulsii audiogene prin expunere la stimulare acustică forțată (120 Db, 1 min.). Stimularea s-a făcut pentru toate animalele utilizând o sonerie montată în podeaua unei încălți metalice, timp de un minut, iar la cele la care s-au remarcat convulsii sau o intensă agitație motorie s-a întrerupt stimularea în momentul apariției acestora și au format componenta de șobolani hiperexcitabili în cadrul loturilor de studiu.

În vederea realizării efectului de corecție a modificărilor patologice, în special imunologice, apărute la șobolanii albi Wistar din experiment, supuși acțiunii complexului de factori simulați ai mediului aerospațial au fost propuse și realizate **soluții de cură experimentală utilizând produse de origine vegetală (suspensie *Spirulina platensis*; ulei de *Hippophae rhamnoides* – cătină; suspensie a produsului „PhitoImun” – Laboratoarele Medica, România, în tinctură de *Echinacea purpurea*, produsul natural „ImunoFort” – Laboratoarele Medica, România, suspensie în clorură de sodiu 0,9%), microbiană (imunomodulatoarele de origine polibacteriană „Orostim” și „Aerodin” - INCDMI Cantacuzino, România - suspensie în clorură de sodiu 0,9%), aeroionizării negative artificiale de circa 40000/ cm³ (efectuată în cadrul laboratoarelor INRMFB) și speleoterapiei în Salina „Unirea” Slănic Prahova** – factori fizici și de mediu cu efect curativ antiinflamator, hiposensibilizator și imunomodulator, studiului fiind supuși 74 șobolani albi linia Wistar, masculi adulți, cu o greutate de 160 – 180 g., distribuiți în 12 loturi.

Efectul complexului de factori simulați de mediu aerospațial asupra organismului animal a fost realizat prin expunerea animalelor consecutiv la microgravitație 24h, hipergravitație 30 min. +8Gz, presiune de 300 mmHg, temperatură de +45°C, 30 min., la microgravitație 24h, iradiere 1,5 Gy și autoinfecție cu *Staphylococcus aureus*.

Aeroionizarea negativă artificială de circa 40000/ cm³, pentru utilizarea în scopul corecției modificărilor patologice produse experimental la animalele de laborator supuse acțiunii complexului de factori simulați de mediu aerospațial, a fost realizată în cadrul laboratoarelor INRMFB, utilizând un generator de ioni cu posibilități de generare 15.000-230.000 ioni negativi / pozitivi / cm³.

Asupra animalelor de laborator (șobolani albi linia Wistar) au fost efectuate următoarele teste imunologice:

1. Procesul de fagocitoză a granulocitelor polimorfonucleare (PMN)
 - a. Activitatea fagocitară față de *Staphylococcus aureus* / celule fagocitare (% și $\times 10^9$ /l sânge);
 - b. Numărul de celule microbiene (*Staphylococcus aureus*) fagocitate;
 - c. Killing Effect / germeni fagocitați în faza de dezintegrare în citoplasma fagocitului (%).

Evaluarea funcțiilor fagocitare ale granulocitelor PMN a fost efectuată prin microscopie optică. În tehnica de lucru a fost utilizată suspensia de celule granulocitare PMN pure, obținute prin metoda de sedimentare forțată în gradientul de ficoll-omnipac cu densitatea 1.077. În testul de fagocitoză a fost utilizată cultura pură de *Staphylococcus aureus*, standartizată după concentrație. În tehnica de lucru s-a utilizat metodologia descrisă de Kost (1975), luând în considerație modificările metodei propuse de Wood și White (1978), Cernușenko și colab. (1981, 1986), precum și de Olinescu și Dolganiuc (2001). Lamele cu preparatele testului au fost colorate prin metoda Giemsa și citite la microscopul optic utilizând microscopia prin imersie.

2. Evaluarea funcției bactericide oxigen dependente a granulocitelor PMN (metabolismului oxidativ al fagocitelor) – prin testul NBT (Nitrozo-Blau-Tetrazoliu Test) la baza căruia este procesul de reducere a Blau-Tetrazoliului în celule până la formazanul insolubil sub acțiunea NADP-oxidazei. Numărul de celule formazanpozitive (% și $\times 10^9/l$ sânge) a fost citit prin microscopie optică.

3. Celulele limfocitare pure în suspensie pentru investigațiile asupra populațiilor și subpopulațiilor acestora au fost obținute utilizând metodologia de centrifugare a sângelui heparinizat în gradientul d.1.077 (Ficoll, Loba Feinchemie, Austria și Omnipac, Nicomed Maging, Norway). Pentru obținerea suspensiei culturii de limfocite a fost utilizată tehnica și metodologia de centrifugare a sângelui heparinizat în gradientul ficoll (Loba Feinchemie, Austria) și omnipac (Nicomed Maging, Norway) cu densitatea 1.077 după metoda Hartman (1971), Patric (1976) și luând în considerație modificările metodei după Cernușenko (1988), precum și cele propuse de Olinescu și Dolganiuc (2001).

4. Testul de evaluare a numărului de celule limfocitare T (E-CLFR) a fost efectuat după principiile metodologice Jondal (1975) în testul de “E-rozete” / (E-RFC) ”E-Rosette Forming Cells” (celule limfocitare formatoare de rozete cu eritrocite de oaie - testul clasic de evaluare a limfocitelor T) aplicând metodologii de micrometodă. Citirea rezultatelor - prin microscopierea optică cu colorație Giemsa.

5. Testul ER de identificare a celulelor limfocitare T de mare și mică afinitate. / Testul ER, 29 C° (Concentrația de limfocite T helperi, % și $\times 10^9/l$ sânge). Pentru efectuarea testului s-a utilizat metodologia evaluării limfocitelor T (“E-rozete”), după Jondal și Klein (1973) și metodologiile de micrometodă propuse de Simionca (1985, 1989), Cernușenko (1988) și Olinescu (2001) cu incubarea suspensiei de limfocite și markeri (hematii de oaie) la +29 C°, după care s-a citit numărul de celule formatoare de rozete de “mare și mică afinitate” (helperi și supresori).

6. Din diferența (E-CLFR – E-CLFR 29°C) s-a calculat concentrația de celule limfocitare T- supresori (LT-s).

7. Testul E-CLFR, 45°C - concentrația de limfocite T 45 C°, % și $\times 10^9/l$ sânge (Celule limfocitare T-citotoxice). Pentru efectuarea testului a fost utilizată metodologia (“E-rozete”) cu incubarea suspensiei de limfocite T și markeri la +45 C° și citirea rezultatelor prin microscopie optică (Olinescu și Dolganiuc, 2001).

În vederea studierii echilibrului hidroelectrolitic animalele au fost ținute timp de 24 de ore în cuști metabolice individuale, fără hrană și cu acces liber la o soluție salină cu o concentrație de NaCl de 15 g‰. După 24 de ore s-a măsurat volumul apei (ml/24 h) și cantitatea de sodiu (mEq/24 h) ingerate, volumul de urină eliminată (ml/24 h), precum și concentrațiile de sodiului și potasiului din urina eliminată (mEq/24 h) utilizând un flamfotometru Ciba Corning 480. Din aceste date s-au calculat valorile raportului Na/K ce reprezintă expresia răspunsului mineralocorticoid al organismului în condițiile experimentale date (Uluitu și colab., 2001)

III. Rezultate și discuții

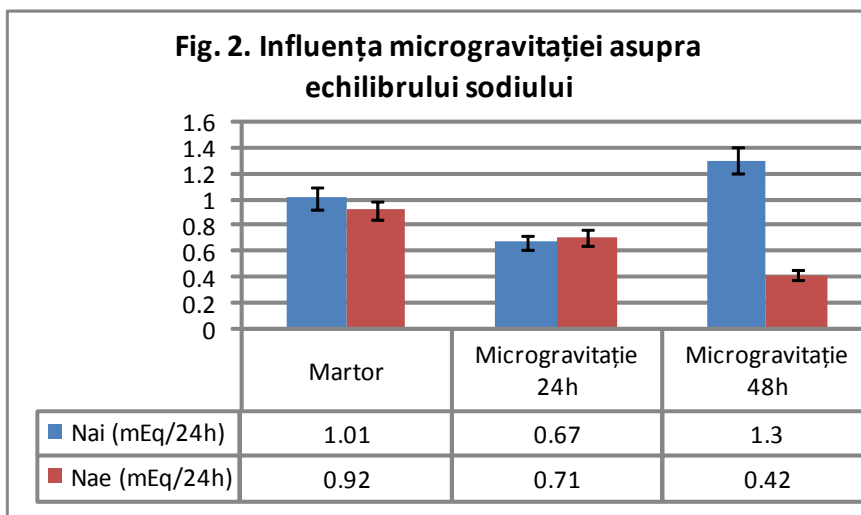
III.1. Influența factorilor de mediu aerospațial simulați asupra echilibrului hidroelectrolitic al șobolanilor albi linia Wistar

III.1.1. Efectul variațiilor gravitaționale asupra echilibrului hidroelectrolitic al șobolanilor albi linia Wistar

III.1.1.1. Influența microgravitației simulate asupra echilibrului hidroelectrolitic

Cercetările efectuate privitor la studiul influenței microgravitației simulate prin metoda imersiei („water immersion”) asupra echilibrului hidroelectrolitic au urmărit evidențierea corelațiilor între modificarea parametrilor acestuia (echilibrul sodiului, eliminarea renală a potasiului, echilibrul hidric, concentrația urinară a electroliților și a funcției mineralocorticosteroide a glandelor suprarenale) și timpul de expunere al animalelor la condițiile de microgravitație.

Astfel, din datele experimentale prezentate în fig.2 se observă o creștere a ingestiei de sodiu proporțională cu durata imersiei. Microgravitația simulată timp de 24 h conduce la reducerea ingestiei sodiului în raport cu martorul, imersia timp de 48h având un efect



opus. Natriureza se constată a fi diminuată față de martor, această tendință crescând cu durata acțiunii microgravitației. Același efect al microgravitației simulate a fost observat și de către Sullivan și colab. (2004) în cazul șobolanilor suspendați timp de 24 h care au prezentat un apetit crescut față de soluții saline de 0.9% și 1.8% NaCl, în timp ce alți autori (Macho și colab., 1992; Zorbas și colab., 1998) au observat o creștere a eliminării renale a sodiului pe durata microgravitației simulate prin imobilizarea animalelor timp de 60 și 90 de zile. Când le-a fost administrată o soluție de 0,9% clorură de sodiu în plus față de apă distilată, a fost observată o ingestie de $7,8 \pm 3,4$ ml de clorură de sodiu 0,9% în perioada de control înainte de simularea microgravitației. O creștere semnificativă a ingestiei soluției de 0.9% clorură de sodiu a fost observată în timpul perioadei de 24h în care animalele au fost suspendate. Șobolanii au baut de două ori mai mult soluție salină 0,9% clorură de sodiu ($18,2 \pm 4,3$ ml) decât în timpul perioadei de control. Consumul bazal de apă distilată nu a fost în mod semnificativ diferit la șobolanii având doar apă distilată de băut. Cu toate acestea, aportul de apă a fost redus în mod semnificativ în perioada de

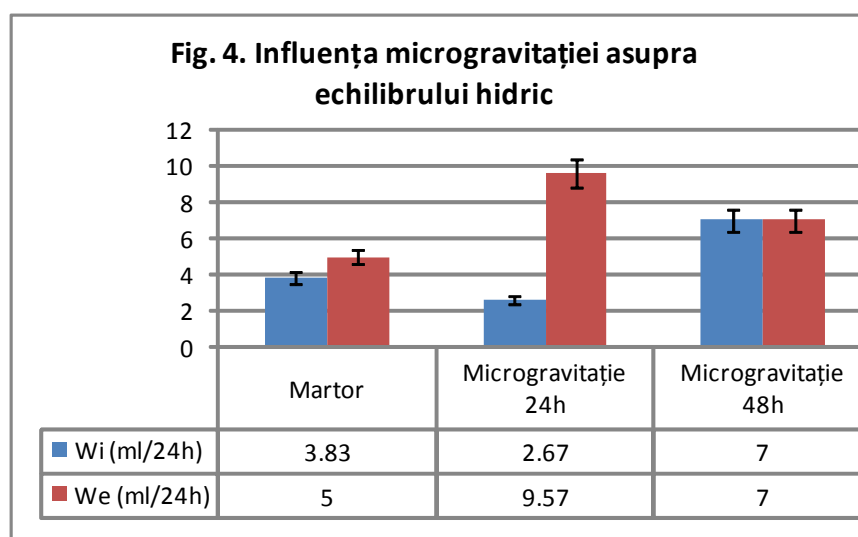
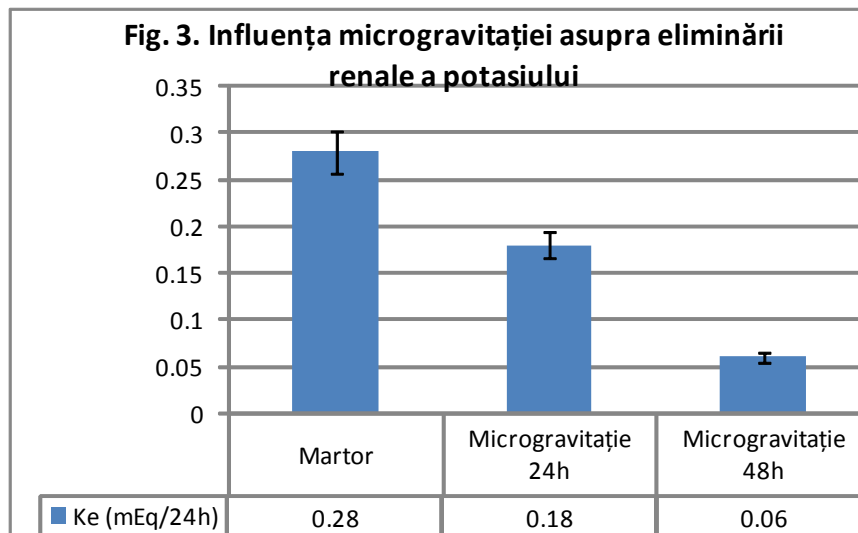
de suspensie. Atât consumul de apă cât și clorură de sodiu au revenit la valorile normale în următoarele 24 h (Sullivan și colab., 2004).

Eliminarea renală a potasiului (fig. 3) prezintă o variație similară cu eliminarea sodiului, în ambele cazuri observându-se o conservare a acestor ioni accentuată de creșterea timpului de acțiune al factorului de mediu gravitațional studiat. În hipokinezie crește

eliminarea renală a potasiului cu menținerea valorilor plasmatiche (Macho și colab., 1992; Zorbas și colab., 2005) în timp ce în microgravitația simulată prin suspensie crește nivelul seric al potasiului (Neri și colab., 2002). Creșterea eliminării potasiului cu reducerea conținutului tisular al acestuia

demonstrează o depunere scăzută a potasiului. Pierderile mai mari ale potasiului cu o scădere a conținutului tisular determinate la animalele supuse microgravitației simulate având o dietă bogată în potasiu decât la cele cu dietă fără potasiu arată faptul că retenția potasiului la nivel tisular scade odată cu creșterea aportului acestui cation. Animalele supuse microgravitației simulate având o dietă bogată în potasiu au un conținut redus de potasiu tisular ceea ce denotă faptul că depunerea potasiului în țesuturi este mai redus în cazul aportului suplimentar de potasiu. Deoarece animalele supuse microgravitației simulate având o dietă bogată în potasiu au un conținut scăzut de potasiu tisular și o eliminare crescută urinară, ceea ce indică un risc al scăderii depunerii potasiului cu o creștere a depleției în țesuturi invers proporțională cu aportul de potasiu, conduce la concluzia că microgravitația simulată determină o disociere între nivelul potasiului tisular și creșterea eliminării renale a acestuia (Zorbas și colab., 2005).

Microgravitația simulată prin imersie 24h are ca efect asupra echilibrului hidric (fig. 4) o accentuare a bilanțului negativ al apei observat la martor, în timp ce 48h de imersie conduc la reducerea acestuia. Creșterea diurezei în urma imersiei în apă evidențiate a fost observată și în cazul imersiei timp de 2-4 h a câinilor (Myers, 1967),



sau a oamenilor (Sramek, 2000), fiind rezultatul creșterii fluxului renal sanguin prin medulara renală datorită creșterii umplerii cardiace, debitului sistolic și tensiunii arteriale.

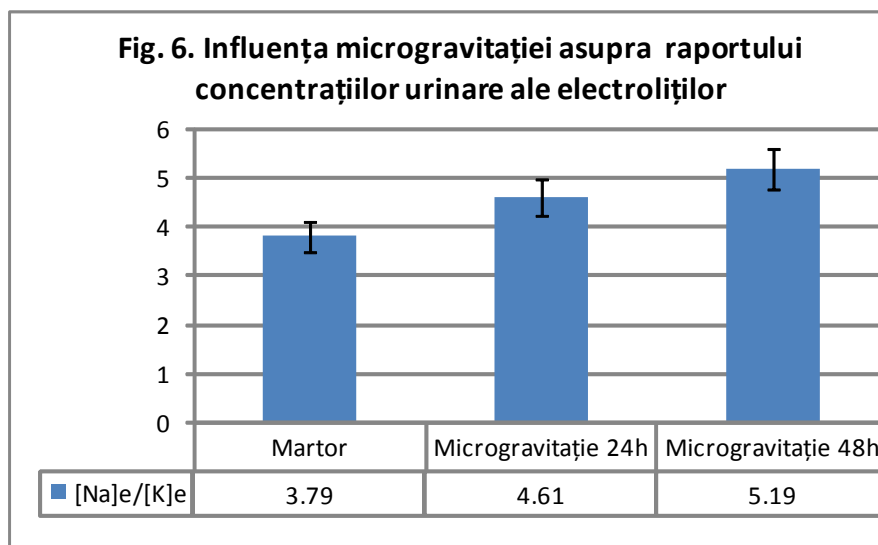
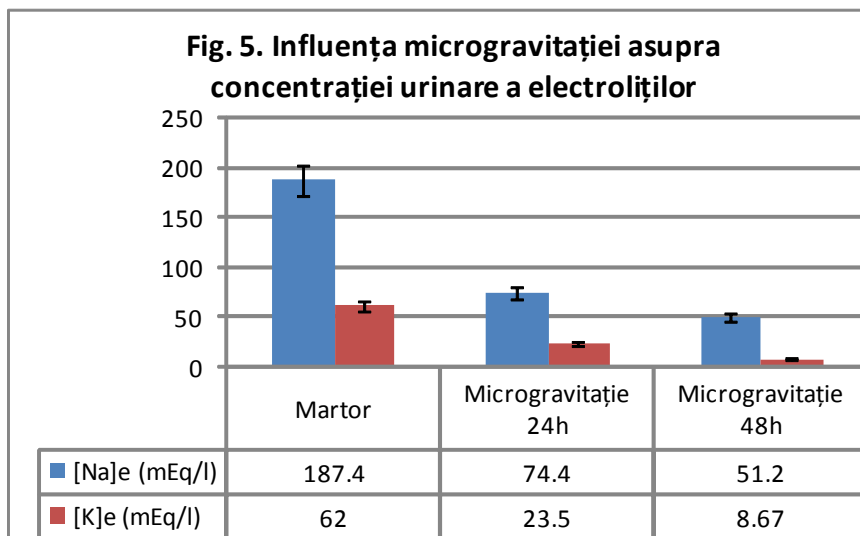
Concentrațiile urinare ale sodiului și potasiului scad semnificativ în mediul hipogravitațional simulat (fig. 5), scăderea osmolarității urinei fiind observată și la alte animale și pusă pe seama perturbării hemodinamicii intrarenale și a activității de contracurent (Stahl,

1965), deși la maimuțele supuse antiortostatismului timp de 4 zile s-a constatat o creștere a concentrației sodiului urinar (Convertino și colab, 2000).

Funcția mineralocorticosteroidă a glandelor suprarenale evaluată din raportul concentrațiilor urinare ale sodiului și potasiului (Uluitu, 2001; Jansson, 2002) prezintă o diminuare progresivă (reliefată de creșterea raportului concentrațiilor urinare ale ionilor de sodiu și potasiu) și dependentă de durata imersiei (fig. 6). În cazul organismului uman scăderea răspunsului mineralocorticosteroid a

fost evidențiat prin scăderea concentrației plasmatice a aldosteronului cu 17-57 % (Epstein, 1987; Iunusov, 1985; Sramek, 2000), ca și în cazul animalelor suspendate timp de 15 zile (Neri și colab., 2002), în timp ce la animalele suspendate timp de 24 h nivelul aldosteronului a crescut (Sullivan și colab., 2004).

În experimentele realizate pe animale la bordul navetelor spațiale timp de 14 zile, în condiții de imponderabilitate reală prelungită s-au observat, după revenirea pe Pământ, o creștere a debitului urinar și a eliminării renale a sodiului și potasiului. Diureza inițială pare să fie din cauza unui clearance osmolar crescut cuplat cu natriureza și kaliureza. Natriureza este atenuată în termen de 24 h de la revenirea pe Pământ, probabil datorită creșterii nivelului aldosteronului. Există o creștere a reabsorbției de apă, compensatoare în parte pentru pierderile asociate cu reducerea



reabsorbției cationilor. Cu toate acestea, există încă o creștere netă a eliminării renale de fluide și electroliți, contribuind la o scădere a greutatei corporale, alterarea funcției renale ducând la o pierdere netă de fluide la șobolani după revenirea pe Pământ (Wade și Morey-Holton, 1998).

Datele obținute de la cosmonauți sunt contradictorii, unii autori (Leach și colab., 1996; 1988) au observat o creștere a eliminării urinare a sodiului și potasiului, precum și o scădere a ingestiei de lichide, a diurezei și a concentrației plasmatice a aldosteronului, în timp ce Natochin și colab. (1975) au raportat o creștere a eliminării sodiului, potasiului și a apei imediat după aterizare în comparație cu perioada dinaintea lansării.

III.1.1.2 Influența hipergravitației asupra echilibrului hidroelectrolitic

Cercetările efectuate privitor la studiul influenței hipergravitației simulate prin centrifugare asupra echilibrului hidroelectrolitic au urmărit evidențierea corelațiilor între modificarea parametrilor acestuia (echilibrul sodiului, eliminarea renală a potasiului, echilibrul hidric, concentrația urinară a electroliților și a funcției mineralocorticosteroide a glandelor suprarenale) și timpul de expunere al animalelor la hipergravitație în dependență de intensitatea câmpului gravitațional.

Echilibrul sodiului prezintă un bilanț negativ după centrifugarea timp de 0,5h la +8Gz, efecte contrare având centrifugarea timp de 4h la +4Gz. Creșterea timpului de expunere al animalelor la hipergravitație în condițiile reducerii forței gravitaționale produce o creștere de 500% a consumului de sodiu și a natriurezei, organismul având tendința să conserve acest cation (fig. 7), date asemănătoare privind excreția renală a sodiului în primele 2 zile ale centrifugării cronice a șobolanilor la 2 G (Ortiz și colab., 1999).

Eliminarea urinară a potasiului (fig. 8) este

Fig. 7. Influența hipergravitației asupra echilibrului sodiului

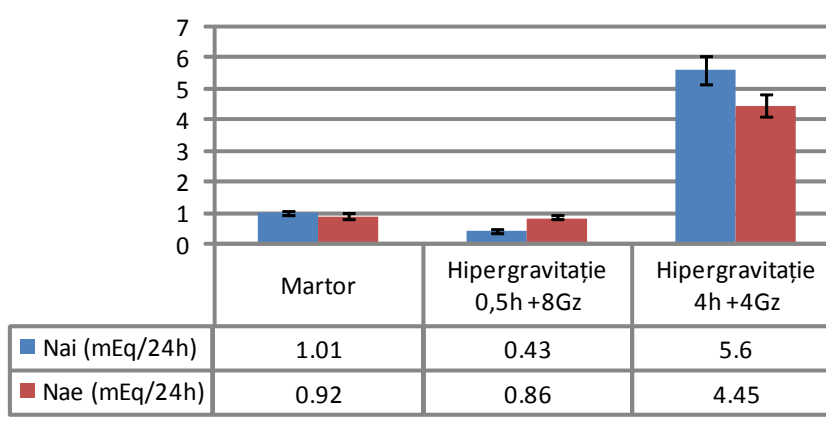
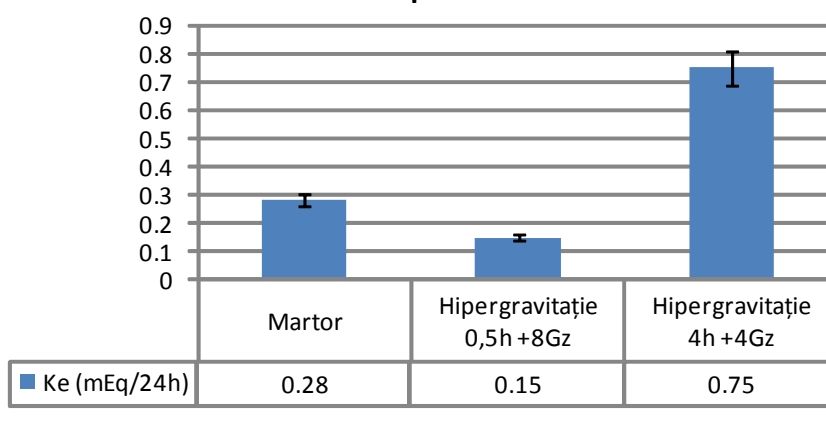


Fig. 8. Influența hipergravitației asupra eliminării renale a potasiului



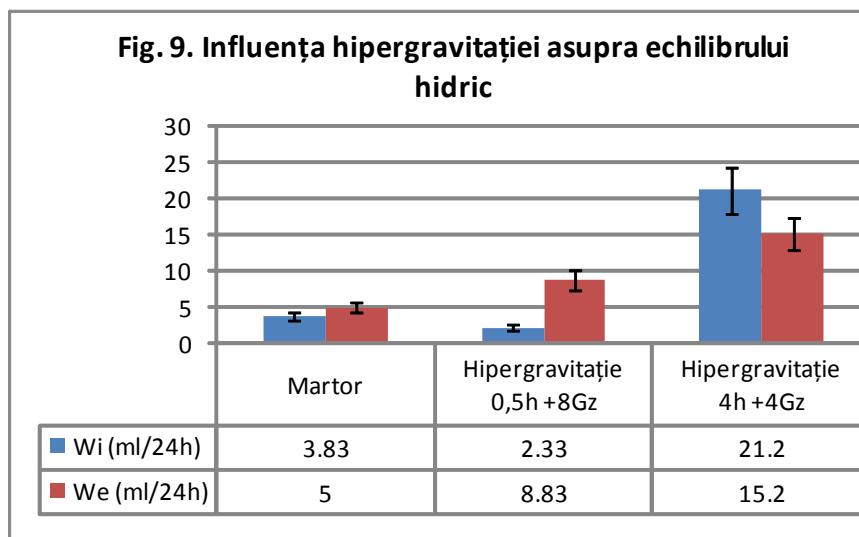
mai puțin afectată decât sodiul de hipergravitație, prezentând o reducere cu 50% în cazul centrifugării timp de 0,5h și o creștere de 200% în urma centrifugării timp de 4h, Ortiz și colab. (1999) neobservând în cazul centrifugării cronice nici o modificare a excreției potasiului deși la accelerația de +10 Gx, șobolanii au prezentat o creștere absolută de Na^+ și K^+ urinar, dar raportând excreția urinară a acestor electroliți la debitul urinar redus, s-a remarcat o scădere relativă a Na^+ și K^+ (Năstoiu, 1983).

Centrifugarea timp de 0,5h la +8Gz produce la nivelul echilibrului hidric un bilanț negativ, ca urmare a scăderii consumului de apă și creșterii diurezei față de martor (fig. 9), tendință observată și în urma centrifugării timp de 0,5h la +5Gz timp de 5 zile consecutiv (Uluittu, 1999) precum și în primele zile de centrifugare cronică, șobolanii supuși centrifugării la 1,7 – 3,1 G prezentând o creștere a diurezei în primele 5 – 6 zile de expunere și o scădere a consumului de hrană și apă, ceea ce duce la o scădere a masei corporale (Ortiz și colab., 2000; 1999).

În cazul centrifugării timp de 4h la +4Gz diureza este foarte crescută, fiind compensată de exacerbarea ingestiei de apă ceea ce conduce la un bilanț pozitiv al echilibrului hidric deși centrifugarea cronică a șobolanilor la 2 G timp de 12 zile nu pare să afecteze starea de hidratare a organismului în timpul centrifugării, fapt indicat de menținerea procentelor de apă în corp și a debitului urinar, chiar dacă în primele zile de la centrifugare bilanțul apei este negativ. Această modificare inițială a bilanțului apei sugerează că alterarea homeostaziei fluidelor corpului animalelor centrifugate

este un episod acut, deoarece în ziua a patra de centrifugare această modificare de bilanț revine la normal, menținându-se până în a 12-a zi, concentrația proteinelor plasmatiche, osmolaritatea și hematocritul nefiind afectate în timpul celor 12 zile de centrifugare (Ortiz și Wade, 2000).

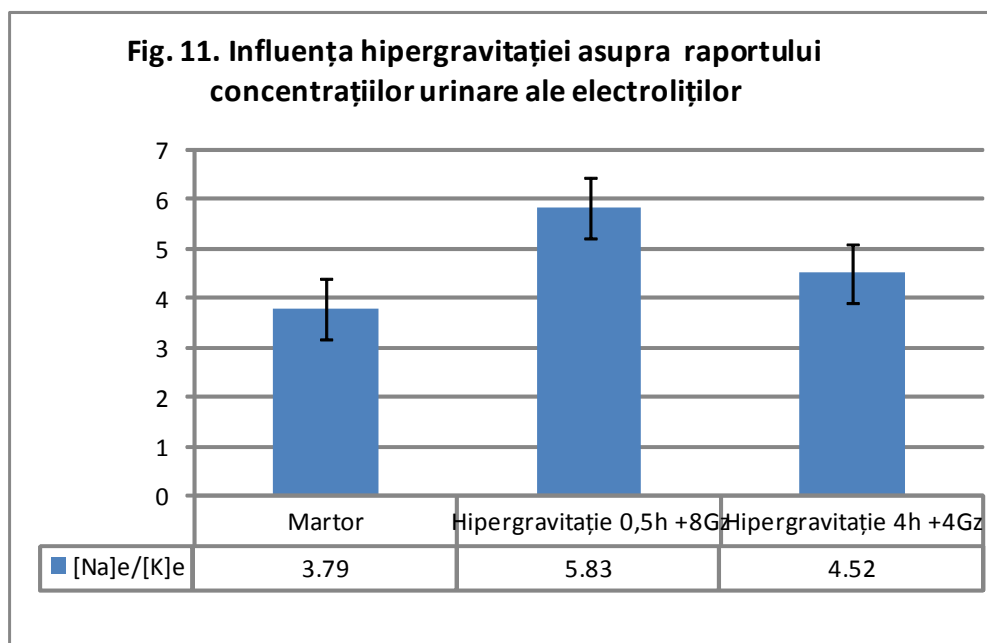
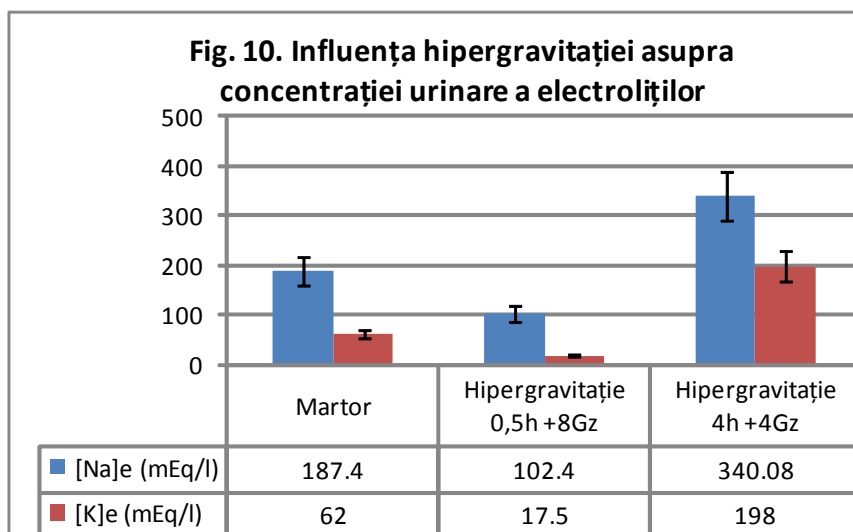
Concentrațiile urinare ale sodiului și potasiului scad la 102,4 și respectiv 17,5 mEq/L de la valori de 187,2 și 62 mEq/L ale martorului în urma centrifugării timp de 0,5h la +8Gz, centrifugarea timp de 4h la +4Gz având efecte opuse cu o creștere la 340,08 și 198 mEq/L (fig. 10) deși alți autori raportează că după centrifugarea cronică a șobolanilor, 17 zile la 1,7 G și 3 G, nu s-au descris modificări semnificative ale excreției de Na^+ și K^+ , față de martori, datorită probabil adaptării la centrifugarea cronică (Bengele și Wunder, 1969).



Creșterea raportului concentrațiilor urinare ale ionilor de sodiu și potasiu (fig. 11) indică o reducere a răspunsului mineralocorticosteroid al organismului în condiții de hipergravitație, iar în cazul centrifugării timp de 4h la +4Gz acest fapt fiind susținut și de retenția ionilor de sodiu și eliminarea ionilor de potasiu. Studiindu-se dezvoltarea șobolanilor Sprague-Dawley în mediul hipergravitațional (2,5; 3,5 și 4,7 G) pe perioade de până la 1 an s-a observat că ritmul de creștere și greutatea finală a corpului au fost semnificativ mai mici decât la cei necentrifugați. S-a mai constatat că greutatea relativă a glandelor suprarenale ale șobolanilor centrifugați pe o perioadă de 4,5

luni s-a redus și greutatea ficatului șobolanilor centrifugați timp de 1 an a crescut (Oyama și Platt, 1967), glandele adrenale fiind afectate morfostructural de acțiunea hipergravitației.

Sub influența accelerațiilor +Gz sângele este deplasat spre părțile inferioare ale organismelor iar presiunea hemodinamică crescută favorizează transvazarea plasmei și a apei din spațiul intravascular în spațiul intracelular mai ales în membrele inferioare. Paralel scade și fluxul sangvin venos spre inimă și vasele centrale. Aceste modificări sunt cauza hipovolemiei globale dar mai ales centrale și a reducerii debitului sangvin cardiac, aortic și renal. Diminuarea umplerii sistemului cardioarterial este sesizată de volum receptorii locali intratoracici care printr-o serie de reflexe, se opun hemoconcentrației și pierderii de lichide din organism prin stimularea terminațiilor nervoase adrenergice din arteriole și venule se eliberează noradrenalina în circulație, aceasta producând constricția arteriolelor, crescând



volemia și constricția venulelor care favorizează circulația de întoarcere, restabilindu-se astfel umplerea cu sânge a cordului și a arterelor centrale. De asemenea, prin intermediul reflexului Henry-Gauer se produce stimularea secreției de ADH, care favorizează reabsorbția tubulară de apă; retenția concomitentă de apă și sodiu, prin stimularea secreției de renină-angiotensină-aldosteron, care contribuie la reabsorbția apei și sodiului de către rinichi și prin scăderea filtrării glomerulare, care se datorește scăderii perfuziei renale (Năstoiu I., 1983).

III.1.1.3. Efectul variațiilor gravitaționale asupra echilibrului hidroelectrolitic în funcție de excitabilitatea cerebrală

Cercetările efectuate privitor la studiul influenței câmpului gravitațional asupra echilibrului hidroelectrolitic la animalele cu hiperexcitabilitate cerebrală au urmărit evidențierea corelațiilor între modificarea parametrilor acestuia (echilibrul sodiului, eliminarea renală a potasiului, echilibrul hidric, concentrația urinară a electroliților și a funcției mineralocorticosteroide a glandelor suprarenale) și condițiile de mediu hiper- sau hipogravitațional.

Stimularea acustică este metoda de elecție a formării loturilor de șobolani prin decelarea animalelor sensibile la zgomot. În acest scop fiecare animal se plasează singur într-o cușcă acoperită cu un capac transparent prin care se monitorizează comportamentul în cursul stimulării auditive. Zgomotul este produs de o sonerie plasată sub cușcă. Cea mai mare parte a animalelor rămân calme, sau chiar investighează incinta pentru a stabili locul zgomotului. Alte animale au o stare de hiperexcitabilitate cu expresie motorie, o stare de panică convulsii, opistotonus urmată de o stare de epuizare și uneori de moarte. Determinarea activității chimice a sodiului arată absența acesteia la animalele care nu sunt hiperexcitabile la zgomot dar este prezentă, concordant cu intensitatea manifestărilor funcționale, la animalele hiperexcitabile. Lipsa activității chimice a sodiului sau diminuarea acesteia este deci compatibilă cu un comportament calm la stimularea acustică, la șobolan. Animalele susceptibile la convulsii audiogene prezintă hipermotricitate nu numai la stimularea acustică ci și comportament liber în cușcă sau motivat. Animalele la care sodiul seric sangvin este transportat liber prezintă o activitate semnificativ mai intensă decât animalele normoexcitabile în acord cu comportamentul indus de stimularea acustică, comportamentul motor normal fiind compatibil numai când sodiul sangvin este transportat în interacție cu proteinele, în timp ce prezența activității chimice a cationului se însoțește de hiperexcitabilitate exprimată prin motricitate intensă comparabilă cu cea indusă de un regim hipoproteic cronic, inclusiv cel motivat. Analiza intensității de decodificare a activității cerebrale include și estimarea homeostaziei hidroelectrolitice conexată cu hemodinamica la cele două loturi de șobolani: normali, cu activitate chimică a sodiului sangvin absentă și lotul sensibil la convulsii audiogene cu transportul sodiului seric în stare ionică. Animalele convulsivante consumă ser fiziologic semnificativ mai mult decât animalele normale în comportament liber motivat față de apă distilată. Același tablou îl prezintă și eliminarea renală de sodiu, animalele hiperexcitabile, cu transport de sodiu în stare ionică pierd o cantitate mai mare de sodiu corespunzătoare celei ingerate ca motivație

intrinsecă, la alegere. Însă, animalele susceptibile la convulsii audiogene, cu activitate mai mare a sodiului seric decât sistemul referențial, arată preferință semnificativ crescută pentru soluția de NaCl atât comparativ cu animalele cu excitabilitate normală, cât și față de apa distilată compensând astfel pierderile renale menționate. La aceste animale există un dezechilibru al metabolismului sodiului prin care sunt stimulate și procesele motivaționale (Uluitu, 2009).

Microgravitația simulată prin imersie în apă determină o scădere a ingestiei de sodiu și a natriurezei (fig. 12), cu menținerea bilanțului echilibrului sodic. Ca și în cazul animalelor normoexcitabile imersia timp de 48h conduce la modificări majore ale aportului și eliminării sodiului.

Eliminarea renală a potasiului la animalele hiperexcitabile (fig. 13) crește după 24h de imersie pentru ca după imersia timp de 48h să scadă puternic.

Echilibrul hidric al animalelor hiperexcitabile (fig. 14) prezintă un bilanț negativ în condiții de microgravitație, acesta fiind atenuat de creșterea timpului de imersie. În raport cu martorul normoexcitabil se constată o scădere a consumului de apă și o creștere a diurezei.

Fig. 12. Influența microgravitației asupra echilibrului sodiului la animalele hiperexcitabile

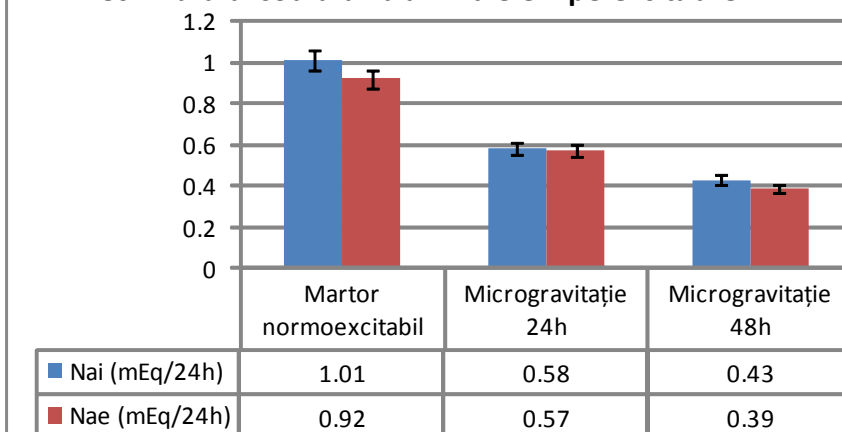


Fig. 13. Influența microgravitației asupra eliminării renale a potasiului la animalele hiperexcitabile

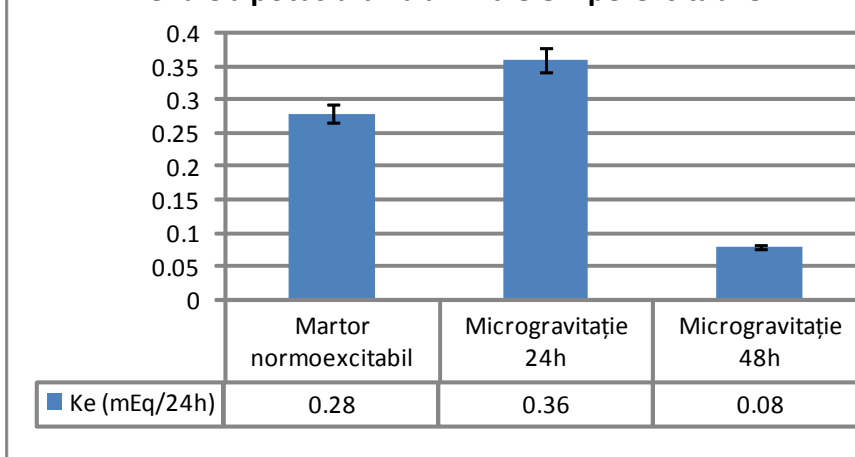
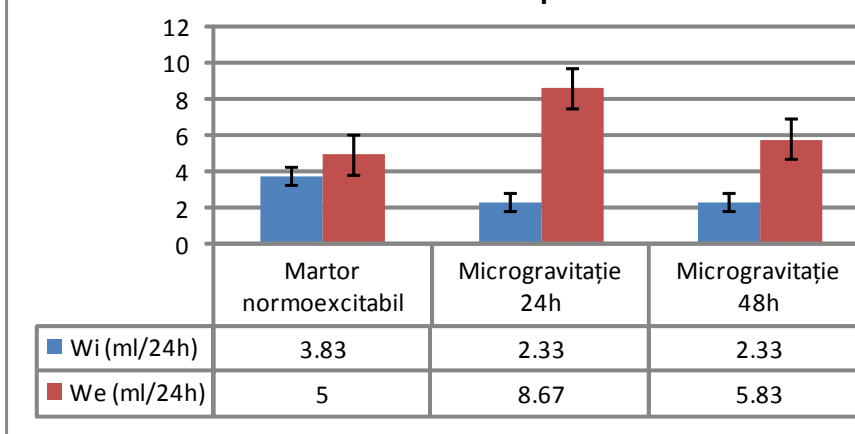
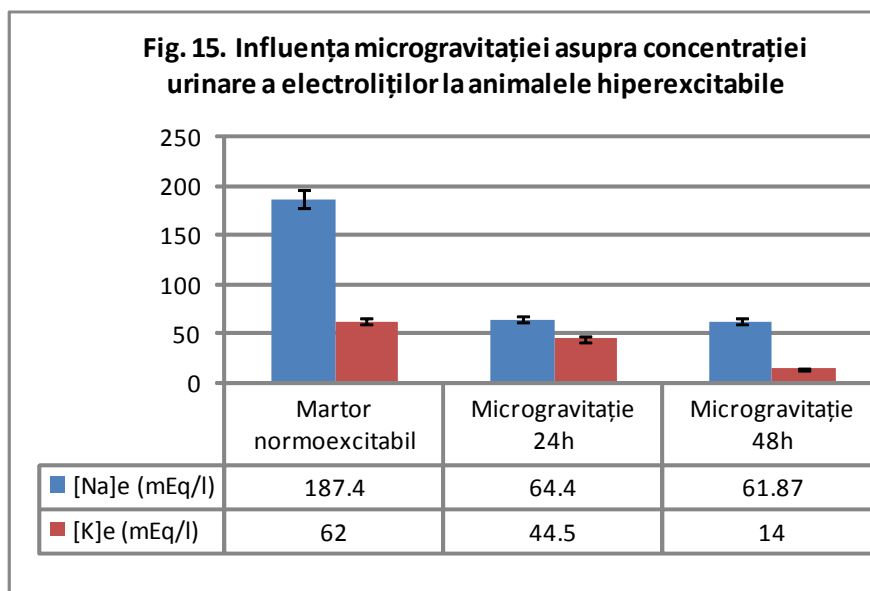


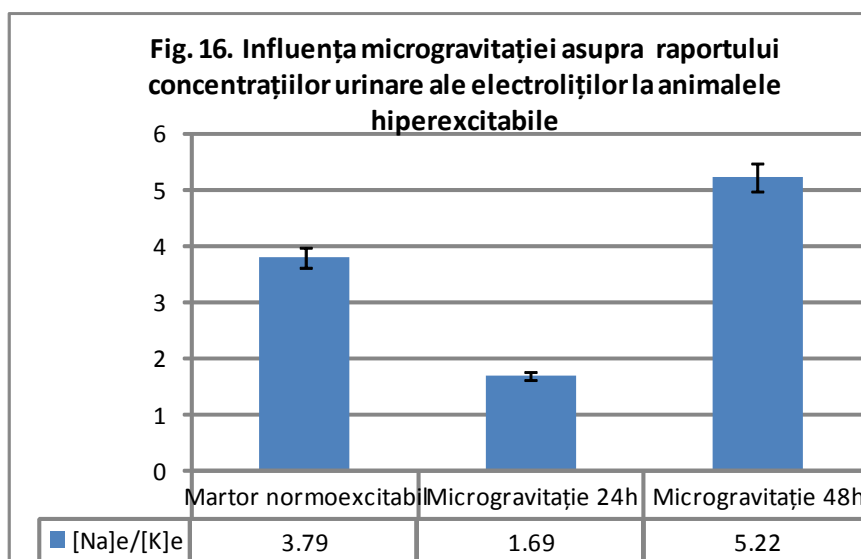
Fig. 14. Influența microgravitației asupra echilibrului hidric la animalele hiperexcitabile



Ca și în cazul animalelor normoexcitabile, concentrațiile urinare ale sodiului și potasiului (fig. 15) scad semnificativ în mediul hipogravitațional simulat, scăderea concentrației sodiului, spre deosebire de cea a potasiului, nefiind dependentă de durata imersiei.



Scăderea raportului concentrațiilor urinare ale sodiului și potasiului după 24h de microgravitație (fig. 16), precum și modificările observate privitor la eliminarea sodiului și a potasiului susțin ipoteza stimulării secreției de renină-angiotensină-aldosteron. Prelungirea duratei de imersie la 48h determină o reducere a răspunsului mineralocorticosteroid evidențiată prin creșterea raportului concentrațiilor urinare ale cationilor, precum și prin scăderea eliminării renale a potasiului (fig. 13).



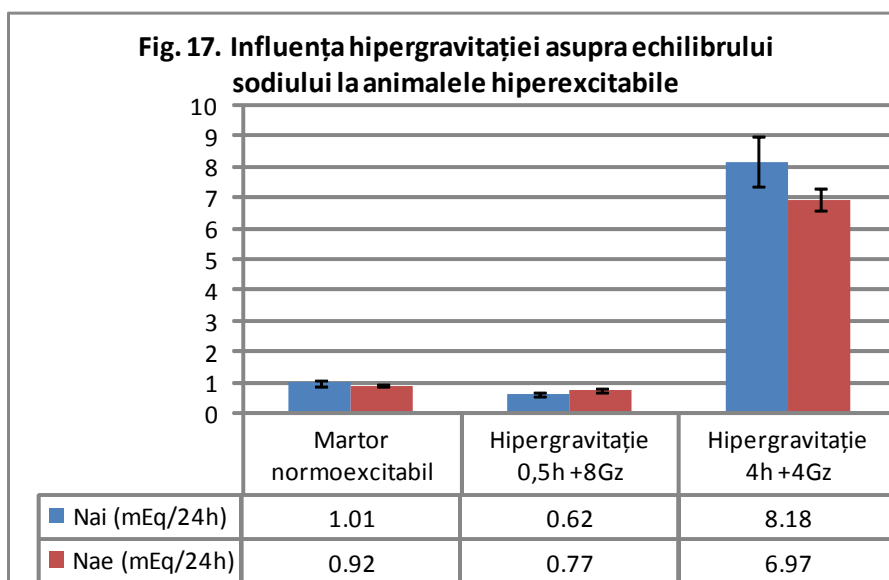
Rezultatele unor studii publicate anterior (Uluitu și colab., 1999) au arătat că centrifugarea repetată câte 30 min. +5Gz provoacă, la șobolani, modificări ale echilibrului

hidroelectrolitic, care sunt în funcție de nivelul hiperexcitabilității cerebrale și de mecanismele de transport ale sodiului în sânge. La animalele susceptibile la convulsii audiogene, spre deosebire de cele normoexcitabile, compensarea tulburărilor de hemodinamica provocate de hipergravitație se realizează într-o măsură mai mare prin mecanismele retrohipofizare, de corectare a volumului de lichide implicat în bilanțul hidroelectrolitic, și mai puțin prin reacția sistemului renina-angiotensina-aldosteron. Expunerea șobolanilor la tulburări de hemodinamică prin hipergravitație (acelerație unghiulară +5Gz) în centrifugă pentru animale mici în repetate rânduri este urmată de modificări ale hemodinamicii și a homeostaziei sodiului. La șobolani cu excitabilitate acustică normală și transport sangvin al sodiului în interacție cu proteinele, centrifugarea induce scăderea eliminării renale a sodiului din fracția

ingerată. La șobolanii la care sodiul se transportă în stare ionică, cu susceptibilitate la convulsii audiogene, expunerea la hipergravitație induce creșterea pierderii renale de sodiu, ceea ce exprimă o reacție disadaptativă. Raportul concentrațiilor sodiului și potasiului urinar (Na/K) este diferit la cele două loturi. Valoarea lui este semnificativ mai mare la animalele cu activitate chimică a sodiului, exprimând un nivel funcțional diminuat al sisemului mineralo-corticoid. Raportul Na/K este semnificativ crescut la aceste animale și după centrifugare repetată ($+5G /30 \text{ min} \times 5 \text{ ori}$), în timp ce la animalul normoexcitabil valoarea raportului scade. Acesta exprimă deosebiri ale sistemelor implicate în reglarea echilibrului hidrosalin. La vârsta adultă raportul Na/K este semnificativ mai mare la animalele susceptibile la convulsii audiogene, au deci activitate mineralocorticoidă mai mică decât animalele normoexcitabile. Diferențele între cele două loturi se accentuează cu vârsta. La animalele normale vârsta induce diminuarea activității mineralocorticoide datorită proceselor de involuție senilă între 17 și 27 luni vârstă și scăderea secreției de aldosteron. La animalul cu sodiul sangvin transportat în stare chimic activă raportul Na/K scade la valori comparabile celor de la animalul normoexcitabil adult ceea ce sugerează o îmbunătățire a activității mineralocorticoide, realizându-se o imagine în oglindă față de animalul normoexcitabil. Această evoluție a activității mineralocorticoide poate cunoaște cauze diverse, cum ar fi reducerea capacității de concentrare a sodiului la nivel renal (având ca rezultat creșterea sodiului circulant și scăderea eliminării potasiului care stimulează secreția de aldosteron). Alt mecanism ar putea recunoaște un proces de up-regulation întreținut de nivelul scăzut al concentrației de aldosteron în sânge la acest grup de animale. (Uluitu, 2009).

Prezentul studiu aduce date suplimentare în sprijinul acestor ipoteze, urmărind în special efectul timpului de expunere la hipergravitație (4h, +4Gz) asupra echilibrului hidroelectrolitic la animalele hiperexcitabile.

Se constată, din datele experimentale prezentate în fig. 17, o creștere puternică a ingestiei de sodiu și a natriurezei în urma



măririi timpului de centrifugare de la 0,5h la 4h, în condițiile reducerii forței gravitaționale de la 8G la 4G. Acest fapt este explicabil prin lipsa unei bariere energetice care să moduleze metabolismul sodiului (Uluitu, 1999).

De asemenea, eliminarea renală a potasiului (fig. 18) este crescută, animalele cu hiperexcitabilitate cerebrală neavând capacitatea de a conserva cationii în condiții de hipergravitație prelungită.

Modificările apărute la nivelul echilibrului hidric al animalelor hiperexcitabile apărute în urma centrifugării timp de 4h la +4Gz (fig. 19) se manifestă printr-o creștere a consumului de apă și a diurezei, asociate unui bilanț hidric pozitiv, cu menținerea apei în organism.

Concentrațiile urinare ale sodiului și potasiului (fig. 20) cresc, susținând tendința de eliminare a electroliților în condiții de hipergravitație prelungită.

Raportul concentrațiilor electroliților eliminați renal în cazul centrifugării timp de 4h la +4Gz este mai mic decât la centrifugarea timp de 0,5h la +8Gz (fig. 21), acest lucru fiind determinat de o ușoară stimulare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Fig. 18. Influența hipergravitației asupra eliminării renale a potasiului la animalele hiperexcitabile

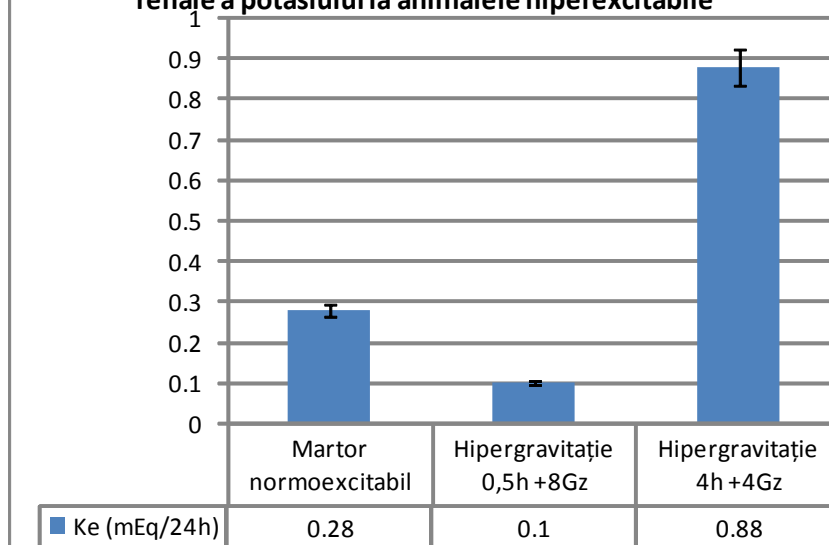


Fig. 19. Influența hipergravitației asupra echilibrului hidric la animalele hiperexcitabile

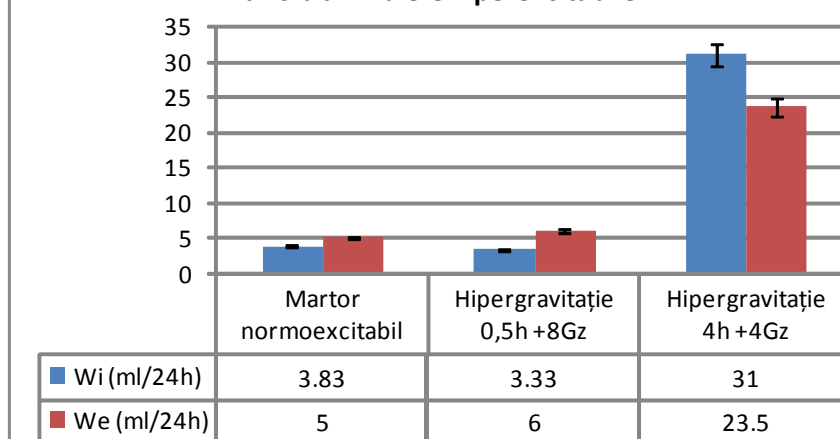
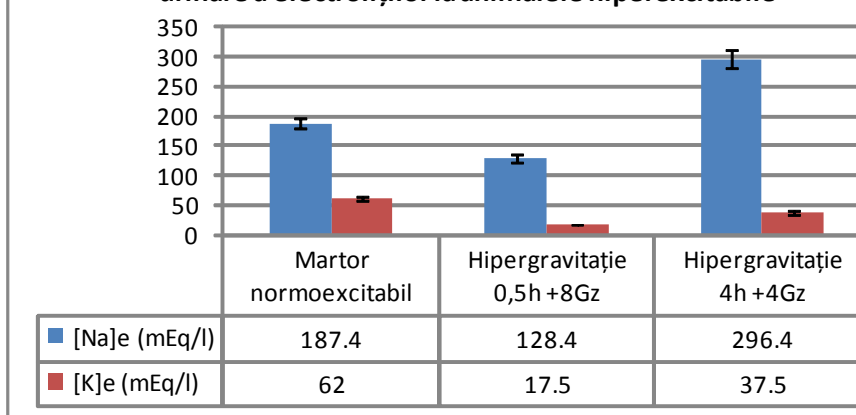
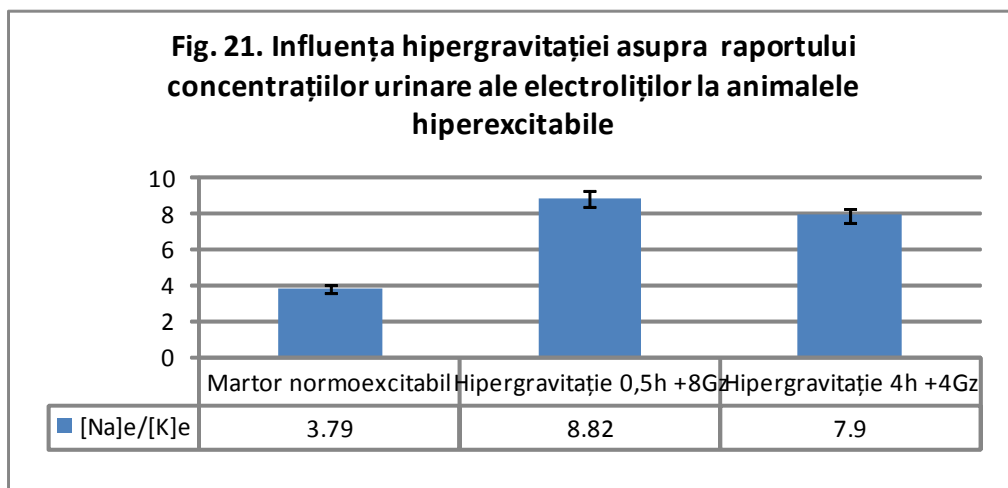


Fig. 20. Influența hipergravitației asupra concentrației urinare a electroliților la animalele hiperexcitabile

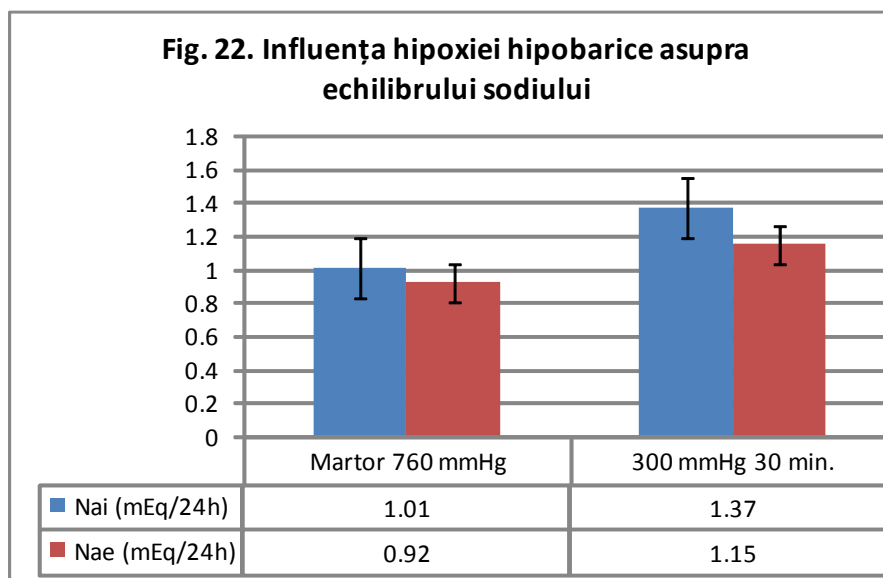




III.1.2. Efectul hipoxiei hipobare asupra echilibrului hidroelectrolitic al șobolanilor albi linia Wistar

Cercetările efectuate privitor la studiul influenței hipoxiei hipobarice asupra echilibrului hidroelectrolitic au urmărit evidențierea corelațiilor între modificarea parametrilor acestuia (echilibrul sodiului, eliminarea renală a potasiului, echilibrul hidric, concentrația urinară a electroliților și a funcției mineralocorticosteroide a glandelor suprarenale) și scăderea presiunii atmosferice la o valoare corespunzătoare unei ascensiuni timp de 30 de minute la o altitudine de 7200 de metri.

Prin scăderea presiunii atmosferice echilibrul sodiului este slab afectat, constatându-se o creștere a consumului de sodiu și a natriurezei (fig. 22). Cercetări realizate de către dr. I.Năstoiu au arătat că la oameni hipernatriuria posthipoxică variază cu severitatea hipoxiei, constatându-se o



creștere semnificativă a sodiului urinar după expunerea subiecților la altitudinea simulată de 5500 m timp de 15 minute, spre deosebire de expunerea la altitudinea simulată de 2500 m timp de 1 oră când s-a observat numai o creștere nesemnificativă (Năstoiu, 1983).

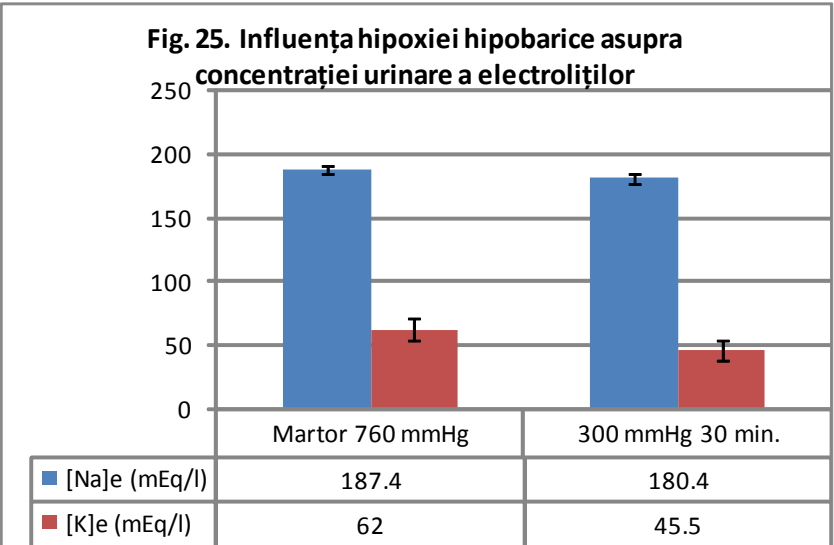
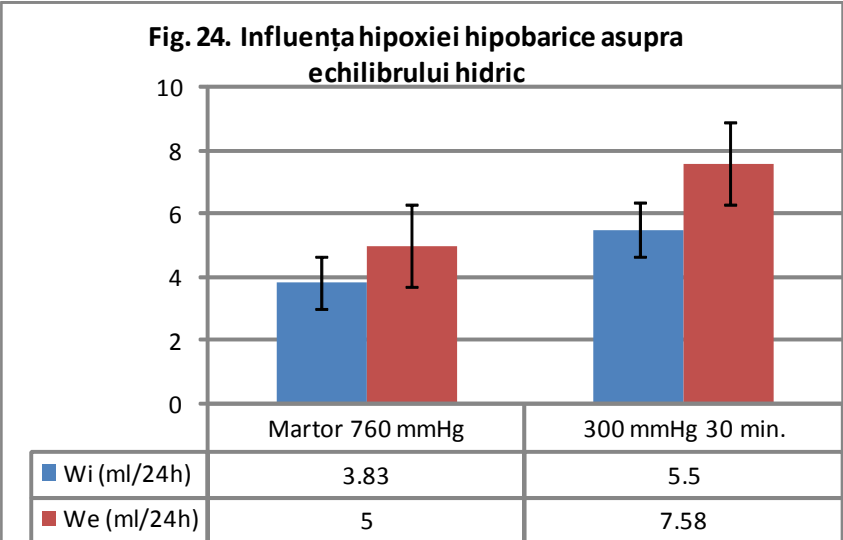
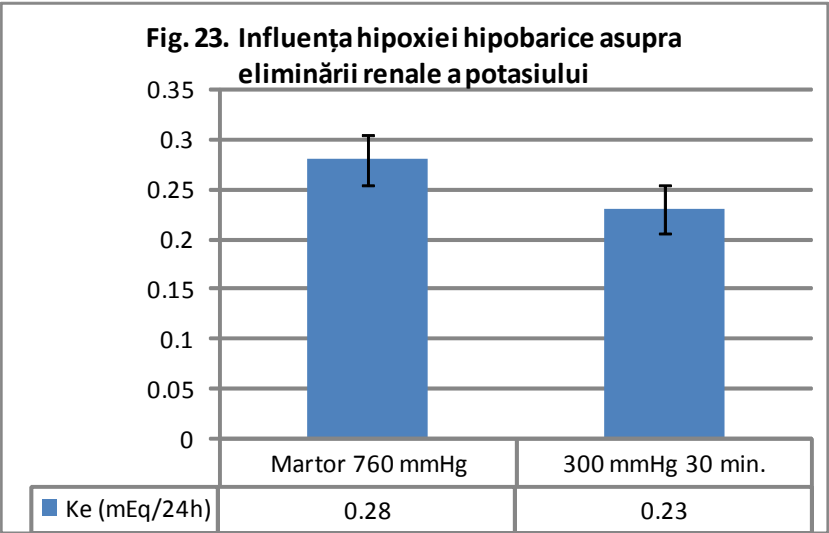
Spre deosebire de sodiu, în cazul potasiului se observă o ușoară scădere a eliminării renale a acestuia în urma expunerii animalelor la hipoxia hipobarică (fig. 23), aceeași tendință fiind observată și în cazul subiecților umani expuși la hiperbarism (Uddin și colab., 1971). Pe un lot de subiecți expuși 1h la altitudinea simulată de 2500 m nu s-au găsit modificări ale potasiului urinar, în timp ce la

subiecții expuși 15 minute la hipoxie hipobară corespunzătoare altitudinii de 5500 m potasiul urinar a crescut semnificativ statistic (Năstoiu, 1983).

Echilibrul hidric (fig. 24) este caracterizat în condițiile reducerii presiunii atmosferice de menținerea unui bilanț negativ în urma creșterii ingestiei de apă și a diurezei. Acest fapt a fost observat și în cazul expunerii șobolanilor la o altitudine simulată de 4800m pe o durată de 5, 15, 30 de zile, când după revenirea la condițiile normobarice șobolanii au ingerat o cantitate de apă ce a condus la o creștere cu 7% a masei corporale în timp de o oră (Farias și colab., 2008). Această deshidratare relativă a animalelor supuse hipoxiei apărând datorită fie unei secreții reduse de hormon antidiuretic ca răspuns reflex la modificarea ritmului și amplitudinii respirației cu variații ale presiunii intratoracice datorită presiunii negative din aer, fie unei receptivități reduse a tubilor renali la acest hormon (Năstoiu, 1983).

În condițiile hipoxiei hipobarice capacitatea de concentrare renală a sodiului nu se modifică semnificativ, creșterea natriurezei fiind compensată de creșterea eliminării renale a apei, dar scade concentrația urinară a potasiului (fig. 25), aceste

date fiind în contradicție cu observațiile efectuate în urma experimentelor pe subiecți umani la altitudinea simulată de 4270 m în condiții de hipoxie cronică timp de 2 zile,



fiind observată și o scădere a concentrațiilor de aldosteron plasmatic și urinar (Maresh și colab., 1985). De asemenea, la om, în condițiile hipoxiei cronice timp de 12 zile s-a observat creșterea osmolalității plasmatice fără modificarea volumului urinei eliminate (Maresh și colab., 2004).

Creșterea raportului concentrațiilor urinare ale sodiului și potasiului în hipoxia hipobarică (fig. 26)

denotă o reducere a răspunsului

mineralocorticosteroid al organismului, acest fapt fiind susținut și de creșterea natriurezei

concomitent cu scăderea eliminării renale a potasiului, o scădere a secreției de aldosteron

plasmatic fiind observată și la altitudini simulate de 5000 m și de 4270m. La

altitudinea simulată de 5000 m s-a observat o creștere rapidă a activității reninei

plasmatice paradoxal asociate cu o scădere a concentrațiilor plasmatice de aldosteron. Acesta mai târziu a revenit la valorile inițiale după 180 min de expunere, în timp ce

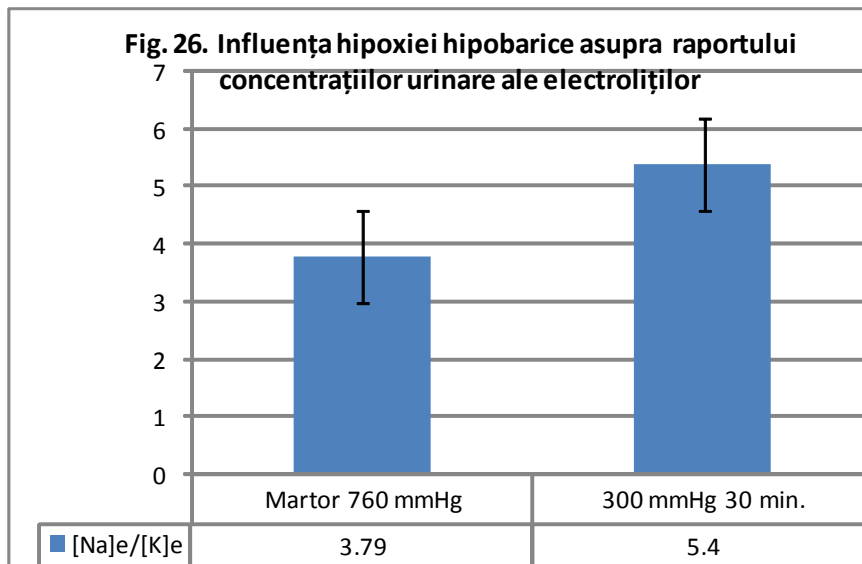
renina plasmatică a rămas crescută pe tot timpul expunerii, iar arginin-vasopresina (ADH) și peptida atrială natriuretică (ANP) a crescut semnificativ, în timp ce un

hormon nou asemănător digoxinei (DLS) nu a evidențiat modificări semnificative, ceea ce denotă existența unei sensibilități specifice a sistemelor hormonale la hipoxie, care poate fi influențată de timpul de expunere (de Angelis și colab., 1996).

La subiecții umani expuși altitudinii simulate de 4270 m s-a observat și o scădere a concentrației aldosteronului urinar, adaptarea organismului la hipoxie fiind mai evidentă la subiecții care locuiau la altitudini de 1830-2200 m față de nativii din zone aflate sub 373 m (Maresh și colab., 1984).

Alte date indică faptul că secreția aldosteronului în condiții hipoxice nu este inhibată de către concentrația plasmatică crescută a factorului natriuretic atrial ci este un efect direct al acțiunii hipoxiei asupra

celulelor glandelor suprarenale (Westendorp și colab., 1993).



III.1.3. Efectul radiațiilor ionizante în condiții diferite de gravitație asupra echilibrului hidroelectrolitic al șobolanilor albi linia Wistar

Cercetările efectuate privitor la studiul influenței radiațiilor ionizante în condiții diferite de gravitație asupra echilibrului hidroelectrolitic au urmărit evidențierea corelațiilor între modificarea parametrilor acestuia (echilibrul sodiului, eliminarea renală a potasiului, echilibrul hidric, concentrația urinară a electroliților și

a funcției mineralocorticosteroide a glandelor suprarenale) și mediul gravitațional pe fondul căruia acționează radiațiile ionizante.

Radiațiile ionizante au ca efect asupra echilibrului hidroelectrolitic al animalelor, la 72 h de la iradiere, o creștere a natriurezei și a ingestiei de sodiu (fig. 27). Această creștere se menține în cazul eliminării sodiului prin expunerea șobolanilor la microgravitație timp de 24 h după iradiere, consumul de sodiu mărindu-se în aceste condiții. Pe de altă parte, hipergravitația timp de 0,5h la +8Gz conduce la o reducere a modificărilor datorate iradierii.

Fig. 27. Influența iradierii asupra echilibrului sodiului în condiții diferite de gravitație

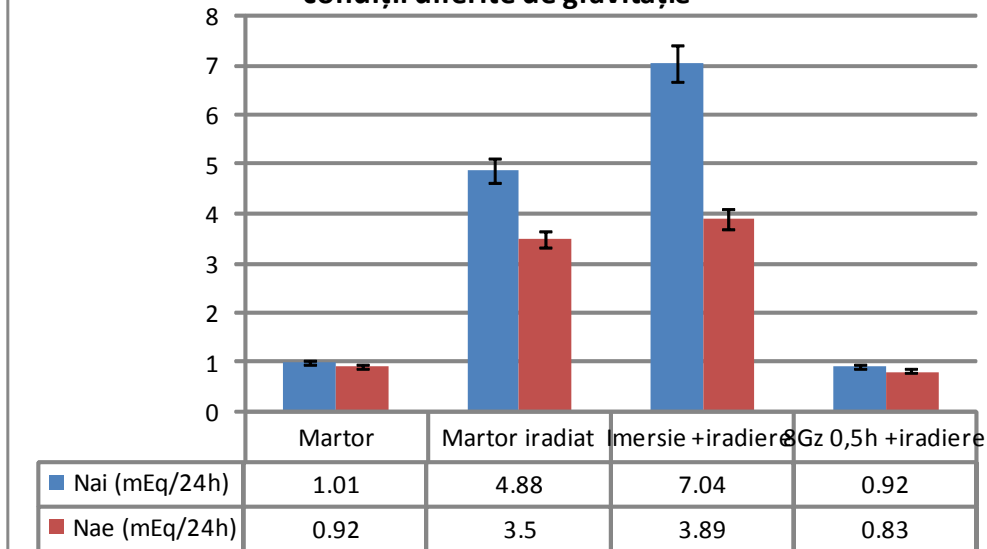
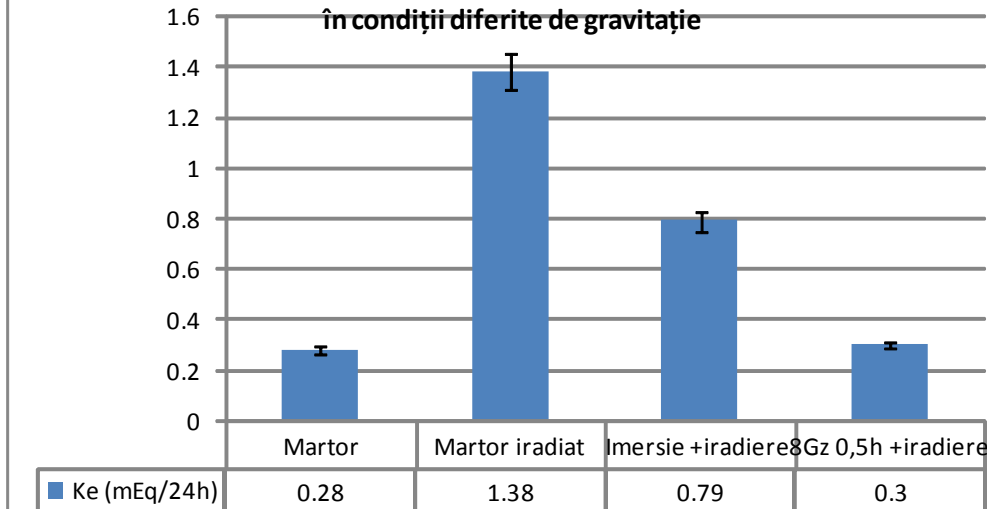
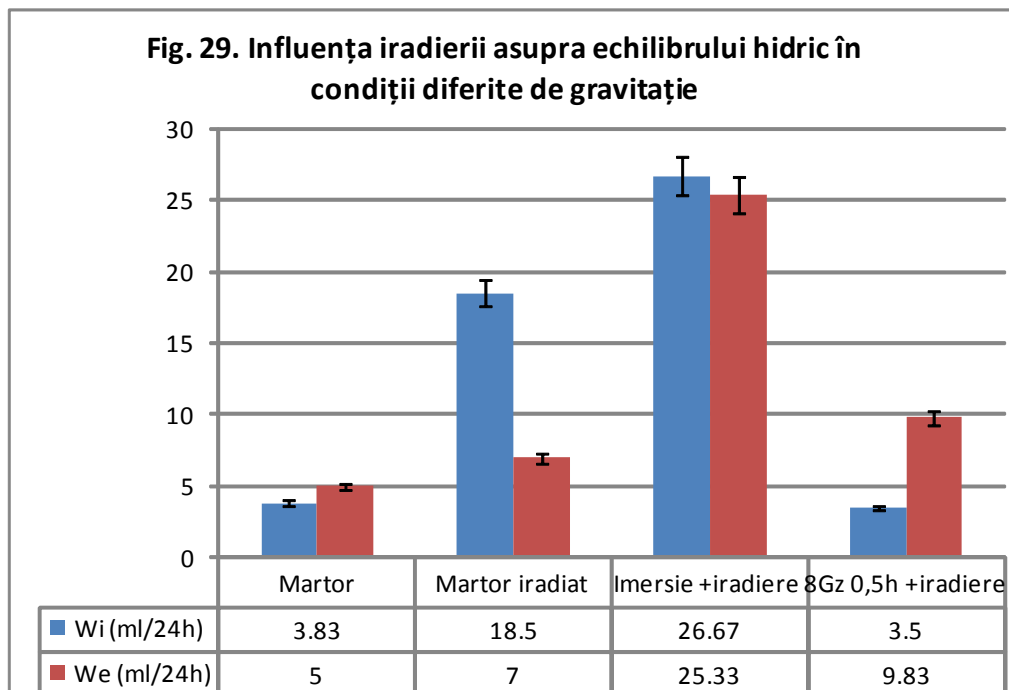


Fig. 28. Influența iradierii asupra eliminării renale a potasiului în condiții diferite de gravitație



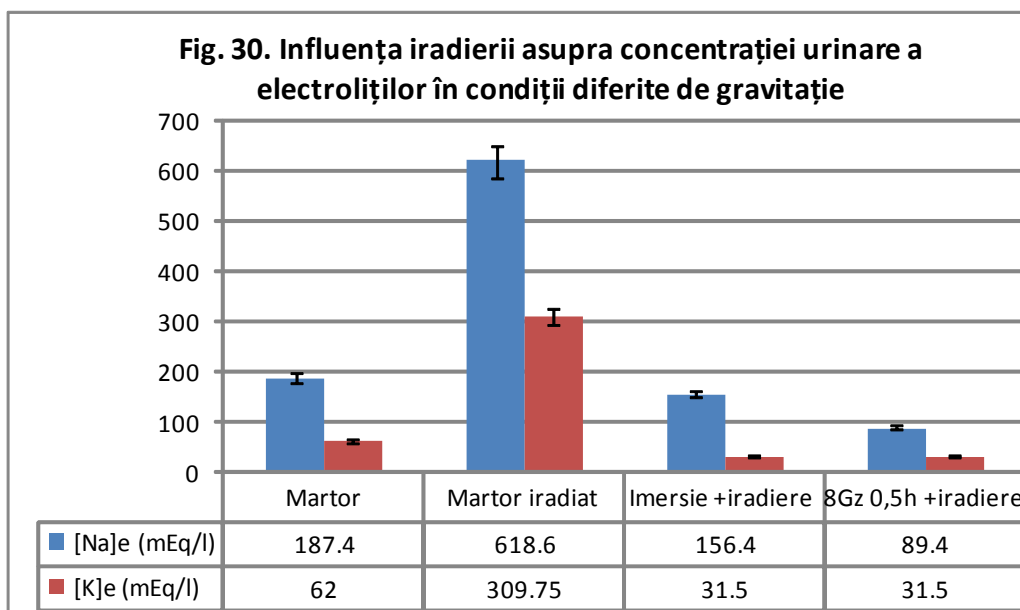
Eliminarea renală a potasiului sub influența iradierii în condiții de microgravitație și de hipergravitație (fig. 28) prezintă variații similare eliminării sodiului.

Iradierea produce o creștere cu 500% a consumului de apă (fig. 29) și un bilanț negativ al echilibrului hidric. Perioada de microgravitație, precedată de iradiere, are ca efect o mărire a consumului de apă și a diurezei. Hipergravitația timp de 0,5h la +8Gz, ca și în cazul echilibrului sodiului și a eliminării potasiului, reduce consumul de apă și diureza la valori apropiate de cele ale martorului, diureza fiind totuși la valori duble față de acesta.



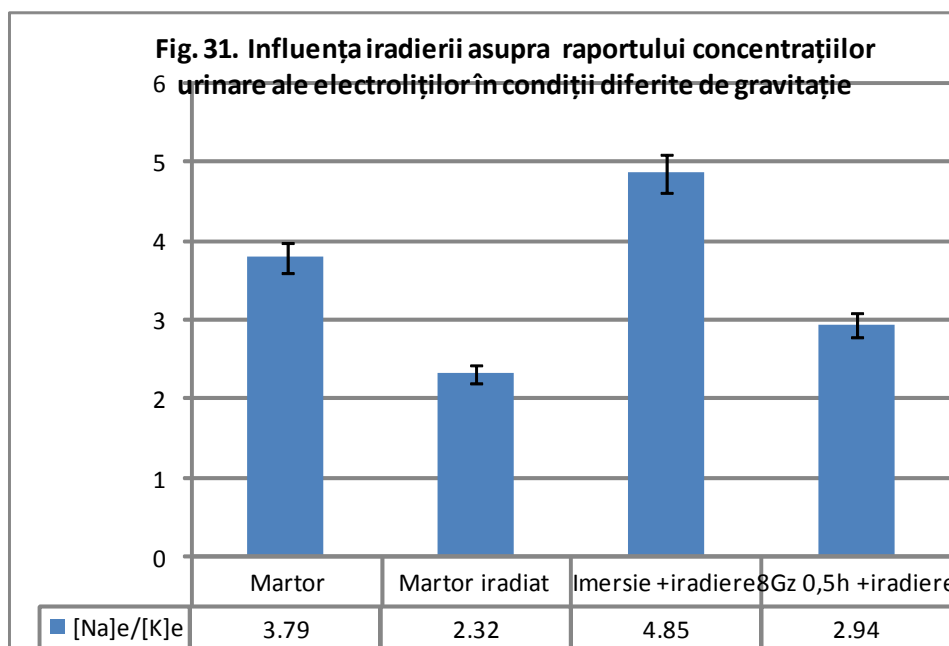
Concentrațiile urinare ale sodiului și potasiului prezintă valori foarte crescute în urma iradierii (fig. 30), această tendință fiind puternic atenuată de acțiunea microgravitației sau a hipergravitației.

Iradierea produce o stimulare a secreției de mineralocorticoizi ce este indicată de scăderea raportului concentrațiilor urinare ale sodiului și potasiului (fig. 31). Modificarea condițiilor gravitaționale după iradiere are ca efect o reducere a răspunsului mineralocorticosteroid, aceasta fiind mai evidentă în cazul microgravitației simulate timp de 24h.



La animalele de laborator scăderea funcției glandelor suprarenale și atrofierea celulelor corticale apare indirect, în urma expunerii la radiații a axei hipotalamo-hipofizare, fiind diminuată secreția de ACTH, iar iradierea directă a glandelor determină apariția insuficienței suprarenale (Fajardo și colab., 2000). La nivelul

rinichiului apare nefrita de iradiere, examinarea histologică a rinichilor evidențiind glomeruli hialinizati, tubi atrofici, fibroza interstitiala extensiva și hialinizarea mediei arteriolelor renale. Se consideră că ischemia renală indusă de radiații

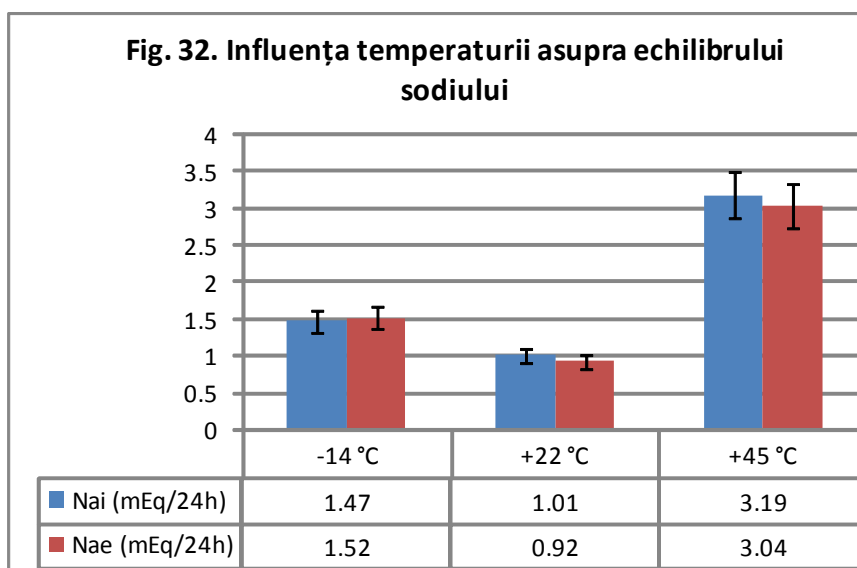


ar fi principalul factor patogen responsabil de leziunea tubulointerstițială care evoluează timp de câteva luni după oprirea iradierii, la șobolanii radiati distrugerea parenchimului renal fiind progresivă și completă după 5-6 luni de la iradiere (Madrado și colab., 1970). Manifestările nefritei acute de iradiere includ azotemie rapid progresivă, hipertensiune moderată până la malignă, anemie și proteinurie care poate atinge proporții nefrotice (Madrado și colab., 1969).

III.1.4. Efectul temperaturii asupra echilibrului hidroelectrolitic al șobolanilor albi linia Wistar

Cercetările efectuate privitor la studiul influenței temperaturii asupra echilibrului hidroelectrolitic au urmărit evidențierea corelațiilor între modificarea parametrilor acestuia (echilibrul sodiului, eliminarea renală a potasiului, echilibrul hidric, concentrația urinară a electroliților și a funcției mineralocorticosteroide a glandelor suprarenale) și variațiile termice ale mediului.

Modificarea temperaturii mediului ambiant la valori situate în afara „zonei de confort termic” a organismului are ca rezultat o creștere a ingestiei de sodiu și a natriurezei, așa cum reiese din datele prezentate în fig. 32, acest fapt fiind observat și în cazul șobolanilor menținuți la +38°C timp de 60 de minute (Koko și colab.,

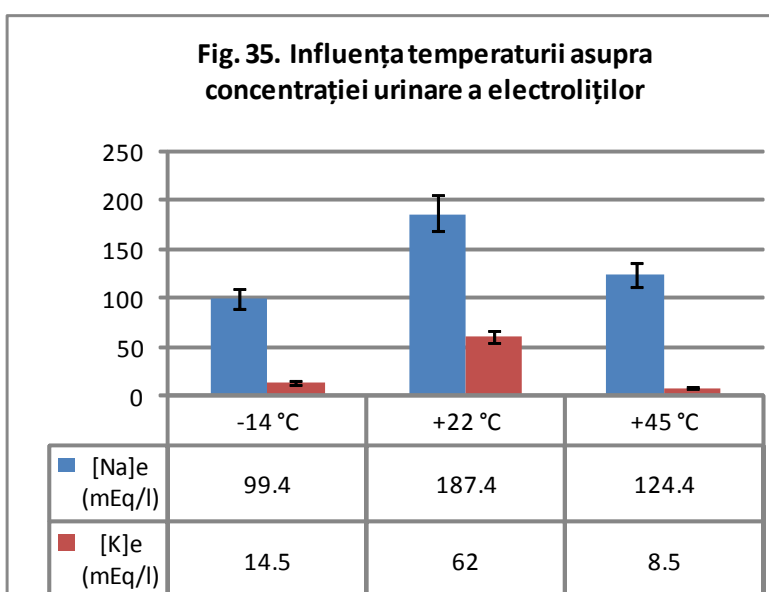
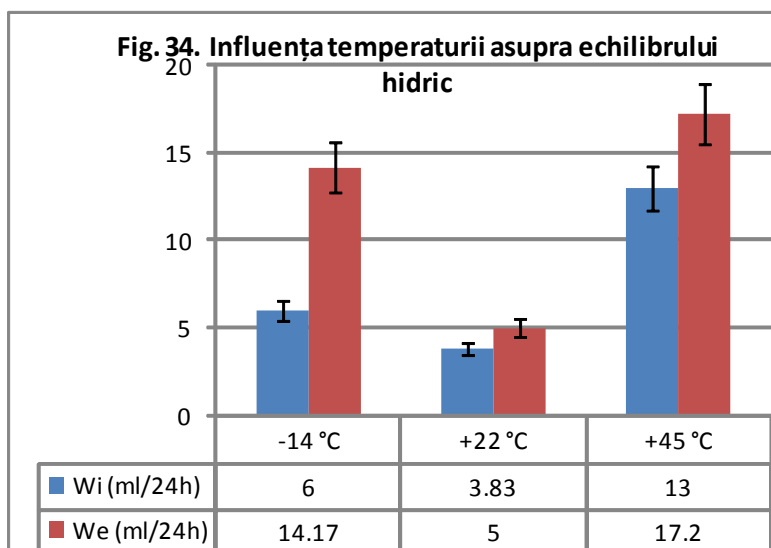
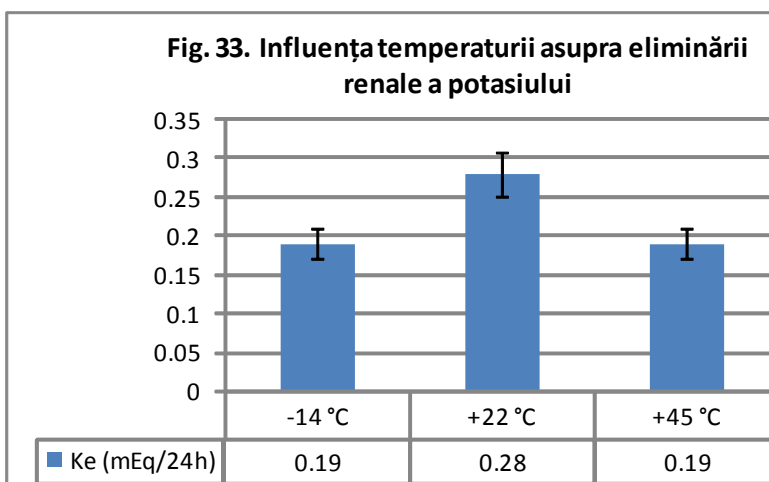


2004), precum și la șobolanii cu hipotermie indusă unde eliminarea sodiului a crescut de 4 până la de 6 ori (Sabharwal și colab., 2004)

Asupra eliminării renale a potasiului stresul termic obținut prin creșterea temperaturii mediului la +45°C sau prin scăderea acesteia la -14°C are un efect inhibitor (fig. 33), organismul având tendința să conserve acest cation.

Consumul, ca și eliminarea apei, sunt crescute la -14°C și la +45°C, observându-se un puternic bilanț negativ al echilibrului hidric în cazul temperaturii de -14°C (fig. 34), fapt observat și la o temperatură corporală de 25°C, în hipotermia indusă, creșterea diurezei fiind o consecință a scăderii reabsorbției apei la nivel renal (Sabharwal și colab., 2004). Deasemenea s-a raportat o creștere a diurezei și în stresul acut hipertermic la temperaturi ambientale de 34°C și 38,5°C (Harikai și colab., 2003), precum și la 42°C (Kregel și colab, 1990), dar fără o creștere semnificativă a ingestiei de apă (Harikai și colab., 2003).

Concentrațiile urinare ale sodiului și potasiului (fig. 35) se reduc în urma expunerii animalelor la temperaturile de -14°C și de +45°C, diluarea urinei realizându-se pe baza



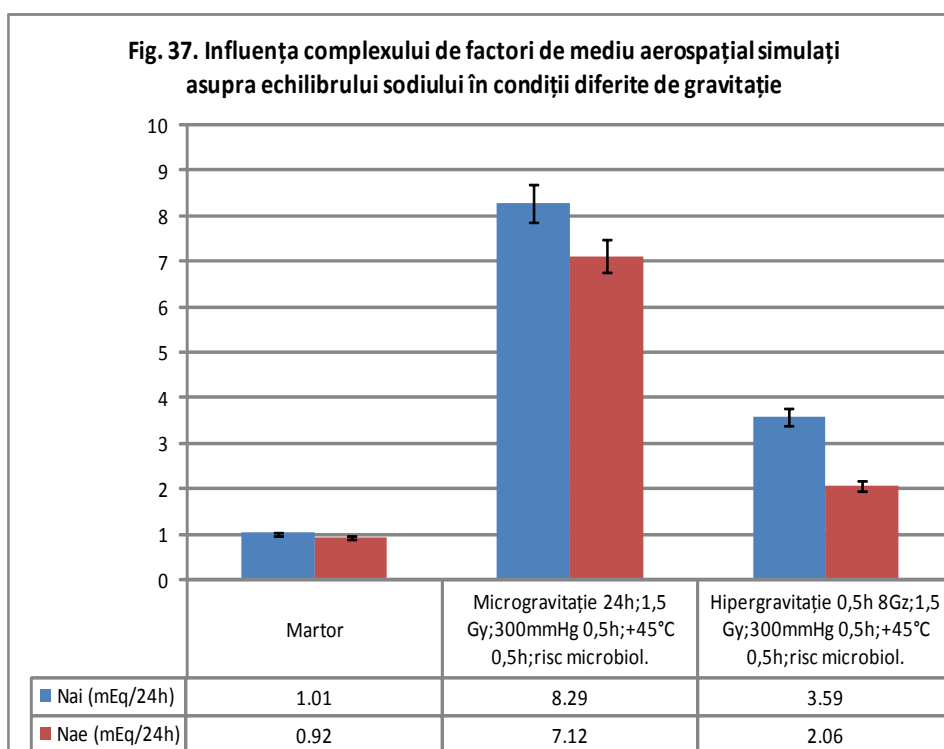
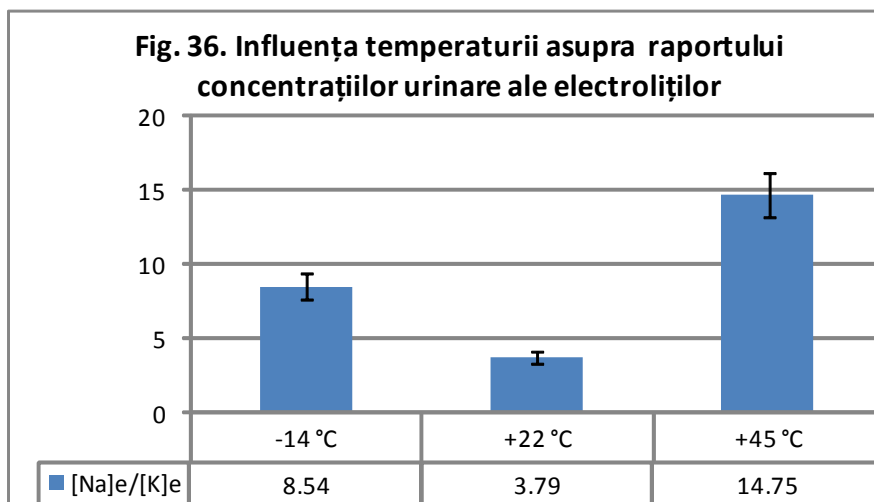
creșterii diurezei apoase și a scăderii resorbției sodiului (Sabharwal și colab., 2004), osmolaritate redusă a urinei fiind observată și la șobolanii din linia Long-Evans în urma expunerii cornice la +5°C (Sun, 2006).

Creșterea raportului concentrațiilor urinare ale sodiului și potasiului la temperaturi ale mediului de -14°C și +45°C (fig. 36) indică o reducere a răspunsului mineralocorticosteroid al organismului, acest fapt fiind susținut și de creșterea natriurezei concomitent cu scăderea eliminării renale a

potasiului la aceste temperaturi. Aceste date experimentale sunt în contradicție cu cele obținute de către Vesna Koko și colab. (2004), care au observat histochimic o creștere a volumului celulelor din zona glomerulosa a glandelor suprarenale precum și o creștere a nivelului ACTH în plasmă, ce demonstrează o creștere a secreției de aldosteron în cazul șobolanilor menținuți la +38°C timp de 60 de minute.

III.1.5. Efectul complexului factorilor de mediu aerospațial simulați acționând în condiții diferite de gravitație asupra echilibrului hidroelectrolitic al șobolanilor albi linia Wistar

Cercetările efectuate privitor la studiul influenței complexului de factori de mediu aerospațial simulați asupra echilibrului hidroelectrolitic în condiții diferite de gravitație asupra echilibrului hidroelectrolitic au urmărit evidențierea corelațiilor între modificarea parametrilor acestuia (echilibrul sodiului, eliminarea renală a potasiului, echilibrul



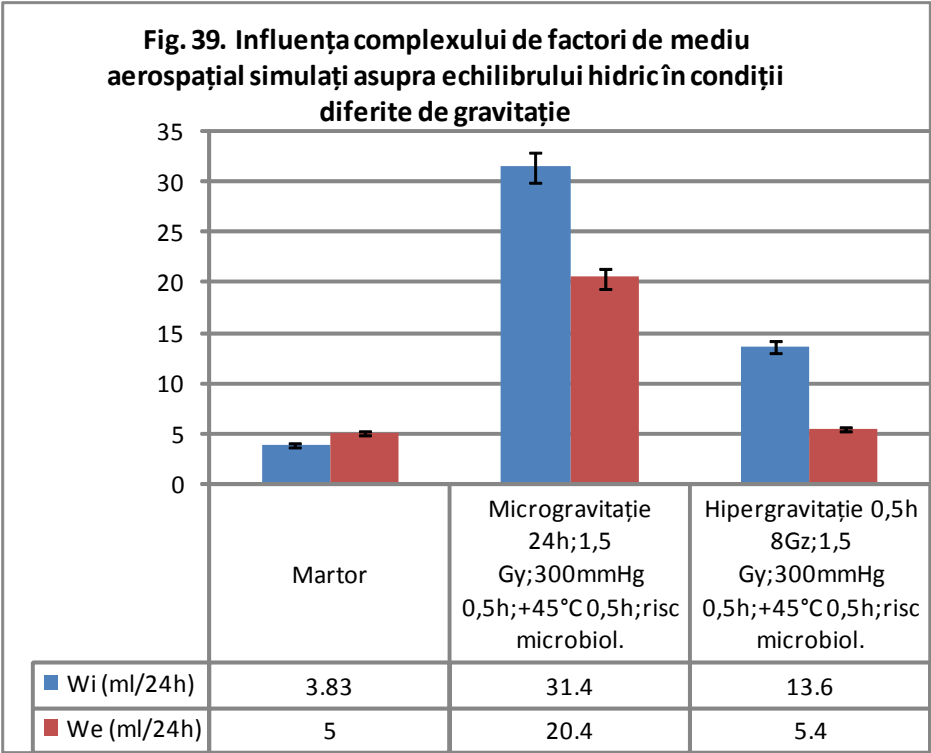
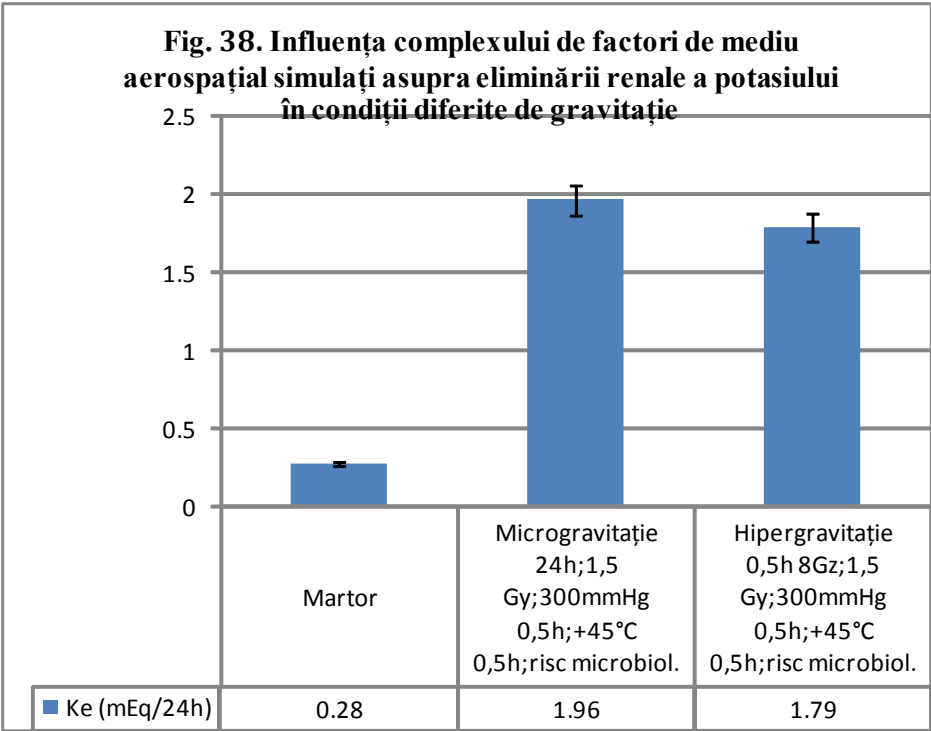
hidric, concentrația urinară a electroliților și a funcției mineralocorticosteroide a glandelor suprarenale) și variațiile gravitaționale acționând concomitent cu o serie de factori de mediu simulați (iradiere, scăderea presiunii, creșterea temperaturii și risc microbiologic).

Factorii de mediu aerospațial simulați pe fondul variațiilor gravitaționale (micro sau hipergravitație) produc o creștere a metabolismului sodiului (fig. 37) indicată de mărirea aportului de sodiu și a natriurezei.

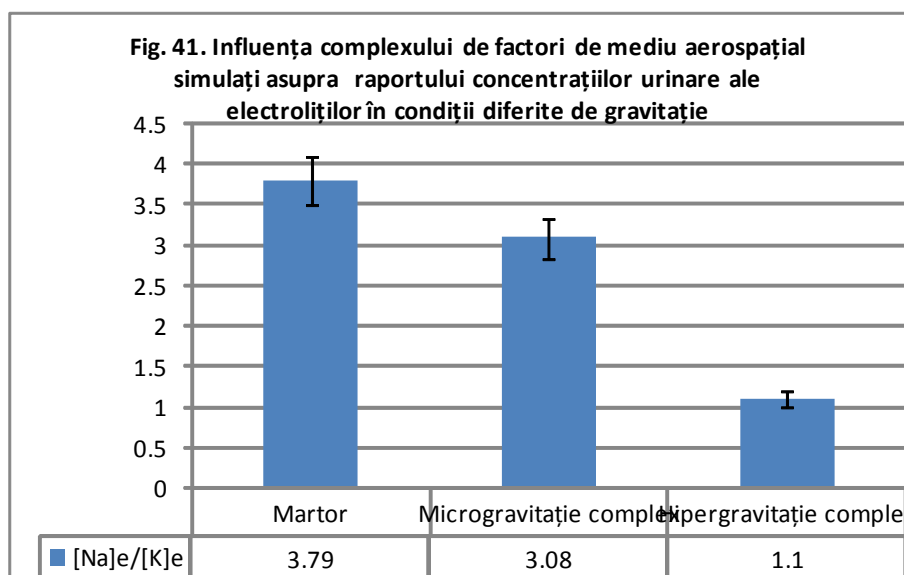
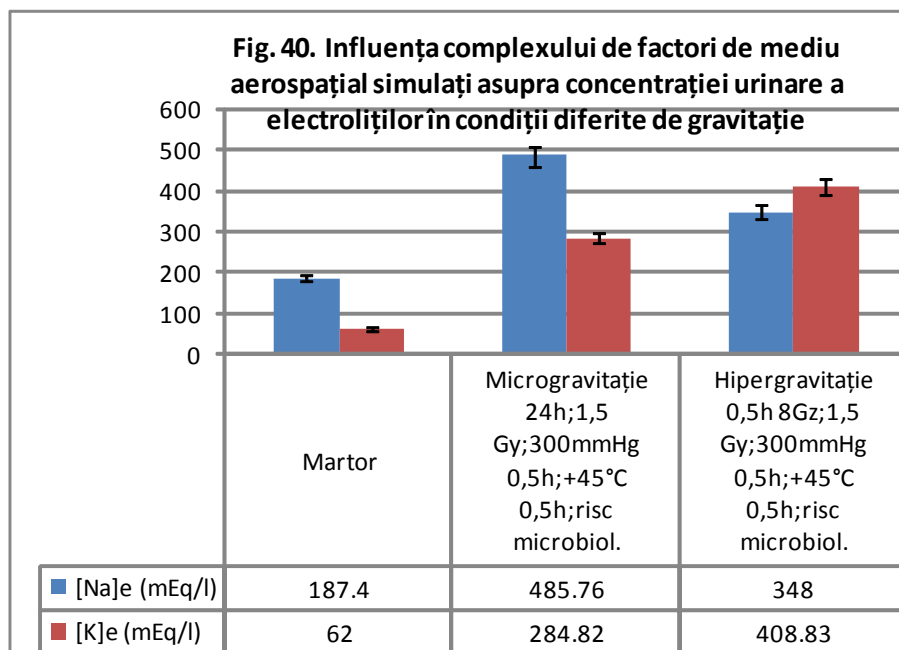
De asemenea, eliminarea renală a potasiului (fig. 38) se constată a fi puternic crescută față de martor.

Echilibrul hidric (fig. 39) este crescut în urma acțiunii microgravitației sau a hipergravitației în complex cu ceilalți factori de mediu aerospațial simulați față de martor, perturbările gravitaționale induse de către microgravitație asupra ingestiei de apă și a diurezei fiind cele mai mari.

Efectul cumulat al factorilor de mediu aerospațial simulați asupra concentrațiilor urinare ale electroliților (fig. 40) se manifestă printr-o creștere a capacității de concentrare renală a sodiului și a concentrației potasiului eliminat, mai evidentă în cazul acțiunii microgravitației în complex cu alți factori simulați.



Acțiunea microgravitației sau a hipergravitației împreună cu alți factori de mediu aerospațial simulați determină o scădere a raportului concentrațiilor electroliților eliminați pe cale renală față de martor (fig. 41), ceea ce indică o stimulare a funcției mineralocorticosteroide a glandelor suprarenale.

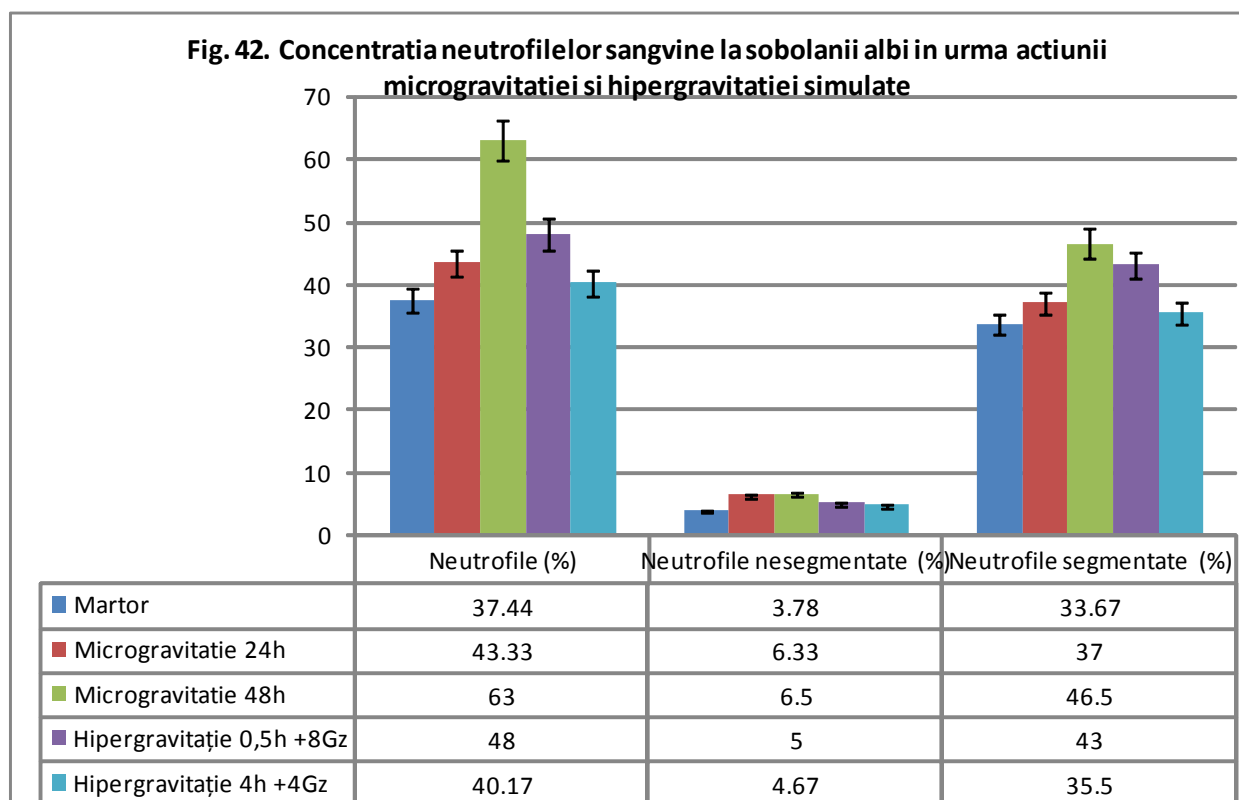


III.2. Influența factorilor de mediu aerospațial simulați asupra sistemului imunitar al șobolanilor Wistar

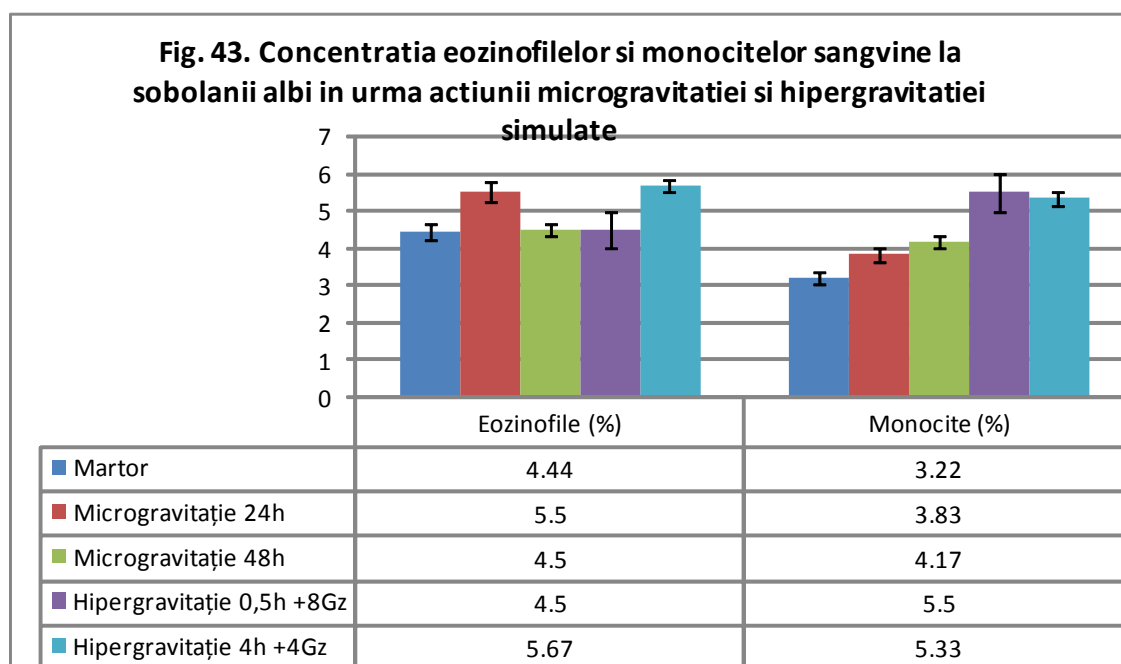
III.2.1. Efectul variațiilor gravitaționale asupra sistemului imunitar al șobolanilor albi linia Wistar

După cum reiese din datele prezentate în figura 42 acțiunea microgravitației simulate pe o perioadă de 48 ore în sângele animalelor de laborator a fost constatată o creștere substanțială a procentului de neutrofile (63.0 % vs. 37,4 %), urmând ca după 24 ore de readaptare la condițiile normale de viață (perioada studiului metabolismului hidroelectrolitic) să se observe o tendință spre normalizarea concentrației acestor elemente formative sangvine active participante la rezistența nespecifică a organismului contra infecției. În perioada de microgravitație cu durata de 24 ore reacția neutrofilelor la factorul extrem de mediu nu a fost așa semnificativă, numărul

de celule fiind mai mic ca în perioada microgravitației timp de 48 ore, dar mai ridicat ca la lotul martor de șobolani. Prezintă interes de menționat, că în ambele variante de durată a microgravitației simulate s-a observat și mărirea sau tendința spre mărirea a concentrației de diferite forme de neutrofile–segmentate / polimorfonucleare (PMN) și nesegmentate / forme tinere (în cazuri rare au fost diagnosticate metamielocite și mielocite). Raportul neutrofile / limfocite a crescut semnificativ în ambele cazuri de microgravitație, mai semnificativ după imersia timp de 48 ore (1,59 – 1,43). Datele obținute indică o redistribuire a diferitor forme de leucocite în sânge, îndeosebi a neutrofilelor PMN, dar și a neutrofilelor tinere-nesegmentate (Fig. 58) ca rezultat al efectului microgravitației simulate prin metoda „Water Immersion”, mai semnificativ după simularea timp de 48 ore. De remarcat faptul, că animalele hiperexcitabile la excitații audiogene numărul de celule sangvine neutrofile PMN este mai mare ca la cele neexcitabile după microgravitația simulată timp de 48 ore. În cazul hipergravitației s-au observat modificări în redistribuirea elementelor formative sangvine la regimul 8 G / 30 min., mai semnificativ – a neutrofilelor segmentate / PMN, ce se confirmă prin valoarea ridicată a raportului neutrofile / limfocite. La animalele de laborator supuse simulării hipergravitației la 4 G / 4 ore modificările în redistribuirea elementelor formative sangvine au fost mai rare și de intensitate mai mică. Prezintă interes de menționat, că la șobolanii supuși ambelor regimuri de hipergravitație au apărut cazuri de evidențiere a hipocromiei la hematii și forme blastice limfocitare.



Concentrația de eozinofile și monocite în sânge la șobolanii din experiment (simularea microgravitației) nu s-a modificat semnificativ în comparație cu lotul martor (fig. 43).

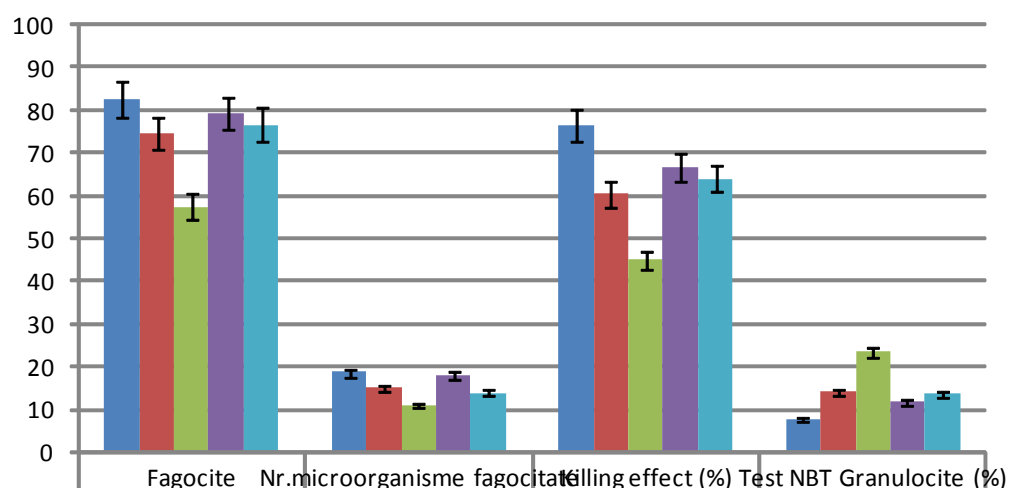


La animalele de laborator supuse microgravitației pe parcurs de 48 ore a fost constatată o supresie semnificativă a procesului de fagocitoză, și anume micșorarea concentrației de fagocite PMN, a numărului de celule microbiene fagocitate și a „Killing Effect” al neutrofilelor PMN; semnificativ a crescut numărul de celule formazan pozitive în testul NBT al granulocitelor (fig. 44).

La simularea microgravitației timp de 24 ore valorile procesului de fagocitoză a neutrofilelor PMN nu au fost semnificativ modificate, deși sunt diferite în comparație cu lotul martor de șobolani.

După aplicarea experimentală a hipergravitației în procesul de fagocitoză al neutrofilelor PMN s-a constatat doar o tendință de scădere a efectului antimicrobian (Killing Effect), valorile celulelor fagocitare și numărului de microorganisme fagocitate fiind nemodificate în comparație cu lotul martor de animale.

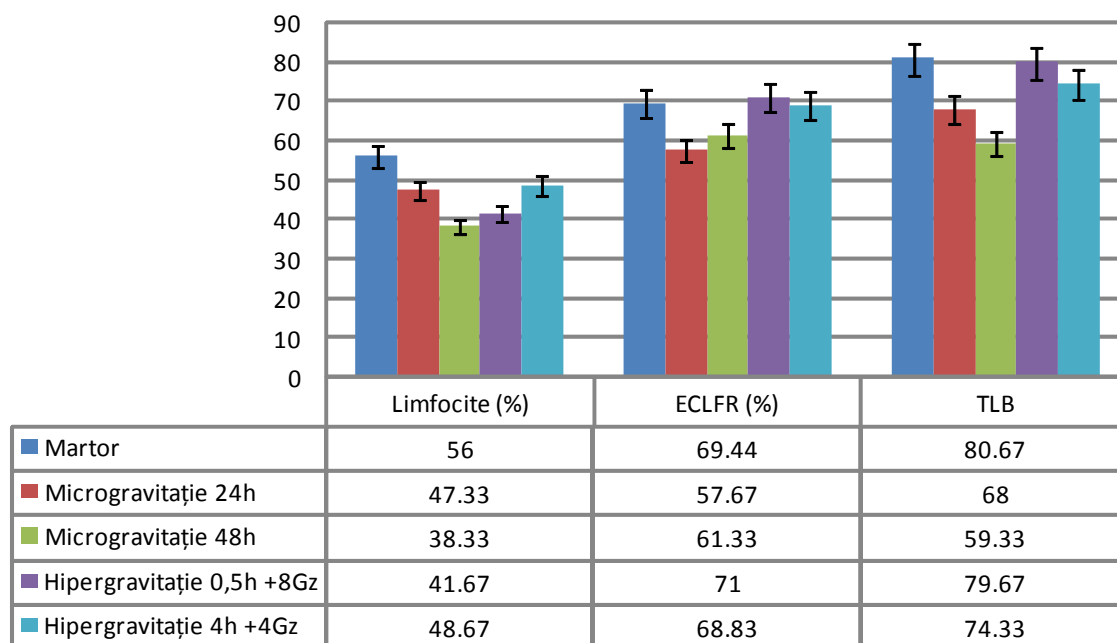
Fig. 44. Efectul variatiilor gravitationale asupra procesului de fagocitoza a neutrofilelor PMN la șobolanii albi



	Fagocite	Nr. microorganisme fagocitate	Killing effect (%)	Test NBT Granulocyte (%)
■ Martor	82.56	18.56	76.48	7.67
■ Microgravitație 24h	74.83	14.83	60.42	14.17
■ Microgravitație 48h	57.5	11	44.93	23.33
■ Hipergravitație 0,5h +8Gz	79.33	18	66.62	11.67
■ Hipergravitație 4h +4Gz	76.67	13.83	64.07	13.67

După microgravitația simulată timp de 48 ore s-a constatat o micșorare semnificativă a concentrației de limfocite T și a celulelor limfocitare funcțional active – celulelor blasttransformatoare (fig. 45). La fel, în cazul hipergravitației nu au fost constatate modificări semnificative în concentrația de limfocite T și proprietatea de blastogeneză a acestora la contactul cu mitogenul fitohemaglutinină. Alți cercetători (Pecaut și colab., 2004) au observat faptul că în urma centrifugării cronice a șoarecilor la 2 și 3 G timp de 21 de zile proprietatea de blastogeneză spontană a limfocitelor T, precum și blastogeneza indusă de către concanavalina A și fitohemaglutinină a crescut progresiv pe parcursul experimentului.

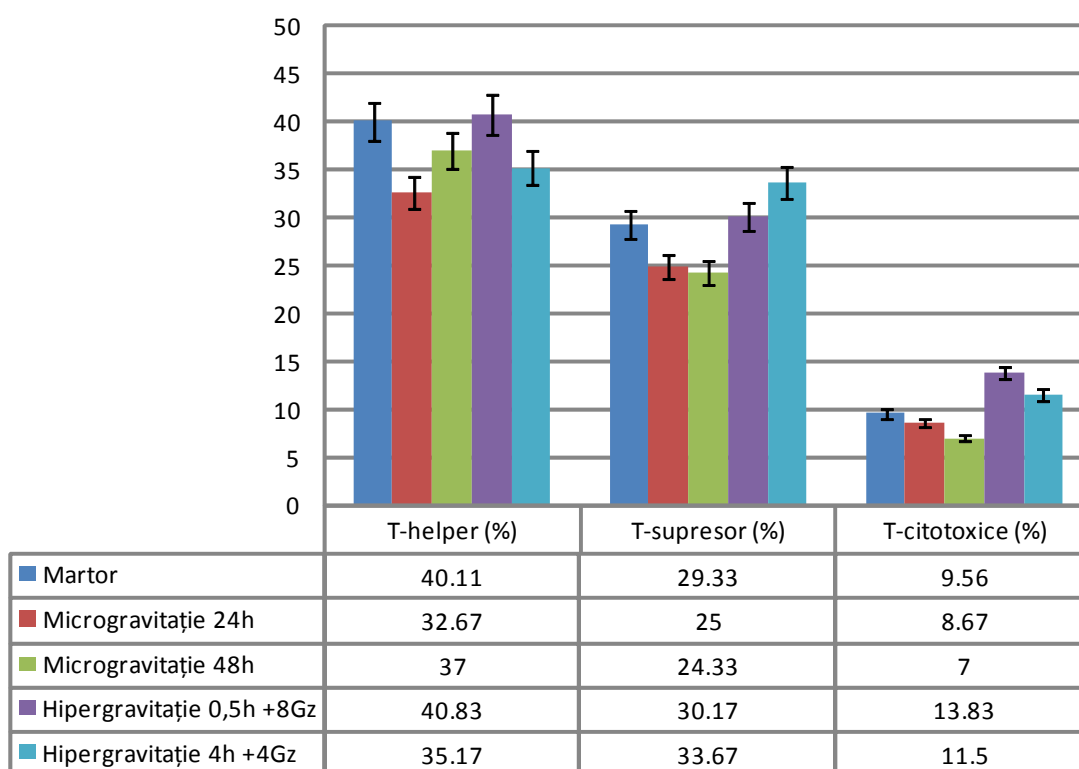
Fig. 45. Efectul variațiilor gravitaționale asupra concentrației de limfocite T și proprietății acestora de blastogeneză la contactul cu mitogenul fitohemaglutinină - la șobolanii albi



S-a mai observat și o tendință de redistribuire a celulelor limfocitare de mare și mică afinitate (T helperi și T supresori). Aceleași tendințe de modificare a elementelor sistemului imunitar limfocitar T au fost observate și la aplicarea microgravitației timp de 24 ore, dar nu așa semnificative (fig. 46).

Referitor la subpopulațiile T limfocitare este de menționat faptul, că în lotul de animale de laborator supuse hipergravitației de 4 G timp de 4 ore au apărut unele modificări, ce s-au exprimat prin tendința de micșorare a numărului de celule T limfocitate de afinitate mare (T helperi) și de creștere a numărului de T supresori; la fel, dar la aplicarea ambelor regimuri de hipergravitație, s-a observat tendința de mărire a numărului de celule T limfocitare termostabile la 45°C – T citotoxice, modificarea numărului total de limfocite T și a subpopulației de limfocite T-citotoxice fiind observată și de către alți autori în cazul centrifugării cronice a șoarecilor la 2 și 3 G timp de 21 de zile (Gridley și colab., 2002). Prezintă interes de subliniat, că în lotul de animale de laborator cu hiperexcitabilitate modificările imunologice amintite mai sus au tendința de a fi mai semnificative. În perioada de 24 de ore după aplicarea microgravitației sau hipergravitației simulate nu au fost observate tendințe spre normalizarea parametrilor statusului imun.

Fig. 46. Efectul variațiilor gravitaționale asupra concentrației de limfocite T helperi, T supresori și T citotoxice la șobolanii albi

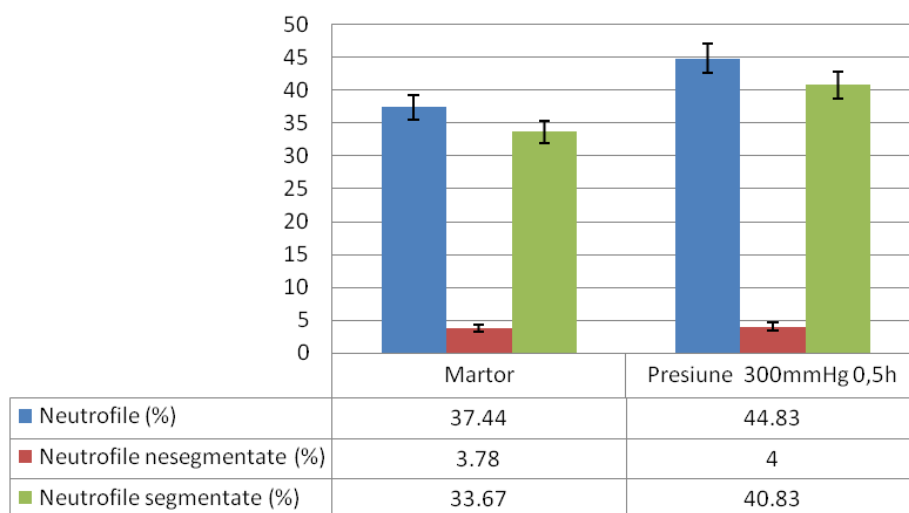


III.2.2 Efectul hipoxiei hipobare asupra sistemului imunitar al șobolanilor albi linia Wistar

Ca efect al presiunii scăzute aplicate asupra organismului animal s-a constatat o tendință de mărire a numărului de neutrofile, preponderent PMN în sânge (fig. 47), în timp ce neutrofilele nesegmentate nu prezintă modificări.

Concentrația de eozinofile a scăzut la animalele expuse la hipoxie

Fig. 47. Efectul hipoxiei hipobarice asupra concentrației de neutrofile în sânge la șobolanii albi



hipobară, în timp ce concentrația de monocite are o tendință de creștere în urma aplicării stimulului hipoxic (fig. 48).

Așa cum reiese din datele prezentate în fig. 49 apare o tendință de scădere a „Killing Effect” al neutrofilelor PMN și de creștere a numărului de celule formazan pozitive în granulocite, capacitatea de fagocitoză a microorganismelor nefiind afectată.

Asupra sistemului T-limfocitar hipoxia hipobară are ca efect scăderea concentrației limfocitelor T însoțită de o tendință de creștere a proprietăților funcționale ale acestora, și anume a capacității de formare de rozete cu eritrocitele de oaie și a transformării limfocitelor în blaști (fig. 50).

Asupra subpopulațiilor T-limfocitare hipoxia hipobară are ca efect o micșorare a numărului de limfocite T-helper și o creștere a concentrației de limfocite T-supresor și T-

Fig. 48. Efectul hipoxiei hipobarice asupra concentrației de eozinofile și monocite în sânge la șobolanii albi

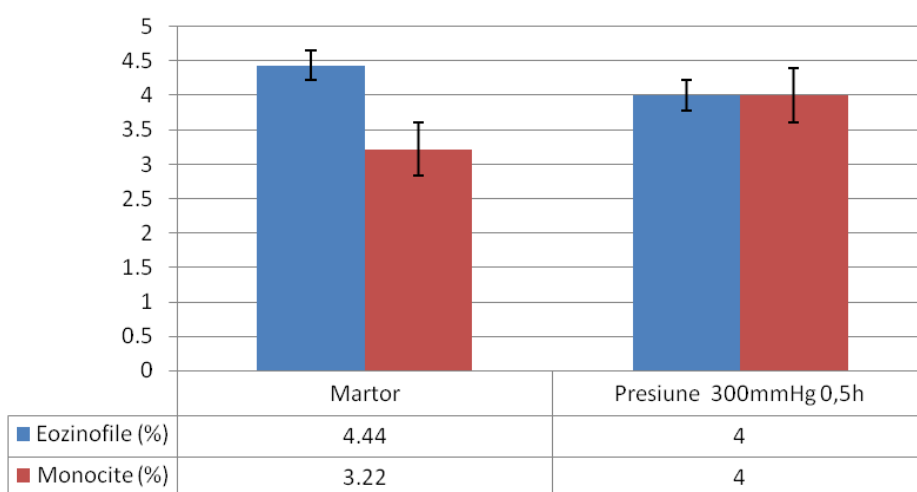


Fig. 49. Efectul hipoxiei hipobarice asupra procesului de fagocitoză a neutrofilelor PMN la șobolanii albi

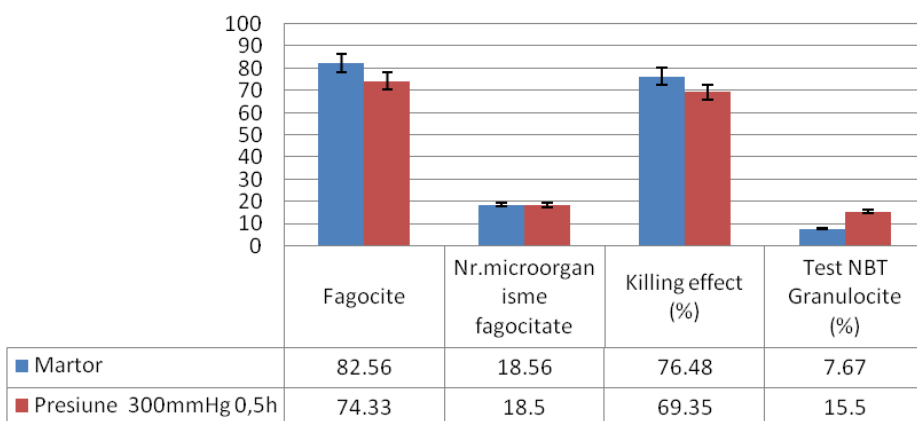
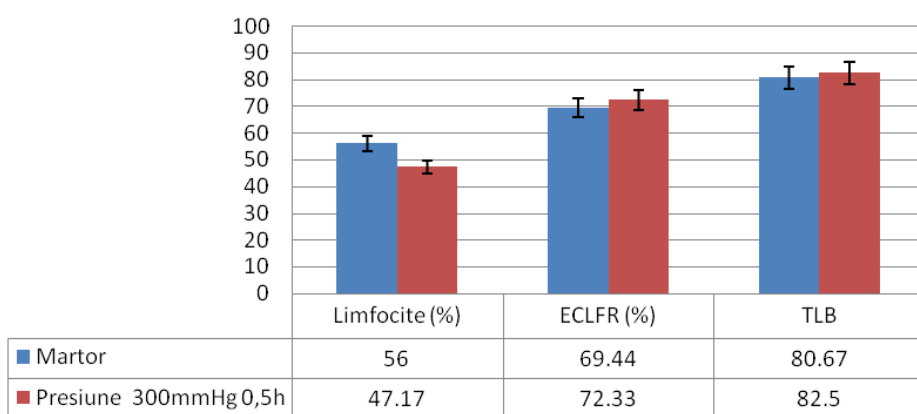


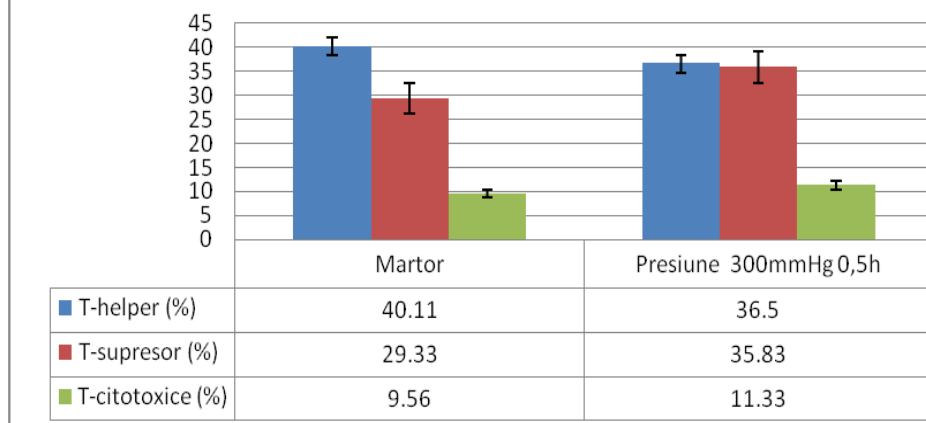
Fig. 50. Efectul hipoxiei hipobarice asupra concentrației de limfocite T și funcției de blastogeneză a acestora la contactul cu fitohemaglutinina la șobolanii albi



citotoxice (fig. 51), în cazul subiecților umani expuși la 280 mmHg timp de 20 min. crește concentrația de limfocite T și scade procentul limfocitelor T-helper și T-supresor (Klokke, 1993).

În cadrul experimentelor realizate majoritatea valorilor parametrilor imuno-hematologici sau normalizat în sângele animalelor de laborator după 24 de ore de la expunerea la presiune scăzută.

Fig. 51. Efectul hipoxiei hipobarice asupra concentrației de limfocite T helperi, T supresori și T citotoxice în sânge la șobolanii albi

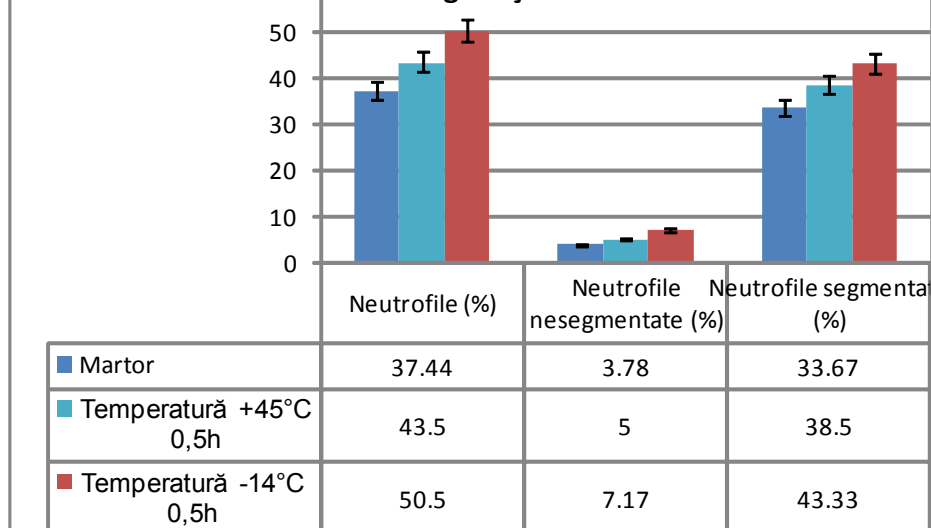


III.2.3. Efectul temperaturii asupra sistemului imunitar al șobolanilor albi linia Wistar

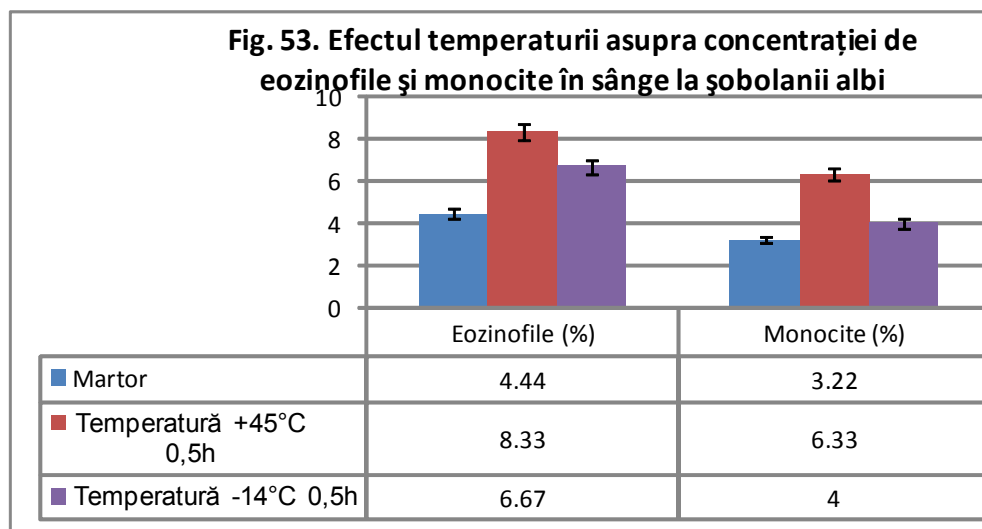
Aplicarea stimulilor termici, a temperaturii ridicate (+45°C) precum și temperaturii scăzute (-14 °C) a asupra șobolanilor albi din lotul experimental a provocat creșterea numărului de celule neutrofile, preponderent segmentate/PMN, dar și o tendință de creștere a numărului de neutrofile nesegmentate (fig. 52).

Stresul termic determină de asemenea și creșterea numărului de eozinofile și monocite sangvine (fig. 53).

Fig. 52. Efectul temperaturii asupra concentrației de neutrofile în sânge la șobolanii albi

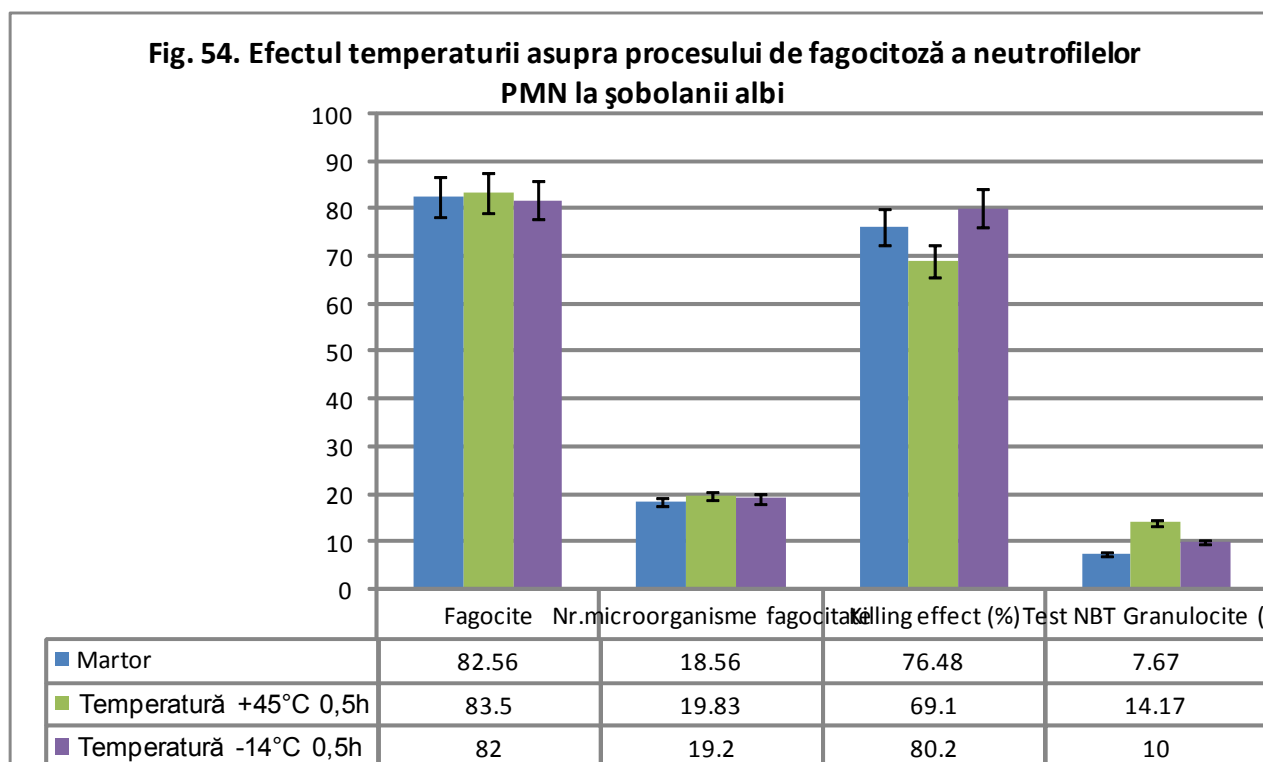


Temperatura de +45°C determină creșterea numărului de fagocite PMN, dar cu tendința spre scădere a proprietăților de „Killing Effect” a acestora și mărirea a numărului de neutrofile formazan pozitive în testul NBT (fig. 54). După 24 de ore de la aplicarea factorului



majoritatea modificărilor apărute în populația neutrofilelor s-au normalizat .

Unele modificări în concentrația și activitatea celulelor sangvine



imunocompetente au apărut în organismul șobolanilor și după aplicarea temperaturii scăzute (-14 °C) asupra acestora. Astfel, în urma acțiunii factorului de mediu amintit, statusul procesului de fagocitoză, inclusiv a mecanismului oxigen dependent al fagocitelor după testul NBT (fig. 54), precum și a sistemului limfocitar T (fig. 55) nu a fost afectat, modificările în concentrația diferitelor forme de neutrofile în sângele animalelor având tendința de normalizare după 24 de ore de la efectul factorului.

Nu au fost observate modificări semnificative în concentrația și proprietățile funcționale a populației de limfocite T și subpopulațiile imunoreglatoare ale acestora după acțiunea stimulilor termici (fig. 56).

Aceste rezultate permit a presupune că modificările imuno-hematologice observate reprezintă o reacție a organismului, preponderent de adaptare la temperatură ridicată și scăzută, normalizarea parametrilor fiind observată odată cu limitarea acțiunii acestor factori de mediu specific.

Fig. 55. Efectul temperaturii asupra concentrației de limfocite T și funcției de blastogeneză a acestora la contactul cu fitohemaglutinina la șobolanii albi

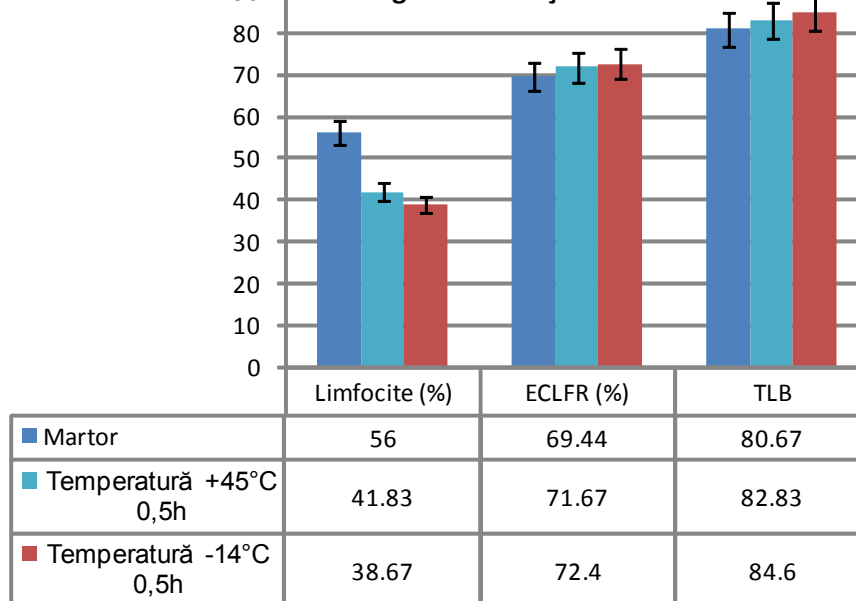
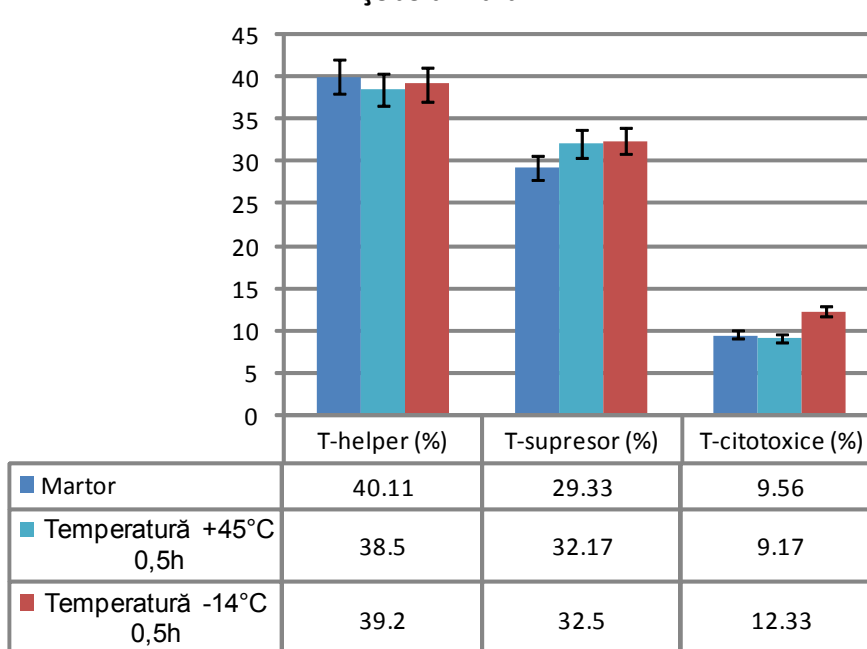


Fig. 56. Efectul temperaturii asupra concentrației de limfocite T helperi, T supresori și T citotoxice în sânge la șobolanii albi.

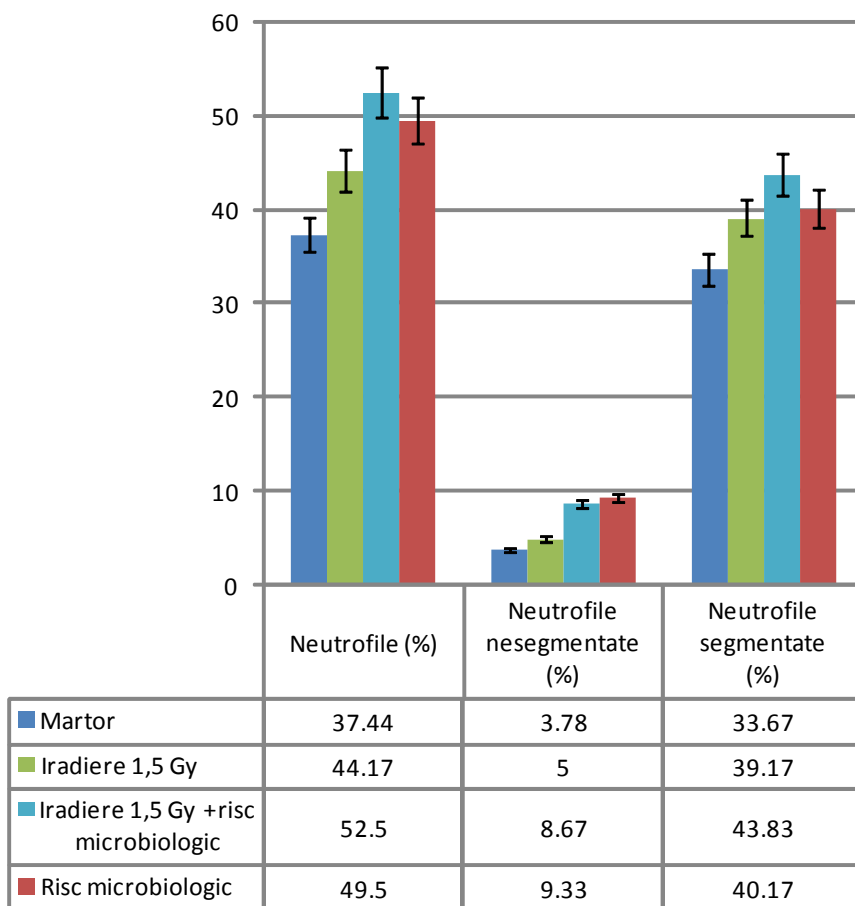


III.2.4. Efectul radiațiilor gamma asupra sistemului imunitar al șobolanilor albi linia Wistar

Un capitol aparte în experimentele efectuate îl reprezintă efectul iradierii gamma și cel al riscului microbiologic, ambii factori fiind posesori ai unor proprietăți patogene bine determinate și conform datelor literaturii – prezentând și acum un interes deosebit. Efectele acestora sunt prezentate în figurile 57-61.

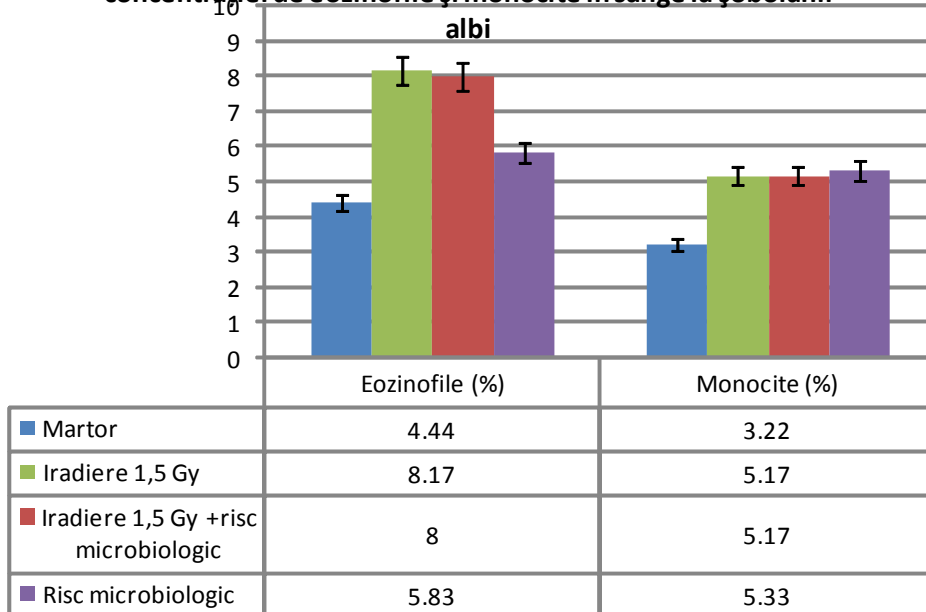
Atât după iradierea gama (1,5 Gy), cât și după aplicarea riscului microbiologic la același lot de șobolani albi, precum și după aplicarea riscului microbiologic la alt lot de animale de laborator, s-a constatat o reacție neutrofilă caracterizată prin mărirea numărului de celule neutrofile și îndeosebi a celor nesegmentate; de menționat și apariția unor forme neutrofile tinere precum metamielocitele, mielocitele și mai rar a mieloblaștilor (fig. 57).

Fig. 57. Efectul iradierii gama și riscului microbiologic asupra concentrației de neutrofile PMN în sânge la șobolani albi

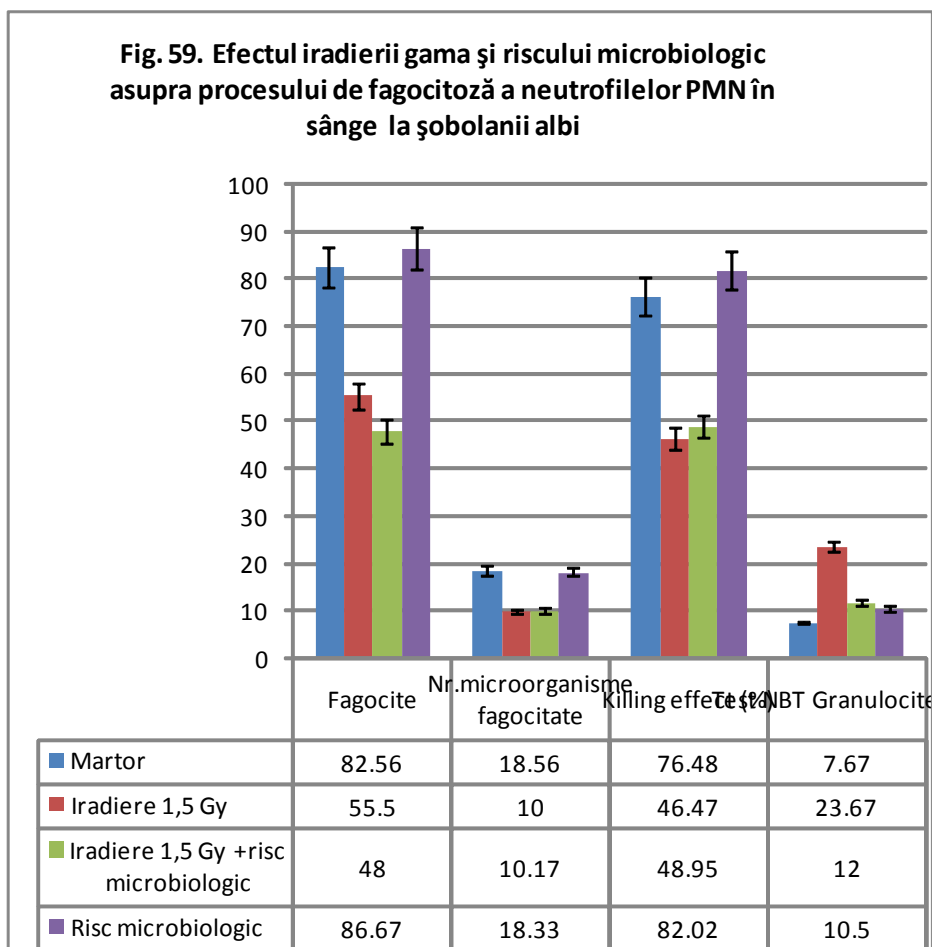


De asemenea, s-a constatat o creștere a numărului de eozinofile și monocite, și scădere considerabilă a numărului de limfocite în sânge – preponderent în loturile de șobolani albi iradiați (fig. 58).

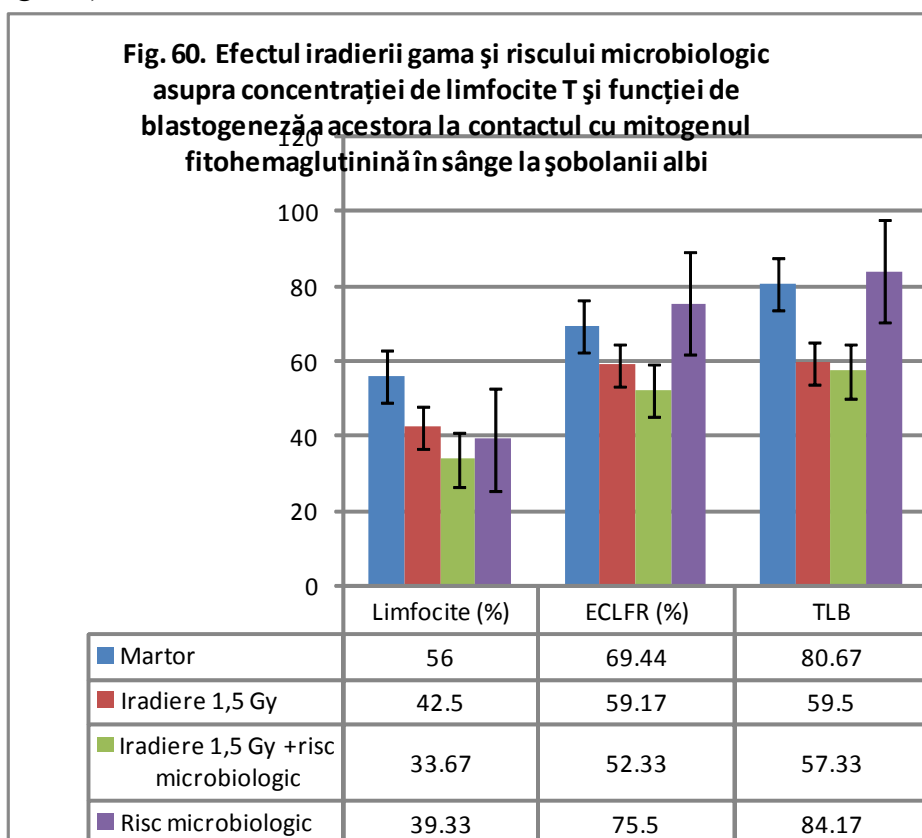
Fig. 58. Efectul iradierii gama și riscului microbiologic asupra concentrației de eozinofile și monocite în sânge la șobolani albi



Efectele asupra fagocitozei PMN și sistemului T limfocitar diferă la șobolanii din loturile „iradiați”, „iradiați și cu risc microbiologic” de cel cu „risc microbiologic”. Astfel se constată faptul, că prezența riscului microbiologic la animalele de laborator duce la activarea procesului de fagocitoză – a etapei de rezistență nespecifică antimicrobiană (fig.59), precum și la tendința de activare a sistemului T limfocitar, deși este necesar de menționat că prezența factorului infecțios, totuși a mărit concentrația de limfocite T termorezistente – citotoxice și a avut un efect de mărire a concentrației de limfocite T supresoare (fig. 61).



La șobolanii din loturile „iradiați”, „iradiați și cu risc microbiologic” a fost constatată o supresie considerabilă a procesului de fagocitoză a neutrofilelor PMN, inclusiv o mărire considerabilă a celulelor formazan pozitive în testul NBT; o scădere considerabilă a populației de limfocite T (celule E-CLFR / Rosette Forming Cells) și a

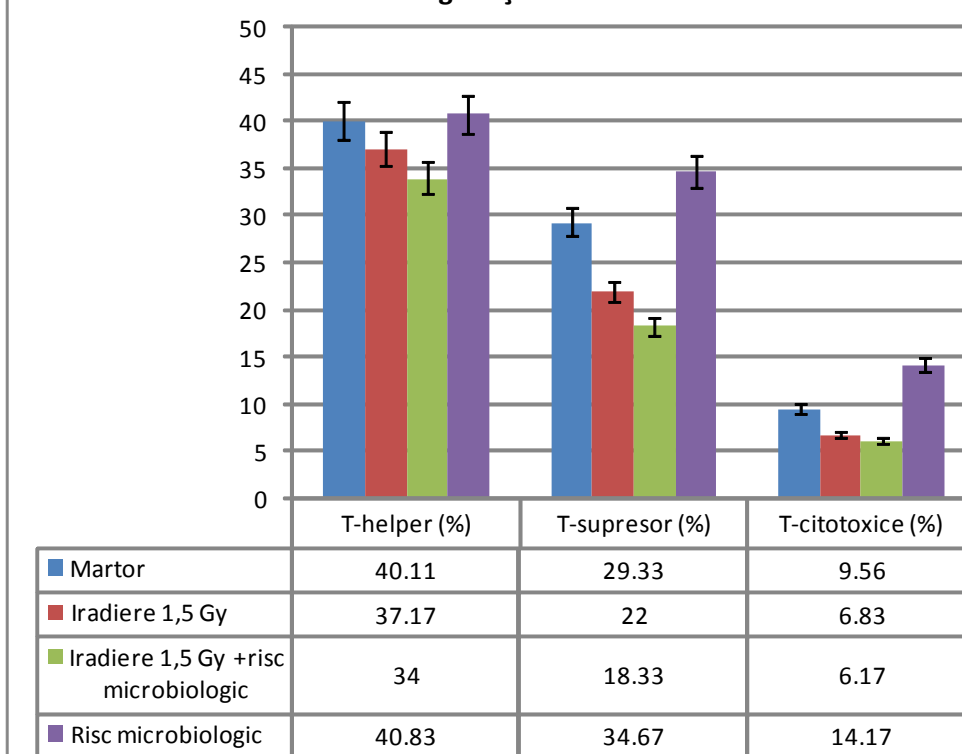


blastogenezei acestora la contactul cu mitogenul fitohemaglutinină (fig. 60), efecte similare fiind descrise și de Grindley și colab (2006) la șoarecii iradiați în doze de 0,5, 2 și 3 Gy cu particule de ^{56}Fe .

La șobolanii din loturile „iradiați”, „iradiați și cu risc microbiologic” a fost constatată o tendință

spre scădere a concentrației de celule limfocitare T helperi, T supresori și limfocite T citotoxice – subpopulații de celule limfocitare T imunocompetente, aspecte asemănătoare fiind observate și în cazul subiecților umani expuși iradierii, scăderea mai mare observată în cazul limfocitelor T citotoxice fiind datorată unei radiosensibilități a acestora mai mare

Fig. 61. Efectul iradierii gama și riscului microbiologic asupra concentrației de limfocite T helperi, T supresori și T citotoxice în sânge la șobolanii albi



decât a celulelor T-helper (Fajardo și colab., 2001). Raportul $T_{29^{\circ}\text{C}} / T\text{-CLFR-} T_{29^{\circ}\text{C}}$ a fost ridicat la animalele din ambele loturi iradiate (fig. 61). Rezultatele menționate persistă fără tendință de a fi normalizate. Astfel, datele obținute permit a susține că iradierea gama are un efect supresiv asupra sistemului imunitar T limfocitar.

III.2.5. Efectul complexului factorilor de mediu aerospațial simulați acționând în condiții diferite de gravitație asupra sistemului imunitar al șobolanilor albi linia Wistar

Un interes deosebit îl prezintă rezultatele obținute la animalele de laborator supuse acțiunii complexe a modelului factorilor de mediu aerospațial extremi, și anume:

- microgravitație 24 ore + radiație gama 1,5 Gy + presiune 300 mmHg / 30 min. + temperatură 45°C/ 30 min. + risc microbiologic;
- hipergravitație 8 G / 30 min. + radiație gama 1,5 Gy + presiune 300 mmHg / 30 min. + temperatură 45°C/ 30 min. + risc microbiologic.

În ambele loturi de animale este mărită concentrația de neutrofile, preponderent nesegmentate și forme tinere, precum și numărul de eozinofile (fig. 62);

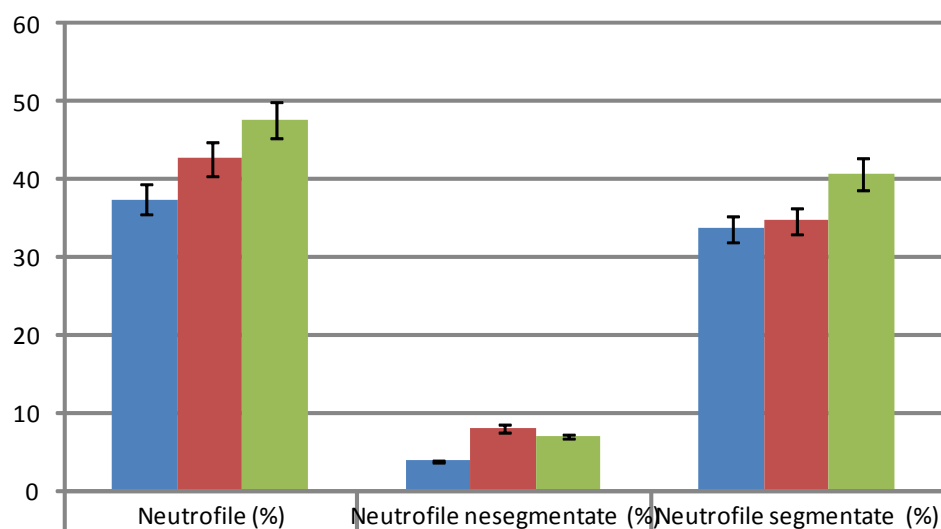
la animalele asupra cărora a fost aplicat complexul de factori cu hipergravitație s-a mai observat și o tendință de creștere a numărului de neutrofile segmentate / PMN.

În ambele loturi de șobolani au fost constatați supresați :

- concentrația de fagocite (fig. 64) și restul parametrilor procesului de fagocitoză a neutrofilelor PMN (fig. 62);
- concentrația de limfocite T și proprietatea acestora de blastogeneză la contactul cu mitogenul fitohemaglutinină (fig. 65);
- concentrația subpopulației de limfocite T 29°C / T helperi și cea de T45 °C / T limfocite citotoxice, iar la animalele din lotul supus microgravitației și complexului de factori aerospațiali – și concentrația de limfocite T supresoare (fig. 66).

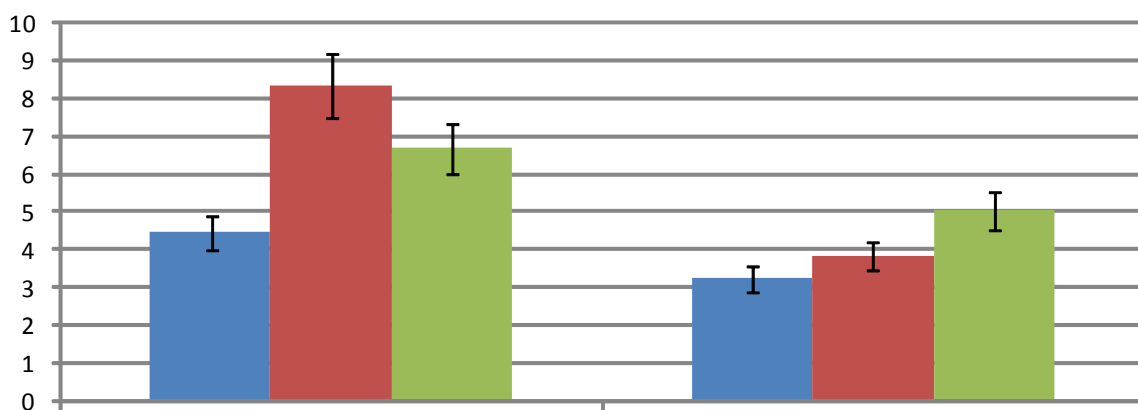
În concluzie, cel mai supresiv efect asupra sistemului imunitar animal îl posedă microgravitația, hipergravitația și radiația gama în parte precum și în complex de factori de mediu simulați.

Fig. 62. Efectul factorilor de mediu aerospațial simulați în condiții diferite de gravitație asupra concentrației de neutrofile PMN în sânge la șobolani albi.



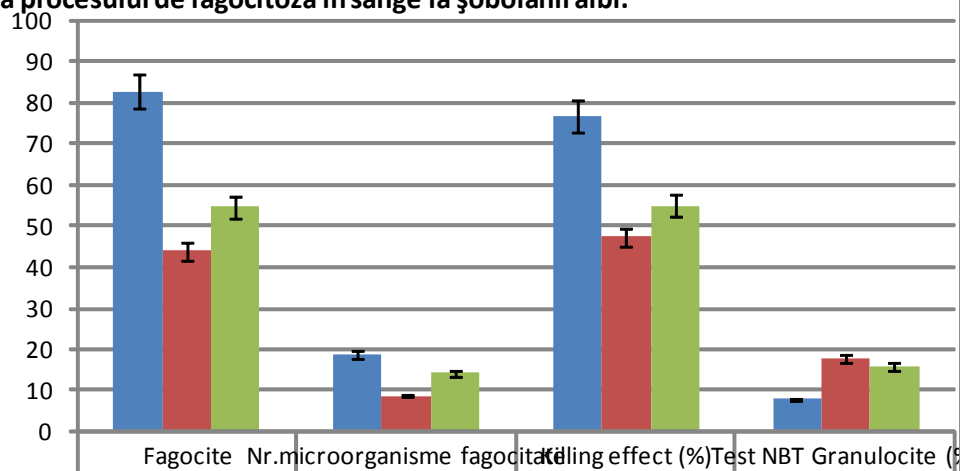
■ Martor	37.44	3.78	33.67
■ Microgravitație 24h;+1,5 Gy;+300mmHg 0,5h;+45°C 0,5h;+risc microbiologic	42.67	8	34.67
■ Hipergravitație 0,5h 8Gz;+1,5 Gy;+300mmHg 0,5h;+45°C 0,5h;+risc microbiologic	47.67	7	40.67

Fig. 63. Efectul factorilor de mediu aerospațial simulați în condiții diferite de gravitație asupra concentrației de eozinofile și monocite în sânge la șobolanii albi



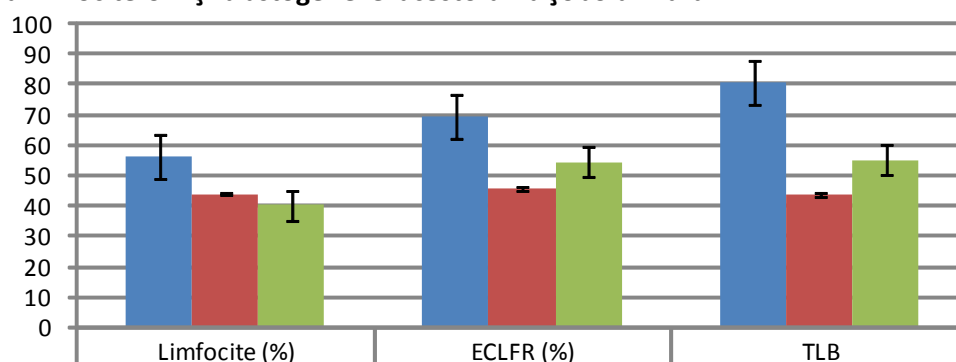
	Eozinofile (%)	Monocite (%)
■ Martor	4.44	3.22
■ Microgravitație 24h;+1,5 Gy;+300mmHg 0,5h;+45°C 0,5h;+risc microbiologic	8.33	3.83
■ Hipergravitație 0,5h 8Gz;+1,5 Gy;+300mmHg 0,5h;+45°C 0,5h;+risc microbiologic	6.7	5.0

Fig. 64. Efectul factorilor de mediu aerospațial simulați în condiții diferite de gravitație asupra procesului de fagocitoză în sânge la șobolanii albi.



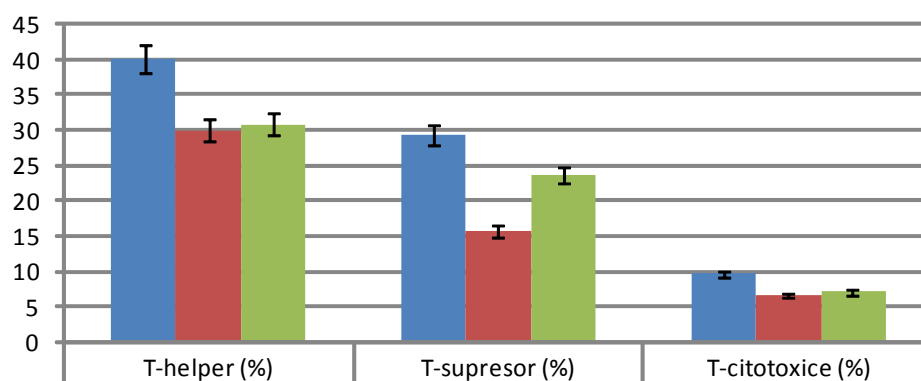
	Fagocite Nr.	Nr. microorganisme fagocitate	Killing effect (%)	Test NBT Granulocite (%)
■ Martor	82.56	18.56	76.48	7.67
■ Microgravitație 24h;+1,5 Gy;+300mmHg 0,5h;+45°C 0,5h;+risc microbiologic	43.83	8.5	47.12	17.5
■ Hipergravitație 0,5h 8Gz;+1,5 Gy;+300mmHg 0,5h;+45°C 0,5h;+risc microbiologic	54.5	14	54.77	15.67

Fig. 65. Efectul factorilor de mediu aerospațial simulați în condiții diferite de gravitație asupra limfocitelor T și blastogenezei acestora - la șobolanii albi



■ Martor	56	69.44	80.67
■ Microgravitație 24h;+1,5 Gy;+300mmHg 0,5h;+45°C 0,5h;+risc microbiologic	44	45.67	43.83
■ Hipergravitație 0,5h 8Gz;+1,5 Gy;+300mmHg 0,5h;+45°C 0,5h;+risc microbiologic	40.17	54.5	55

Fig. 66. Efectul factorilor de mediu aerospațial simulați în condiții diferite de gravitație asupra diferitor subpopulații T limfocitare - la șobolanii albi



■ Martor	40.11	29.33	9.56
■ Microgravitație 24h;+1,5 Gy;+300mmHg 0,5h;+45°C 0,5h;+risc microbiologic	30	15.67	6.67
■ Hipergravitație 0,5h 8Gz;+1,5 Gy;+300mmHg 0,5h;+45°C 0,5h;+risc microbiologic	30.83	23.67	7

Raportul concentrațiilor de neutrofile și limfocite a fost semnificativ crescut la toate loturile de animale expuse acțiunii factorilor simulați de mediu aerospațial, prezentând valori maxime în cazul loturilor de animale supuse microgravitației simulate timp de 24 de ore și la cele expuse iradierii concomitent cu riscul microbiologic.

Valorile raportului dintre subpopulațiile de limfocite T-helper și T-supresor au prezentat o tendință de scădere în cazul centrifugării timp de 4 ore la 4Gz și al hipoxiei hipobare și o tendință de creștere patologică în cazul iradierii și al iradierii

cu risc microbiologic, precum și al microgravitației acționând împreună cu ceilalți factori studiați, restul loturilor având valori modificate nesemnificativ față de martor.

III.3. Influența factorilor naturali chimici, fizici și de mediu asupra modificărilor echilibrului hidroelectrolitic induse de către factorii de mediu aerospațial simulați

În cadrul acestui studiu a fost dezvoltat un model experimental ce permite simularea în laborator a efectelor fiziologice ale zborului spațial asupra echilibrului hidroelectrolitic, cu implicații în funcționarea sistemului cardiovascular, precum și asupra sistemului imun al organismului animal. Modelul experimental al zborului spațial constă în expunerea animalelor la acțiunea succesivă a hipergravitației, microgravitației simulate, radiațiilor, modificărilor barice și de temperatură și riscului microbiologic (imersie 24h, centrifugare 30 min. +8Gz, presiune 300 mmHg, temperatură de +45°C 30 min., iradiere 1,5 Gy și infecție cu *Staphylococcus aureus*). Principalele modificări fiziologice induse de către noul model experimental în comparație cu efectele biologice ale zborului spațial sunt prezentate în tabelul 3.

Tabel 3. Tabel comparativ ale modificărilor induse de către modelul experimental studiat și de către zborul spațial la animalele de laborator.

Model experimental (Microgravitație 24h, hipergravitație 30 min. +8Gz, presiune de 300 mmHg, temperatură de +45°C 30 min., iradiere 1,5 Gy și infecție cu <i>Staphylococcus aureus</i>)	Zbor spațial
○ La nivel renal:	○ La nivel renal (Graebe, 2004):
• Reducerea ingestiei și eliminării sodiului și potasiului; • Scăderea ingestiei de apă și neafectarea diurezei apoase; • Reducerea capacității de concentrare renale a electroliților; • Stimulare a funcției mineralocorticoide a glandelor suprarenale.	• Crește reabsorbția sodiului; • Scade ingestia apei; • Nu se modifică fluxul renal, rata de filtrare glomerulară și volumul urinar; • Este stimulată secreția aldosteronului și a corticosteroizilor.
○ Sistemul imun:	○ Sistemul imun (Fuchs, 1993; Lesnyak, 1996):
• Scade concentrația neutrofilelor limfocitelor T, T-helper, T-supresor și T citotoxice; • Nu este afectat nivelul neutrofilelor și al monocitelor; • Reducerea procesului de fagocitoză și	• Scade concentrația limfocitelor T, T-helper și T citotoxice; • Scade capacitatea de blastogeneză a limfocitelor în prezența fitohemaglutininei .

creșterea celulelor formazan pozitive; • Scade capacitatea de blastogeneză a limfocitelor în prezența fitohemaglutininei.	
--	--

Așa cum reiese din tabelul 3 și din figurile 67-71 modelul experimental realizat și zborul spațial real determină la nivel renal o creștere a reabsorbției sodiului, diminuarea ingestiei de apă și stimularea funcției mineralocorticoide a glandelor suprarenale, iar asupra sistemului imun scăderea concentrațiilor limfocitelor T, T-helper și T citotoxice și a capacității de blastogeneză a limfocitelor în prezența fitohemaglutininei.

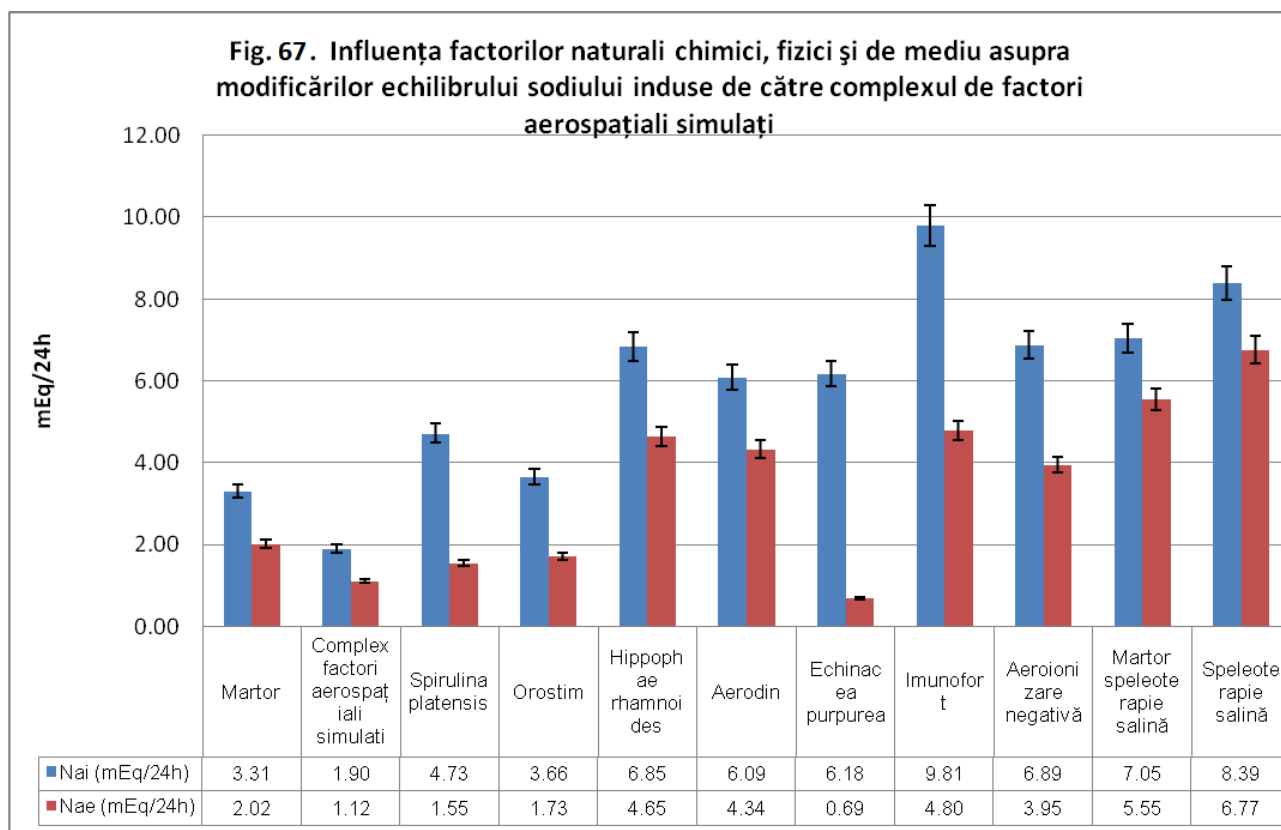
În vederea evaluării capacității de corecție ale modificărilor induse de către modelul experimental de zbor spațial, animalele supuse acțiunii complexului de factori simulați de mediu aerospațial au fost tratate cu extracte naturale de *Spirulina platensis*, *Hippophae rhamnoides*, *Echinacea purpurea* și *Uncaria tomentosa* (Imunofort), compuși polibacterieni („Orostim” și „Aerodin”) sau expuse aeroionizării negative (40000 aeroioni/cm³) ori microclimatului salin din mina „Unirea” Slănic Prahova.

În figura 67 sunt prezentate rezultatele experimentale privind influența extractelor naturale de *Spirulina platensis*, *Hippophae rhamnoides*, *Echinacea purpurea* și *Uncaria tomentosa* (Imunofort), a compușilor polibacterieni „Orostim” și „Aerodin”, aeroionizării negative (40000 aeroioni/cm³) și a mediului salin din mina „Unirea” Slănic Prahova asupra modificărilor echilibrului sodiului (ingestia și eliminarea renală, mEq/24h) induse de către complexul de factori aerospațiali simulați.

Extractul de *Spirulina platensis* modifică echilibrul sodiului determinând reținerea acestuia în organism prin creșterea marcantă a ingestiei acestui ion corelată cu o creștere moderată a natriurezei.

Produsul imunomodulator „Orostim” determină o normalizare a perturbărilor echilibrului sodiului apărute ca urmare a acțiunii factorilor simulați de mediu aerospațial prin creșterea ingestiei de sodiu și a natriurezei.

Extractul de *Hippophae rhamnoides* administrat înaintea expunerii animalelor de experiență la factorii de mediu aerospațial studiați determină o creștere de 200% și de 400% a ingestiei de sodiu și a natriurezei față de martor și, respectiv, față de lotul de animale supuse doar acțiunii factorilor de mediu aerospațial simulați.



Imunomodulatorul „Aerodin” determină o creștere puternică a ingestiei sodiului și a natriurezei, în timp ce efectul asupra eliminării renale a potasiului (Fig. 67) este mai redus.

Echinacea purpurea determină un bilanț negativ major la nivelul echilibrului sodiului ceea ce indică o puternică retenție a acestui cation în organismul animalelor expuse acțiunii factorilor de mediu aerospațial simulați.

Asupra echilibrului sodiului preparatul „Imunofort” determină o mărire a ingestiei și a eliminării renale a sodiului conducând la un bilanț sodic puternic negativ.

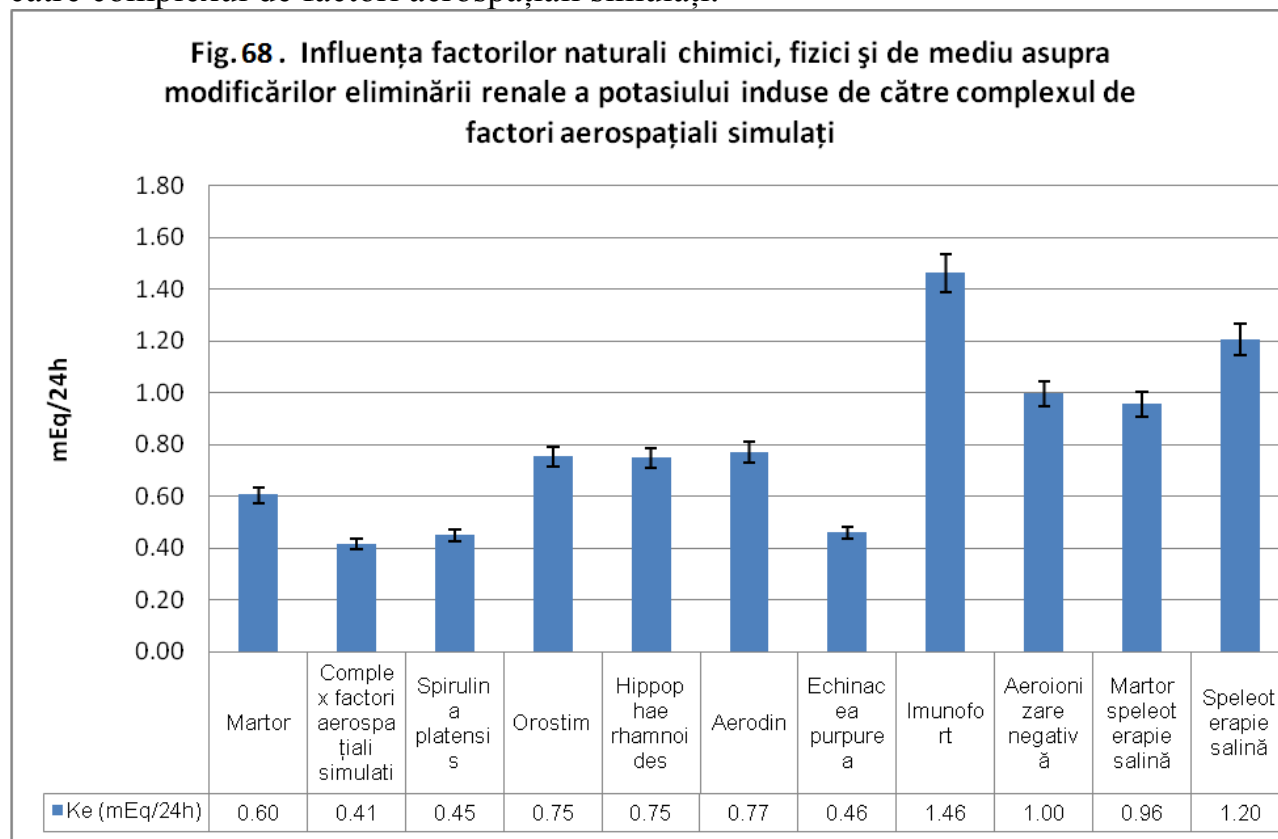
Aeroionizarea negativă la animalele expuse acțiunii factorilor simulați de mediu aerospațial determină o creștere a ingestiei și a eliminării renale a sodiului (Fig. 67), potasiului (Fig. 68) și a apei (Fig. 69) ceea ce conduce la un bilanț al echilibrului hidrosodic puternic negativ.

Cura experimentală de speleoterapie în Mina „Unirea” Slănic Prahova la șobolanii albi linia Wistar expuși complexului de factori de mediu aerospațial simulați produce o creștere a metabolismului sodiului și potasiului și al apei ceea ce conduce la un echilibru hidrosodic negativ.

De asemenea, inhalarea aerosolului salin determină o normalizare a capacității de concentrare renală a sodiului și a concentrației urinare a potasiului (Fig. 70), precum și o scădere a răspunsului mineralocorticosteroid al glandelor suprarenale (Fig. 71).

În figura 68 sunt prezentate rezultatele experimentale privind influența extractelor naturale de *Spirulina platensis*, *Hippophae rhamnoides*, *Echinacea purpurea* și *Uncaria tomentosa* (Imunofort), a compușilor polibacterieni „Orostim” și „Aerodin”, aeroionizării negative (40000 aeroioni/cm³) și a mediului salin din mina

„Unirea” Slănic Prahova asupra eliminării renale a potasiului (mEq/24h) induse de către complexul de factori aerospațiali simulați.



Eliminarea renală a potasiului nu prezintă modificări în urma tratamentului cu extract de *Spirulina platensis*, menținându-se scăzută față de martor și ușor crescută față de lotul de animale supus factorilor de mediu aerospațiali simulați.

De asemenea, eliminarea renală a potasiului în cazul tratamentului cu Orostim crește sub acțiunea acestui imunomodulator, prezentând valori crescute față de lotul martor.

Efectul extractului uleios de cătină (*Hippophae rhamnoides*) asupra eliminării renale a potasiului este mai redus decât asupra eliminării sodiului, aceasta prezentând o creștere de 200% față de lotul de animale supuse doar acțiunii factorilor de mediu aerospațial simulați și de 25% față de martor.

Spre deosebire de sodiu, eliminarea potasiului apare a fi favorizată de tratamentul cu suspensie de „Phytoimun” în tinctură de *Echinacea purpurea*.

De asemenea, eliminarea renală a potasiului este favorizată de administrarea preparatului natural Imunofort.

În figura 69 sunt prezentate rezultatele experimentale privind influența extractelor naturale de *Spirulina platensis*, *Hippophae rhamnoides*, *Echinacea purpurea* și *Uncaria tomentosa* (Imunofort), a compușilor polibacterieni „Orostim” și „Aerodin”, aeroionizării negative (40000 aeroioni/cm³) și a mediului salin din mina „Unirea” Slănic Prahova asupra modificărilor echilibrului hidric (ingestia (Wi) și eliminarea renală (We), ml/24h) induse de către complexul de factori aerospațiali simulați.

Echilibrul hidric prezintă un puternic bilanț negativ sub acțiunea extractului de *Spirulina platensis*, cantitatea de apă ingerată fiind crescută față de martor și de lotul

de animale supus factorilor de mediu aerospațiali simulați, în timp ce diureza este redusă.

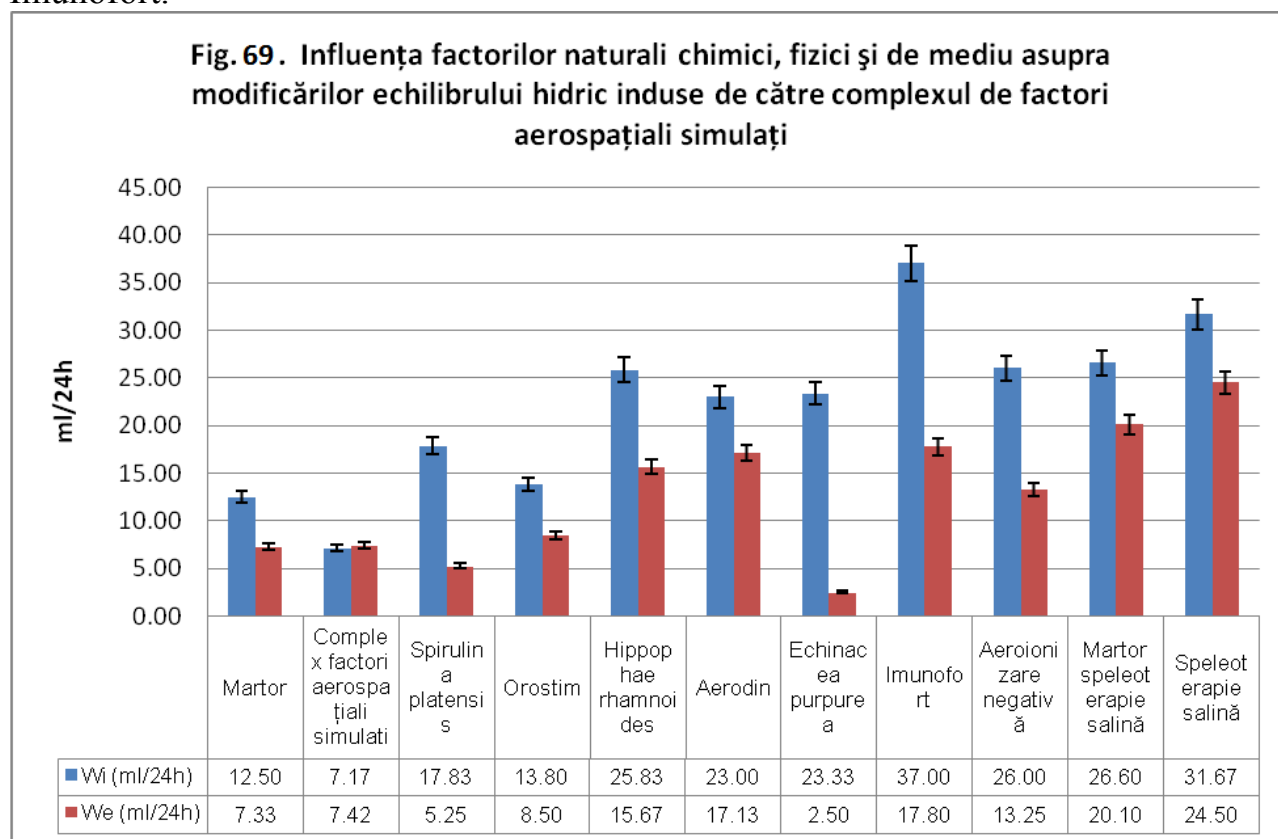
Ingestia de apă, diureza apoasă și concentrațiile urinare ale electroliților (Fig. 70) sunt modificate în urma tratamentului cu produsul imunomodulator „Orostim”, prezentând valori intermediare celor determinate în cazul lotului martor și al lotului de animale supuse complexului factorilor de mediu aerospațiali simulați.

În cazul echilibrului hidric, bilanțul acestuia este negativ, pe baza unei creșteri de 200% a ingestiei de apă și a diurezei față de martor în urma administrării extractului de *Hippophae rhamnoides*.

Prin administrarea imunomodulatorului „Aerodin” se reface echilibrul hidric negativ observat la animalele din lotul martor, aceasta realizându-se pe fondul unei creșteri marcate a ingestiei de apă și a diurezei.

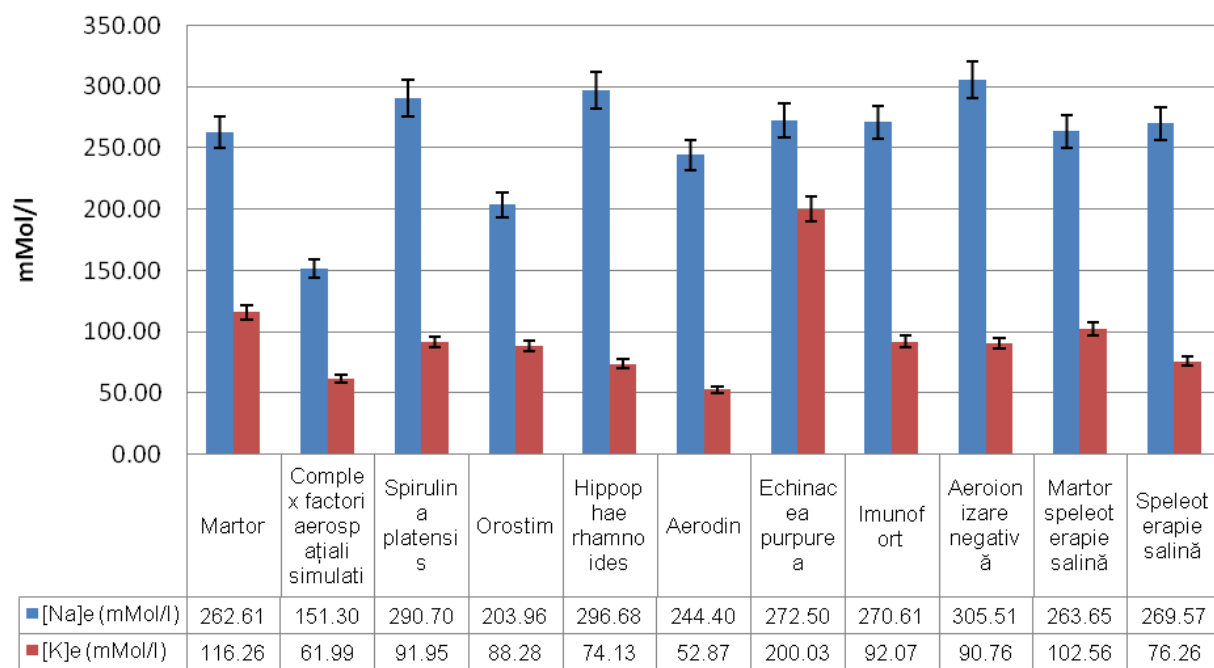
Echilibrul hidric prezintă o variație similară echilibrului sodiului, cu o creștere a ingestiei de apă și o scădere a diurezei în urma tratamentului cu extractul de *Echinacea purpurea*.

Echilibrul hidric prezintă, similar echilibrului sodiului, un bilanț negativ cu o creștere a aportului de apă și a diurezei apoase în cazul preparatului natural Imunofort.



În figura 70 sunt prezentate rezultatele experimentale privind influența extractelor naturale de *Spirulina platensis*, *Hippophae rhamnoides*, *Echinacea purpurea* și *Uncaria tomentosa* (Imunofort), a compușilor polibacterieni „Orostim” și „Aerodin”, aeroionizării negative (40000 aeroioni/cm³) și a mediului salin din mina „Unirea” Slănic Prahova asupra modificărilor concentrațiilor urinare ale sodiului și potasiului (mMol/l) induse de către complexul de factori aerospațiali simulați.

Fig. 70. Influența factorilor naturali chimici, fizici și de mediu asupra modificărilor concentrațiilor urinare ale electroliților induse de către complexul de factori aerospațiali simulați



Concentrația urinară a electroliților la șobolanii albi linia Wistar tratați preventiv cu extractul de *Spirulina platensis* și expuși după aceea acțiunii factorilor de mediu aerospațial simulați prezintă valori similare martorului fiind crescute față de lotul de animale supus factorilor de mediu aerospațiali simulați dar netratați.

Extractul uleios de cătină (*Hippophae rhamnoides*), administrat animalelor înaintea expunerii la acțiunea complexului factorilor de mediu aerospațial studiați, determină o normalizare a capacității de concentrare renală a electroliților.

Capacitatea de concentrare renală, precum și concentrația urinară a sodiului revine la valori similare cu ale martorului, iar concentrația potasiului din urină se menține redusă în urma tratamentului cu imunomodulatorul „Aerodin”.

Efectul suspensiei de „Phytoimun” în tinctură de *Echinacea purpurea* asupra concentrației urinare a electroliților se manifestă printr-o normalizare a capacității de concentrare renală a sodiului și o creștere a concentrației potasiului eliminat în urină.

În aceste condiții, capacitatea de concentrare renală a sodiului, precum și concentrația urinară a potasiului în urma tratamentului cu Imunofort prezintă o tendință de revenire la valorile normale determinate la animalele nesupuse acțiunii factorilor simulați de mediu aerospațial.

Capacitatea de concentrare renală a sodiului crește față de lotul martor, în timp ce concentrația urinară a potasiului prezintă o tendință de normalizare în raport cu acesta la animalele tratate cu aeroioni negativi după acțiunea factorilor simulați de mediu aerospațial.

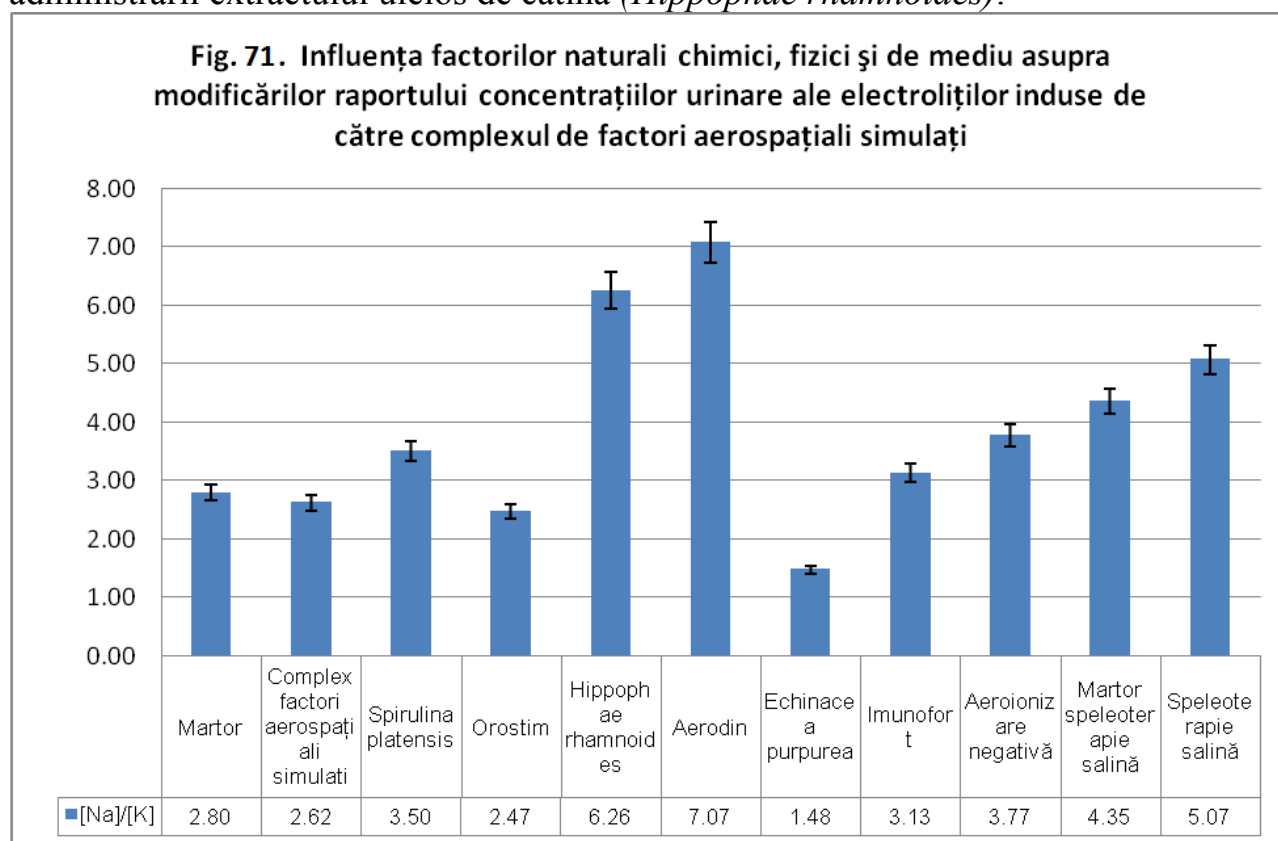
În figura 71 sunt prezentate rezultatele experimentale privind influența extractelor naturale de *Spirulina platensis*, *Hippophae rhamnoides*, *Echinacea purpurea* și *Uncaria tomentosa* (Imunofort), a compușilor polibacterieni „Orostim” și „Aerodin”, aeroionizării negative (40000 aeroioni/cm³) și a mediului salin din mina

„Unirea” Slănic Prahova asupra modificărilor raportului concentrațiilor urinare ale sodiului și potasiului ($[Na]/[K]$) induse de către complexul de factori aerospațiali simulați.

Raportul concentrațiilor urinare ale electroliților prezintă o creștere datorată tratamentului cu extractul de *Spirulina platensis*, ceea ce indică un efect al acesteia de reducere a activității mineralocorticoide a glandelor suprarenale.

Din datele prezentate referitor la raportul concentrațiilor urinare ale sodiului și potasiului se constată o creștere a activității mineralocorticoide a glandelor suprarenale, ceea ce indică o acțiune a produsului imunomodulator „Orostim” asupra echilibrului hidroelectrolitic prin stimularea secreției de aldosteron.

Modificările echilibrului hidroelectrolitic prezentate sunt datorate, foarte probabil, unei inhibiții a secreției mineralocorticosteroide a suprarenalelor, așa cum reiese din creșterea raportului electroliților prezentat în figura 71, în urma administrării extractului uleios de cătină (*Hippophae rhamnoides*).



Din reprezentarea grafică a raportului concentrațiilor urinare ale electroliților se poate observa o creștere marcantă a acestuia, ceea ce indică o scădere a funcționalității glandelor corticosuprarenale și a răspunsului mineralocorticoid la animalele tratate cu imunomodulatorul „Aerodin” în condițiile factorilor de mediu aerospațial simulați.

Raportul concentrațiilor urinare ale electroliților la șobolanii albi linia Wistar expuși acțiunii factorilor simulați de mediu aerospațial și tratați cu suspensie de „Phytoimun” în tinctură de *Echinacea purpurea* este scăzut, fapt determinat de o stimulare a funcției mineralocorticoide a glandelor suprarenale în urma tratamentului.

Raportul concentrațiilor urinare ale electroliților prezintă o creștere datorată tratamentului cu produsul natural „Imunofort”, ceea ce indică un efect al acestuia de reducere a activității mineralocorticoide a glandelor suprarenale.

Raportul concentrațiilor urinare ale electroliților la șobolanii albi linia Wistar expuși acțiunii factorilor simulați de mediu aerospațial și tratați cu aeroioni negativi este crescut, fapt determinat de o reducere a funcției mineralocorticoide a glandelor suprarenale.

III.4. Influența factorilor naturali chimici, fizici și de mediu asupra modificărilor sistemului imunitar induse de către factorii de mediu aerospațial simulați

În continuare sunt prezentate succint rezultatele experimentale privind influența extractelor naturale de *Spirulina platensis*, *Hippophae rhamnoides*, *Echinacea purpurea* și *Uncaria tomentosa* (Imunofort), a compușilor polibacterieni „Orostim” și „Aerodin”, aeroionizării negative (40000 aeroioni/cm³) și a mediului salin din mina „Unirea” Slănic Prahova asupra modificărilor parametrilor sistemului imunitar induse de către complexul de factori aerospațiali simulați.

Astfel, la șobolanii albi Wistar supuși complexului de factori simulați de mediu aerospațial, după corecția ulterioară a modificărilor patologice prin aplicarea curei experimentale cu unele extracte de plante, substanțe bioactive, cu unii factori fizici și de mediu subteran salin cu proprietăți curative, în comparație cu datele obținute la animalele de laborator din lotul fără aplicarea curei terapeutice experimentale (martor cu modificări patologice – efect al complexului de factori aerospațiali simulați), au fost constatate diferite valori a concentrației de leucocite în sângele animalelor respective, și anume:

- creșterea concentrației de leucocite sangvine după aplicarea curei cu “spirulină” și “phytoimun suspendat în tinctură de *Echinacea Purpurea*”;
- tendință de creștere a concentrației celulelor sangvine respective după cura cu “imunofort” și cura de speleoterapie în Salina “Unirea” Slănic Prahova.

Concentrația de neutrofile, atât relativă (%) cât și absolută (nx10⁹/l), nu sa modificat semnificativ, prezentând doar o tendință de micșorare după cura experimentală cu imunofort.

În comparație cu lotul Martor supus factorilor simulați de mediu aerospațiali, la animalele din experiment a fost constatată normalizarea / scăderea concentrației relative (%) de neutrofile nesegmentate la animalele din experiment după aplicarea produsului „PhitoImun” suspendat în tinctură de *Echinacea purpurea*, „ImunoFort”, aeroionizării negative artificiale de circa 45000 aeroioni/cm³ și speleoterapiei în Salina „Unirea” Slănic Prahova. La fel, a fost constatată tendința de normalizare a valorilor neutrofilelor nesegmentate sangvine după cura experimentală cu produsul „*Spirulina platensis*”, imunomodulatorul „Orostim”, uleiul de cătină și imunomodulatorul „Aerodin”.

Concentrația absolută (nx10⁹/l) a celulelor sangvine respective a prezentat o tendință spre normalizare după aplicarea curei experimentale cu produsele „PhitoImun” suspendat în tinctură de *Echinacea purpurea*, „ImunoFort” și după

aplicarea aeroionizării negative artificiale de circa 45000/ cm³. De remarcat prezența în sânge la animalele investigate, preponderent la cele din lotul supus factorilor simulați de mediu aerospațial, dar și la animalele din restul loturilor experimentale, a formelor „tinere” de neutrofile nesegmentate, precum metamielocitele – rar și promielocitele, mielocitele – extrem de rar. Nu au fost constatate modificări semnificative în concentrația relativă și absolută de neutrofile segmentate sangvine la animalele din loturile experimentale, deși a fost observată o tendință de mărire a valorilor absolute de elemente sangvine respective după aplicarea produsului „*Spirulina platensis*”, „Ulei de cătină” și speleoterapie în salina amintită.

La șobolanii albi Wistar din loturile supuse corecției modificărilor patologice, în comparație cu lotul Martor supus doar factorilor simulați de mediu aerospațial s-a observat normalizarea / scăderea concentrației relative (%) de eozinofile după aplicarea curei cu produsul „*Spirulina platensis*”, imunomodulatorul „Orostim”, uleiul de cătină, produsul „PhitoImun” suspendat în tinctură de *Echinacea purpurea*, după aplicarea aeroionizării negative artificiale de circa 40000/ cm³ și după cura de speleoterapie (ST) în Salina „Unirea”. La animalele de laborator supuse preventiv acțiunii complexului de factori simulați de mediu aerospațial, a fost observată și tendința de micșorare a concentrației de eozinofile sangvine după cura experimentală cu imunomodulatorul „Aerodin”.

Datele obținute indică prezența unor modificări în concentrația neutrofilelor și eozinofilelor din sângele șobolanilor albi Wistar supuși acțiunii complexului de factori simulați de mediu aerospațial, modificări de origine proinflamatorie și la nivelul neutrofilelor tinere (promielocite, mielocite), care în mare măsură tind spre normalizare ca efect al unor soluții de corecție a acestora prin utilizarea de produse vegetale, naturale, de origină microbială, factori fizici și de mediu subteran din salină.

Dintre celulele sangvine imunocompetente un rol deosebit în sistemul imunitar al organismului animal și uman îl au limfocitele. Scăderea concentrației de aceste celule sangvine reprezintă unul din indicii semnificativi în evaluarea posibilelor disfuncții imunitare.

La animalele din experiment, în comparație cu lotul Martor supus factorilor simulați de mediu aerospațial fără aplicarea ulterioară a diferitor posibili corectori ai modificărilor patologice, a fost constatată normalizarea / creșterea concentrației relative (%) și absolute (nx10⁹/l) de limfocite după aplicarea curei experimentale cu *Spirulina platensis*, suspensiei de „PhitoImun” în tinctură de *Echinacea purpurea*, „ImunoFort”, aeroionizării negative artificiale (AEA) de circa 45000/ cm³ și speleoterapiei (ST) în Salina „Unirea”. S-a constatat și tendința de normalizare a valorilor limfocitare sangvine după cura experimentală cu imunomoduloarele „Orostim” și „Aerodin”, precum și după aplicarea uleiului de cătină (*Hipophae rhamnoides*). Creșterea numărului de limfocite și a funcției de fagocitoză a neutrofilelor s-a observat și în cazul tratamentului cu extract de *Echinacea angustifolia* administrat la cai (O'Neill și colab., 2002).

Concentrația relativă și absolută de monocite în sânge la șobolanii albi Wistar din experiment nu a variat semnificativ valorile deviației standard fiind mari.

A fost remarcată normalizarea prin scădere a indicelui hematologic „neutrofile nesegmentate % / neutrofile segmentate %” la animalele de laborator supuse complexului de factori simulați de mediu aerospațial și corecției modificărilor patologice sub acțiunea curei experimentale cu aeroionizare negativă artificială de circa 40000/ cm³ și curei de speleoterapie în salina desemnată pentru experiment. De asemenea, a fost observată și tendința de normalizare a valorii indicelui respectiv după cura experimentală cu *Spirulina platensis*, uleiul de *Hipophae rhamnoides*, imunomodulatorul „Aerodin”, produsul de plante „PhitoImun” suspendat în tinctură de *Echinacea purpurea* și produsul natural „ImunoFort”.

Valoarea indicelui hematologic „neutrofile % / limfocite %” s-a normalizat după cura experimentală cu produsul natural „ImunoFort”, aeroionizarea negativă artificială de circa 40000/ cm³ și după cura de speleoterapie în salină, iar tendința de normalizare a avut loc sub influența curei experimentale cu produsele naturale vegetale „*Spirulina platensis*” și suspensiei de „PhitoImun” în tinctură de *Echinacea purpurea*.

Un rol important în rezistența organismului animal și uman contra infecțiilor îl are procesul de fagocitoză a neutrofilelor.

Conform datelor obținute este important de remarcat faptul că după cura experimentală atât cu produse vegetale, naturale bioactive, imunomodulatori de origine microbiană cât și a factorilor fizici precum aeroionizarea negativă artificială (40000 particule/cm³) sau de mediu subteran – Salina „Unirea” cu proprietăți terapeutice, a avut loc stimularea / creșterea concentrației relative și absolute de celule sangvine PMN cu proprietăți de fagocitare a microorganismelor la animalele de laborator supuse anterior acțiunii unor factori simulați de mediu aerospațial și cu diferite modificări patologice, inclusiv ale procesului de fagocitoză.

S-a constatat că, la fel ca în testul de evidențiere a numărului de fagocite, după cura experimentală cu produsele vegetale utilizate în experiment, cele naturale bioactive, imunomodulatori de origine microbiană, aeroionizarea negativă artificială (40000 particule/cm³) și cura în mediul subteran din Salina „Unirea” cu proprietăți terapeutice, a crescut considerabil numărul de celule microbiene (celule de *Staphylococcus aureus*) fagocitate de celulele fagocitare PMN sangvine și Killing Effect- efectul de dezintegrare a acestor microorganisme intracelular în fagocitele animalelor de laborator supuse anterior acțiunii unor factori simulați de mediu aerospațial și cu diferite modificări patologice, inclusiv ale procesului de fagocitoză. Din datele de literatură se constată un efect pozitiv asupra procesului de fagocitoză celulară a celulelor macrofage asupra hematiilor de oaie și a celulelor viabile de *Escherichia coli* prin activare directă, in vitro, cu extract apos de *Spirulina platensis* (Qureshi și Ali, 1996). Creșterea funcției de fagocitoză a neutrofilelor s-a observat și în cazul tratamentului cu extract de *Echinacea angustifolia* administrat la cai (O'Neill și colab., 2002).

În procesul de fagocitoză, un rol marcant îl are activarea funcției bactericide oxigen dependente a granulocitelor PMN (metabolismului oxidativ al fagocitelor) – prin testul NBT (Nitrozo-Blau-Tetrazoliu Test) la baza căruia este procesul de reducere a substanței Blau-Tetrazoliu în celule până la formazanul insolubil sub acțiunea NADF-oxidazei.

Astfel, concentrația relativă de celule formazan pozitive PMN a scăzut considerabil la animalele din experiment după aplicarea curei cu produsul natural „ImunoFort”, curei cu aeroionizare negativă artificială (circa 40000 ioni/ cm³) și de speleoterapie în salină. A mai fost observată și tendința de normalizare a concentrației de celule sangvine respective după cura cu extractul de *Spirulina platensis* și *Echinacea purpurea*, precum și în cazul imunomodulatorilor „Orostim” și „Aerodin”. Numărul absolut de celule formazan pozitive PMN s-a micșorat după cura de aeroionizare negativă artificială (circa 40000 particule/ cm³), iar tendința de normalizare a parametrilor respectivi – după cura experimentală cu produsul natural „Imunofort” și speleoterapia în salină.

După cum s-a menționat, modificările în cadrul sistemului imunitar, sunt clasificate ca foarte importante în studierea mecanismului de adaptare la condițiile specifice și noi de spațiu și în elaborarea metodologiei de adaptare a organismului viu la aceste condiții de mediu specific.

Rezultatele obținute confirmă faptul normalizării prin creșterea concentrației relative și absolute de limfocite T la animalele de laborator din loturile experimentale după cura cu produsul vegetal „PhitoImun” în suspensie de *Echinacea purpurea*, produsul natural „ImunoFort”, aeroionizarea negativă artificială (circa 40000 aeroioni/ cm³) și speleoterapie în salina desemnată, precum și faptul creșterii concentrației absolute de Limfocite T după aplicarea tratamentului cu *Spirulina platensis*. Prezintă interes de remarcat și faptul tendinței de creștere a numărului relativ de celule sangvine limfocitare T după cura experimentală cu *Spirulina platensis*, precum și a valorii absolute de Limfocite T după aplicarea uleiului de *Hipophae rhamnoides* și imunomodulatorului „Aerodin”. Efectele pozitive ale extractului de *Echinacea purpurea* fiind posibile datorită proprietăților radioprotective a compușilor polifenolici care se cunoaște că au capacitatea de a reduce aberațiile cromozomiale induse de către radiații la nivelul limfocitelor și creșterea numărului de monocite din sângele uman (Joksić și colab, 2009). De asemenea, *Spirulina platensis* în doze de 5000-10000 ppm crește numărul de celule limfocitare formatoare de roze la puii de găină (Qureshi și colab., 1996) și crește concentrația relativă de limfocite din sângele periferic la șoarecii linia BALB/c (Zhai și colab., 2007).

Concentrația relativă și absolută de limfocite T-helper, micșorată considerabil ca rezultat al efectului factorilor simulați de mediu aerospațial, s-a mărit semnificativ după aplicarea curei experimentale de speleoterapie în Salina „Unirea”. S-a observat și tendința de normalizare / creștere relativă a numărului de celule sangvine imunocompetente respective după cura experimentală a animalelor de laborator cu produsul vegetal „PhitoImun” în suspensie de *Echinacea purpurea*, produsul natural „ImunoFort” și aeroionizarea negativă artificială.

Valoarea absolută a limfocitelor T-helper a mai fost constatată normalizată / mărită după cura experimentală a animalelor de laborator din loturile supuse corecției modificărilor patologice cu produsul vegetal de *Spirulina platensis*, produsele „PhitoImun” în suspensie de *Echinacea purpurea* și „ImunoFort”, precum și sub acțiunea curei experimentale de aeroionizare negativă artificială, iar tendința de normalizare – după aplicarea curei experimentale cu produsul vegetal „Ulei de

cătină” (*Hipophae rhamnoides*) și imunomodulatorul de origine microbiană „Aerodin”. Creșterea concentrației de limfocite T-helper a fost constatată și în cazul tratamentului cu extract de *Echinacea purpurea* la șoarecii normali sau iradiati cu doze de 2Gy de radiații ionizante (Mishima și colab., 2004).

Concentrația de limfocite T-supresor, după cura experimentală cu unii din factorii terapeutici utilizați, la animalele de laborator supuse preventiv acțiunii complexului de factori simulați de mediu aerospațial, a avut o evoluție pozitivă și tendință spre normalizare a valorilor de celule respective imunocompetente.

A avut loc o creștere semnificativă a numărului relativ și absolut de celule sangvine T limfocitare- supresor la animalele de laborator din experiment supuse curei cu produsul natural „ImunoFort”, după cura experimentală de aeroionizare negativă artificială (circa 40000 particole/ cm³) și speleoterapia în salina desemnată pentru experiment, precum și tendința de normalizare a numărului relativ de celulesangvine respective după aplicarea curei experimentale cu suspensiei de „PhitoImun” în tinctură de *Echinacea purpurea*.

S-a mai constatat și creșterea semnificativă a valorilor absolute ale concentrației de celule limfocitare T - supresor în sânge la animalele de laborator supuse curei experimentale cu produsele vegetale „*Spirulina platensis*” și suspensiei de „PhitoImun” în tinctură de *Echinacea purpurea*. Creșterea concentrației de limfocite T-supresor a fost constatată și în cazul tratamentului cu extract de *Echinacea purpurea* la șoarecii normali dar iradierea cu doze de 2Gy de radiații ionizante a produs o scădere a limfocitelor T-supresor (Mishima și colab., 2004).

Valoarea indicelui imunologic T-helper / T-supresor la animalele de laborator din experiment s-a normalizat / a scăzut după cura speleoterapeutică în salina respectivă și a prezentat tendință spre normalizare după aplicarea curei experimentale cu suspensia produsului vegetal „PhitoImun” în tinctură de *Echinacea purpurea*, produsului natural „ImunoFort” și după aeroionizarea negativă artificială (circa 40000 ioni/ cm³).

De remarcat că, la animalele de laborator investigate, supuse anterior acțiunii complexului de factori simulați de mediu aerospațial, după cura experimentală cu extracte de plante și substanțe bioactive, precum și cu unii factori fizici și de mediu subteran cu proprietăți curative, numărul relativ de celule limfocitare rezistente la temperatura de 45°C (Limfocite T-citotoxice) a avut tendință de creștere doar după aplicarea curei de aeroionizare negativă artificială.

În ceea ce privește concentrația absolută a celulelor limfocitare respective, s-a constatat o creștere substanțială după cura experimentală cu produsul natural „ImunoFort”, de aeroionizare negativă artificială și speleoterapie în salină, iar tendința de creștere – după aplicarea produselor vegetale *Spirulina platensis*, ulei de cătină (*Hipophae rhamnoides*) și suspensia produsului vegetal „PhitoImun” în tinctură de *Echinacea purpurea*.

Unul dintre testele de evaluare a statusului sistemului limfocitar imunitar este Testul de transformare a limfocitelor în blaști (TTLB) la activarea cu fitohemaglutinină sau alți mitogeni. Procesul de blastogeneză a limfocitelor reprezintă proprietatea funcțională a limfocitelor T și determină capacitatea de proliferare a acestora.

Conform datelor obținute s-a constatat, că produsele vegetale *Spirulina platensis* și suspensia de „PhitoImun” în tinctură de *Echinacea purpurea*, produsul natural „ImunoFort”, aeroionizare anegativă artificială și speleoterapie în Salina „Unirea” au un efect semnificativ și activează blastogeneza limfocitară, măbind concentrația relativă și absolută de celule limfocitare cu proprietăți blasttransformatoare. Aceste observații sunt în corelație cu capacitatea extractului de *Spirulina platensis* în doze de 5000-10000 ppm de a crește răspunsul limfoproliferativ mediat de către fitohemaglutinină la puii de găină (Qureshi și colab., 1996).

Cura experimentală cu ulei de *Hipophae rhamnoides* și imunomodulatorul „Aerodin” la fel duce la creșterea concentrației de limfocite blasttransformatoare în sângele animalelor de laborator din loturile experimentale, dar într-o măsură mai mică, reprezentând doar tendința de activare a blastogenezei limfocitelor sangvine.

Rezultatele obținute indică faptul, că produsul vegetal *Spirulina platensis*, aeroionizarea negativă artificială de circa 40000 aeroioni/cm³, precum și speleoterapia specifică în mediul subteran din Salina „Unirea” Slănic Prahova au posedat efecte semnificative de corecție a modificărilor patologice imunologice. Printre altele, de menționat și efectele izolate, dar semnificative, ale produsului natural „ImunoFort”, celui vegetal „PhitoImun” și imunomodulatorului „Orostim”.

De remarcă că, în majoritatea loturilor de animale din experiment, după utilizarea diferitor produse de plante, imunomodatoare, a unor factori fizici și de mediu subteran salin cu proprietăți curative pentru corecția modificărilor patologice apărute ca rezultat al efectului factorilor simulați de mediu aerospațial, valorile concentrației de diferite elemente sangvine, a procesului de fagocitoză și sistemului imunitar limfocitar, deși în mare parte sau normalizat sub acțiunea curei experimentale cu unii din factorii terapeutici respectivi ($P < 0,05$ și $P > 0,05 < 0,1$), acestea nu au ajuns la valorile lotului Martor de referință, ceea ce se datorează, efectului negativ prelungit al unora din factorilor simulați de mediu aerospațial, precum radiația gamma și microgravitația simulată.

IV. Concluzii

1. Dintre factorii de mediu aerospațial studiați efectul cel mai supresiv asupra sistemului imunitar animal și care provoacă perturbări ale echilibrului hidrosalin la nivel renal, cu implicarea controlului hormonal suprarenal îl posedă microgravitația, hipergravitația și radiația gamma individual și în complex cu alți factori de mediu simulați.
2. Unele soluții de corecție ale modificărilor apărute la animalele de laborator (șobolani albi Wistar) ca rezultat al efectului factorilor simulați de mediu aerospațial, permit activarea unor factori celulari ai rezistenței nespecifice a organismului contra infecției, activarea sistemului limfocitar imunitar, având și proprietăți de normalizare a diferitor componente ale metabolismului hidroelectrolitic (preponderent a concentrația urinare a sodiului și potasiului și

funcției mineralocorticoide, dar și izolat a echilibrului sodiului, eliminării renale a potasiului și a echilibrului hidric. Deși în mare parte valorile testelor hematologice, imunologice și ale metabolismului hidroelectrolitic s-au normalizat sub acțiunea curei experimentale și soluțiilor aplicate, în special speleoterapiei experimentale, curei cu *Spirulina platensis*, aeroionizare negativă 40000/cm³, ImunoFort, Orostim, Echinacea purpurea, aceste valori au fost asemănătoare sau apropiate celor ale lotului martor de referință mai rar, ceea ce se datorează efectului prelungit negativ al unor factori simulați de mediu aerospațial, precum radiația gama și microgravitația simulată.

3. Modelul propus pentru simularea zborului spațial, constând în acțiunea simultană a hipergravitației și microgravitației împreună cu alți factori de mediu aerospațiali (radiații, hipoxie hipobară, temperatură și risc microbiologic) produce efecte biologice asemănătoare zborului real și este un model ce poate fi utilizat pentru testarea în laborator a metodelor de prevenție și de corecție ale modificărilor fiziologice apărute în timpul misiunilor spațiale de scurtă durată, cu posibilitatea de extindere la misiunile spațiale de lungă durată.

V. Bibliografie

1. Andrei Olinescu și Angela Dolganiuc, *Imunologia practică în clinică și experiment*, București, Ed. Viața Medicală Românească, 2001.
2. Aquino R, De Feo V, De Simone F. Plant metabolites, new compounds and anti-inflammatory activity of *Uncaria tomentosa*. *J Nat Prod* 1991;54:453-459.
3. Bauer R, Influence of Echinacea extracts on phagocytic activity, *Zeit. Phytother.*, 10:43, 1989.
4. Bauer R, Wagner H, Echinacea species as potential immunostimulatory drugs, *Econ. Med. Res.*, 5:253-321, 1991;
5. Beck FX, Neuhofer W, Müller E. (2000) Molecular chaperones in the kidney: distribution, putative roles, and regulation. *Am. J Physiol Renal Physiol.* Aug; 279(2):F203-15.
6. Benetato G, Cananau S, Danieliuc E. - Effect of acceleration on water and electrolyte homeostasis in the rat - *Rev Roum Physiol.* 1970;7(1):15-27;
7. Bengel H. H., Wunder C.C. - Urine solute composition of rats exposed to chronic centrifugation - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1969, Jan;130(1):219-23;
8. Berry M. V. and Geim A. K. - Of flying frogs and levitrons - *Eur. J. Phys.* 1997, 18: 307-313;
9. Blanc S, Normand S, Ritz P, Pachiaudi C, Vico L, Gharib C, Gauquelin-Koch G- Energy and water metabolism, body composition, and hormonal changes induced by 42 days of enforced inactivity and simulated weightlessness- *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;83(12):4289-97;
10. Blumenthal M, Riggins C. *Popular Herbs in the U.S. Market: Therapeutic Monographs*. Austin, Tex: The American Botanical Council; 1997.
11. Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol.* 1997 May 1;158(9):4454-64.
12. Chandra RK. Protein-energy malnutrition and immunological responses. *J Nutr* 1992;122:597;
13. Chapes SK, Morrison DR, Guikema JA, Lewis ML, Spooner BS. Cytokine secretion by immune cells in space. *J Leukoc Biol* 1992;52:104
14. Chapes SK, Morrison DR, Guikema JA, Lewis ML, Spooner BS. Production and action of cytokines in space. *Adv Space Res* 1994;14:5
15. Choukèr A, Thiel M, Baranov V. Simulated microgravity, psychic stress, and immune cells in men: observations during 120-day 6° HDT. *J Appl Physiol.* 2001;90:1736
16. Cogoli A, Tschopp A, Fuchs-Bislin P. Cell sensitivity to gravity. *Science* 1984; 225:228
17. Cogoli A, Valluchi-Morf M, Mueller M, Briegleb W. Effect of hypogravity on human lymphocyte activation. *Aviat Space Environ Med* 1980;51:29
18. Cogoli A. Gravitational physiology of human immune cells: a review of in vivo, ex vivo and in vitro studies. *J Gravit Physiol* 1996;3:1
19. Cogoli A. The effect of hypogravity and hypergravity on cells of the immune system. *J Leukoc Biol.* 1993 Sep; 54(3):259-68.

20. Contrea A., Curs de Biofizică, Institutul Agronomic Timișoara, 1972.
21. Convertino VA, Luetkemeier MJ, Elliott JJ, Ludwig DA, Wade CE. Renal responsiveness to aldosterone during exposure to simulated microgravity. *J Appl Physiol.* 2000 Nov;89(5):1737-43.
22. Convertino VA. (2005) Consequences of cardiovascular adaptation to spaceflight: implications for the use of pharmacological countermeasures. *Gravit Space Biol Bull.* Jun; 18(2):59-69.
23. Cooper D, Pellis NR. Suppressed PHA activation of T lymphocytes in simulated microgravity is restored by direct activation of protein kinase C. *J Leukoc Biol.* 1998;63:550
24. Cooper D, Pride MW, Brown EL, Risin D, Pellis NR. Suppression of antigen-specific lymphocyte activation in modeled microgravity. *In Vitro Cell Dev Biol. Anim* 2001;37:63
25. da Silva A V, Volpon J B. Model of tail suspension and its effect in some mechanical properties of the rat bone. *Acta ortop. bras.* 2004; 12(1): 22-31.
26. Davis TA, Wiesmann W, Kidwell W, Cannon T, Kerns L, Serke C, Delaplaine T, Pranger A, Lee KP. Effect of spaceflight on human stem cell hematopoiesis: suppression of erythropoiesis and myelopoiesis. *J Leukoc Biol.* 1996; 60; 69-76.
27. De Angelis C, Ferri C, Urbani L, Farrace S. Effect of acute exposure to hypoxia on electrolytes and water metabolism regulatory hormones. *Aviat Space Environ Med.* 1996 Aug;67(8):746-50;
28. de Kloet ER. (2003) Hormones, brain and stress. *Endocr Regul.* Jun; 37(2):51-68.
29. Dimoftache, C., Herman Sonia, Biofizică medicală, Editura Cerna, București, 1996.
30. Dinges, D.F., Douglas, S.D., Zaugg, L., Campbell, D.E., McMann, J.M., Whitehouse, W.G., Orne, E.C., Kapoor, S.C., Icaza, E. and Orne, M.T. 1994 Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *Journal of Clinical Investigation* 93:1930-9;
31. Drummer C, Gerzer R, Baisch F, Heer M.- Body fluid regulation in microgravity differs from that on Earth: an overview- *Pflugers Arch.* 2000;441(2-3 Suppl):R66-72;
32. Drummer C, Heer M, Baisch F, Blomqvist CG, Lang RE, Maass H, Gerzer R- Diuresis and natriuresis following isotonic saline infusion in healthy young volunteers before, during, and after HDT- *Acta Physiol Scand Suppl.* 1992;604:101-11;
33. Drummer C, Hesse C, Baisch F, Norsk P, Elmann-Larsen B, Gerzer R, Heer M.- Water and sodium balances and their relation to body mass changes in microgravity- *Eur J Clin Invest.* 2000 Dec;30(12):1066-75;
34. Drummer C, Norsk P, Heer M.- Water and sodium balance in space.- *Am J Kidney Dis.* 2001 Sep;38(3):684-90;
35. Enache L., Biofizică, vol. 2. Editura Universității "Spiru Haret", București, 2005
36. Enache L., Biofizică, vol. 1, Editura didactică și pedagogică S.A., București, 2004.
37. Enache, L., Biometeorologie, Editura Axa 2001, București, 2001.
38. Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, Aceto RM, Camargo MJ, Atlas SA - Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans - *J Clin Invest.* 1987 Mar;79(3):738-45;
39. Esposito R.D, M. Durante, G. Gialanella, G. Grossi, M. Pugliese, P. Scamporrino, T.D. Jones. A model of radiation-induced myelopoiesis in space. *Physica Medica - Vol. XVII, Supplement 1, 2001. International Workshop on Space Radiation Research and 11th Annual NASA Space Radiation Health Investigators' Workshop Arona (Italy), May 27-31, 2000*
40. Fagette S, Fareh J, Cottet-Emard JM, Pequignot JM, Gauquelin G, Gharib C. (1993) Effects of a short term hindlimb suspension on central and peripheral norepinephrine turnover in rats. *Life Sci.* 53(7):555-61.
41. Fagette S, Somody L, Koubi H, Fareh J, Viso M, Gharib C, Gauquelin G. - Central and peripheral noradrenergic responses to 14 days of spaceflight (SLS-2) or hindlimb suspension in rats - *Aviat Space Environ Med.* 1996 May;67(5):458-62;
42. Fajardo LF, Berthrong M, Anderson RE. Radiation pathology. Oxford University Press, New York 2000.
43. Fareh J, Cottet-Emard JM, Pequignot JM, Jahns G, Meylor J, Viso M, Vassaux D, Gauquelin G, Gharib C. - Norepinephrine content in discrete brain areas and neurohypophysial vasopressin in rats after a 9-d spaceflight (SLS-1) - *Aviat Space Environ Med.* 1993 Jun;64(6):507-11;
44. Fareh J, Fagette S, Cottet-Emard JM, Allevard AM, Viso M, Gauquelin G, Gharib C. - Comparison of the effects of spaceflight and hindlimb-suspension on rat pituitary vasopressin and brainstem norepinephrine content - *Adv Space Res.* 1994;14(8):365-71;
45. Farias JG, Bustos-Obregón E, Tapia PJ, Gutierrez E, Zepeda A, Juantok C, Cruz G, Soto G, Benites J, Reyes JG. Time course of endocrine changes in the hypophysis-gonad axis induced by hypobaric hypoxia in male rats. *J Reprod Dev.* 2008 Feb;54(1):18-21;
46. Fettman MJ. (2000) Dietary instead of pharmacological management to counter the adverse effects of physiological adaptations to space flight- *Pflugers Arch.* 441(2-3 Suppl):R15-20.
47. Fleming SD, Edelman LS, Chapes SK. Effects of corticosterone and microgravity on inflammatory cell production of superoxide. *J Leukoc Biol.* 1991 Jul;50(1):69-76.
48. Fuchs BB, Medvedev AE. Countermeasures for ameliorating in-flight immune dysfunction. *J Leukoc Biol* 1993;54:245;
49. Galigniana MD, Piwien-Pilipuk G. (1999) Comparative inhibition by hard and soft metal ions of steroid-binding capacity of renal mineralocorticoid receptor cross-linked to the 90-kDa heat-shock protein heterocomplex. *Biochem J.* Aug 1; 341 (Pt 3):585-92.

50. Gandhi NM, Nair CK. Protection of DNA and membrane from gamma radiation induced damage by gallic acid. *Mol Cell Biochem.* 2005 Oct;278(1-2):111-7.
51. Geetha S, Sai RM, Singh V, Ilavazhagan G, Sawhney RC. Anti-oxidant and immunomodulatory properties of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) an in vitro study. *J Ethnopharmacol.* 2002;79:373-8.
52. Georgescu Ileana, Enache Liviu, Simionca Iu., Petec Gh., Hoteteu M., Rogojan Rodica, Botea Simona (2005).: Studii privind acțiunea aeroionilor asupra procesului infecțios inflamator cutanat indus la animalele de laborator. Al 36-lea Simpozion de morfologie normală și patologică, Sesiunea Anuală a Institutului Național „Victor Babeș” cu participare internațională. Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Domeniul Patologiei și Științelor Biomedicale „Victor Babeș”. București, 26-28 Octombrie 2005, C.43, p.51.
53. Gmunder F.K., Baisch F., Bechler B., Cogoli A., Cogoli M., Joller P.W., Maass H., Muller J., Ziegler W.H. Effect of head-down tilt bedrest (10 days) on lymphocyte reactivity. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1992; 604: 131-41.
54. Gmünder FK, Konstantinova I, Cogoli A, și colab. Cellular immunity in cosmonauts during long duration spaceflight on board the orbital MIR station. *Aviat Space Environ Med* 1994;65:419
55. Gmünder FK, Lorenzi G, Bechler B, și colab. Effect of long-term physical exercise on lymphocyte reactivity: similarity to spaceflight reactions. *Aviat Space Environ. Med* 1988;59:146
56. Gmunder, F. K. and A. Cogoli. Effect of space flight on lymphocyte function and immunity. In: *Handbook of Physiology: Adaptation to the Environment, Part 4: The Gravitational Environment*, M. J. Fregly and C. M. Blatteis, (Eds.). New York: Oxford Univ. Press, 1995, pp. 799-813.
57. Goel H. C., Prasad J., Singh S., Sagar R. K., Prem Kumar I., Sinha A. K. Radioprotection by a herbal preparation of *Hippophae rhamnoides*, RH-3, against whole body lethal irradiation in mice. *Phytomedicine*, Volume 9, Number 1, 1 January 2002, pp. 15-25(11);
58. Goel HC, Agrawala PK, Pathania V, Malhotra N. Immunomodulatory and cytoprotective role of RP-1 in gamma-irradiated mice. *Mol Cell Biochem.* 2003 Dec;254(1-2):73-81.
59. Goldstein DS. (2003) Catecholamines and stress. *Endocr Regul.* Jun; 37(2):69-80.
60. Gorbenco P.P., Simionka J.M., Gorbachov V.M. results of medico-biological experiments dealing with prolonged stay of speleologist in Podolya Karst caves. *International congres of Speleology*, 10, 13-20 August 1989: Proceedings-communications, II, Budapest, Hungary, p. 407-410.
61. Gray GD, Smith ER, Damassa DA, Davidson JM. - Effects of centrifugation stress on pituitary-gonadal function in male rats - *J Appl Physiol.* 1980 Jan;48(1):1-5;
62. Gridley DS, Dutta-Roy R, Andres ML, Nelson GA, Pecaui MJ. Acute effects of iron-particle radiation on immunity. Part II: Leukocyte activation, cytokines and adhesion. *Radiat Res.* 2006 Jan;165(1):78-87.
63. Gridley DS, Pecaui MJ, Green LM, Miller GM, Nelson GA. Hypergravity-induced immunomodulation in a rodent model: lymphocytes and lymphoid organs. *J Gravit Physiol.* 2002 Dec;9(2):15-27.
64. Grigoriev AI, Popova IA, Ushakov AS. Metabolic and hormonal status of crewmembers in short-term spaceflights. *Aviat Space Environ Med* 1987;58:A121
65. Grigoriev AI. (1983) Correction of changes in fluid-electrolyte metabolism in manned space flights. *Aviat Space Environ Med.* Apr; 54(4):318-23.
66. Groza P, Cananau S, Ungureanu D, Dobre M, Petrescu A, Dragomir CT. - Na⁺ and K⁺ dependent ATP-ase and structural modifications in hypokinetic rats - *Rev. Roum. Physiol.* 1977 Oct-Dec;14(4):219-23;
67. Groza P, Cananau S, Ungureanu D, Dobre M, Petrescu A, Dragomir CT. - Na⁺--K⁺ dependent ATP-ase in skeletal muscle and left ventricular myocardium in rats submitted to movement restraint and a recovery period- *Rev. Roum. Physiol*, 1978 Oct-Dec;15(4):245-8;
68. Gundel A, Polyakov VV, Zulley J. The alteration of human sleep and circadian rhythms during spaceflight. *J Sleep Res.* 1997 Mar;6(1):1-8.
69. Hales N. W., Yamauchi K., Alicea A., Sundaresan A., Pellis N. R., Kulkarni A. D. - A countermeasure to ameliorate immune dysfunction in vitro simulated microgravity environment: role of cellular nucleotide nutrition- *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal*, 2002, Volume: 38 Issue: 4 Pages: 213-217.
70. Harikai N, Tomogane K, Miyamoto M, Shimada K, Onodera S, Tashiro S. Dynamic responses to acute heat stress between 34 degrees C and 38.5 degrees C, and characteristics of heat stress response in mice. *Biol Pharm Bull.* 2003 May;26(5):701-8.
71. Hoffman D, Herbal medicine, Botanica Press, 1997;
72. Inanami O, Asanuma T, Inukai N, et al (1995) The suppression of age-related accumulation of lipid peroxides in rat brain by administration of Rooibos tea (*Aspalathus linearis*). *Neurosci. Lett.*; 196(1-2): 85-88
73. Iunusov MA, Orlov VN, Vinokhodova TV. - Effect of the model of "dry" immersion on the indicators of water-electrolyte metabolism and aldosterone and cortisol in the plasma of persons with different levels of body water - *Kosm Biol Aviakosm Med.* 1985;19(4):42-5;
74. Jagetia G C. Radioprotective Potential of Plants and Herbs against the Effects of Ionizing Radiation. *J. Clin. Biochem. Nutr.* Vol. 40 (2007) , No. 2 74-81
75. Joksić G, Petrović S, Joksić I, Leskovac A. Biological effects of *Echinacea purpurea* on human blood cells. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009 Jun;60(2):165-72.
76. Jondal M, Klein E, Yefenof E. Surface markers on human B and T lymphocytes. VII. Rosette formation between peripheral T lymphocytes and lymphoblastoid B-cell lines. *Scand J Immunol.* 1975; 4(3):259-66.

77. Karbashevska NIa, Blum IO, Tsudzevych BO. (2002) The effect of hypergravity on antioxidant enzymes in rat tissues and blood. *Fiziol Zh.* 48(1):75-9.
78. Karch SB. *The Consumer's Guide to Herbal Medicine.* Hauppauge, New York: Advanced Research Press; 1999:55-56.
79. Kaur I, Simons ER, Castro VA, Ott CM, Pierson DL. Changes in monocyte functions of astronauts. *Brain Behav Immun.* 2005 Nov; 19(6):547-54.
80. Kawamura Y, Li Y, Liu H, Huang X, Li Z, Ezaki T - Bacterial population in Russian space station "Mir" - *Microbiol Immunol.* 2001;45(12):819-28;
81. Kennedy AR, Todd P. (2003) Biological countermeasures in space radiation health. *Gravit Space Biol Bull.* Jun; 16(2):37-44.
82. Keplinger H. Oxyindole alkaloids having properties stimulating the immunologic system and preparation containing same. US Patent no. 5,302,611, April 12, 1994.
83. Keplinger K, Laus G, Wurm M, Dierich MP, Teppner H. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC-ethnomedicinal use and new pharmacological, toxicological and botanical results. *J Ethnopharmacol.* 1999;64:23-34.
84. Klokner M, Kharazmi A, Galbo H, Bygbjerg I, Pedersen BK. Influence of in vivo hypobaric hypoxia on function of lymphocytes, neutrocytes, natural killer cells, and cytokines. *J Appl Physiol.* 1993 Mar;74(3):1100-6.
85. Koko V, Djordjeviae J, Cvijiae G, Davidoviae V. Effect of acute heat stress on rat adrenal glands: a morphological and stereological study. *J Exp Biol.* 2004 Nov;207(Pt 24):4225-30.
86. Konstantinova I. V. and Fuchs B. B. *The Immune System in Space and Other Extreme Conditions.* Philadelphia: Harwood Academic Publishers, 1991, pp. 1-258.
87. Konstantinova I.V. Immune resistance of man in space flights. *Acta Astronaut* 1991;23:123
88. Konstantinova I.V., Rykova M, Meshkov D. Natural killer cells after ALTAIR mission. *Acta Astronaut* 1995;36:713
89. Konstantinova I.V., Rykova MP, Lesnyak AT, Antropova EA. Immune changes during long-duration missions. *J Leukoc Biol* 1993;54:189
90. Konstantinova I.V., Sonnenfeld G, Lesnyak AT. Cellular immunity and lymphokine production during spaceflights. *Physiologist* 1991;34:S52
91. Kregel KC, Tipton CM, Seals DR. Thermal adjustments to nonexertional heat stress in mature and senescent Fischer 344 rats. *J Appl Physiol.* 1990 Apr;68(4):1337-42.
92. Krotov V. P., Romanovskaia L. L. - Effect on water metabolism of body posture relative to the gravity vector - *Kosm. Biol.*, 1976, 10:3, 37-41;
93. Krueger A. P., Reed E. J., Biological impact of small air ions, *Science*, 1976, 193(4259), p. 1209-1213.
94. Krueger, J.M., Fang, J., Taishi, P., Chen, Z., Kushikata, T. and Gardi, J. 1998. Sleep. A physiologic role for IL-1 beta and TNF-alpha, *Annals of the New York Academy of Sciences* 856:148-59.
95. Kurabayashi H, Tamura K, Tamura J, Kubota K (2001) The effects of hydraulic pressure on atrial natriuretic peptide during rehabilitative head-out water immersion. *Life Sci.* Jul 20;69(9):1017-21;
96. Kuzovkov A. G., Kudrin I.D. - Changes in the electrolyte composition of cerebrospinal fluid and blood in physical overload - *Voen Med Zh.* 1970 Apr;4:63-6;
97. Kvetnansky R, Noskov VB, Blazicek P, Macho L, Grigoriev AI, Goldstein DS, Kopin JJ. (1994) New approaches to evaluate sympathoadrenal system activity in experiments on earth and in space. *Acta Astronaut.* Oct;34:243-54;
98. Kvetnansky R, Torda T, Macho L, Tigranian RA, Serova L, Genin AM. - Effect of weightlessness on sympathetic-adrenomedullary activity of rats - *Acta Astronaut.* 1981 May-Jun;8(5-6):469-81;
99. Kvetnansky R, Vigas M, Tigranyan RA, Nemeth S, Macho L. - Activity of the sympathetic-adrenomedullary system in rats after space flight on the Cosmos biosatellites - *Adv Space Res.* 1981;1(14):187-92;
100. Larsen A.S., Johansen L.B., Stadelager C., Warberg J., Christensen N.J., Norsk P. - Volume-homeostatic mechanisms in humans during graded water immersion - *J Appl Physiol.* 1994;77(6):2832-9;
101. Laza V., Aeroionizarea negativă – de la origini în prezent, Congress “Air and air-ions – environmental factors with impact on health status, University Medical Print “Iuliu-Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2007, pp. 96-102.
102. Leach CS, Alfrey CP, Suki WN, Leonard JI, Rambaut PC, Inners LD, Smith SM, Lane HW, Krauhs JM. Regulation of body fluid compartments during short-term spaceflight. *J Appl Physiol.* 1996 Jul;81(1):105-16.
103. Leach CS, Johnson PC, Cintrón NM The endocrine system in space flight. *Acta Astronaut.* 1988;17(2):161-6.
104. Li JS, Sun XQ, Wu XY, Rao ZR, Liu HL, Cao YZ. (2002) Expression of heat shock protein after +Gz exposure and its protective effects on +Gz-induced brain injury. *Space Med Med Eng (Beijing).* Dec;15(6):391-6 (abstr. eng.).
105. Lillywhite HB, Ballard RE, Hargens AR, Rosenberg HI. - Cardiovascular responses of snakes to hypergravity - *Gravit Space Biol Bull.* 1997 Jun;10(2):145-52;
106. Loeppky JA, Icenogle MV, Maes D, Riboni K, Hinghofer-Szalkay H, Roach RC. (2005) Early fluid retention and severe acute mountain sickness. *J Appl Physiol.* Feb; 98(2):591-7.
107. Looft R.C., Gisolfi C.V. (2000) Rat small mesenteric artery function after hindlimb suspension. *J Appl Physiol.* 88:1199-1206;
108. Lugg DJ. Behavioral health in Antarctica: implications for long-duration space missions. *Aviat Space Environ Med.* 2005 Jun;76(6 Suppl):B74-7.

109. Macho L, Fickova M, Lichardus B, Kvetnansky R, Carrey RM, Grigoriev A, Popova IA, Tigranian RA, Noskov VB. Changes of hormones regulating electrolyte metabolism after space flight and hypokinesia. *Acta Astronaut.* 1992 Jul;27:51-4.
110. Macho L, Kvetnansky R, Fickova M, Popova IA, Grigoriev A. (2001) Effects of exposure to space flight on endocrine regulations in experimental animals. *Endocr Regul.* Jun; 35(2):101-14.
111. Macho L, Kvetnansky R, Nemeth S, Fickova M, Popova I, Serova L, Grigoriev AI. Effects of space flight on endocrine system function in experimental animals.- *Environ Med.* 1996 Dec;40(2):95-111.
112. Macho L, Kvetnansky R, Vigas M, Nemeth S, Popova I, Tigranian RA, Noskov VB, Serova L, Grigoriev IA. - Effect of space flights on plasma hormone levels in man and in experimental animal. - *Acta Astronaut.* 1991;23:117-21.
113. Macri M., Răduică C., Compendiu de medicină aerospațială, Ed. ProTransilvania, București, 2002.
114. Madrazo A, Suzuki Y, Churg J. Radiation nephritis. II. Chronic changes after high doses of radiation. *Am J Pathol.* 1970 Oct;61(1):37-56.
115. Madrazo A, Suzuki Y, Churg J. Radiation nephritis: acute changes following high dose of radiation. *Am J Pathol.* 1969 Mar;54(3):507-27.
116. Maignan E, Martel E, Safar M, Cuhe JL. (2000) Norepinephrine kinetics in the rat with tail-suspension-induced central hypervolemia, as a model of cardio-vascular deconditioning. *J Gravit Physiol.* Jul; 7(2):P141-2.
117. Makimura K, Hanazawa R, Takatori K, Tamura Y, Fujisaki R, Nishiyama Y, Abe S, Uchida K, Kawamura Y, Ezaki T, Yamaguchi H - Fungal flora on board the Mir-Space Station, identification by morphological features and ribosomal DNA sequences - *Microbiol Immunol.* 2001;45(5):357-63;
118. Marcel Uluitu și Diana Popa-Uluitu, Fiziologia transportului substanțelor în sânge: sodiul, București: Editura Niculescu, 2009.
119. Maresh CM, Kraemer WJ, Judelson DA, VanHeest JL, Trad L, Kulikowich JM, Goetz KL, Cymerman A, Hamilton AJ. Effects of high altitude and water deprivation on arginine vasopressin release in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Jan;286(1):E20-4.
120. Maresh CM, Noble BJ, Robertson KL, Seip RL. Adrenocortical responses to maximal exercise in moderate-altitude natives at 447 Torr. *J Appl Physiol.* 1984 Feb;56(2):482-8.
121. Maresh CM, Noble BJ, Robertson KL, Harvey JS Jr. Aldosterone, cortisol, and electrolyte responses to hypobaric hypoxia in moderate-altitude natives. *Aviat Space Environ Med.* 1985 Nov; 56(11):1078-84.
122. Mărgineanu, D.G., Biofizică (Partea I), (Lito), Universitatea din București, 1979.
123. Markin AA, Delenian NV - Lipid peroxidation and the system of antioxidant protection in rats following a 13-day space flight on the Kosmos-1887 biosatellite - *Aviakosm Ekolog Med.* 1992 Jan-Feb;26(1):43-5;
124. Markin AA, Zhuravleva OA - Lipid peroxidation and antioxidant defense system in rats after a 14-day space flight in the "Space-2044" spacecraft - *Aviakosm Ekolog Med.* 1993 Jan-Feb;27(1):47-50;
125. Meehan R. Human mononuclear cell in vitro activation in microgravity and post-spaceflight. *Adv Exp Med Biol* 1987;225:273
126. Meehan RT, Neale LS, Kraus ET, și colab. Alteration in human mononuclear leucocytes following space flight. *Immunology* 1992;76:491
127. Meehan, R., Duncan, U., Neale, L., Taylor, G., Muchmore, H., Scott, N., Ramsey, K., Smith, E., Rock, P., Goldblum, R., și colab. 1988. Operation Everest II: alternations in the immune system at high altitudes. *Journal of Clinical Immunology* 8:397-406.
128. Mehta, S.K., Bell-Robinson, D.M., Groves, T.O., Stetzenbach, L.D. and Pierson, D. L. 2000b. Evaluation of portable air samplers for monitoring airborne culturable bacteria. *Journal of the American Industrial Hygiene Association* 61:850-854.
129. Miller LG. și Murray JW. Herbal medicinals: a clinician's guide. Haworth Press, 1998;
130. Millet C, Custaud MA, Allevard AM, Zaouali-Ajina M, Monk TH, Arnaud SB, Gharib C, Gauquelin-Koch G. - Effects of 17 days of head-down bed rest on hydro-electrolytic regulation in men - *J Gravit Physiol.* 2001 Jul;8(1):P121-2;
131. Minehart J.R., David H.A., Korbluel N. – Artificial ionization and the burned patients. *Med. Sci.* 158, 3, 363.
132. Mishima S, Saito K, Maruyama H, Inoue M, Yamashita T, Ishida T, Gu Y. Antioxidant and immuno-enhancing effects of Echinacea purpurea. *Biol Pharm Bull.* 2004 Jul;27(7):1004-9.
133. Moldofsky H, Lue FA, Davidson JR, Gorczynski R. Effects of sleep deprivation on human immune functions. *FASEB J.* 1989 Jun;3(8):1972-7.
134. Morey-Holton ER, Globus RK. (2002) Hindlimb unloading rodent model: technical aspects. *J Appl Physiol.* Apr; 92(4):1367-77.
135. Morukov BV, Noskov VB, Larina IM, Natochin IuV. (2003) - The water-salt balance and renal function in space flights and in model experiments. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* Mar;89(3):356-67;
136. Muller, H.K., Lugg, D.J., Ursin, H., Quinn, D. and Donovan, K. 1995b. Immune responses during an Antarctic summer. *Pathology* 27:186-90.
137. Myers JW, Godley JA. Cardiovascular and renal function during total body water immersion of dogs. *J Appl Physiol.* 1967 Mar; 22(3):573-9.
138. NASA. STS-60 Press Kit, February 1993, <http://www.ksc.nasa.gov/shuttle/missions/missions.html>

139. Nash P.V., Bour B.A., Mastro A.M. Effect of hindlimb suspension simulation of microgravity on in vitro immunological responses. *Exp. Cell Res.*, 1991 Aug; 195 (2) : 353 – 60.
140. Nastoiu I. Bazele metabolice ale medicinei aerospațiale, Ed. Medicală, București, 1983, 303 p.
141. Natochin YV, Kozyrevskaya GI, Grigor'yev AI. Study of water-salt metabolism and renal function in cosmonauts. *Acta Astronaut.* 1975 Mar-Apr;2(3-4):175-88.
142. Nehlsen-Cannarella, S.L., Nieman, D.C., Balk-Lamberton, A.J., Markoff, P.A., Chritton, D.B., Gusewitch, G. and Lee, J.W. 1991. The effects of moderate exercise training on immune response. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 23:64-70.
143. Nelson GA. (2003) Fundamental space radiobiology. *Gravit Space Biol Bull.* Jun; 16(2):29-36.
144. Neri G, Bova S, Malendowicz LK, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Simulated microgravity impairs aldosterone secretion in rats: possible involvement of adrenomedullin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002 Oct;283(4):R832-6.
145. Noonan. R. J. (1998). A Philosophical Inquiry into the Role of Sexology in Space Life Sciences Research and Human Factors. Considerations for Extended Spaceflight. Dr. Ray Noonan's Dissertation Information.
146. O'Neill W, McKee S, Clarke AF. Immunological and haematologic consequences of feeding a standardised *Echinacea* (*Echinacea angustifolia*) extract to healthy horses. *Equine Vet J.* 2002 May;34(3):222-7.
147. Ortiz RM, Wade CE, Morey-Holton E. - Urinary excretion of LH and testosterone from male rats during exposure to increased gravity: post-spaceflight and centrifugation - *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000 Oct;225(1):98-102;
148. Ortiz RM, Wade CE. (2000) Water balance in rats exposed to chronic centrifugation. *J Appl Physiol.* Jul;89(1):56-60;
149. Ostrander MM, Ulrich-Lai YM, Choi DC, Richtand NM, Herman JP. (2006) Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress. *Endocrinology.* Apr; 147(4):2008-17.
150. Oyama J, Platt WT. - Reproduction and growth of mice and rats under conditions of simulated increased gravity - *Am J Physiol.* 1967 Jan;212(1):164-6;
151. Patt HM, Tyree EB, Straube RL, Smith DE. Cysteine Protection against X Irradiation. *Science.* 1949 Aug 26;110(2852):213-214.
152. Paul A-L, Ferl RJ. (2006) The biology of low atmospheric pressure – implications for exploration mission design and advanced life support. *Gravit Space Biol.* Aug; 19(2):3-18.
153. Payne, D.A., Mehta, S.K., Stowe, R., Tying, S.K. and Pierson, D.L. 1999. Epstein-Barr virus in astronaut saliva before, during, and after space flight. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 70:1211–1213.
154. Peana A.T., Chessa M.L., Deligios m., Cesarone C.F., Meloni M.A., Pippia P. Effects of simulated microgravity conditions on carrageenin-induced oedema in rat. *J. Gravit. Physiol.* 2002 Jul; 9(1):p.299-300
155. Pecaut MJ, Miller G M, Nelson GA, Gridley D S. Hypergravity-induced immunomodulation in a rodent model: hematological and lymphocyte function analyses. *J Appl Physiol* 97: 29–38, 2004.
156. Pierson, D.L. 1993. Microbiology. In: *Space Physiology and Medicine*, 3rd edition (Nicogossian, A.E., Huntoon, C.L. and Pool, S.L., Eds.) Philadelphia, Pennsylvania: Lea and Febiger, pp. 157–166.
157. Pierson, D.L., Chidambaram, M., Heath, J.D., Mallary, L., Mishra, S.K., Sharma, B. and Weinstock, G.M. 1996. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in the Space Shuttle. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 16:273–281.
158. Pierson, D.L., McGinnis, M.R. and Viktorov, A.N. 1994. Microbiological contamination. In: *Space Biology and Medicine, Volume II: Life Support and Habitability* (Sulzman, F.M. and Genin, A.M., Eds.) Washington, DC: American Institute of Aeronautics and Astronautics, pp. 77–93.
159. Popova IA, Afonin BV, Vetrova EG, Drozdova TE, Zagorskaia EA. - Homeostatic reactions of the blood of experimental rats after "Kosmos-1667" flight - *Kosm Biol Aviakosm Med.* 1988 Sep-Oct;22(5):39-42;
160. Qureshi MA, Ali RA. *Spirulina platensis* exposure enhances macrophage phagocytic function in cats. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1996 Aug;18(3):457-63.
161. Qureshi MA, Garlich JD, Kidd MT. Dietary *Spirulina platensis* enhances humoral and cell-mediated immune functions in chickens. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1996 Aug;18(3):465-76.
162. Rizzi R, Re F, Bianchi A, și colab. Mutagenic and antimutagenic activities of *Uncaria tomentosa* and its extracts. *J Ethnopharmacol* 1993;38:63-77.
163. Sabharwal R, Johns EJ, Egginton S. The influence of acute hypothermia on renal function of anaesthetized euthermic and acclimatized rats. *Exp Physiol.* 2004 Jul;89(4):455-63.
164. Saiki H., Nakaia M., Sugita Y., Kamachi M. - Metabolic and hormonal mechanisms of mineral metabolic adaptation to induced hypokinesia in rats - *Aviat. Space Environ. Med.*, 1976, Aug;47(8):846-52;
165. Santy, P.A., Kapanka, H., Davis, J.R. and Stewart, D.F. 1988. Analysis of sleep on Shuttle missions. *Aviation, Space & Environmental Medicine* 59:1094-7.
166. Schwarzenberg M, Pippia P, Meloni MA, și colab. Microgravity simulations with human lymphocytes in the free fall machine and in the random positioning machine. *J Gravit Physiol* 1998;5:P23
167. Semenov V. Iu. - Effect of space flight factors on the hormonal regulation of water-salt metabolism - *Kosm Biol Aviakosm Med.* 1985 Jan-Feb;19(1):6-8;
168. Shearer W. T. Consequences of contamination of the spacecraft environment: immunologic consequences. *Gravitational and Space Biology Bulletin* 14(2) June 2001, 7-14.
169. Shinomiya N. Effect of high pressure on human lymphocyte subsets and hsp response. In *Science and Technology*

- of High Pressure. Proceedings of AIRAPT-17. Edited by M.H. Manghnani, W.J. Nellis, M.F. Nicol, Universities Press (India) Limited (2000), vol. 1. pp.346-349.
170. Simionca Iu. (Ghe.), Hoteteu M., Grudnicki N., Kiss J., Enache L., Petec Calin Ghe., Rogoian Rodica, Matei Mihaela. (2005).: Environment study in order use potential therapeutic factors existing in the cavity of one salt mine for the achievement of some perspectives of speleotherapy development in Romania. 14th International Congress of Speleology. Athens-Kalamos, 21-28 August 2005. Congress Proceedings, CD, Folder FULL PAPERS, Microsoft Word Document 187 Full Paper, p. 1-7.
 171. Simionca Iuri (Gheorghe), Enache Liviu, Hoteteu Mihail, Grudnicki Nicolae, Kiss Iaroslav, Rogoian Rodica, Matei Mihaela, Petec Calin Gheorghe, Mirescu Lucian (2005).: Studiu de mediu subteran în vederea utilizării ulterioare a factorilor potențial terapeutici prezenți în cavitățile minei saline „UNIREA” Slănic Prahova pentru realizarea unor perspective de dezvoltare a speleoterapiei în România. Revista de Recuperare, Medicină Fizică și Balneoclimatologie, Societatea Română de medicină fizică și Recuperare, București, 2005, Nr.1-2, p. 73-86.
 172. Simona Botea, Mihaela Mocanu, C. Filipescu, Georgeta Tarniță, L. Enache, I. Simionca Efectul aeroinizării artificiale asupra factorilor cu potențial ateromatos, Simpozionul “Contribuții ale cercetării științifice la progresul medicinei veterinare”, București 10 - 11 noiembrie 2005, Lucrări științifice, , vol II, pag 539-550, București 2005.
 173. Smith AH. (1992) Centrifuges: their development and use in gravitational biology. ASGSB Bull. Oct; 5(2):33-41.
 174. Smith S M, Wastney M E, O'Brien K O, Morukov B V, Larina I M, Abrams S A, Davis-Street J E, Oganov V, Shackelford L C - Bone Markers, Calcium Metabolism, and Calcium Kinetics During Extended-Duration Space Flight on the Mir Space Station - J Bone Miner Res 2005;20:208-218;
 175. Song QH, Toriizuka K, Kobayashi T, Iijima K, Hong T, Cyong JC. (2002) Effect of Kampo herbal medicines on murine water metabolism in a microgravity environment. Am J Chin Med. 30(4):617-27.
 176. Sramek P, Simeckova M, Jansky L, Savlikova J, Vybiral S. (2000) Human physiological responses to immersion into water of different temperatures. Eur J Appl Physiol. Mar;81(5):436-42;
 177. Stein T. P., M. D. Schluter, and L. L. Moldawer. - Endocrine relationships during human spaceflight. - Am. J.Physiol. 276 1999, (Endocrinol. Metab. 39): E155-E162;
 178. Stein T.P. - Space flight and oxidative stress- Nutrition. 2002 Oct;18(10):867-71;
 179. Stein TP, Schluter MD. Excretion of IL-6 by astronauts during spaceflight. Am J. Physiol. 1994; 266:E448
 180. Stowe RP, Pierson DL, Barrett AD. Elevated stress hormone levels relate to Epstein-Barr virus reactivation in astronauts. Psychosom Med 2001;63:891
 181. Stowe RP, Sams CF, Mehta SK, și colab. Leukocyte subsets and neutrophil function after short-term spaceflight. J Leukoc Biol 1999;65:179
 182. Stowe, R.P., Pierson, D.L., Feedback, D.L. and Barrett, A.D.T. 2000. Stress-induced reactivation of Epstein-Barr virus in astronauts. Neuroimmunomodulation 8:51-58.
 183. Sullivan MJ, Hasser EM, Moffitt JA, Bruno SB, Cunningham JT. (2004) Rats exhibit aldosterone-dependent sodium appetite during 24 h hindlimb unloading. J Physiol. Jun 1;557(Pt 2):661-70.;
 184. Sun XQ, Zhang LF, Wu XY, Jiang SZ., - Effect of repeated +Gz exposures on energy metabolism and some ion contents in brain tissues of rats - Aviat Space Environ Med. 2001 May;72(5):422-6;
 185. Sun Z. Genetic AVP deficiency abolishes cold-induced diuresis but does not attenuate cold-induced hypertension. Am J Physiol Renal Physiol 290: F1472-F1477, 2006.
 186. Taylor GR, Janney RP. In vivo testing confirms a blunting of the human cell-mediated immune mechanism during space flight. J Leukoc Biol 1992;51: 129
 187. Taylor GR. Overview of spaceflight immunology studies. J Leukoc Biol 1993: 54; 179-188.
 188. Taylor, G.R. Immune changes during short-duration missions. Journal of Leukocyte Biology 1993, 54:202-8
 189. Taylor, G.R., Graves, R.C., Ferguson, J.K., Brockett, R.M. and Mieszkuc, B.J. 1977. Skylab environmental and crew microbiology studies. In: Biomedical Results from Skylab (Johnston, R.S. and Dietlein, L.F., Eds.)
 190. Thomas SC și Thomas HJ. Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides*): Production and Utilization. HerbalGram 2004;62:74.
 191. Tipton, C. M. and A. R. Hargens. Physiological adaptations and countermeasures associated with long-duration space flights. Med. Sci. Sports Exerc. 28:000-000, 1996.
 192. Todd P. (2003) Space radiation health: a brief primer. Gravit Space Biol Bull. Jun; 16(2):1-4.
 193. Torda T, Kvetnansky R, Tigranian RA, Chulman J, Genin AM - Noradrenaline and the enzymes of its synthesis and breakdown in the rat hypothalamus after a flight on the Kosmos-936 biosatellite - Kosm Biol Aviakosm Med. 1981 Nov-Dec;15(6):46-8;
 194. Tripton C.M., Greenleaf J.E., Jackson C.G. Neuroendocrine and immune system responses with spaceflights. Med. Sci. Sports Exerc. 1996 Aug; 28 (8):988-98.
 195. Uchakin P.N., Tobin B.W., Morukov B.V., Larina I.V., Cabbage M.L. Type 1 vs. type 2 cytokine secretion in vitro and its regulation by hydrocortisone in humans subjected do 120- day anti-orthostatic bed-rest regime. J. Gravit Physiol., 2002 Dec.; 9 (2: 71 – 82).
 196. Uchakin PN, Cabbage ML, Sams CF, și colab. Effects of the 120 days of head-down bed rest on cytokine secretion and its in vitro modulation by glucocorticoids. J. Gravit Physiol 1998;5:P171
 197. Uddin DE, Sallee TL, Danziger RE, Neptune EM Jr, Alexander JM, Flynn ET, Summitt JK. Biochemical studies during saturation diving: two exposures at 19.2 ATA with excursions to 23.7 ATA. Aerosp Med. 1971 Jul;42(7):756-62;

198. Uluitu M., Chis R., Iftinca M. (1999) Influence of acceleration over the hydroelectrolytic homeostasis in audiogenic seizure-prone rats compared to normoexcitable rats. *Rom J Physiol.* Jan-Jun; 36(1-2):11-27.
199. Uno A, Takeda N, Horii A, Morita M, Yamamoto Y, Yamatodani A, Kubo T. (1997) Histamine release from the hypothalamus induced by gravity change in rats and space motion sickness. *Physiol Behav.* Jun;61(6):883-7;
200. Vernikos J, Convertino VA. (1994) Advantages and disadvantages of fludrocortisone or saline load in preventing post-spaceflight orthostatic hypotension. *Acta Astronaut.* 33:259-66.
201. Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., Lotsikas, A., Zachman, K., Kales, A., și colab. 1999. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84:2603-7.
202. Wade, CE, and Morey-Holton E. Alteration of renal function of rats following spaceflight. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 1998 275: R1058-R1065.
203. Wehl AC, Langworthy HC, Manalaysay AR, Layton RP - Metabolic responses of resting man immersed in 25.5 degrees C and 33 degrees C water - *Aviat Space Environ Med.* 1981 Feb;52(2):88-91;
204. West, J. B. - Historical Perspectives: Physiology in microgravity - *J Appl Physiol* 2000, 89: 379–384;
205. Westendorp RG, Roos AN, Simons M, Wertheim W, Bosch FH, Frölich M, Meinders AEEffects of hypoxia and atrial natriuretic peptide on aldosterone secretion in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 1993 Aug;75(2):534-9;
206. Williams, D.L., Climie, A., Muller, H.K. and Lugg, D.J. 1986. Cell-mediated immunity in healthy adults in Antarctica and the Antarctic. *Journal of Clinical and Laboratory Immunology* 20:43-9.
207. Woods, K.M., Chapes, S.K.. Abrogation of TNF-mediated cytotoxicity by space flight involves protein kinase C. *Experimental Cell Research* 1994, 211:171-4.
208. Wunder C. C., Meyer F., Clark M. E., Bengel H. H. - Water intake and urine output of mice during chronic centrifugation - *Amer. J. Physiol.* 1971 Aug;221(2):559-63 ;
209. Yamashita M, Izumi-Kurotani A, Mogami Y, Okuno M, Naitoh T, Wassersug RJ. - The Frog in Space (FRIS) experiment onboard Space Station Mir: final report and follow-on studies - *Biol Sci Space.* 1997 Dec;11(4):313-20;
210. Yang CL, Jin YB, Yu H, Yi CR, Cheng J, Zhan H., Effects of dietary supplementation of certain nutrients on maze performance and biochemical indices in mice after exposure to high +Gz - *Space Med Med Eng (Beijing).* 2003 Apr;16(2):79-82.;
211. Zhai Z, Liu Y, Wu L, Senchina DS, Wurtele ES, Murphy PA, Kohut ML, Cunnick JE. Enhancement of innate and adaptive immune functions by multiple Echinacea species. *J Med Food.* 2007 Sep;10(3):423-34.
212. Zhan H, Zhang Z, Xin YM, Li T, Wei SH. (2003) Changes of cardiac catecholamines in rats after repeated +Gz exposures and protective effects of low-G preconditioning and tea polyphenols. *Space Med Med Eng.* Aug;16(4):239-42.
213. Zhang QJ, Zhan H, Li T, Xin YM, Tang GX, Yan GD. - Effects of repeated +Gz exposures on lipid peroxidation of various organs in rats - *Space Med Med Eng.* 2001 Aug;14(4):240-3.
214. Zorbas YG, Federenko YF, Naexu KA, Kuznetsov NK, Petrov KL. Water and electrolyte excretion in rats during prolonged restriction of motor activity and chronic hyperhydration. *Physiol Chem Phys Med NMR.* 1998; 30(1):99-111.
215. Zorbas YG, Kakuris KK, Charapakhin KP, Afoninos AB. Potassium deposition during and after hypokinesia in potassium supplemented and unsupplemented rats. *Int J Med Sci.* 2005;2(3):107-13