

Despre Medicamentul Veterinar in al 16-lea an de existenta About Veterinary Drug / Medicamentul Veterinar at 16 years of existence

Nistor Maierean
Presedinte ANFPUV

Cuvinte cheie: Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug, evolutie, 16 ani

Keywords: Veterinary Drug / Medicamentul Veterinar, evolution, 16 years

Rezumat

Se face o prezentare a evolutiilor la zi a Medicamentului Veterinar / Veterinary Drug la aproape doua decenii de la aparitia in peisajul revistelor de profil din Romania.

Abstract

A presentation of the up-to-date developments of the Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug Journal, almost two decades after its appearance in the landscape of professional publications in Romania.

În acest an Revista Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug, a ajuns la al saispzezecelea an de publicare continua, a primului jurnal din România dedicat strict medicamentului veterinar.

Aceast fapt poate fi considerat a fi o performanță demna de luat in seama în condițiile pandemice si economice cunoscute, dar poate fi considerată, un model de performanță si continuitate în domeniu.

Oricine se apleacă, chiar și pentru o simplă privire, peste paginile revistei poate constata o creștere calitativă de la număr la altul.

Analizând fondul jurnalului, articolele acceptate aduc informații prețioase publicului nostru, care gasesc în jurnalul nostru un sprijin științific consistent. Ideea de a redacta continutul pe secțiuni: Educație continua si Lucrări originale reuseste sa acopere, în opinia noastră, necesitățile bazice de informare ale specialiștilor din domeniul medicamentului veterinar si nu numai.

Odata cu reorganizarea si punerea pe baze solide a Asociatiei si implicarea Asociatiei Farmaciilor Veterinare noastre, dorim să mulțumim tuturor membrilor activi, celor care înțeleg importanța pentru profesie si stiinta a sprijinirii acestui proiect și care, prin efortul lor financiar, in aceste vremuri dificile fac posibilă si apariția neîntreruptă din anul 2007 a Medicamentului Veterinar.

Tot aici se cuvine aici să mulțumim echipei editorial (in continuare foarte restrânse) care au adus revista acolo unde este astăzi, adică indexată BDI în numeroase baze importante (DOAJ, IndexCopernicus, EBSCO, CABI International; British Library Direct; WorldCat; The University of Hong Kong Libraries-HKUL Database; Vrije Universiteit Brussel-VUB e-journal list; AGRIS; Bielefeld Academic Search Engine (BASE); uOttawa Library; Canadian Periodicals (Gale Group); Romanian National Data Base; ASAP; Library of the University of Groningen; University of Michigan E-Journals; University of Saskatchewan E-Journals; Bayerische Staatsbibliothek; getCITED etc).

Pentru cei care poate nu știu, dorim să le reamintim că acest Jurnal:

- nu vă solicită (deocamdată) nici un fel de taxe pentru evaluarea și procesarea manuscriselor,
- lucrările originale interesante au prioritate la publicare,
- aveți șanse crescute de a fi citați, Jurnalul având politica de publicare open acces și licența Creative commons

La final de an cu dorinta de a merge inainte va dorim la toti cititorii nostri, multa sanatate, fericire si indeplinirea tuturor dorintelor in 2023!

Cu respect, **Nistor Maierean**
Asociația Nationala a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar



SOLUȚII ORALE



Antinfecțioase

Bisulfim
Enrofloxacină
Tiasol

Vitamine

Magne B complex
Selevit Sol
Hepato Protect
Vitamina AD3E
Polivit S

Antiparazitare

Amprolium
Coccistop S
Levasol



www.pasteur.ro

▼ *Educație continuă / Continuous education*

Noutăți în redactarea prescripțiilor medical veterinare News in writing veterinary medical prescriptions

Romeo T. Cristina
FMV Timisoara

romeocristina@usab-tm.ro

Rezumat

Prescrierea de către medicii veterinari a substanțelor și preparatelor stupefiante și psihotrope reglementate de Legea nr. 339/2005 privind regimul juridic al plantelor, substanțelor și preparatelor stupefiante și psihotrope, precum și a celor care intră sub incidența Legii nr. 143/2000 privind prevenirea și combaterea traficului și consumului ilicit de droguri se face exclusiv pe formulare cu regim special. În plus, legislația națională prin Ordinul 128/2021 (Prescripția cu regim special) și Ordinul comun 1328/56/2022 reglementează modul de eliberare al rețetelor în farmaciile comunitare a medicamentelor de uz uman pe prescripții medicale veterinare, cu scopul de a fi utilizate la animale. Pentru o difuziune mai largă, în prezenta lucrare sunt redate ideile esențiale prezentate în cadrul cursurilor de educație continuă SNEC-2022, de către autor.

Abstract

Prescription by veterinarians of narcotic and psychotropic substances and preparations regulated by Law no. 339/2005 regarding the legal regime of narcotic and psychotropic plants, substances, and preparations, as well as those that fall under Law no. 143/2000 on the prevention and combating of drug trafficking and illicit drug consumption is done exclusively on the formulation with a special regime. In addition, national legislation through Order 128/2021 (Prescription with the special regime) and Joint Order 1328/56/2022 regulates the way of issuing prescriptions in community pharmacies of medicines for human use on veterinary prescriptions, with the aim of being used in animals. For a wider dissemination, in this paper the essential ideas presented in the SNEC-2022 continuing education courses, by the author, are presented.

Conform legislației, printre atribuțiile și responsabilitățile medicului veterinar de azi sunt să:

- cunoască modul de redactare al prescripțiilor și să asigure condițiile de păstrare și eliberare a produselor medicinale veterinare existente în farmacie
- răspundă de activitatea de farmacovigilență, informând imediat DSVSA, după semnalarea de către proprietarii de animale a reacțiilor adverse provocate de produsele a.u.v.
- știe să manipuleze și să elibereze produse toxice, stupefiante și psihotrope
- prepare, conserve, elibereze preparate magistrale / oficinale și să răspundă de calitatea lor,
- eticheteze preparatele magistrale și oficinale în conformitate cu prevederile FR.

Legislația conexă

- Directivele 2001/82/EC și 2004/28/EC
- Ordinul 184/2006
- Ordinul 58/2010
- Ordinul 128/2021 - Prescripția cu regim special
- Ordinul comun 1328/56/2022

Formularul de prescripție medicală

Legea 339/29.11.2005 privind regimul juridic al plantelor, substanțelor și preparatelor stupefiante și psihotrope¹ aduce informații privind eliberarea în farmaciile comunitare a medicamentelor de uz uman pe prescripții medicale veterinare, cu scopul de a fi utilizate la animale.

- eliberarea conform legii în farmaciile comunitare a preparatelor care conțin substanțe din tabelul II, respectiv tabelul III

¹ **Definiții:** Substanță psihotropă (psihogenă): Substanță înscrisă în anexele la Convenția asupra substanțelor psihotrope din 1971

Substanță stupefiantă (active asupra SNC): Substanță înscrisă în anexele la Convenția unică din 1961 a Națiunilor Unite asupra substanțelor stupefiante, modificată prin Protocolul din 1972. <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/66456>

din Legea nr.339/2005 prescise de medicii veterinari;

- eliberarea conform legii în farmaciile comunitare a medicamentelor de uz uman în baza prescripțiilor medicale emise de medicii veterinari, în situațiile în care nu există un produs medicinal veterinar similar autorizat pentru a fi comercializat pe piața din România.

Prescrierea de către medicii veterinari a substanțelor și preparatelor stupefiante și psihotrope reglementate de Legea nr. 339/2005 privind regimul juridic al plantelor, substanțelor și preparatelor stupefiante și psihotrope, precum și a celor care intră sub incidența Legii nr. 143/2000 privind prevenirea și combaterea traficului și consumului ilicit de droguri se face exclusiv pe formulare cu regim special (acum

din seriile SPII-A și SPIII-A), care este prevăzut în Anexa nr. 2 la norma sanitară veterinară, și care se vor reține în farmacia comunitară și cea veterinară. Prin HG nr. 1915 din 22.12.2006, Art. 33:

(1) Formularele prescripțiilor medicale pentru preparatele care conțin substanțe din **Tabelul II** din anexa la Legea nr. 339/2005 sunt de **culoare galbenă** (Stupefiante: Fentanil, Morfină, Petidină, Sufentanil), iar cele pentru preparatele care conțin substanțe din **Tabelul III** din anexa la **Legea nr. 339/2005** sunt de **culoare verde** (Stupefiante: Codeină; Psihotrope: Aprazolam, Clonazepam, Diazepam, Etilmorfină, Fenobarbital, Lorazepam, Midazolam).

În figura 1 sunt prezentate formulare utilizabile pentru prescripțiile medicale.

REGIM SPECIAL Serie SPII-A Nr. 0087901

1. Unitate de asistență medical-veterinară/Instituție de învățământ superior de medicină veterinară
Nr. Registrul unic al cabinetelor medical-veterinare cu sau fără personalitate juridică*):

Sediu (localitate, str. nr.)
Judetul

Ștampila unității medicale veterinare/instituțiilor de învățământ superior de medicină veterinară

2. Deținătorul animalului:

Persoană fizică <input type="checkbox"/>	Persoană juridică <input type="checkbox"/>
Numele și prenume:	Numele:
Adresa: Str. nr. nr.	Adresa sediului social: Str. nr. nr.
Localitatea	Localitatea
Județul	Județul
Telefonul	Telefonul
Ci seria/nr.: CNP:	Codul exploataței/CUI:

Animalul/Animalele din specie
Numărul/Numerele de identificare
Categorie
Sexul
Greutatea medie/animal (kg)

3. Diagnostic
Nr. din registrul de consultații

4. Dată prescriere

Nr. crt.	Denumire preparat/Substanța activă/ Forma farmaceutică/Concentrația	D.S. (cale de administrare, doză, frecvența, durata)	Cantitatea totală	Perioada de așteptare**)

5. Preparatul/Preparatele a/au fost ridicat(e) de către:
Numele și prenumele deținătorului/propietarului animalului/animalelor
Data
Semnătura***)

6. Semnătura medicului veterinar****) Parafa Telefonul

7. Data valabilității prescripției

*) Nu se completează în cazul instituțiilor de învățământ superior de medicină veterinară.
) Se va menționa perioada de așteptare în conformitate cu art. 115 din Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018 privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE.
) Am luat cunoștință de obligația de a restitui cantitatea de preparate stupefiante și psihotrope reconsumate de animalul bolnav din diferite motive și mă oblig să fac restituirea în termen de 15 zile de la apariția motivului. Mă oblig să respect perioada de așteptare prescristă. Mă oblig ca în cazul achiziționării preparatelor injectabile să mă adresez de urgență unității medicale-veterinare care a elaborat prescripția în vederea efectuării tratamentului.
) Medicul veterinar prescriptor își asumă că nu există un produs medicinal veterinar stupefiant și psihotrop autorizat. În conformitate cu art. 112 și 113 din Regulamentul (UE) 2019/6.

Tipărit la C.N. "Împreună Național" S.A.

Figura 1. Modelele de formulare pentru prescripțiile medical veterinară

Art. 64. Procedurile specifice prevăzute în Tabelele I, II și III din Anexa la Legea nr. 339/2005, care sunt utilizate în medicina veterinară, autorizarea pentru depozitare și comercializarea preparatelor stupefiante și psihotrope utilizate în medicina veterinară, autorizarea pentru distrugerea preparatelor stupefiante și psihotrope utilizate în medicina

veterinară, modelul formularului de prescripție medicală veterinară și modul de utilizare a acesteia, precum și lista preparatelor stupefiante și psihotrope utilizate în medicina veterinară se stabilesc prin ordinul comun 1328/56/2022 al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor și al Ministrului Sănătății

Publice. (https://cmvro.ro/files/download/legislatie/stupefiante-psihotrope/Ordin_1328_2022.pdf)

Multe din alternativele terapeutice pe care le au medicii veterinari la îndemână cu descrierea datelor tehnice, pot fi găsite pe site-ul Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și

Medicamentelor de Uz Veterinar, ICMBV² (<http://www.icbmv.ro/ro/>).

Exemple de produse medicinale veterinare autorizate care contin substante anestezice, tranchilizante, sedative si pentru eutanasi (Actualizat ICMBV 20.06.2022) (Tabelul 1)

Tabelul 1. Exemple de produse medicinale veterinare autorizate care contin substante anestezice, tranchilizante, sedative si pentru eutanasi (Actualizat ICMBV 20.06.2022)

Nr. crt.	Denumire produs medicinal veterinar	Substanța activă	Forma Farmaceutică	Specii țintă
1.	Vetaketam 100 mg/ml	Ketamina clorhidrat	Soluție injectabilă	Bovine, Cabaline, Câini, Ovine, Pisici, Suine
2.	Vetased			Bovine, Cabaline, Câini, Caprine, Ovine, Pisici, Suine
3.	Ketamidor 100 mg/ml			Bovine, Cabaline, Câini, Caprine, Ovine, Pisici, Suine
4.	Narkamon Bio			Cabaline, Magari, Caini, Pisici
5.	Ketaminol 10			Animale sălbatice Bovine, Cabaline, Câini, Caprine, Hamsteri, Iepuri, Ovine, Păsări, Pisici, Cobai, Suine
6.	Ketamine – Kepro Inj.			Câini, Pisici
7.	Anaestamine 100 mg/ml			Bovine, cabaline, caini, caprine, hamsteri, iepuri, ovine, pisici, porci de Guineea, porcine, soareci si sobolani
8.	Ketadorm 100 mg/ml			Bovine, Cabaline, Caprine, Ovine, Porcine, Caini, Pisici
9.	Ketabel 100 mg/ml			Bovine, cabaline, câini, caprine, hamsteri, iepuri, ovine, pisici, porci de Guineea, porcine, șoareci, șobolani
10.	Ketamin 10%			Caini si pisici
11.	Ketalrom 50			Caini si pisici
12.	Ketalrom 100			Cabaline, bovine, ovine, caprine, caini, si pisici
Nr. crt.	Denumire produs medicinal veterinar	Substanța activă	Forma farmaceutică	Specii țintă
1.	Solupam 5 mg/ml	Diazepam	Soluție injectabilă	Caini, Pisici
2.	Bupaq Multidose 0,3 mg/ml	Buprenorfina clorhidrat		Caini, Pisici
3.	Buprecare multidose 0,3 mg/ml			Caini, Pisici
4.	Bupaq 0,3 mg/ml			Caini, Pisici
5.	Bupredine multidose 0,3 mg/ml			Cabaline, Caini, Pisici
6.	Synthadon 5 mg/ml			Caini, Pisici
7.	Synthadon 10 mg/ml	Metadona clorhidrat		Caini, Pisici
8.	Insistor 10 mg/ml	Caini si pisici		
9.	Dormazolam 5 mg/ml	Midazolam		Cabaline
Nr. crt.	Denumire produs medicinal veterinar	Substanța activă	Forma farmaceutică	Specii țintă
1.	Euthasol vet. 400 mg/ml	Pentobarbital sodic	Soluție injectabilă	Caini, Pisici, Rozătoare, Iepuri, Bovine, Ovine, Caprine, Cabaline, Nurci
2.	Exagon 400 mg/ml			Bovine, Cabaline, Broaște, Broaște țestoase, Caini, Dihori, Hamsteri, Iepuri, Nurcim Păsări, Pisici, Porci de Guineea, Porumbei, Șerpi, Șoareci, Șobolani, Șopârle, Suine
3.	Euthanimal 20%			Porcine, Caprine, Ovine, Bovine, Cabaline, Pisici, Câini
4.	Euthanimal 40%			Porcine, Caprine, Ovine, Bovine, Cabaline, Pisici, Câini
5.	Euthoxin 500 mg/ml			Bovine, broaște, broaște țestoase, cabaline, câini, cobai, dihori, gaini, hamsteri, iepuri, nurci, păsări de ornament, pisici, porcine, porumbei, șerpi, șoareci, șobolani, șopârle
6.	Repose 500 mg/ml			Bovine, cabaline, caini, caprine, iepuri, nurci, ovine, pisici, porcine, rozatoare.

² Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, ICMBV este autoritatea de referință la nivel național pentru domeniul de competență specific, este instituție publică cu personalitate juridică, în subordinea tehnică și administrativă a Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor, conform

prevederilor OG nr.42/2004 privind organizarea activității veterinare, aprobată prin Legea nr. 215/2004 cu modificările și completările ulterioare și ale HG nr.130/2006 cu modificările și completările ulterioare, își desfășoară în conformitate cu prevederile Regulamentului propriu de organizare și funcționare aprobat prin Ordinul președintelui ANSVSA.

Art. 3. Prescripțiile se completează integral și lizibil.

- 1) Orice modificare, dar **nu mai mult de două** modificări, trebuie confirmată prin semnătură și ștampilă. Modificările pot fi făcute cu condiția neafectării lizibilității prescripției.
- 2) Prescripția pentru preparatele care conțin substanțe din **Tabelul II** din anexa la **Legea nr. 339/2005** trebuie prezentată la farmacie în cel mult 10 zile de la data prescrierii, iar pentru preparatele care conțin substanțele din **Tabelul III** din anexa la **Legea nr. 339/2005**, în cel mult 30 de zile.

Art. 37

- 1) O prescripție poate cuprinde cel mult 3 preparate, inclusiv ale aceluiași medicament în maximum 3 forme farmaceutice diferite, și numai cantitatea de preparate necesare tratamentului pentru 30 de zile.
- 2) Cantitatea totală de preparate poate fi eliberată **fracționat**, la solicitarea pacientului.

Art. 39

- 1) Medicul poate emite o nouă prescripție **înainte de 30 de zile**, pentru același pacient, dacă în timpul tratamentului apar în starea de sănătate a pacientului modificări care impun schimbarea dozei sau a medicamentelor, cât și la epuizarea dozei prescrise. În cazul utilizării

produselor a.u.v. de către medicii veterinari de liberă practică în cadrul unităților în care desfășoară activități de asistență medicală veterinară, cât și în cadrul exploatațiilor comerciale de animale nu este necesară emiterea unei prescripții medicale veterinară, dar obligatoriu se va înscrie tratamentul administrat în registrul de consultații și tratamente.

În cazul utilizării produselor a.u.v. de către medicii veterinari de liberă practică în cadrul unităților în care desfășoară activități de asistență medicală veterinară, cât și în cadrul exploatațiilor comerciale de animale nu este necesară emiterea unei prescripții medicale veterinară, dar obligatoriu se va înscrie tratamentul administrat în registrul de consultații și tratamente. Medicii veterinari care eliberează prescripții medicale veterinară vor menționa seria și numărul acestora în registrul de consultații și tratamente.

Prescripția medicală veterinară (figura 2) este valabilă 5 zile de la data emiterii pt. produsele medicinale antimicrobiene și 15 zile pt. celelalte produse medicinale veterinară clasificate a se elibera pe bază de prescripție medicală.

Despre clasificarea AMEG

Medicii veterinari sunt încurajați să consulte clasificarea AMEG înainte de a prescrie antibiotice pentru animalele pe care le tratează.

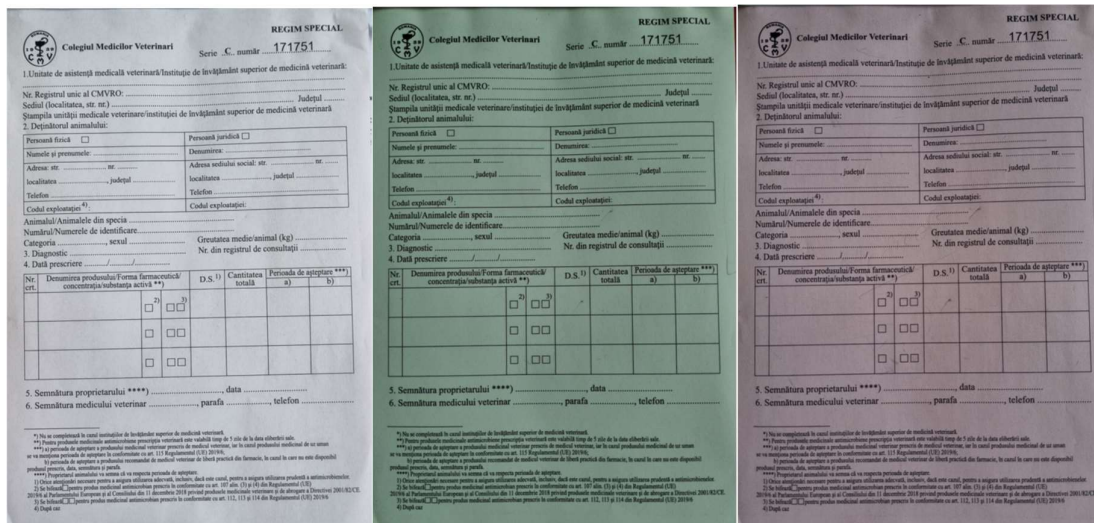


Figura 2. Modele de prescripții medical veterinară

Utilizarea prudentă și responsabilă a antibioticelor la animale și la oameni poate reduce riscul ca bacteriile să devină rezistente.

Acest lucru este deosebit de important în cazul antibioticelor folosite deopotrivă pentru tratarea oamenilor și a animalelor, precum și în cazul antibioticelor din ultima linie de tratament pentru infecții critice la oameni.



Grupul ad-hoc de experți în recomandări privind rezistența la antimicrobiene (AMEG) a clasificat antibioticele în funcție de potențialele consecințe asupra sănătății publice ca urmare a rezistenței sporite la antimicrobiene cauzate de utilizarea la animale, precum și în funcție de necesitatea utilizării lor în medicina veterinară.

Clasificarea are rolul unui instrument menit să ajute medicii veterinari în alegerea antibioticului care trebuie folosit.

Categoria A De evitat	Categoria B Restricție
<ul style="list-style-type: none"> • antibioticele din această categorie nu sunt autorizate ca medicamente de uz veterinar în UE • nu trebuie utilizate la animale de la care se obțin produse alimentare • se pot administra animalelor de companie în circumstanțe excepționale 	<ul style="list-style-type: none"> • antibioticele din această categorie au o importanță critică în medicina umană, iar utilizarea lor la animale trebuie restricționată pentru a reduce riscul asupra sănătății publice • pot fi luate în considerare doar dacă nu există antibiotice din categoriile C sau D care ar putea fi eficiente din punct de vedere clinic • utilizarea trebuie să se bazeze pe teste de susceptibilitate la antimicrobiene ori de câte ori este posibil
Categoria C Precauție	Categoria D Prudență
<ul style="list-style-type: none"> • pentru antibioticele din această categorie există alternative în medicina umană • pentru anumite indicații veterinare nu există alternative în categoria D • pot fi luate în considerare doar dacă nu există antibiotice din categoria D care ar putea fi eficiente din punct de vedere clinic 	<ul style="list-style-type: none"> • trebuie utilizate ca tratamente de primă linie ori de câte ori este posibil • ca întotdeauna, trebuie folosite cu prudență și doar atunci când este necesar din punct de vedere medical

Clasificarea claselor de antibiotice de uz veterinar (cu exemple de substanțe autorizate pentru uz uman sau veterinar în UE)						
A	Amidnopeniciline mecilnam pivmecilnam	Carbapeneme meropenem doripenem	Medicamente utilizate doar în tratarea tuberculozei sau a altor boli cauzate de micobacterii izoniazidă etambutol pirazinamidă etionamidă	Glicopeptide vancomicină	DE EVITAT	
	Ketolide teltromicină	Lipopeptide daptomicină		Glicilciline tigeciclină		
	Monobactami aztreonam	Oxazolidinone linezolid		Derivați ai acidului fosfonic fosfomicină		
	Rifamicine (cu excepția rifaximinei) rifampicină	Riminocefazine clofazimină		Alte cefalosporine și peneme (cod ATC J01DI), inclusiv combinații de cefalosporine de a treia generație cu inhibitori de beta-lactamază ceftobiprol ceftarolină ceftolozan-tazobactam faropenem		Acizi pseudomonici mupirocină
	Carboxipeniciline și ureidopeniciline, inclusiv în combinație cu inhibitori de beta-lactamază piperacilină-tazobactam	Sulfone dapsonă Streptogramine pristinamicină virginiamicină		Substanțe nou autorizate în medicina umană după publicarea clasificării AMEG urmează a fi stabilite		
B	Cefalosporine de a treia și a patra generație, exceptând combinațiile cu inhibitori de beta-lactamază cefoperazonă ceftiofur	Polimixine colistină polimixină B	Chinolone: fluorochinolone și alte chinolone cinoxacină danofloxacină difloxacină enrofloxacină flumechină ibafloxacină	marbofloxacină norfloxacină orbifloxacină acid oxolinic pradofloxacină	RESTRICTIE	

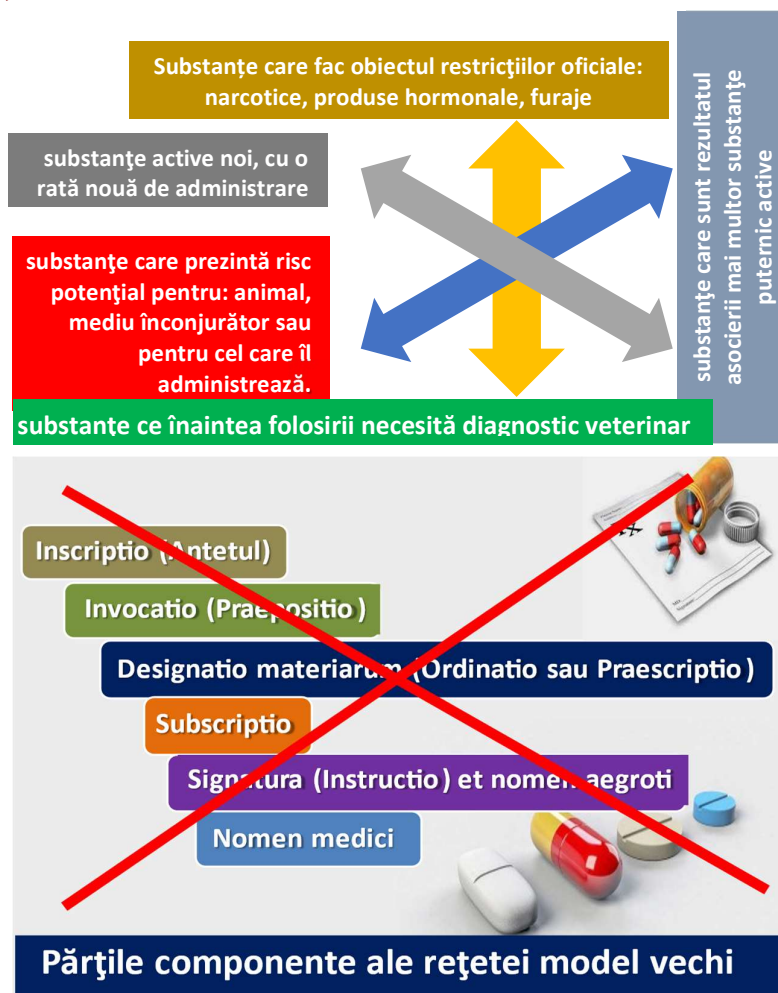
Sursa: EMA Clasificarea antibioticelor folosite la animale pentru o utilizare prudentă și responsabilă

C	Aminoglicozide (cu excepția spectinomiceinei) amikacină apramicină dihidrostreptomycină framicetină gentamicină kanamicină neomicină paromomicină streptomycină tobramicină	Aminopeniciline, în combinație cu inhibitori de beta-lactamază amoxicilină + acid clavulanic ampicilină + sulbactam	Amfenicoli cloramfenicol florfenicol tiamfenicol	Macrolide eritromicină gamitromicină oleandomicină spiramicină tildipirozină tilmicosină tulatromicină tilozină tivalozină	PRECAUȚIE
		Cefalosporine de prima și a doua generație și cefamicine cefacetril cefadroxil cefalexină cefaloniu cefalotină cefapirină cefazolină	Lincosamide clindamicină lincocicină pirilmicină	Pleuromutiline tiamulină valnemulină	
D	Aminopeniciline, fără inhibitori de beta-lactamază amoxicilină ampicilină metampicilină	Aminoglicozide: doar spectinomicina spectinomycină	Sulfonamide, inhibitori de dihidrofolat-reductază și combinații formosulfatazol ftalilsulfatazol sulfacetamidă sulfaclopiridazină sulfadiazină sulfadiazină sulfadimetoxină sulfadimidină sulfadoxină sulfafurazol sulfaguandină		PRUDENTĂ
	Tetraciline clortetracilină doxiciclină oxitetracilină tetracilină	Peniciline antistafilococice (peniciline rezistente la beta-lactamaze) cloxacilină dicloxacilină nafcilină oxacilină	sulfalen sulfamerazină sulfametizol sulfametoxazol sulfamotopiridazină sulfamonometoxină sulfanilamidă sulfapiridină sulfachinoxalină sulfatazol trimetoprim		
	Peniciline naturale cu spectru îngust (peniciline sensibile la beta-lactamaze) benzatin benzilpenicilină benzatin fenoximetilpenicilină benzilpenicilină iodhidrat de penetamat	feneticilină fenoximetilpenicilină procain benzilpenicilină	Polipeptide ciclice bacitracină	Nitroimidazoli metronidazol	
		Antibacteriene steroidice acid fusidic	Derivați de nitrofuran furaldonă furazolidonă		

Sursa: EMA Clasificarea antibioticelor folosite la animale pentru o utilizare prudentă și responsabilă

Figura 3. Clasificarea AMEG

Rețetele se eliberează pentru



Noua rețetă

Ord. 128/1.10.2021 pentru modificarea și completarea Normei SV cu privire la formularele de prescripție medicală cu regim special și

normele metodologice referitoare la utilizarea acestora, aprobată prin Ord. ANSVSA 64/2012. (figura 4 și 5)

În Tabelul

ROMANIA		1939		CMV		REGIM SPECIAL	
Colegiul Medicilor Veterinari				Serie		număr	
1. Unitate de asistență medicală veterinară/Instituție de învățământ superior de medicină veterinară:							
Nr. Registrul unic al CMVRO:							
Sediu (localitatea, str. nr.) Județul							
Ștampila unității medicale veterinare/instituției de învățământ superior de medicină veterinară							
2. Deținătorul animalului:							
Persoană fizică <input type="checkbox"/>				Persoană juridică <input type="checkbox"/>			
Numele și prenumele:				Denumirea:			
Adresa: str. nr.				Adresa sediului social: str. nr.			
localitatea, județul				localitatea, județul			
Telefon				Telefon			
Codul exploatației ⁴⁾ :				Codul exploatației:			
Animalul/Animalele din specia							
Numărul/Numerele de identificare.....							
Categorie, sexul				Greutatea medie/animal (kg)			
3. Diagnostic				Nr. din registrul de consultații			
4. Dată prescriere/...../.....							
Nr. crt.	Denumirea produsului/Forma farmaceutică/ concentrația/substanța activă **)			D.S. 1)	Cantitatea totală	Perioada de așteptare ***)	
	<input type="checkbox"/> 2)	<input type="checkbox"/> 3)	a)			b)	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
5. Semnătura proprietarului ****), data							
6. Semnătura medicului veterinar, parafa, telefon							
*) Nu se completează în cazul instituțiilor de învățământ superior de medicină veterinară.							
**) Pentru produsele medicinale antimicrobiene prescripția veterinară este valabilă timp de 5 zile de la data eliberării sale.							
***) a) perioada de așteptare a produsului medicinal veterinar prescris de medicul veterinar, iar în cazul produsului medicinal de uz uman se va menționa perioada de așteptare în conformitate cu art. 115 Regulamentul (UE) 2019/6;							
b) perioada de așteptare a produsului recomandat de medicul veterinar de liberă practică din farmacie, în cazul în care nu este disponibil produsul prescris, data, semnătura și parafa.							
****) Proprietarul animalului va semna că va respecta perioada de așteptare.							
1) Orice atenționări necesare pentru a asigura utilizarea adecvată, inclusiv, dacă este cazul, pentru a asigura utilizarea prudentă a antimicrobienei.							
2) Se bifează <input type="checkbox"/> pentru produs medicinal antimicrobian prescris în conformitate cu art. 107 alin. (3) și (4) din Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018 privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE.							
3) Se bifează <input type="checkbox"/> pentru produs medicinal antimicrobian prescris în conformitate cu art. 112, 113 și 114 din Regulamentul (UE) 2019/6							
4) După caz							

Figura 4. Noul formular de rețetă conform Ord. 128/1.10.2021 pentru modificarea și completarea Normei SV cu privire la formularele de prescripție medicală cu regim special și normele metodologice referitoare la utilizarea acestora, aprobată prin Ord. ANSVSA 64/2012

Colegiul Medicilor Veterinari

Serie număr

1. Unitate de asistență medicală veterinară/Instituție de învățământ superior de medicină veterinară:
 Nr. Registrul unic al CMVRO: CMV Colegiul Dr. Popescu
 Sediul (localitatea, str. nr.): Suceava, Eroilor, 12 Județul IMB
 Ștampila unității medicale veterinară/instituției de învățământ superior de medicină veterinară

2. Deținătorul animalului:

Persoană fizică <input checked="" type="checkbox"/>	Persoană juridică <input type="checkbox"/>
Numele și prenumele: <u>HAMBAGE</u>	Denumirea:
Adresa: str. <u>Lălețelu nr. 44</u>	Adresa sediului social: str. nr.
localitatea <u>Suceava</u> , județul <u>IMB</u>	localitatea, județul
Telefon <u>0722 513 428</u>	Telefon
Codul exploatației ⁴⁾ :	Codul exploatației:

Animalul/Animalele din specia CANINA
 Numărul/Numerele de identificare 512
 Categoria M, sexul M Greutatea medie/animal (kg) 20 kg
 3. Diagnostic RENAL AVANZAT Nr. din registrul de consultații 27.09.2022
 4. Data prescriere 27.09.2022

Nr. crt.	Denumirea produsului/Forma farmaceutică/concentrația/substanța activă **)	D.S. ¹⁾	Cantitatea totală	Perioada de așteptare ***)	
				a)	b)
1.	<u>Spiulox cps. x 250 mg</u>	<input type="checkbox"/> ²⁾ <input type="checkbox"/> ³⁾ <u>cut. 2x/zi</u>	<u>X</u>	-	-
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			

5. Semnătura proprietarului ****) data 27.09.2022
 6. Semnătura medicului veterinar parafă [parafă] telefon 0722 511 667

AVZ: a se administra 1 tableta la 12 ore timp de cinci zile

*) Nu se completează în cazul instituțiilor de învățământ superior de medicină veterinară.
 **) Pentru produsele medicinale antimicrobiene prescripția veterinară este valabilă timp de 5 zile de la data eliberării sale.
 ***) a) perioada de așteptare a produsului medicinal veterinar prescripție de medic veterinar, iar în cazul produsului medicinal de uz uman se va menționa perioada de așteptare în conformitate cu art. 115 Regulamentul (UE) 2019/6;
 b) perioada de așteptare a produsului recomandat de medic veterinar de liberă practică din farmacie, în cazul în care nu este disponibil produsul prescripție, data, semnătura și parafă.
 ****) Proprietarul animalului va semna că va respecta perioada de așteptare.
 1) Once atenționări necesare pentru a asigura utilizarea adecvată, inclusiv, dacă este cazul, pentru a asigura utilizarea produsului antimicrobiene.
 2) Se bifurează pentru produs medicinal antimicrobian prescripție în conformitate cu art. 107 alin. (3) și (4) din Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2019 privind produsele medicinale veterinare și de altă natură a Directivei 2001/82/CE.
 3) Se bifurează pentru produs medicinal antimicrobian prescripție în conformitate cu art. 112, 113 și 114 din Regulamentul (UE) 2019/6.
 4) După caz.

Figura 5. Noul formular de rețeta completat

CMV organizează și gestionează și emiterea prescripțiilor medicale veterinare în format electronic. În cazul emiterii în acest format electronic, prescripția medicală veterinară se va emite în trei exemplare:

- unul pentru proprietar,
- unul pentru farmacie și
- unul pentru medicul veterinar emitent.

În Europa azi medicamentele veterinare pot fi prescrise, eliberate și manipulate de trei categorii de profesioniști:

1. Medici veterinari (V),
2. Farmaciști (P),

3. Suitably Qualified Person (SQP)

Ca formulare se cunosc:

- Prescription Only Medicine – (POM-V)
- Prescription Only Medicine – (POM-VPS)
- Non-Food Animal – (NFA-VPS)
- Authorised Veterinary Medicine – General Sales List (AVM-GSL)

Medicamentele Small Animal Exemption Scheme (SAES) pentru speciile pet (pești de acvariu, păsări de colivie, dihori și rozătoare, porumbei, animale de terariu) se pot comercializa fără rețetă.

Medicul veterinar poate deține stocuri de produse și poate, în anumite condiții, să aprovizioneze direct cu produse veterinare pt. tratarea animalelor aflate în grija

Medicamentele POM pot fi obținute numai de la o farmacie sau de la un medic veterinar autorizat.

Fabricile de furaje, care au licență, pot deține premixuri medicamentate autorizate în scopul producerii de medicamente hrana pentru animale (EC Regulation 1831/2003)

Medicii veterinari trebuie să utilizeze doar produse medicamentoase înregistrate pentru fiecare specie de animale în parte.

Fermierii pot obține furaje medicamentate pentru animale de de la fabricile de furaje doar pe bază de rețetă.

În conformitate cu reglementările UE, pot fi utilizate numai medicamentele pentru care a fost stabilit deja MRC (nivelul maxim de reziduuri).

În cazul în care un produs înregistrat **nu există pentru o specie**, atunci medicul veterinar **poate prescrie sau utiliza** în mod excepțional, un produs a.u.v. înregistrat **pentru o altă specie sau pentru o altă afecțiune la aceeași specie**, sau un produs înregistrat medical pt. utilizare la om.

Lista O.I.E. a agenților antimicrobieni importanți în medicina veterinară este redată în Tabelele 2, 3, 4 și 5 unde sunt redată categoriile de agenți antimicrobieni conform clasificării OIE

Agenti antimicrobieni de importanță critică (VCIA):	îndeplinesc ambele criterii 1 și 2
Agenti antimicrobieni foarte importanți (VHIA):	îndeplinesc criteriile 1 sau 2
Agenti antimicrobieni importanți (VIA):	nu îndeplinesc nici criteriul 1 nici criteriul 2

Tabelul 2. Agenți antimicrobieni de **importanță critică** pt. om

Clasa de antibiotice	Animale				Om
	Specii	Tratament	Prevenție	Promotor de creștere	
Aminoglicozide: gentamicina, neomicina, streptomycină.	bovine de carne, capre, păsări, ovine, suine				
Peniciline: amoxicilină, ampicilină.	bovine de carne și lapte, păsări, ovine, suine				
Cefalosporine, generația IIIa: ceftiofur.	bovine de carne și lapte, păsări, ovine, suine				
Glicopeptide: avoparcina, vancomicina	păsări, suine				
Macrolide: eritromicina, tilmicosin, tilosina	bovine de carne, păsări, suine				
Quinolone (fluoroquinolone): sarafloxacin, enrofloxacin	bovine de carne, păsări				
Streptogramine: virginiamicin,	bovine de carne, păsări, suine				
Carbapeneme, lipopeptide, oxazolidinone, cicloserine, thambutol, ethionamide, isoniazid, acid para-aminosalicilic, pyrazinamide					

Tabelul 3. Antibiotice de **mare importanță** pentru oameni

Clasa de antibiotice	Animale				Om
	Specii	Tratament	Prevenție	Promotor de creștere	
Cefalosporine, generația a 1 a: cefadroxil					
Cefalosporine, generația a 2 a: cefuroxime					
Spectinomycin	păsări, suine				
Sulfonamide: sulfadimethoxine, sulfamethazine, sulfisoxazole	bovine de carne, păsări				
Tetraciclone: clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina	bovine de carne, bovine de lapte, albine, păsări, ovine, suine, somn, păstrăv, somon, homar				
Cephameycins, dofazimine, monobactams, amino-peniciline, antipseudomonas peniciline, sulfone					

Tabelul 4. Antibiotice **importante** pentru oameni

Clasa de antibiotice	Animale				Om
	Specii	Tratament	Prevenție	Promotor de creștere	
Polipeptide: bacitracin	păsări, suine				
Lincosamide: lincomycin	păsări, suine				

4. Antibiotice care nu se utilizează la oameni

Clasa de antibiotice	Animale				Om
	Specii	Tratament	Prevenție	Promotor de creștere	
Babermicin: flavomycin	bovine de carne, păsări, suine				
lonofori: monensin, salinomycin, semduramicin, lasalocid	bovine de carne, păsări, capre, ovine, iepuri				

Despre clasificarea ATCVet

Evoluția domeniului a dus la necesitatea unei clasificări noi a medicamentelor!

În consecință și medicul veterinar român trebuie să cunoască elementele clasificării și să fie pregătit pentru implementarea acestei clasificări: ATCVet = Anatomical Therapeutic Chemical Classification System for Veterinary Medicinal Products,

În sistemul de clasificare Anatomic-Terapeutic-Chimic (ATC) medicamentele sunt clasificate în grupe în funcție de:

- organ sau sistemul țintă
- proprietățile chimice,
- proprietățile lor farmacologice și terapeutice

Scurt istoric

1975 - prin extinderea documentelor, European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA), a fost lansat DURG = Drug Utilization Research Group = Grupul de Studiu pt. Utilizarea Medicamentelor), (inițiat de specialistii norvegieni) a sistemului de clasificare a medicamentelor ATC.

1981 - preluat de către OMS,

1996 - OMS recunoaște necesitatea utilizării sistemului de clasificare ATC/DDD ca standard.

1992 - Prima ediție a Ghidului de clasificare ATCVet, urmat de revizii în 1995 și 1999.

În Codul ATCVet, a fost creat prin introducerea literei Q în partea din față a codul ATC, medicamentele sunt împărțite în cinci niveluri:

- 15 grupuri anatomice (QA-QV), (nivel 1).
- subîmpărțite în grupe terapeutice (nivel 2), și
- trei subgrupuri: chimic / terapeutic / farmacologic (nivelurile 3, 4 și respectiv 5).

Grupurile anatomice (MV, Q)

Nivelul 1 ATC

QA Tract alimentar și metabolism	A
QB Sânge și organe hematoformatoare	B
QC Sistem cardiovascular	C
QD Afecțiuni dermatologice	D
QG Sistem genito-urinar și hormoni sexuali	G
QH Hormoni sistemici, exclusiv hormoni sexuali și insulina	H
QI Preparate imunologice-	
QJ Antiinfecțioase pentru utilizare sistemică	J
QL Agenți antineoplastici și imunomodulatori	L
QM Sistem musculo-scheletic	M
QN Sistem nervos	N
QP Antiparazitare, insecticide și repelenți	P
QR Sistem respirator	R
QS Organe senzoriale	S
QV Diverse	-

Coduri din nivelul 2 ATC - exemple

QJ Antiinfecțioase pentru utilizare sistemică
QJ51 Antibiotice pentru utilizare intramamară
QJ54 Antimicobacteriene utilizare i.mamară

Coduri din nivelul 3 - exemple

QJ51 Antibiotice pentru utilizare intramamară
QJ51F Macrolide și lincosamide pentru utilizare intramamară
QJ51G Aminoglicozide antibacteriene pentru utilizare intramamară
QJ51R Combinații de antibacteriene cu utilizare intramamară

Coduri din nivelul 4 - exemple

QJ51R Combinații antibacteriene pt. utilizare intramamară
QJ51RF Macrolide, combinații cu alte antibacteriene
QJ51RG Combinații de aminoglicozide antibacteriene,

QJ51RV Combinații de antibacteriene și alte medicamente

Coduri din nivelul 5 – exemple

QJ51R F Macrolide, combinații cu alte antibacteriene

QJ51RF01 Spiramicina, combinații cu alte antibacteriene

Exemplu: clasificarea ATC a ampicilinei utilizare sistemică:

J - antiinfecțioase generale pt. utilizare sistemică (nivel 1, grup anatomic principal)

01 -Antibacteriene sistemice (nivel 2, grupul principal terapeutic)

C - Beta-lactamine antibacteriene, (nivel 3, subgrup terapeutic)

A - Peniciline cu spectru larg, (nivel 4, subgrup chimic/ terapeutic)

01 - Ampicilina (nivel 5, subgrup pentru substanțe chimice).

Nivelul	0	1	2	4	5
Cod ATC	J	01	C	A	01
Cod ATCvet	Q	J	01	C	A
					01

Sursa: https://www.whocc.no/atcvet/atcvet_index/

Concluzii

Idei principale pentru medicul veterinar

Medicul veterinar trebuie să cunoască:

- Când să instituie tratamente cu antibiotice și când nu!
- De ce antibioticele trebuie luate, în cazul unui episod de boală, numai de individul(zii) la care acestea au fost prescrise.
- Importanța scrierii/administrării întocmai a ordonanțelor medicale
- Medicii veterinari trebuie să prescrie cei mai potriviți agenți antimicrobieni cunoscând clasificarea lor pe grupe!

- Medicii veterinari trebuie să cunoască modurile principale de acțiune ale antibioticelor !
Înainte de orice tratament, citiți atent instrucțiunile produsului folosit!

Puneti accent pe:

- Perioada de așteptare a antibioticului;
- Dozaj;
- Boala / Afecțiune tratată;
- Specia la care s-a administrat;
- Data expirării și Numărul lotului de fabricație;
- Starea fiziologică a pacientului (vârstă, gestație etc.)
- Evitați contaminarea antibioticului
- Alegeți corect calea de administrare!

Prevenția este cheia și se realizează prin:

- Biosecuritate
- Întreținerea corectă a animalelor
- Igienă
- Observația zilnică
- Campaniile de vaccinare
- Identificarea corectă a animalele tratate
- Evidența corectă în registrul de consultații

Scrieți și respectați prescripțiile din rețete și dacă e cazul doar dvs. puteți utiliza medicația extra label !

Notati-vă întotdeauna!

- Dozajul calculat și /sau creșterea dozelor și /sau schimbarea frecvenței
- Calea și /sau schimbarea căii de administrare
- Durata și/sau schimbarea duratei tratamentului /tintei
- Specia și/sau schimbarea speciei de animal tratată
- Perioada de așteptare / data terminării PA

Bibliografie

1. **Cristina RT, Teusdea V.** Ghid de farmacie și terapeutică veterinară, 2008. Editura Brumar, Timisoara.
2. **Cristina RT, Chiurciu V.** Elemente de farmacovigilență și toxicovigilență în medicina veterinară. 2010, Ed. Brumar, Timisoara
3. **Cristina RT.** Noutăți în redactarea prescripțiilor medical veterinare. Cursurile de educație continua 2022. (http://www.veterinarypharmacon.com/docs/2429-2022-SNEC_TMS_Reteta.pdf)
4. **Directive 2001/82/EC** of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to veterinary medicinal products. (<https://www.informea.org/en/legislation/directive-200182ec-european-parliament-and-council-community-code-relating-veterinary>)
5. **Directive 2004/28/EC** of The European Parliament and of The Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products(https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Legislation/Food_Legislation_Links/Veterinary_Medicines,_Animal_Remedies,_Control_of_Illegal_Substances_and_Po/Dir2004_28.pdf)
6. **Ordin nr. 184** din 14 august 2006 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind formularele de prescripție medicală cu regim special și cu timbru sec pentru eliberarea produselor medicinale veterinare și a normelor metodologice referitoare la utilizarea acestora Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și Pentru Siguranța Alimentelor. Publicat în Monitorul Oficial nr. 717 din 22 august 2006
7. **Ordin nr. 58** din 24 iunie 2010 pentru modificarea Normei sanitare veterinare privind formularele de prescripție medicală cu regim special și cu timbru sec pentru eliberarea produselor medicinale veterinare și a normelor metodologice referitoare la utilizarea acestora, aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 184/2006. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și Pentru Siguranța Alimentelor. Publicat în Monitorul Oficial nr. 475 din 9 iulie 2010.
8. **Ordin nr. 128** din 1 octombrie 2021 pentru modificarea și completarea Normei sanitare veterinare privind formularele de prescripție medicală cu regim special și normele metodologice referitoare la utilizarea acestora, aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 64/2012. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și Pentru Siguranța Alimentelor. Publicat în Monitorul Oficial nr. 1067 din 8 noiembrie 2021.
9. **Ordin nr. 1.328/56/2022** pentru aprobarea Procedurii privind exercitarea activității de control și supraveghere a operațiunilor cu plante, substanțe și preparate stupefiante și psihotrope prevăzute în tabelele I, II și III din anexa la Legea nr. 339/2005 privind regimul juridic al plantelor, substanțelor și preparatelor stupefiante și psihotrope, care sunt utilizate în medicina veterinară, autorizarea pentru depozitarea, comercializarea și distrugerea preparatelor stupefiante și psihotrope utilizate în medicina veterinară, a modelului formularului de prescripție medical-veterinară și a modului de utilizare a acesteia, precum și a listei preparatelor stupefiante și psihotrope utilizate în medicina veterinară Emitent: Ministerul Sănătății Nr. 1.328 din 10 mai 2022 Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor Nr. 56 din 15 aprilie 2022 Publicat în Monitorul Oficial nr. 499 din 20 mai 2022.

PRO-PUPPY

COMPRIMATE PENTRU
CĂȚEI ÎN CREȘTERE ȘI CĂȚELE ÎN LACTAȚIE

Prezentare
100
comprimate



Aminoacizi

Oligo-elemente

Vitamine, minerale

COMPRIMATE PENTRU
CĂȚEI ÎN CREȘTERE ȘI CĂȚELE ÎN LACTAȚIE

Produsul conține un complex de vitamine, minerale și aminoacizi, într-un excipient cu gust plăcut de ficat, care asigură palatabilitatea produsului și poate fi administrat ca atare ori în amestec cu hrana.



www.pasteur.ro

Patogenia gastritei - O abordare completă a mecanismelor patologice, a modificărilor histologice, de la nivelul mucoasei gastrice și clasificarea leziunilor gastrice

The pathogenesis of gastritis - A complete approach to pathological mechanisms, histological changes, at the level of the gastric mucosa, and the classification of gastric lesions

Orășan A. Sergiu¹, Moruzi F. Răzvan¹, Dumitrescu Eugenia¹, Muselin Florin¹,
Doma O. Alexandru¹, Vlad Corina¹, Folescu Mihai¹, Cristina¹ T. Romeo

¹Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

s.orasan@yahoo.com

Cuvinte cheie: ulcer peptic, clasificare, modele murine de inducere a gastritei, modificări histologice.

Keywords: peptic ulcer, classification, gastritis induction murine models, histological changes.

Abstract

This manuscript details the pathological mechanisms of the establishment of gastric ulceration, and details its stages, both in terms of mechanisms of action and in terms of histological changes found in the gastric mucosa. Also, a synthesis is made of all types of gastritis classification, established diagnostic methods, and histological evaluation of gastric tissue by biopsy, developed in the last five decades globally in human use, which can also help to introduce them into veterinary medicine. The last part of the article is dedicated to established experimental models of gastric ulcer induction, in laboratory animals (mice/rats), supporting young researchers/veterinary or human doctors, for the development of new drug formulations with as few adverse effects as possible and low costs for both human and veterinary medicine.

Rezumat

Această lucrare detaliază mecanismele patologice a instalării ulcerăției gastrice, și detaliază stadiile acesteia, atât pe planul mecanismelor de acțiune cât și pe partea de modificări histologice întâlnite la nivelul mucoasei gastrice. De asemenea, se face o sinteză a tuturor tipurilor de clasificare a gastritelor, metode de diagnostic consacrate și evaluarea histologică a țesutului gastric prin biopsie, dezvoltate în ultimele cinci decenii la nivel global în uzul uman, putând ajuta și la introducerea acestora în medicina veterinară. Ultima parte a articolului este dedicată unor modele experimentale consacrate de inducere a ulcerului gastric, la animale de laborator (șoareci/șobolani), venind în sprijinul tinerilor cercetători/medici veterinari sau umani, pentru dezvoltarea unor noi formulări medicamentoase cu cât mai puține efecte adverse și costuri reduse atât pentru medicina umană cât și cea veterinară.

1. Patogenia gastritei

Aproape jumătate din populația lumii este colonizată de *H. pylori*, care rămâne una dintre cele mai comune cauze ale bolii ulcerului peptic. Prevalența *H. pylori* este mai mare în țări în curs de dezvoltare, în special din Africa, America Centrală, Asia Centrală și Europa de Est [70].

Patogenul este de obicei dobândit în copilărie într-un mediu de condiții insalubre și aglomerație, mai ales în țări cu statut socio-economic mai scăzut. *H. pylori* determină

degenerarea celulelor epiteliale și produce leziuni, care este de obicei mai severă în zona pilorică, datorită răspunsului inflamator cu neutrofile, limfocite, plasmocite și macrofage.

Mecanismul prin care *H. pylori* induce dezvoltarea diferitelor tipuri de leziuni în mucoasa gastroduodenală nu este pe deplin explicată. Infecția cu *H. pylori* poate duce fie la hipoclorhidrie, fie hiperclorhidrie, determinându-se astfel tipul de ulcer peptic [12].

Principalii mediatori ai infecției cu *Helicobacter pylori* sunt citokinele care inhibă secreția de acid clorhidric a celulelor parietale, dar acest patogen poate afecta direct procesul de ATP-aza H⁺/K⁺ (subunitatea α), activând neuronii senzitivi ai peptidului legați de gena calcitoninei (CGRP) și a somatostatinei, alt mecanism fiind prin inhibarea producției de gastrină [122].

Deși formarea ulcerelor gastrice este asociată cu hiposecreția de acid clorhidric, 10-15% dintre pacienții cu infecție cu *H. pylori* au secreție gastrică crescută cauzată de hipergastrinemie și conținut redus de somatostatina pilorică [84].

Acest lucru duce la creșterea secreției de histamină, iar ulterior secreția crescută de acid sau pepsina de la nivelul celulelor parietale și gastrice. În plus, eradicarea *H. pylori* duce la o scădere a expresiei ARNm a gastrinei și la creșterea expresiei ARNm a somatostatinei [59].

În restul majorității pacienților, ulcerele gastrice sunt asociate cu hipoclorhidrie și atrofia mucoasei. Principalul mecanism de afectare asociată cu AINS a mucoasei gastroduodenale este inhibarea sistemică a ciclooxigenazei-1 (COX-1) exprimată, care este responsabilă pentru sinteza prostaglandinelor și este asociat cu scăderea fluxului sanguin al mucoasei, scăderea mucusului și secreția de bicarbonat și inhibarea proliferării celulare [42].

AINS inhibă enzima în mod reversibil într-o manieră dependentă de concentrare.

Administrarea concomitentă de prostaglandine exogene și utilizarea selectivă a AINS cu ciclooxigenază-2 (COX-2) reduce afectarea mucoasei și riscul de ulcere. Cu toate acestea, proprietățile fizico-chimice diferite ale AINS provoacă diferențe în toxicitatea lor [8].

Antiinflamatoarele nesteroidiene perturbă fosfolipidele de la nivelul mucoasei și duc la decuplarea mitocondriilor oxidative, fosforilarea, inițiind astfel afectarea mucoasei.

Când este expus la suc gastric acid (pH 2), AINS devin protonate (se adaugă un proton la un atom) și traversează membranele lipidice pentru a pătrunde în celulele epiteliale (pH 7,4), unde ionizează și eliberează H⁺.

În această formă, AINS nu pot traversa membrana lipidică și sunt prinse în interiorul celulelor epiteliale, ducând la decuplarea fosforilării oxidative, scăderea activității

mitocondriilor și producerea de energie, creșterea permeabilității celulare și reducerea integrității celulare.

Pacienții care au antecedente de ulcer peptic sau hemoragie și asociat folosesc și steroizi sau anticoagulante în doze mari sau combinații de AINS prezintă cel mai mare risc de a dobândi ulcer gastric indus de AINS [92].

2. Gastrita cronică

Gastrita cronică este una dintre cele mai frecvente afecțiuni de-a lungul vieții. WHO poate estima că mai mult de jumătate din populația lumii are această boală într-o oarecare măsură, indicând chiar că, mai multe sute de milioane de oameni din întreaga lume pot avea gastrită cronică într-o formă sau alta.

Semnificația gastritei cronice ca boala gravă este în mare măsură subestimată în practica clinică, chiar deși rolul gastritei în patogenizarea ulcerelor peptice obișnuite și cancerului gastric este evidentă [30,69,86,108].

Se poate estima că milioane de decese pot apărea prematur anual în întreaga lume din cauza cancerului iar ulcerul în urma apariției gastritei cronice. Gastrita cronică poate să fie o formă atrofică cât și neatrofică. Sunt forme și fenotipuri de gastrită care reprezintă diferite stadii ale a ceeași boli de-a lungul vieții [40,76,106].

Morfologic gastritele sunt foarte asemănătoare la nivel mondial, adică gastrita cronică este aparent, una și aceeași tulburare pe tot parcursul vieții.

Gastrita cronică este cunoscută și studiată din primele decenii ale secolului al XX-lea dar a primit mai multă atenție abia în 1982 după descoperirea *Helicobacter pylori* de Warren și Marshall [99]. În prezent este destul de clar că bacteria este cauza gastritei în majoritatea covârșitoare a cazurilor, o altă posibilitate fiind o gastrita de origine autoimună [53,108].

În consecință, a devenit evident că gastrita cronică poate fi vindecată prin eradicarea *H. pylori*, rezultând normalizarea mucoasei gastrice, cel puțin în cazurile în care gastrita este nedezvoltată până la apariția gastritei atrofice [1,18,51].

Mecanismele moleculare și rolul factorilor de mediu, cum ar fi dieta și rolul altor microbi decât *H. pylori* pe cursul gastritei cronice, sunt în mare măsură necunoscute. Nu se poate preciza cu exactitate dacă gastrita va evolua

spre cronicizare sau către atrofie. Această incertitudine este valabilă și în ceea ce privește detalii prin care gastrita realizează apariția ulcerelor peptice sau cancerului gastric, totuși fără prezența uneia dintre gastrita cronică sau gastrita atrofică, ulcerile sau cancerile de stomac sunt rare. [14–17,50,56,66,67,94].

Gastrita cronică este o inflamație în mai multe etape, progresivă și pe viață [14,34,56, 63]. Aceasta începe de obicei în prima parte a vieții, ca o simplă gastrită („superficială”) inflamație mononucleară cu coexistență unei inflamații neutrofilice acută („activă”) [36,71].

Gastrita progresează treptat, în ani și decenii, până la gastrită atrofică care se caracterizează printr-o pierdere a glandelor mucoaselor normale, fie în antrul sau corpul (și fundus) stomacului, sau în ambele (Fig. 1, 2 și 3) [34,56,76, 90].

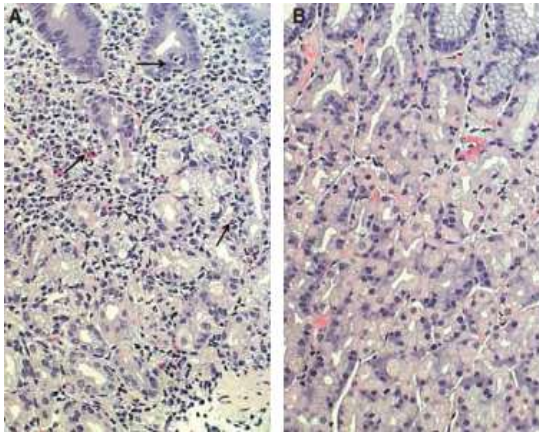


Fig. 1. Mucoasa corpului

(A): gastrită cronică „activă” - inflamația mononucleară însoțită de neutrofile și eozinofilele (săgeți negre) care pătrund în epiteliul de suprafață.

(B): aspect normal - mucoasa normală a corpului fără niciun semn de inflamație (Colorația H&E).

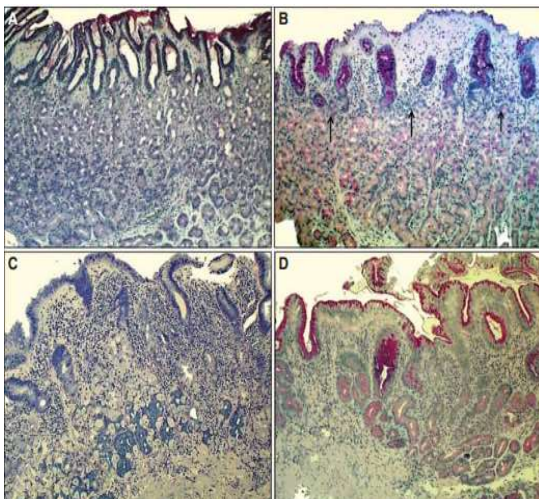


Fig 2. Mucoasa corpului

(A): aspect normal - stratul de glande oxintice este normal, sugerând că mucoasa corpului este capabilă să secrete acid clorhidric în mod normal.

(B): gastrita neatrofică - se observă o ușoară inflamație mononucleară în stratul superior a mucoasei („gastrită cronică superficială”) așa cum este indicată cu săgeți. Stratul este intact sugerând că secreția acidă este normală.

(C): gastrita atrofică moderată - Inflamația mononucleară cronică intensă apare și în straturile inferioare ale mucoasei și este însoțită de o pierdere marcată (atrofie) a glandelor oxintice normale. Observația sugerează că stomacul este hipoclorhidric, dar nu este aclorhidric. Secreția acidă este afectată din cauza pierderii celulelor parietale.

(D): gastrita atrofică severă în corp. Inflamația cronică este ușoară dar toate glandele oxintice au dispărut total. Unele focare de metaplazie intestinală apar în colțul din dreapta jos. Stomacul este cu siguranță fără acid (clorhidric). Pacientul este expus riscului de malabsorbție a vitaminei B12, precum și de absorbția micronutrienților (fier, calciu, magneziu, zinc) pot fi afectate (Colorația PAS×300 și Giemsa).

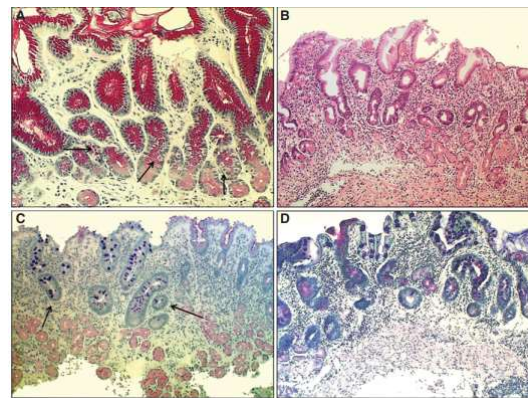


Fig. 3 Mucoasa antrala

(A): aspect normal - număr normal de celule antrale cu aspect tipic în zona gâtului pyloric.

(B): gastrita cronică neatrofică - inflamația mononucleară ocupă întreaga mucoasă dând impresia de pierdere a glandei (atrofie).

(C): Gastrita atrofică de grad ușor până la moderat în antru -Inflamația este relativ ușoară, dar există o zonă mare ale glandelor pilorice pierdute și înlocuite cu glande metaplastice (IM), așa cum este indicat cu săgeți.

(D): Gastrita atrofică severă în antru -toate glandele pilorice au dispărut și toată mucoasa este „intestinalizată”. Inflamația este ușoară, sau cel mult moderată. De asemenea, celulele G antrale au dispărut odată cu pierderea glandelor pilorice normale (Colorația PAS×300).

Produceți oxidanți pot deteriora ADN-ul celular, ARN-ul și proteinele prin reacții chimice cum ar fi oxidarea, nitrarea, nitrozarea și halogenarea.

Deteriorările componentelor celulare au ca rezultat o creștere de mutații și funcții alterate

ale unor enzime importante și proteine în țesuturile premaligne, contribuind astfel la procesul de carcinogeneză în mai multe etape [67] Conform modelului adaptat de Correa, inflamația cronică a mucoasei gastrice declanșează o cale de gastrită cronică activă, atrofie multifocală, metaplazie intestinală, displazie gastrică iar în final adenocarcinomul gastric invaziv (Fig. 4) (13,14-17,46, 95).

Patogeneza cancerului gastric de tip intestinal poate fi explicată printr-un proces în mai multe etape de la gastrită cronică la gastrita atrofică, metaplazie și displazie intestinal și în final cancer.

Riscul de cancer gastric crește odată cu întinderea mai mare și un grad mai mare de atrofie a mucoasei gastrice.

Metaplazia intestinală de natură gastrică, este definită ca înlocuirea celulelor normale din epiteliul glandular în mucoasa gastrică pe cale intestinală cu epiteliu care are prezența celulelor Paneth, celulelor caliciforme și celule absorbante [38,95].

Mai multe studii sugerează că GA și MI sunt leziuni precursore majore ale cancerului gastric [66,50,94].

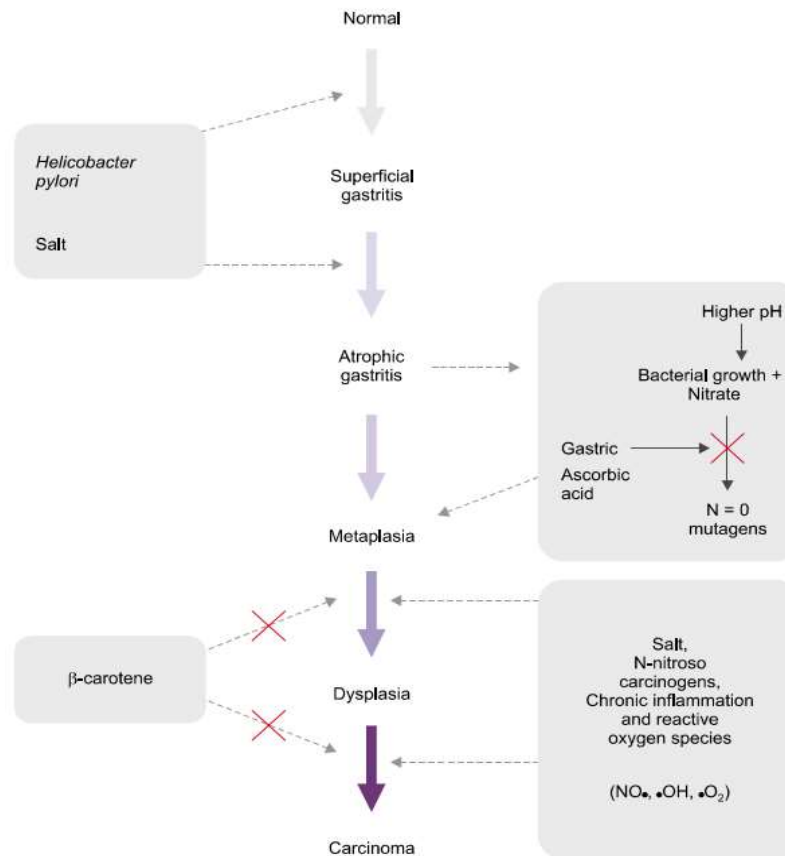


Fig. 4. Teoria cu privire la carcinogeneza gastrică umană: un proces multifactorial și în mai multe etape. Gastrita începe de la o gastrită superficială și progresează în atrofie gastrică urmată de metaplazie și displazie, în final apărând cancerul gastric. Adaptare după Correa și col. [14-17,29]

Aceste relații au fost observate înainte de identificarea infecției cu *H. pylori* în 1982 [14]. Cancerul gastric se împarte în două tipuri histologice majore, de tip intestinal și de tip difuz, după clasificarea lui Lauren [56].

Se credea că cancerul intestinal apare secundar GA și MI [34].

Dimpotrivă, de obicei apare cancerul gastric de tip difuz independent de metaplazia

intestinală. Acest lucru a stârnit îndoieli cu privire la asociație între MI și dezvoltarea cancerului gastric.

Se crede că tipul difuz este mai probabil să aibă o etiologie genetică primară și implicarea *H. pylori* este probabil limitată la un subset de cazuri sporadic [19,36,63]. Cu toate acestea, multe studii sugerează că ambele se asociază cu tipurile intestinale și difuze de carcinom

gastric și cu infecția cu *H. pylori*. Într-un studiu prospectiv pe 1.526 de subiecți, 1.246 de pacienți au avut infecție cu *H. pylori* și 280 nu au fost pozitivi. În timpul urmăririi pacienților (8 ani) cancerul gastric s-a dezvoltat la 36 pacienți, 2,9% infectați cu *H. pylori* dar nu la persoanele neinfectate [94].

După cum se menționează mai sus, infecția cu *H. pylori* declanșează o progresie în mai multe etape de la gastrită cronică, atrofia gastrică, metaplazia intestinală și în final în cancer gastric [84].

H. pylori este o bacterie gram-negativă, flagelată cca 3 μm lungime cu un diametru de aproximativ 0,5 μm [60].

H. pylori a devenit prima bacterie care a fost clasificată ca și cancerigen de tip I de către Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (IARC) în 1994 iar acum este considerată cea mai comună bacterie etiologică a cancerului gastric [81].

Un alt studiu a sugerat că proteina inductoare de TNF-α (tip α) din *H. pylori* se leagă și intră nucleul printr-o moleculă specifică de legătură, acționează ca un gen carcinogen al cancerului gastric [88].

2.1. Factorii de risc în cancerul gastric

Factorii cancerului gastric sunt infecția cu *Helicobacter pylori*, aportul excesiv de sare, fumul, alcoolul, gastrita atrofică (GA) și metaplazia intestinală (MI). În special GA și MI sunt considerate a fi leziuni premaligne ale cancerului gastric [106]. Din acest motiv, diagnosticarea și managementul eficient al GA și MI este un subiect de cercetare foarte important pentru prevenirea cancerului gastric [75].

Conform unei meta-analize, ratele de incidență ale GA sunt variată de la 0.3% la

10.9% pe an. Această gamă largă de incidență a gastritei atrofice ar putea fi explicată prin diferitele metode în care au fost puse diagnosticele de GA. Infecția cu *H. pylori* este cel mai important factor de risc al GA și MI [1].

Factorii de risc al gastritelor atrofice și metaplaziei intestinale Mai multe studii au investigat că cauzele dietetice precum aportul excesiv de sare, deficitul de acid ascorbic și a carotenului ar putea fi factori de risc ai gastritei atrofice și metaplaziei intestinale [17,87]. Cu toate acestea, printre mulți factori de risc, infecția cu *H. pylori* este considerat ca fiind cel mai important factor de risc al [81,102,103]. În special, genele de virulență bacteriană, cum ar fi *cagA* și *VacA* au fost s-au dovedit a fi factori de risc importanți ai GA, MI și cancerului gastric [9,39,65].

În ansamblu proteinele *cagA* secretate de *H. pylori* translocă în citoplasma celulelor mucoasei gastrice inflamația de tip IV după atașarea *H. pylori*. *CagA* poate întrerupe căi de semnalizare prin mecanisme independente și dependente de fosforilare, care conduc la modificări citoscheletice, motilitate și proliferare anormală în celulele epiteliale gastrice normale [7,54,55,65].

Clasificarea gastritei și metaplaziei intestinale Nu există o clasificare universal acceptată a gastritei, deși au fost propuse mai multe clasificări ale acesteia. Prima clasificare bazată pe examenul histopatologic a mucoasei gastrice recoltată prin așa-numitele biopsii și probe oarbe colectate în timpul procedurilor chirurgicale, creat de Schindler [80].

Acesta a clasificat gastrita ca fiind:

- gastrită superficială (Fig. 5B) care poate evolua către gastrită atrofică (Fig. 5C)
- metaplazia intestinală (Fig. 5D) comparativ cu cea normală (Fig. 5A).

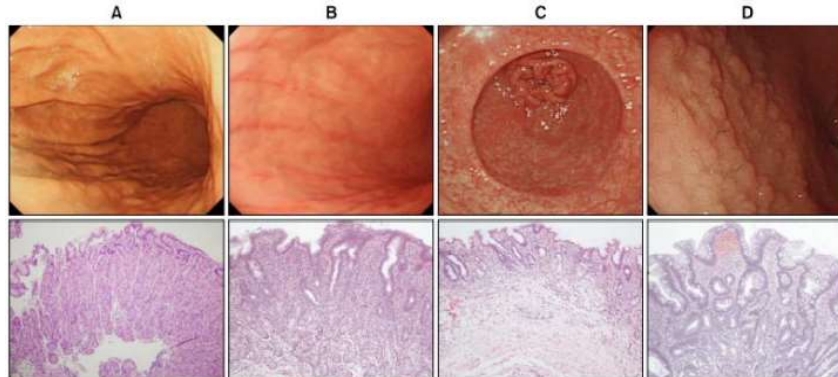


Fig 5. Clasificarea gastritei- adaptare după Schindler [80].

Clasificarea gastritei a fost concepută la cel de-al 9-lea Congres Mondial de Gastroenterologie de la Sydney, Australia în 1990 (Fig 6) [64].

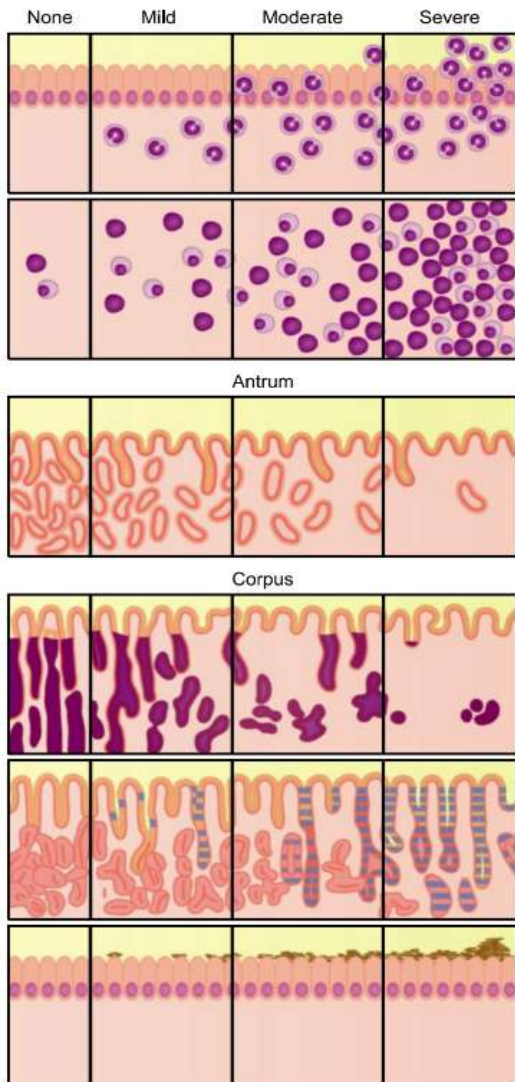


Fig 6. Clasificarea gastritei prin Sistemul Sydney: inflamație acută, inflamație cronică, gastrită atrofică, metaplazie intestinală. Adaptare după Dixon [23].

Diviziunea histologică a Sistemului Sydney este un ghid practic pe baza căruia caracteristicile morfologice ale gastritei din probele de biopsie endoscopică trebuie documentată.

Tipul, severitatea și amploarea inflamației gastrice compuse din posibila etiologie ar trebui detaliată în funcție de diagramă.

Sistemul Sydney, a afirmat prelevarea de rutină a biopsiei gastrice ca și protocol (două biopsii din antrum și două din corpus, ambele din peretele anterior și posterior) și fixarea

probei în mod adecvat și etichetarea etichetarea separată [64].

În prezent sistemul Sydney actualizat în 1996 este cel mai utilizat ca clasificare a gastritei [23].

Clasificarea originală Sydney a gastritei care se împarte gastrita în formele acute, cronice și special în funcție de activitatea neutrofilelor, atrofie.

Sistemul Sydney actualizat a introdus o scară vizuală analogică pentru evaluând severitatea gradării histologice.

Caracteristicile histologice ale mucoasei gastrice au fost înregistrate folosind scoruri actualizate ale sistemului Sydney (Fig 7), adică:

- 0 = niciunul,
- 1 = ușoară,
- 2 = moderat, iar
- 3 = severă [23].

Acest sistem a schimbat rutina endoscopiei și prelevarea biopsiei prin introducerea prelevării biopsiei din incisura angulară și din corpul stomacului și antru (Fig. 8) [23].

		Corpus			
		No atrophy (grade 0)	Mild atrophy (grade 1)	Moderate atrophy (grade 2)	Severe atrophy (grade 3)
Antrum	No atrophy (grade 0)	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage II
	Mild atrophy (grade 1)	Stage I	Stage I	Stage II	Stage III
	Moderate atrophy (grade 2)	Stage II	Stage II	Stage III	Stage IV
	Severe atrophy (grade 3)	Stage III	Stage III	Stage IV	Stage IV

Fig. 7. Stadializarea gastritei

Sistemul OLGA (Operative Link Gastritis Assessment). Atrfia este definită ca pierderea glandelor pilorice (cu sau fără metaplazie). În fiecare compartiment, atrofia este punctată într-o scară pe patru niveluri (0-3) conform modelului vizual analogic a sistemului Sydney actualizat. Adaptare după Rugge [78].

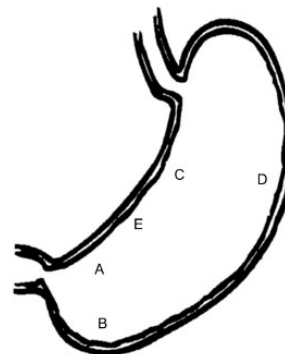


Fig 8. Locurile optime de biopsie gastrică recomandate de Sistemul Sydney.

- A, curbura mai mica a antrului;
- B, curbura mai mare a antrului;
- C, curbura mai mică a corpului;
- D, curbura mai mare a corpului;
- E, incisura angulară. Adaptare după Dixon [23].

Descrierea endoscopică a gastritei acute prin sistemul Sydney sunt împărțite în edem, exsudate, eroziuni și hemoragie. În schimb, diagnosticul endoscopic și clasificarea gastritei cronice sunt cele mai veritabile mijloace de diagnostic. Sistemul Sydney actualizat este cea mai utilizată clasificare a gastritei.

Cu toate acestea, nu reflectă prognosticul riscului de cancer. Prin urmare, (OLGA) a fost dezvoltat sistemul OLGA (Operative Gastritis Assessment), pentru a îmbunătăți sistemul de stadializare histologică a atrofiei gastrice [78].

Sistemul OLGA utilizează protocolul de prelevare a biopsiei gastrice definit de Sydney System. Studii de urmărire pe termen lung cu intervale de urmărire de la 144 la 204 luni au demonstrat că stadializarea OLGA reflectă informații relevante asupra patologiei clinice, rezultatul gastritei și, prin urmare, pacienții cu examen la *H. pylori* negative și cu stadii OLGA

scăzute ar putea fi excluse din supravegherea preventivă a cancerului gastric [77].

Sistemul Sydney și actualizarea acestuia sunt liniile directe pentru interpretarea aspectului microscopic în speciunile de biopsie în practica endoscopică [40,106].

De asemenea clasificările nu sunt posibil doar cu endoscopie sau nu se poate face cu testarea numai a *H. pylori*.

Sistemul OLGA/OLGIM (Operative Link Gastritis Assessment) este o schema practica de categorizare a pacienților la grupurile cu risc scăzut, mediu și ridicat pentru cancer gastric [92,100].

Această clasificare delimitează pacienții în cinci subgrupe (0–IV) și marchează diferit probabilitatea de a avea sau de a face cancer gastric (**Fig. 9.**)

Atrophy score Antrum	Corpus			
	No atrophy (score 0)	Mild atrophy (score 1)	Mod atrophy (score 2)	Severe atrophy (score 3)
No atrophy (score 0) (incl incisura angularis)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE III
Mild atrophy (score 1) (incl incisura angularis)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
Mod atrophy (score 2) (incl incisura angularis)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
Severe atrophy (score 3) (incl incisura angularis)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Fig. 9. Clasificarea OLGA în ceea ce privește riscul de cancer de stomac. Adaptare după Rugge [78].

Stadializarea este un instrument practic de delimitare pentru pacienții cu grupe de risc ridicat (stadiile III–IV) și scăzut (stadiile 0–II) la cancer, în special pentru cancerul gastric de tip intestinal. Stadializarea necesită endoscopie și o practică adecvată a biopsiei, dar se poate face și în mod neinvaziv printr-un test de sânge cu aplicarea unor biomarkeri specifici (pepsinogen I și II, gastrina-17 și serologia *Helicobacter pylori*) care reflectă funcția (secreția acidă) și structura atât antrală, cât și mucoasa corpului în plasma/serul sanguin.

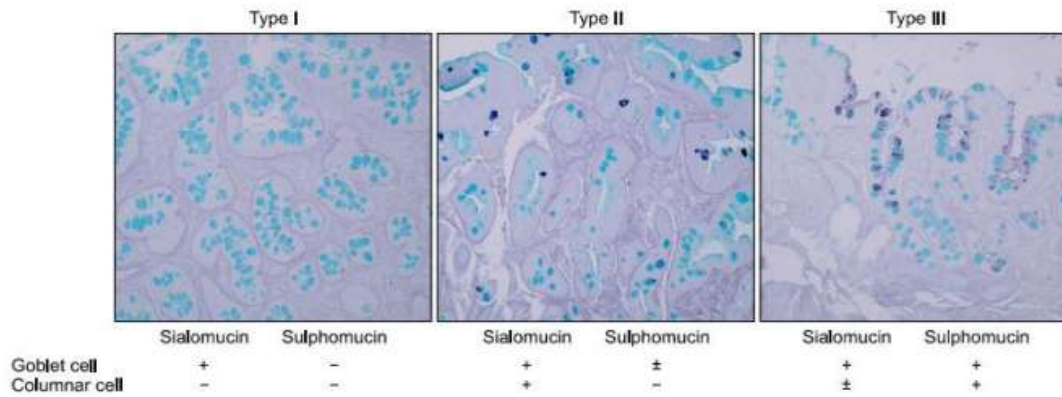
Delimitarea subiecților în subcategorii OLGA se poate realiza și non-endoscopic și neinvaziv prin aplicarea unor analize de sânge simple, bazate pe evaluarea nivelurilor biomarkerilor specifici stomacului (pepsinogeni I și II, gastrina-17) și anticorpi *H. pylori* în plasma/serul sanguin [26,33,43,52,72].

Cu toate acestea, nu există metode de clasificare universal acceptabile pentru gastrită.

Metaplazia intestinală ar putea fi clasificată în funcție de fenotipul mucinei.

Tipul I MI exprimă doar sialomucine, tipul III exprimă sulfomucine iar tipul II exprimă un amestec de mucine [15] (**Fig 10.**).

Mai multe studii au raportat că tipul III crește riscul de cancer gastric [31,75].



Gastrita Atrofică Gastrita cronică este încă o boală relativ frecventă, și în țările dezvoltate, chiar dacă prevalența ei a scăzut semnificativ, această scădere fiind paralelă cu o scădere a prevalenței *H. pylori* [49, 70].

Este de imaginat că practic toată lumea, chiar și în țările dezvoltate, a avut gastrita *H. pylori* acum aproximativ 100 de ani, în timp ce prevalența poate fi acum mai puțin de 50% în medie [32].

Gastrita din cauza *H. pylori* este dobândită în prima parte a vieții în majoritatea cazurilor, fenotipul gastritei fiind apoi o inflamație cronică simplă mononucleară („superficială”) inofensivă și lipsită de simptome [36, 47].

Sechelele simptomatice severe ale gastritei cronice va apărea abia în ultimele decenii ale vieții și tind să apară la subiecții cu stadii finale avansate [30, 91].

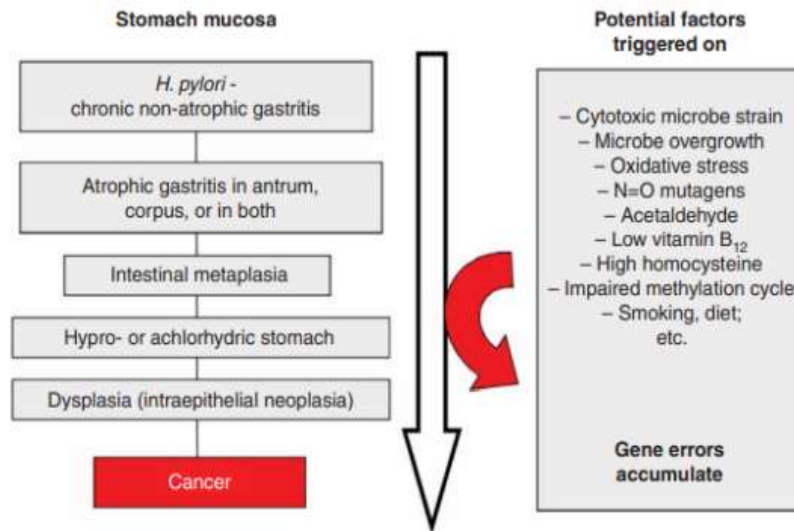


Fig 11. Schema de evoluție naturală și progresie a gastritei de la o formă neatrofică la malignitate gastrică.

Mai mulți factori și mecanisme potențial patogenetice, legate de carcinogeneză, sunt declanșate treptat pe parcursul și progresia gastritei.

3. Gastrita cronică autoimună

Deși *H. pylori* este în cele din urmă este cauza majoră (în peste 90% din cazuri) de gastrită, o inflamație cronică mononucleară, fără o infecție continuă cu *H. pylori*, apare a gastrită cu corpul atrofică cu coexistența autoanticorpilor împotriva celulelor parietale

(pompa de protoni) și/sau a factorului intrinsec. [2,6,108,109]. Este incert, cu toate acestea, dacă această gastrită de tip „autoimună”. este o tulburare independentă sau dacă *H. pylori* declanșează reacții autoimune la unele persoane

O gastrită legată de fenomenele autoimune poate fi oricum mai progresivă și mai rapidă încomparativ cu *H. pylori*.

În legătură cu autoimunitatea și la persoanele cu predispoziție la boli autoimune (tireoidita autoimună, diabet, etc.), progresia gastritei cu *H. pylori* la fenotipuri atrofice poate fi extrem de distructivă, ducând posibil ușor și rapid la aclorhidrie și la atrofia totală a corpului și fundului gastric.

Cazuri cu gastrita severă a corpului atrofic cu caracteristici autoimune au fost descrise în literatura medicală [27,81].

Numeroase expresii anormale ale genelor funcționale și de reglementare, mutații ale genelor, modificări epigenetice, apariții variabile ale citokinelor sau factorilor de creștere a țesutului apar în procesele tisulare reglatoare ale mucoasei gastrice și celulelor epiteliale în legătură cu gastrită cauzată de *H. pylori* [54].

Unele dintre modificări sunt inversate, pot apărea chiar și în stadiile incipiente ale inflamației, dar se pot acumula în special în timp în condiții premaligne, cum ar fi atrofia și metaplazia intestinală, și par a fi extrem de frecvente cazurile precanceroase (displazie sau neoplazie intraepitelială) și leziuni maligne [22,55]. Atrofia corpului duce în cele din urmă la scăderea secreției de acid clorhidric. În stomacul lipsit de acid și atrofic, din cauza deteriorării secreției, absorbția vitaminelor esențiale, precum vitamina B12, eșuează.

Malabsorbția și ulterioare deficiență de vitamină de lungă durată și permanent de B12 poate afecta metabolismul metioninei, homocisteinei și poate fi, prin urmare, un mecanism care contribuie la apariția epigenetică lezionării ADN-ului prin deteriorări în funcție de ciclul de metilare în celulele epiteliale [9].

Metabolismul alimentar și absorbția micronutrienților, cum ar fi fierul, calciul, magneziul și zincul, sau absorbția unor medicamente (de exemplu, dipiridamol, unele formulări care conțin fier și medicamente antifungice cum ar fi fluconazol sau itraconazol, tiroxină și atazanovir) este afectată în stomacul aclorhidric [103].

Stomacul este în cele din urmă colonizat cu o floră microbiană din gură [104]. Microbiomul în lipsa prezenței acidului clorhidric este capabil să producă substanțe cancerigene de clasa 1, cum ar fi acetaldehidă și nitrozoamine [91].

4. Modelele murine de inducerea ulcerului peptic

Ulcerul gastric, caracterizat prin leziuni la nivelul mucoasei gastrice și inflamație, este cauzat de dezechilibrul dintre factorii de protecție și agresivi ai stomacului prin acțiunea factorilor endogeni și exogeni.

În acest capitol se abordează diferite modele experimentale și proceduri pentru evaluarea acțiunii gastroprotectoare a extractelor / medicamentelor asupra leziunilor gastrice acute, induse la rozătoare cu: etanol, indometacină, piroxicam, inducerea de stres acut prin scufundarea în apă, și acid acetic.

Activitatea mucogenă a extractelor / medicamentelor este evaluată în mucoasa gastrică a animalelor ulcerate cu un agent ulcerogen. De asemenea, aceasta evaluează activitatea antioxidantă a extractelor / medicamentelor prin determinarea enzimelor antioxidante (superoxid dismutază-SOD, glutatión peroxidază și catalază-CAT), glutatión reductază-GSH și malondialdehidă-MDA și activitatea oxidului nitric (NO) [37].

Gastroprotecția medicamentului este, de asemenea, analizată prin inhibarea diferitelor căi folosind inhibitori de indometacină.

Ulcerul peptic, se împarte în ulcer gastric și duodenal, iar acesta este cauzat de dezechilibrul dintre factorii de protecție (mucus, bicarbonate, flux sanguin, prostaglandine sistem antioxidant) și cei agresivi [83].

Etiologia ulcerului gastric este pluricausal, inclusiv endogen (secreție în exces de acid gastric și pepsină din cauza stresului etc.) și exogen (fumat, ingestia de alcool, alimente picante, infecția cu *Helicobacter pylori* și consumul de medicamente, cum ar fi antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) [10,79,104].

Terapia ulcerului se face prin două căi, cum ar fi căile profilactice și cele terapeutice. Unde tratamentul profilactic se face prin asigurarea gastroprotecției prin întărirea factorilor de protecție a mucoasei care implică, stimularea somatostatinei și sinteza de prostaglandine pentru a inhiba/sau reduce secreția de gastrină.

Citoprotecția țesuturilor stomacului se face prin reducerea daunelor oxidative și peroxidării lipidelor, stimulându-se sistemul antioxidant, apariția efectului antiinflamator și sinteza oxidului nitric (NO).

Ca și mecanisme de acțiune, terapia merge pe două paliere, primul fiind tratamentul antisecretor (inhibarea efectelor histaminergice și colinergice asupra pompei de protoni), iar al doilea acționează prin vindecarea ulcerului (amplificarea sintezei factorilor care stimulează formarea celulelor mucoase) [35,83,98].

Există mai multe medicamente care se folosesc în tratamentul ulcerului peptic, acestea fiind: cimetidină, ranitidină, omeprazol, pantoprazol, carbenoxolon, misoprostol etc.

Cu toate acestea, terapia ulcerului prin efectul inhibitor duce la mai multe efecte secundare, cum ar fi dureri de cap, diaree, insuficiență renală, greață și somnolență, absorbție scăzută a vitaminei B12 și a fierului, hipergastrinemie, trombocitopenie și în unele cazuri, terapia arată vindecarea lentă și reparația stării ulceroase [20,46,107].

Prin urmare, cercetările din întreaga lume iau în considerare aceste aspecte, pentru a dezvolta medicamente cu proprietăți antiulcerogene și gastroprotectoare cu mai puține efecte secundare și costuri mai mici.

4.1. Leziuni gastrice induse de etanol

Etanolul solubilizează bariera de mucus a epiteliului gastric, ceea ce îl face un factor agresor direct prin creșterea acidului gastric, din cauza scăderii nivelului de prostaglandine, care provoacă retrodifuziunea acidului și creșterea efluxului crescut de ioni Na⁺ și K⁺, histamină, pepsină și suc gastric [62,74].

Este urmat de scăderea fluxului sanguin gastric inducând stresul oxidativ prin reducerea enzimelor antioxidante endogene precum CAT, SOD și GSH și declanșând producția de citokine și leucotriene, rezultând în deteriorarea peretelui gastric prin peroxidarea lipidică a țesuturilor gastrice și astfel formând hemoragii în porțiunea gastrică glandulară [89,105].

4.2. Leziuni gastrice induse de etanol acidificat (etanol/HCl)

Inducerea ulcerului gastric cu acid clorhidric și etanol (HCl/EtOH) implică diverse mecanisme, printre care se numără epuizarea stratului de mucus gastric și reducerea secreției de bicarbonat care provoacă deteriorarea membranei, declanșarea dezechilibrelor în procesele antioxidante celulare, generarea de citokine și depolarizarea membranei

mitochondriale înainte de moartea celulelor [73,85].

4.3. Leziuni gastrice induse de indometacină (AINS)

AINS precum indometacina, aspirina și piroxicamul reduc sinteza prostaglandinelor prin inhibarea activității ciclooxigenazei (COX-1 și COX-2), unde prostaglandinele E2 și prostaciclina (PGI2) joacă un rol major în reglarea producției de acid gastric și a motilității [24].

Prin urmare, această inhibare are ca rezultat deteriorarea barierei de mucus gastric, inflamație și ulcerație prin creșterea infiltrației de leucocite/neutrofile în endoteliul vascular gastric și creșterea generării de radicali liberi cu scăderea fluxului sanguin și a nivelului enzimei antioxidante endogene [3,41,97].

4.4. Leziuni gastrice induse de acidul acetic (inducerea ulcerului cronic)

Reparația ulcerului și întârzierea vindecării aduc ulcerului natură cronică, iar modelul acidului acetic dă asemănare cu ulcerul uman și persistență îndelungată. Inducerea ulcerului cu acid acetic are ca rezultat deteriorarea mucoasei și ulcerația prin reducerea nivelului de prostaglandine și a microcirculației, modificarea modelului de aderență a mucusului și creșterea factorilor inflamatori (cum ar fi IL-1β, TNF-α, NO) infiltrarea și generarea de radicali liberi în stomac [5,11,21,68].

4.5. Ulcerul peptic indus de piroxicam (AINS)

Piroxicamul (un inhibitor neselectiv al ciclooxigenazei) induce ulcere gastrice acute și lezionaază mucoasa duodenală prin mai multe mecanisme, cum ar fi iritația topică indusă de medicamente la nivelul epiteliului, afectarea proprietăților de barieră a membranei mucoase, suprimarea sintezei prostaglandinelor în zona gastrică, producția de radicali liberi de oxigen (ROS) [4, 25].

4.6. Ligaturarea pilorului la șoareci

Această metodă este folosită pentru a studia proprietățile antisecretorii ale medicamentelor, unde pilorul stomacului este legat pentru a stoca secreția gastrică și astfel

generând un mediu acid în lumenul stomacului care provoacă leziuni ale mucoasei de către acidul gastric [82].

Sistemul senzitiv enteric și sistemul nervos central reglează histamina, gastrina și acetilcolina, care sunt de fapt implicate în reglarea pompei gastrice de protoni și generarea de ioni H⁺ în stomac pentru a menține producția de acid gastric [16, 59].

4.7. Leziuni gastrice induse de stres (reținerea în apă)

Modelul de reținere în apă produce un ulcer gastric asemănător cu ulcerul uman cauzat de stresul oxidativ, în care ulcerarea este cauzată de producția crescută de radicali liberi și de infiltrarea celulelor inflamatorii și a citokinelor, precum și de reducerea sintezei de prostaglandine și a fluxului sanguin gastric [4,5].

Bibliografie

1. **Adamu MA, Weck MN, Gao L, Brenner H.** Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:439-48.
2. **Almouradi T, Hiatt T, Attar B.** Gastric Intestinal Metaplasia in an Underserved Population in the USA: Prevalence, Epidemiologic and Clinical Features. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013: 856256.
3. **Arrieta J, Benitez J, Flores E, Castillo C, Navarrete A** (2003) Purification of gastroprotective triterpenoids from the stem bark of *Amphipterygium astringent*; the role of prostaglandins, sulfhydryls, nitric oxide, and capsaicin-sensitive neurons. *Planta Med* 69(10):905–909
4. **Arunachalam K, Balogun SO, Pavan E, de Almeida GVB, de Oliveira RG, Wagner T, Cechinel Filho V, de Oliveira Martins DT** (2017) Chemical characterization, toxicology and mechanism of gastric antiulcer action of essential oil from *Gallesia integrifolia* (Spreng.) harms in the in vitro and in vivo experimental models. *Biomed Pharmacother* 94:292–306
5. **Arunachalam K, Damazo AS, Pavan E, Oliveira DM, de Freitas Figueiredo F, Machado MTM, Balogun SO, Soares IM, dos Santos Barbosa R, da Costa Alvim T, Ascencio SD** (2019) *Cochlospermum regium* (Mart. Ex Schrank) Pilg.: evaluation of chemical profile, gastroprotective activity and mechanism of action of hydroethanolic extract of its xylopodium in acute and chronic experimental models. *J Ethnopharmacol* 233:101–114
6. **Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY.** Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001; 6: 294-9.
7. **Atherton JC.** The clinical relevance of strain types of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997; 40: 701-3
8. **Balkwill F, Mantovani A.** Inflammation and cancer *Lancet* 2001;357:5345.
9. **Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL, et al.** Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and VacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008; 135:91-9.
10. **Bhandari SV, Parikh JK, Bothara KG, Chitre TS, Lokwani DK, Devale TL, Modhave NS, Pawar VS, Panda S** (2010) Design, synthesis, and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic, and nitric oxide-releasing studies of novel indomethacin analogs as non-ulcerogenic derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem* 25(4):520–530
11. **Bonacorsi C, Fonseca LM, Raddi MSG, Kitagawa RR, Villegas W** (2013) Comparison of Brazilian plants used to treat gastritis on the oxidative burst of *Helicobacter pylori* -stimulated neutrophil. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:1–8
12. **Borch K, Jönsson KA, Petersson F, Redéen S, Mårdh S, Franzén LE.** Prevalence of gastroduodenitis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample: relations to symptomatology and lifestyle. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1322-9.
13. **Conchillo JM, Houben G, de Bruïne A, Stockbrügger R.** Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:307-12.
14. **Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M.** A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.

15. **Correa P, Piazuolo MB, Wilson KT.** Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 493-8.
16. **Correa P.** Chronic gastritis: a clinicopathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 504-9.
17. **Correa P.** Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40.
18. **Coussens LM, Werb Z.** Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860-7.
19. **Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN.** Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic biopptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; 33:16-20.
20. **Dacha S, Razvi M, Massaad J, Cai Q, Wehbi M** (2015) Hypergastrinemia. *Gastroenterol Rep* 3 (3): 201–208
21. **De Almeida GVB, Arunachalam K, Balogun SO, Pavan E, Asceñcio SD, Soares IM, Zanatta AC, Villegas W, Macho A, de Oliveira Martins DT.** Chemical characterization and evaluation of gastric antiulcer properties of the hydroethanolic extract of the stem bark of *Virola elongata* (Benth.) Warb. *J Ethnopharmacol* 2019, 231:113–124
22. **Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A.** Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): a guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94.
23. **Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P.** Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161
24. **Djahanguri B.** The production of acute ulceration by indomethacin in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1969, 4: 265–267
25. **Drini M.** Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr* 2017, 40(3): 91.
26. **Eriksson NK, Färkkilä MA, Voutilainen ME, Arkkila PE, Yo HP, Nayoung K:** Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia: value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 532-6.
27. **Eriksson NK, Kärkkäinen PA, Färkkilä MA, Arkkila PE.** Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 355-60.
28. **Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, Lee HS, Lee HE, Lee BH.** The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1364-75.
29. **Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ.** Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373-9.
30. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893- 917.
31. **Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, PompeKirn V, Jutersek A.** Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324-9.
32. **Fung WP, Papadimitriou JM, Matz LR.** Endoscopic, histological and ultrastructural correlations in chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1979; 71: 269-
33. **González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P.** Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer* 2013; 133: 1023-32.
34. **Gore RM.** Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 295- 310.
35. **Gubina M, Ihan A** (2014) The immune response to *helicobacter pylori*. *Food Technol Biotechnol* 52(2): 204–209.
36. **Handa Y, Saitoh T, Kawaguchi M, Misaka R, Ohno H, Tsai CR.** Association of *Helicobacter pylori* and diffuse-type gastric cancer. *J Gastroenterol* 1996;31 Suppl 9:29-32.

37. **Holetz FB, Pessini GL, Sanches NR, Cortez DAG, Nakamura CV, Dias Filho BP** (2002) Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97 (1027–1031): 2002
38. **Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH.** Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1169-79.
39. **Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH.** Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125:1636-44.
40. **Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR.** The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: fifth edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000; 88:921-32.
41. **Ibrahim MY, Hashim NM, Dhiyaaldeen SM, Al-Obaidi MMJ, El-Ferjani RM, Adam H, Alkotaini B, Al Batran R, Ali HM** Acute toxicity and gastroprotection studies of a new Schiff base derived manganese (II) complex against HCl/ethanol-induced gastric ulcerations in rats. *Sci Rep* 2016, 6:26819
42. **Jönsson KA, Gotthard R, Bodemar G, Brodin U.** The clinical relevance of endoscopic and histologic inflammation of gastroduodenal mucosa in dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 385-95.
43. **Jönsson KA, Ström M, Bodemar G, Norrby K.** Histologic changes in the gastroduodenal mucosa after long-term medical treatment with cimetidine or parietal cell vagotomy in patients with juxtapyloric ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:433-41.
44. **Joo YE, Park HK, Myung DS, Baik GH, Shin JE, Seo GS.** Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal 38 Journal of Cancer Prevention Vol. 20, No. 1, 2015 metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *Gut Liver* 2013; 7: 303
45. **Kang KP, Lee HS, Kim N, Kang HM, Park YS, Lee DH.** Role of intestinal metaplasia subtyping in the risk of gastric cancer in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 140-8.
46. **Kang SH, Kim YS, Kim EK, Hwang JW, Jeong JH, Dong X, Lee JW, Moon SH, Jeon BT, Park PJ.** Anticancer effect of thymol on AGS human gastric carcinoma cells. *J Microbiol Biotechnol* 2016, 26(1):28–37
47. **Kato S, Matsukura N, Tsukada K, Matsuda N, Mizoshita T, Tsukamoto T.** *Helicobacter pylori* infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci* 2007; 98:790-4.
48. **Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatiño B, Su W, Pan Z, Garcia C.** Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *J Bacteriol* 2000; 182:3210-8.
49. **Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, Eun CS, Song KS, Kim YS.** The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age, and *Helicobacter pylori* infection in a rural population. *J Prev Med Public Health* 2008; 41:373-9.
50. **Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W.** *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 448-54.
51. **Kim N, Park YS, Cho SI, Lee HS, Choe G, Kim IW.** Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without the significant gastroduodenal disease. *Helicobacter* 2008; 13:245-55.
52. **Kimura K, Takemoto T.** An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969; 1:87-97.
53. **Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX.** Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5903-11.
54. **Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B.** Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-22.
55. **Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ.** *Helicobacter pylori* and

- atrophic gastritis: the importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst* 1995 ;87:1777-80.
56. **Lauren P.** The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31-49.
 57. **Leung WK, Sung JJ.** Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1209-16.
 58. **Liu T, Zhang M, Mukosera GT, Borchardt D, Li Q, Tipple TE, Ahmed ASI, Power GG, Blood AB.** L-NAME releases nitric oxide and potentiates subsequent nitroglycerin-mediated vasodilation. *Redox Biol* 2019, 26:101238
 59. **Liu Y, Uemura N, Xiao SD, Tytgat GN, Kate FJ.** Agreement between endoscopic and histological gastric atrophy scores. *J Gastroenterol* 2005; 40:123-8
 60. **Marshall BJ, Warren JR.** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
 61. **Meena DK, Jayanthi M.** In-vivo models used for pre-clinical evaluation of the anti-ulcer activity. *Austin Pharmacol Pharm* 2018, 3(2):1017
 62. **Megala J, Geetha A** Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic fruit extract of *Pithecellobium dulce* in different experimental ulcer models in rats. *J Ethnopharmacol* 2012, 142 (2):415–421
 63. **Meining A, Morgner A, Miehke S, Bayerdörffer E, Stolte M.** Atrophy-metaplasia-dysplasia carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely a hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15:983-98
 64. **Misiewicz JJ.** The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 207-8.
 65. **Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, Gomes AT, Barreira R, Figueira P.** Helicobacter pylori genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol* 2001; 158: 647-54.
 66. **Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H.** Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109:138
 67. **Ohshima H, Tazawa H, Sylla BS, Sawa T.** Prevention of human cancer by modulation of chronic inflammatory processes. *Mutat Res* 2005; 591: 110-22.
 68. **Okabe S, Amagase K** (2005) An overview of acetic acid ulcer models - the history and state of art of peptic ulcer research. *Biol Pharm Bull* 28:1321–1341
 69. **Park HK, Kim N, Lee SW, Park JJ, Kim JI, Lee SY.** The Distribution of Endoscopic Gastritis in 25,536 Health Check-up Subjects in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012; 12: 237-43.
 70. **Park JM, Ryu WS, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Kim CS.** Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resection. *Cancer Res Treat* 2006; 38:13-8.
 71. **Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y.** Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 640-3.
 72. **Redéen S, Petersson F, Jönsson KA, Borch K.** Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and Helicobacter pylori infection in a general population sample. *Endoscopy* 2003; 35: 946-50.
 73. **Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ.** Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology* 1979, 977:433–443
 74. **Roesler BM, Rabelo-Goncalves EM, Zeitune JM.** Virulence factors of helicobacter pylori: a review. *Clin Med Insights Gastroenterol* 7:CGast-S 2014,13760
 75. **Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE.** Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32: 1110-3.
 76. **Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G.** The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 2:32-8.

77. **Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M.** Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1104
78. **Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciolli F, Giacomelli L, De Pretis G.** Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007; 56: 631-6.
79. **Saavedra JM, Sa´nchez-Lemus E, Benicky J** (2011) Blockade of brain angiotensin II AT1 receptors ameliorates stress, anxiety, brain inflammation, and ischemia: therapeutic implications. *Psychoneuroendocrinology* 36 (1):1–18
80. **Schindler R.** Chronic gastritis. *Bull N Y Acad Med* 1939;15: 322-37.
81. **IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Schistosomes, liver flukes, and Helicobacter pylori.** IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. 1994; 61.
82. **Shay H, Sun CH, Gruenstein MD.** Animal Experiments of Gastric Ulcer. A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology* 1954, 26:906–913 226
83. **Singh AK, Singh SK, Singh PP, Srivastava AK, Pandey KD, Kumar A, Yadav H.** Biotechnological aspects of plants metabolites in the treatment of ulcer: a new perspective. *Biotechnol Rep* 2018: e00256
84. **Siurala M, Varis K, Wiljasalo M.** Studies of patients with atrophic gastritis: a 10-15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1966; 1:40-8.
85. **Sreeja PS, Arunachalam K, Saikumar S, Kasipandi M, Dhivya S, Murugan R, Parimelazhagan T.** Gastroprotective effect and mode of action of methanol extract of *Sphenodesme involucreta* var. *paniculata* (CB Clarke) *Munir (Lamiaceae)* leaves on experimental gastric ulcer models. *Biomed Pharmacother* 2018, 97:1109–1118.
86. **Statistics Korea.** 2013. Daejeon, Statistics Korea. Available from: <http://kostat.go.kr>. Accessed Nov. 3, 2022).
87. **Stemmermann GN, Mower H.** Gastritis, nitrosamines, and gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 1981;3(Suppl 2):23-7.
88. **Suganuma M, Yamaguchi K, Ono Y, Matsumoto H, Hayashi T, Ogawa T.** TNF-alpha-inducing protein, a carcinogenic factor secreted from *H. pylori*, enters gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008; 123:117-22.
89. **Takagi K, Okabe S, Saziki R.** A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn J Pharmacol* 1969, 19:418–426
90. **Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, Okuda S, Taniguchi H, Hiyama T.** Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Int J Cancer* 1993; 53:70-4.
91. **Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M.** Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol* 1999; 188:24-9.
92. **Toukan AU, Kamal MF, Amr SS, Arnaout MA, Abu-Romiyeh AS.** Gastroduodenal inflammation in patients with non-ulcer dyspepsia. A controlled endoscopic and morphometric study. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 313-20.
93. **Tsuji S, Kawai N, Tsujii M, Kawano S, Hori M.** Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis-a perigenetic pathway. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 Suppl 1:82-9.
94. **Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M.** *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
95. **Vries AC, Kuipers EJ.** Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 2:22-31.
96. **Wada K, Kamisaki Y, Kitano M, Kishimoto Y, Nakamoto K, Itoh T.** A new gastric ulcer model induced by ischemia-reperfusion in the rat: role of leukocytes on ulceration in rat stomach. *Life Sci* 1996, 59(19): PL295–PL301.
97. **Wallace JL.** Physiological and pathophysiological roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract. *Antioxid Redox Signal* 2010, 12(9):1125–1133
98. **Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L.** *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett* 2014, 345(2):196–202.
99. **Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z.** Gastric atro- Yo Han Park, Nayoung Kim: Atrophic Gastritis and

- Intestinal Metaplasia and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011; 83: 253-60.
- 100. Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H.** Epidemiology of chronic atrophic gastritis: a population-based study among 9444 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 879-87.
- 101. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT.** Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 713- 39.
- 102. Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY.** Relationship between Helicobacter pylori iceA, cagA, and VacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2274-9.
- 103. Yamaoka Y.** Increasing evidence of the role of Helicobacter pylori SabA in the pathogenesis of the gastroduodenal disease. *J Infect Dev Ctries* 2008.
- 104. Yandrapu H, Sarosiek J.** Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an overview. *Curr Gastroenterol Rep* 2015, 17(6):24
- 105. Yang HJ, Kim MJ, Kwon DY, Kang ES, Kang S, Park S** (2017) Gastroprotective actions of *Taraxacum coreanum* Nakai water extracts in ethanolinduced rat models of acute and chronic gastritis. *J Ethnopharmacol* 2017, 208:84–93
- 106. Yoon H, Kim N.** Diagnosis and management of high-risk group for gastric cancer. *Gut Liver* 2015; 9: 5-17.
- 107. Yuan Y, Padol IT, Hunt RH** (2006) Peptic ulcer disease today. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006, 3(2).
- 108. Yuasa N, Nimura Y.** Survival after surgical treatment of early gastric cancer, surgical techniques, and long-term survival. *Langenbecks Arch Surg* 2005;
- 109. Zou D, He J, Ma X, Liu W, Chen J, Shi X.** Helicobacter pylori infection and gastritis: the Systematic Investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC). *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:908-15.



PRODUSE INJECTABILE



ANTIINFECTIOASE

Amoxicilină FP 20%
C.T.P. 12
Enrofloxacină FP 10%
Enrofloxacină FP 5%
Gentamicină FP 10%
Kanamicină FP 25%
Lincomicina spectinomycină 5/10
Oxitetracilină FP 10%
Oxitetracilină FP 20% Retard
Penstrep
Tilozină FP
Tiamulin FP 10%

VITAMINE REHIDRATANTE

Borogluconat de calciu 38%
Sel-E-Vit
Vitamina AD3E
Vitamina B1+B6
Vitamina C FP 10%
Vitamina K3

ANTIPARAZITARE

Evomec
Evomec Plus
Prazicist

ANTIINFLAMATOARE

Dexametazonă

PRODUSE HORMONALE

Oxitocină FP
Progesteron FP
Proliz

ANESTEZICE

Velased



www.pasteur.ro

Plasmidele bacteriene – factori de rezistență antimicrobiană Bacterial plasmids – antimicrobial resistance factors

Folescu M, Dumitrescu E, Orășan AS, Muselin F, Doma AO, Cristina RT
FMV Timișoara

mikefolescu@gmail.com

Cuvinte cheie: plasmide, antibierezistență, transfer genetic orizontal, antibiotice.

Key words: plasmids, antibiotic resistance, horizontal gene transfer, antibiotics.

Rezumat

Plasmidele reprezintă formă de comunicare între bacterii utilizând informația genetică. Ele permit transferul orizontal, în aceeași generație, de informație genetică care codifica trăsături patogenice și de rezistență la mediu, promovând evoluția rapidă și adaptabilitate la o varietate de medii.

În mare parte plasmidele se găsesc în bacterii, dar sunt prezente și în organismele multicelulare. Plasmidele conțin de obicei cel puțin o genă și nu sunt considerate forme de viață independente, chiar dacă posedă gene separate de gazdele lor. Porțiuni independente de ADN au fost găsite pentru prima dată în celulele bacteriene la sfârșitul anilor 1940 de către cercetătorii care au investigat modul în care bacteriile devin rezistente la antibiotice și modul în care trăsăturile sunt transmise descendenților de către bacteriofagi (virusurile bacteriilor) și structurile ADN, altele decât cromozomii. Unele plasmide au un rol determinant în antibierezistența microbiană, însă mecanismele lor nu sunt încă pe deplin înțelese.

Abstract

Plasmids are a form of communication between bacteria using genetic information. They allow the horizontal transfer, in the same generation, of genetic information encoding pathogenic traits and environmental resistance, promoting rapid evolution and adaptability to a variety of environments. Plasmids are mostly found in bacteria, but they are also present in multicellular organisms. Plasmids usually contain at least one gene and are not considered independent life forms, even if they possess separate genes from their hosts. Independent strands of DNA were first found in bacterial cells in the late 1940s by researchers investigating how bacteria become resistant to antibiotics and how traits are passed onto offspring by phages (viruses of bacteria) and DNA structures, other than chromosomes. Some plasmids have a determining role in microbial antibiotic resistance, but their mechanisms are not yet fully understood.

1. Plasmidele - Scurt istoric

O plasmidă reprezintă o porțiune mică circulară de ADN distinctă de ADN-ul nuclear care se găsește la nivelul cromozomilor organismului. Acestea se replica independent de ADN-ul cromozomial. Plasmidele codează cel puțin o genă, majoritatea genelor codate aduc beneficii organismelor purtătoare.

Deoarece sunt separate de cromozom, se reproduc independent. Cu toate acestea, plasmidele sunt obligate să se înmulțească în celulă prin multiplicarea cromozomului.

Plasmidele diferă ca mărime și numărul de copii din celulă. Plasmidele poartă gene care adaugă celulei proprietăți suplimentare, dar nu sunt necesare pentru viața celulară și nu afectează vitalitatea celulei [2].

Cuvântul „plasmidă” a fost inventat pentru prima dată de Joshua Lederberg în 1952.



Fig.1. Joshua-Lederberg-1958.

Sursa: <https://cdn.britannica.com/33/21033-050-10D53657/Joshua-Lederberg-1958.jpg> [32]

El l-a folosit pentru a descrie „orice element ereditar extracromozomial”. Lederberg a folosit pentru prima dată termenul într-o lucrare pe care a publicat-o, descriind unele experimente pe care el și studentul său absolvent Norton Zinder le-au efectuat asupra bacteriilor Salmonella și a virusului său P22.

Pe parcursul acestei lucrări, ei au observat că particulele de virus ar putea cumva să preia gene bacteriene și să le transfere la o altă gazdă, proces pe care l-au numit transducție [15].

Cu toate acestea, modul în care a funcționat acest fenomen și ce a rămas în urmă au rămas prost înțelese timp de mulți ani. Acest lucru s-a schimbat în urma dezvăluirii structurii cu dublu helix a ADN-ului în 1953, care a dovedit că ADN-ul era format din material genetic. La scurt timp după ce oamenii de știință au început să stabilească că plasmidele erau alcătuite din secvențe mici de ADN care le-au ajutat să transmită anumite trăsături [12].

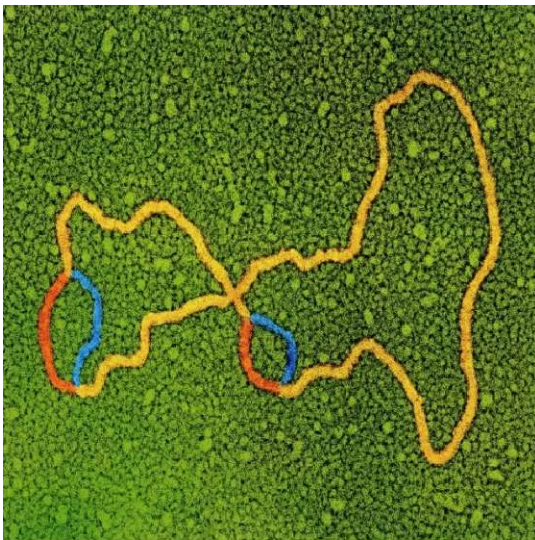


Fig. 2. Micrografie electronică de transmisie a unei plasmide de ADN bacterian în care au fost cartografiate două gene individuale (albastru).

Sursa: <https://fineartamerica.com/featured/coloured-tem-of-dna-plasmid-showing-two-genes-pa-mcturk-university-of-leicester--david-parkerscience-photo-library.html> [33]

2. Funcțiile și tipurile de plasmide

Plasmidele au multe funcții diferite. Ele pot conține gene care sporesc supraviețuirea unui organism, fie prin uciderea altor organisme, fie prin apărarea celulei gazdă prin

producerea de toxine. Unele plasmide facilitează procesul de replicare în bacterii [29, 13].

Deoarece plasmidele sunt atât de mici, ele conțin de obicei doar câteva gene cu o funcție specifică (spre deosebire de o cantitate mare de ADN necodant). În aceeași celulă pot coexista mai multe plasmide, fiecare cu funcții diferite. Metoda principală de transfer a materialului genetic între bacterii este metoda conjugării.

Conjugarea bacteriană este transferul de material genetic între celulele bacteriene prin contact direct, celulă la celulă sau printr-o conexiune între două celule, aceasta având loc prin intermediul unei structuri, de forma unei punți, numita *pilus* [8, 28].

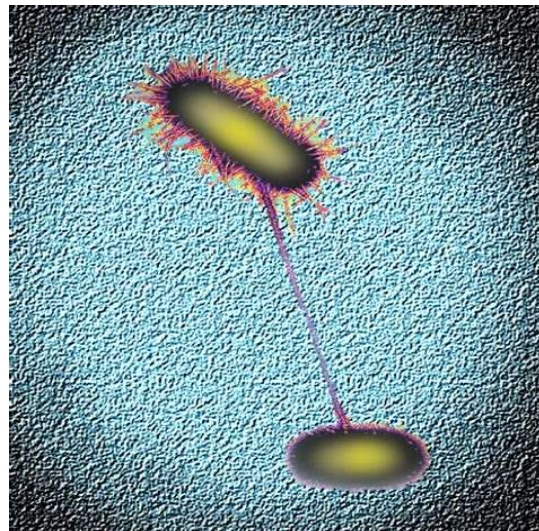


Fig. 3. Plasmida – metoda conjugării

Sursa: <https://www.expmendm.ox.ac.uk/modernising-medical-microbiology> [34]

Plasmidele au o multitudine de funcții care le împart în diferite tipuri:

1. Plasmide de fertilitate
2. Plasmide de rezistență
3. Plasmide de virulență
4. Plasmide degradative
5. Plasmide Col

2.1. Plasmidele de fertilitate

Plasmidele de fertilitate, cunoscute și sub denumirea de plasmide F, conțin gene de transfer care permit transferul genelor de la o bacterie la alta prin conjugare. Acestea alcătuiesc categoria largă de plasmide conjugative. Plasmidele F sunt epizomi,

plasmide care pot fi inserate în ADN-ul cromozomial. Bacteriile care au plasmida F sunt cunoscute ca F pozitiv (F+), iar bacteriile fără ea sunt F negative (F-). Când o bacterie F+ se conjugă cu o bacterie F-, rezultă două bacterii F+. În fiecare bacterie poate exista o singură plasmidă F [3, 30].

2.2. Plasmidele de rezistență

Plasmidele de rezistență sau plasmidele R conțin gene care ajută o celulă bacteriană să se apere împotriva factorilor de mediu, cum ar fi otrăvurile sau antibioticele.

Unele plasmide de rezistență se pot transfera prin conjugare. Când se întâmplă acest lucru, o tulpină de bacterii poate deveni rezistentă la antibiotic [17].

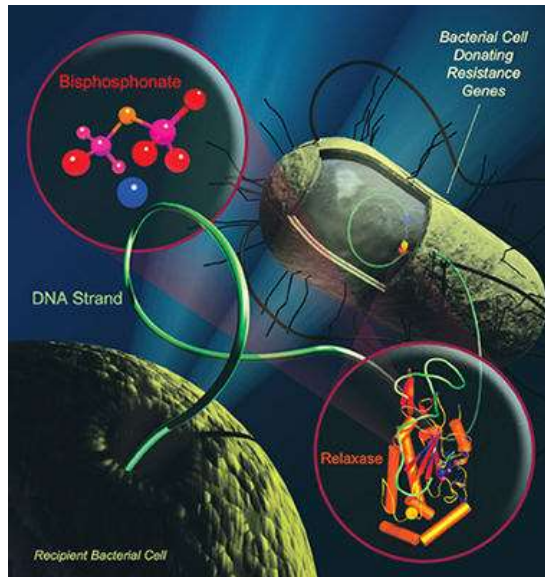


Fig. 4. Bacterii - răspândirea rezistenței la antibiotic
Sursa: https://www.nationalreviewofmedicine.com/issue/2007/07_30/4_advances_medicine_13.html [35]

Recent, tipul de bacterie care provoacă gonoreea, infecție cu transmitere sexuală a devenit atât de rezistent la o clasă de antibiotice numite chinolone încât o nouă clasă de antibiotice, numite cefalosporine, a început să fie recomandată de către Organizația Mondială a Sănătății. Bacteriile pot deveni chiar rezistente la aceste antibiotice în decurs de cinci ani. Potrivit O.M.S, utilizarea excesivă a antibioticelor pentru a trata alte infecții, cum ar fi infecțiile tractului urinar, poate duce la

proliferarea tulpinilor rezistente la medicamente [20].

2.3. Plasmidele de virulență

Când o plasmidă de virulență se află în interiorul unei bacterii, aceasta transformă acea bacterie într-un agent patogen, care este un agent care provoacă boala. Bacteriile care provoacă boli pot fi răspândite și replicate cu ușurință printre indivizii afectați.

Bacteria *Escherichia coli* are mai multe plasmide de virulență. *E. coli* se găsește în mod natural în intestinul uman și la alte animale, dar anumite tulpini de *E. coli* pot provoca diaree și vărsături severe. *Salmonella enterica* este o altă bacterie care conține plasmide de virulență [1].

2.4. Plasmidele degradative

Funcția principală a plasmidelor degradative este de a ajuta bacteria gazdă în digestia compușilor care nu se găsesc în mod obișnuit în natură, cum ar fi camforul, acidul salicilic, toluenul și xilenul. Astfel, aceste plasmide cuprind gene pentru enzime, care au o funcție principală de a descompune compuși specifici. Plasmidele degradative pot fi descrise ca fiind conjugative [7].

2.5. Plasmidele Col

Plasmidele Col conțin gene care produc bacteriocine (cunoscute și sub numele de colicine), acestea sunt proteine careucid alte bacterii și astfel apără bacteria gazdă. Bacteriocinele se găsesc în multe tipuri de bacterii, inclusiv *E. coli*, care le obține din plasmida ColE1 [13].

3. Plasmidele implicate în antibioretistență

3.1. Rezistența la sulfamide

Efectul selectiv al sulfonamidelor asupra bacteriilor se datorează efectului lor inhibitor asupra formării acidului folic, o coenzimă importantă a tuturor celulelor vii.

Celulele de mamifere, celulele noastre, nu sunt dotate cu acea secvență de reacții enzimactice necesare pentru a sintetiza acidul

folic, ci se bazează pe acidul folic ca vitamina gasită în hrana noastră.

În mod specific, s-a demonstrat că sulfonamidele interferează cu formarea bacteriană a acidului folic prin similitudinea sa structurală cu acidul p-aminobenzoic intermediar [27].

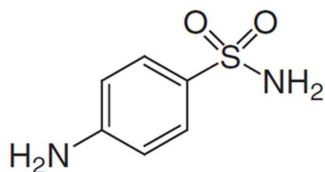


Fig. 5. Sulfanilamida

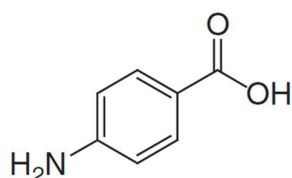


Fig. 6. Acidul p-aminobenzoic

Unul din motivele pentru utilizarea diminuată a sulfonamidelor a fost dezvoltarea rapidă a rezistenței la mulți agenți patogeni: de exemplu, streptococi, meningococi și gonococi.

Rezistența la sulfonamide este acum foarte comună și în rândul enterobacteriilor gram-negative care infectează tractul urinar. Mecanismele moleculare ale rezistenței la sulfonamide diferă semnificativ între diferite bacterii și au fost investigate doar în ani relativ recentii [31].

Cel mai simplu mecanism include modificări mutaționale ale enzimei țintă, dihidropteroat sintaza care limitează legarea medicamentului și astfel atenuează competiția cu substratul normal, acidul p-aminobenzoic.

Dihidropteroat sintetaza catalizează penultima etapă din calea enzimatică care duce la acid folic. În această etapă, nucleul pteridin al acidului folic este legat de acidul p-aminobenzoic.

Asemănarea structurală dintre sulfonamidă și acidul p-aminobenzoic și afinitatea mare a sulfonamidei pentru enzimă efectuează o inhibare competitivă a formării dihidropteroatului și, la rândul său, a formării acidului folic.

Dacă o mutație spontană are loc la nivelul genei cromozomiale care exprimă

dihidropteroat sintaza, modificând structura enzimei astfel încât să lege sulfonamida mai puțin strâns, concurența cu acidul p-aminobenzoic va fi mai puțin pronunțată, iar gazda sa manifestă apoi rezistență la sulfonamide.

Acest fenomen a fost demonstrat într-un experiment simplu de laborator în care bacteriile E. coli au fost răspândite pe plăci de agar care conțineau concentrații inhibitoare de sulfonamidă.

Coloniile unice, aproximativ una din 100 de milioane de bacterii total răspândite, au arătat rezistență și au crescut la colonii.

Secvența de nucleotide a genei dihidropteroat sintazei în acele bacterii rezistente a arătat că a avut loc o mutație punctiformă spontană, schimbând o nucleotidă și, la rândul său, schimbând un aminoacid în enzima exprimată [25,21].

Studii mai detaliate ale acestei enzime de rezistență au arătat o creștere de 150 de ori a valorii constante de inhibiție (K_i).

Aceasta înseamnă că concentrația de sulfonamide trebuie crescută de 150 de ori în comparație cu cea necesară pentru aceeași inhibare a enzimei originale.

S-a putut observa, totuși, că bacteria gazdă a trebuit să plătească un preț pentru rezistența sa, deoarece enzima modificată mutațional avea nevoie de o concentrație de 10 ori mai mare a substratului său normal, acidul p-aminobenzoic, pentru a funcționa optim (un 10 -creștere de ori în K_m).

Enzima mutantă a prezentat și sensibilitate la temperatură. Prezența sulfonamidei creează o situație acută de supraviețuire în care o enzimă modificată mutațional este selectată pentru a ajuta bacteriile să supraviețuiască, dar cu prețul unei enzime mai puțin eficiente care diferă de structura optimă selectată în timpul evoluției lungi a bacteriilor [11].

Rezistența la sulfonamide a fost una dintre primele trăsături de rezistență la antibiotice care s-au dovedit a fi transferabile.

Deoarece sulfonamida este un agent antibacterian sintetic, rezistența prin degradarea medicamentului mediată de plasmide nu a fost anticipată. Sunt cunoscute

trei tipuri de gene plasmide care exprimă rezistență la sulfonamide: sul1, sul2 și sul3 [17].

Aceste trei gene diferă între ele (40% asemănare la nivel de aminoacizi). Într-un studiu de la începutul anilor 1990, s-a demonstrat că un număr mare de probe clinice rezistente la sulfonamide de enterobacterii din diferite părți ale lumii găzduiesc fie sul1, fie sul2 sau ambele ca gene plasmide care mediază rezistența la sulfonamide.

Doar sul1 și sul2 sau ambele au fost găsite în probe de enterobacterii rezistente la sulfonamide din diferite părți ale lumii.

Aceasta este în contrast cu rezistența la trimetoprim, la care au fost găsite și caracterizate mai mult de 20 de gene diferite de rezistență purtate de plasmide.

Frecvența de apariție a sul1 și sul2 a fost aproximativ aceeași.

Descoperirea relativ recentă a sul3, inițial pe plasmide din izolate de *E. coli* de la porci, dar mai târziu și din probe prelevate de la oameni ridică un număr de probleme.

Enzima rezistentă la sulfonamide trebuie să poată distinge între substratul său normal acidul p-aminobenzoic și sulfonamida foarte asemănătoare din punct de vedere structural.

Enzimele exprimate din sul1 și sul2 se leagă bine cu substratul normal și pot rezista la concentrații foarte mari de sulfonamidă. În special, sul2 poate distinge cu mare precizie între substratul normal și sulfonamidă.

Mediază rezistența la concentrații foarte mari de sulfonamidă (>4,00 mM) [27, 18].

Într-un studiu ulterior din Regatul Unit referitor la rezistența la sulfonamide în *E. coli*, s-a arătat că frecvența rezistenței la sulfonamide în rândul acestor bacterii a crescut, în ciuda faptului că sulfonamidele nu au fost utilizate de multă vreme pentru tratamentul sistemic în Marea Britanie. Mai mult, s-a văzut că frecvența relativă a sul2 a crescut și că acum se găsește mai ales pe plasmide mari transferabile împreună cu multe alte gene de rezistență [3].

3.2. Rezistența la trimetoprim

Trimetoprimul este inrudit cu sulfonamidele în sensul că interferează cu metabolismul

foleților. Cu structura sa de 2,4-diaminopirimidină, este un analog al fragmentului de pteridină care alcătuiește acidul folic și inhibă competitiv reducerea dihidrofolatului la tetrahidrofolat de către enzima dihidrofolat reductază [9].

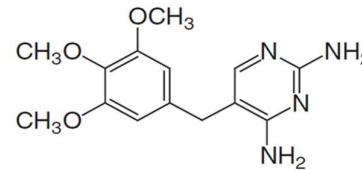


Fig. 7. Trimetoprim

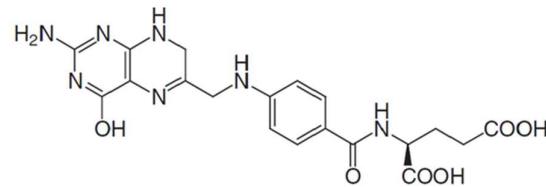


Fig. 8. Acidul dihidrofolic

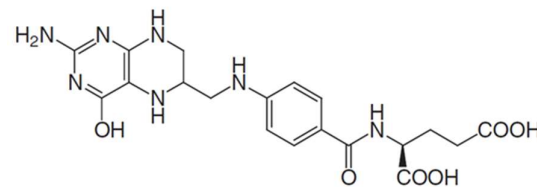


Fig. 9. Acid tetrahidrofolic

Trimetoprimul a fost identificat ca un agent antibacterian cu acțiune specifică în experimentele de screening, în care un număr mare de analogi de acid folic au fost testați sistematic pentru acțiunea selectivă asupra bacteriilor.

Acțiunea preferențială a trimetoprimului asupra dihidrofolat reductazei bacteriene, care lăsa intacte enzimele mamiferelor, permite utilizarea clinică a trimetoprimului ca medicament antibacterian ce inhibă dihidrofolat reductazele bacteriene la concentrații foarte scăzute.

De fapt, trimetoprimul nu interferează cu dihidrofolat reductaza umană nici la concentrații de 10.000 de ori mai mari decât valorile minime ale concentrației inhibitorii găsite pentru majoritatea bacteriilor [5].

Deoarece sulfonamidele și trimetoprimul atacă etapele succesive din aceeași cale enzimatică care duce la tetrahidrofolat, există un efect sinergic care a fost exploatat în combinația de medicament co-trimoxazol, care

conține trimetoprim în combinație cu sulfonamida sulfametoxazol.

Rezistența la trimetoprim este obișnuită în prezent și crește în frecvență.

Cel mai comun tip de rezistență la trimetoprim a enterobacteriilor gram-negative (patogeni comuni ai tractului urinar) este reprezentat de gene străine care exprimă dihidrofolat reductaza rezistentă la trimetoprim, care au fost capabile să se transfere orizontal, purtate pe o plasmidă transferabilă [14].

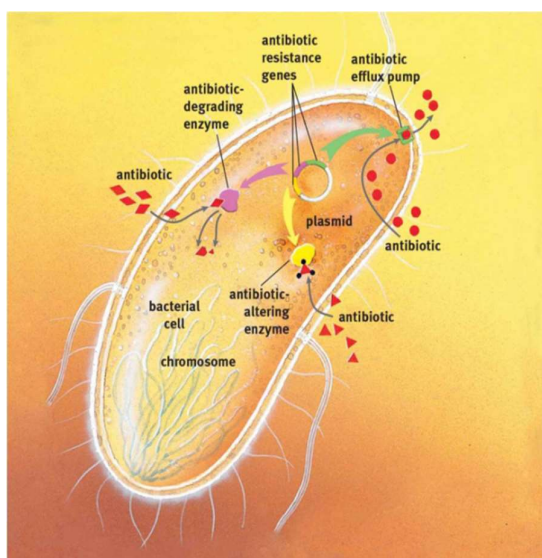


Fig. 10. Implicarea plasmidelor în procesul de antibiotezistență

Sursa: <https://schoolbag.info/biology/mcat/mcat.files/image014.jpg> [36]

Prima dintre aceste gene care mediază rezistență a fost găsită cu zeci de ani în urmă, dar genele nou găsite par să fie adăugate în mod continuu pe listă, unde acum se găsesc 30 de gene de rezistență diferite de acest tip.

Originea nici uneia dintre aceste gene nu este cunoscută.

Aceste gene de rezistență trebuie să se fi transferat orizontal în bacterii patogene selectate din cauza utilizării intensive a trimetoprimului în medicina umană și de asemenea, în practica veterinară [7].

3.3. Rezistența la beta-lactamine

Penicilina a fost primul antibiotic în adevăratul sens, adică cu originea în celulele vii. A fost descoperit în 1928, dar nu a fost folosit ca remediu până la începutul anilor 1940.

Utilizarea sa clinică a avut un succes spectaculos, de exemplu, în tratamentul infecțiilor streptococice.

Marele succes a indus un interes intens pentru structura moleculei de penicilina și pentru efectul ei antibacterian.

Studiile microscopice timpurii ale efectului penicilinei asupra stafilococilor aflați în dezvoltare au arătat că celulele bacteriene cresc în volum și par să explodeze sub efectul medicamentului [10].

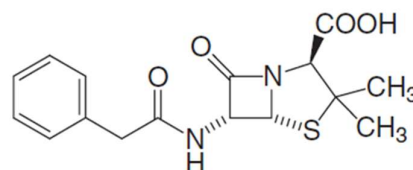


Fig. 11. Penicilina G

Dacă, celulele care nu se dezvoltă din cauza lipsei de nutrienți au fost expuse la penicilină, acestea nu au fost afectate de medicament, iar dacă penicilina a fost îndepărtată prin filtrare sau centrifugare și s-au adăugat nutrienți, creșterea s-a reluat.

Penicilina poate interfera doar cu bacteriile în creștere. Acest lucru, la rândul său, a fost interpretat în sensul că penicilina a interferat cu sinteza peretelui celular bacterian, care, de exemplu, protejează integritatea celulei bacteriene de presiunea osmotică internă într-un mediu hipoton. Curând s-a dovedit că amida ciclică cu legătura sa betalactamică a fost componenta activă a moleculei de penicilină [6].

Inelul betalactamic este o caracteristică comună a tuturor antibioticelor beta-lactamice și o condiție pentru efectul lor antibacterian, care este îndreptat către sinteza peretelui celular bacterian. Peretele celular apare la aproape toate bacteriile și este construit din lanțuri lungi de polizaharide care formează o coloană de N-acetilglucozamină și derivatul său lactil.

Aceste lanțuri de polizaharide sunt legate între ele prin peptide pentru a forma structura numită peptidoglican. Stabilitatea peretelui celular depinde de legăturile peptidice. Acestea sunt formate dintr-o secvență de reacții biochimice cunoscute, în care o pentapeptidă legată de o monozaharidă și care conține un diaminoaminoacid (lizină sau acid

diaminopimelic) cu două D-alanine la capăt este transportată prin membrana celulară în afara membranei celulare, unde se formează peretele celular [16].

Rezistența la betalactamaze foarte răspândită printre bacteriile patogene se datorează în mare parte transferului orizontal al genelor betalactamazei de la bacterie la bacterie, de asemenea în mod promiscuu între speciile înrudite. Primul transfer orizontal al activității betalactamazei descoperit între bacterii a fost descris în 1963 de Naomi Datta la Londra și Polyxeni Kontomichalou la Atena.

Betalactamaza studiată de acești doi bacteriologi a devenit cunoscută sub denumirea de TEM după pacientul grec (Temoniera) de la care fusese izolată tulpina purtătoare de betalactamaze de *E. coli*.

Datta și Kontomichalou au putut arăta că gena care exprimă enzima TEM a fost purtată pe o plasmidă transferabilă, care prin mecanismul său de conjugare s-ar putea transfera de la bacterie la bacterie [22].

3.4. Rezistența la chinolone

Acidul nalidixic este substanța originală a grupului de agenți antibacterieni sintetici numiți chinolone.

A fost descoperit într-un program de sinteză bazat inițial pe observarea proprietăților antibacteriene ale unei oxochinolone, găsită ca produs secundar al sintezei industriale a clorochinei, medicamentul împotriva malariei.

Această observație și un program de screening de urmărire a avut loc la începutul anilor 1960 și a produs, începând cu acidul nalidixic, o serie de derivați sintetici care au devenit unul dintre cele mai importante grupuri de remedii în terapia antibacteriană.

Ele sunt distribuite ca agenți antibacterieni ieftini și eficienți, în special împotriva infecțiilor tractului urinar cauzate de enterobacterii gram-negative [19].

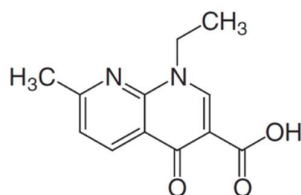


Fig. 12. Acidul nalidixic

Chinolonele au un efect selectiv și bactericid interferând cu replicarea ADN-ului bacterian. Cu toate acestea, ele nu interferează cu sinteza ADN-ului, ci cu acele modificări ale conformației prin care molecula de ADN trebuie să treacă la replicare și diviziunea celulară.

Lungimea moleculară a ADN-ului bacterian este de aproximativ 1300 μm , în timp ce celula bacteriană tipică are un diametru de aproximativ 1 μm .

Pentru a se acomoda în celulele fiice, după replicare, cele două copii ADN trebuie să adopte o structură mai compactă [26].

AND girază este o enzimă care are patru subunități identice în perechi: două subunități A (97 kDa) și două subunități B (90 kDa).

Pe parcursul reacției enzimatice, cele două catene de ADN sunt tăiate și se leagă covalent de cele două subunități A.

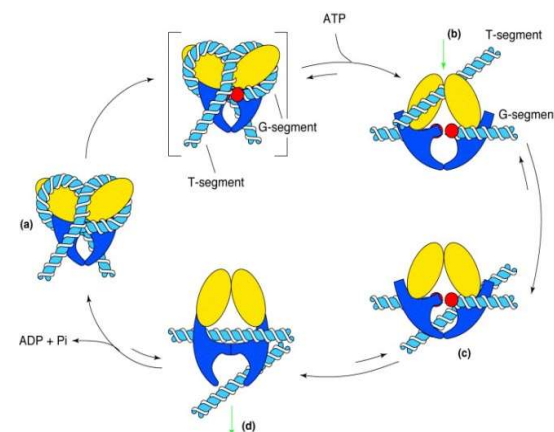


Fig. 13. Moartea bacteriană datorită ADN-girazei
Sursa: [https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(98\)01311-0](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(98)01311-0) [37]

Chinolonele funcționează prin legarea de complexul enzimă-ADN în această stare, inhibând astfel relegarea catenelor de ADN scindate. Reacția de suprasciralizare, care este foarte importantă pentru replicarea celulei bacteriene, este apoi oprită ireversibil la jumătate, ducând la moartea celulei, deoarece etapa blocată în formarea finală a ADN-ului celular va fi în cele din urmă recunoscută de enzimele celulare pentru corectarea erorilor ADN, ceea ce duce la degradarea ADN-ului.

Chinolonele au astfel un efect bactericid. Enzimele corespunzătoare cu funcție de girază în celulele de mamifere umane sunt atât de diferite din punct de vedere structural încât nu

sunt recunoscute de chinolone, care sunt apoi selective în acțiunea lor asupra bacteriilor [18].

Rapoarte unice cu privire la rezistența plasmidelor la chinolone au fost publicate la mijlocul anilor 1980, dar observațiile din acestea nu au fost niciodată verificate și un mecanism nu a putut fi definit.

Rezistența transferabilă la chinolone a fost mult timp considerată imposibilă din punct de vedere biologic. Această opinie sa bazat pe cunoștințele disponibile cu privire la mecanismele rezistenței plasmide la agenții antibacterieni [4].

Chinolonele sunt substanțe complet sintetice care nu puteau fi imaginate ca substraturi pentru degradarea sau modificarea enzimelor originare din organismele vii, ajungând în final în agenți patogeni sub presiunea de selecție a unei mari distribuții de chinolone, toate în analogie cu, de exemplu, betalactamaze.

Dar, la sfârșitul anilor 1990, spre marea surpriză a tuturor microbiologilor, rezistența la chinolone pe bază de plasmide a fost demonstrată.

Descoperirea inițială a fost într-un izolat clinic de *K. pneumoniae* dintr-o cultură urinară observată într-un laborator clinic din Birmingham, Alabama [22].

3.5. Rezistența la aminoglicozide

Streptomicina a fost considerată al doilea antibiotic descoperit (după penicilină) în istoria agenților antibacterieni utili din punct de vedere clinic și este un antibiotic în adevăratul sens, izolat inițial din bacteria ce se găsește în sol *Streptomyces griseus*.

Streptomicina a fost descoperită la începutul anilor 1940 în laboratorul lui Selman Waksman de la Universitatea Rutgers [31].

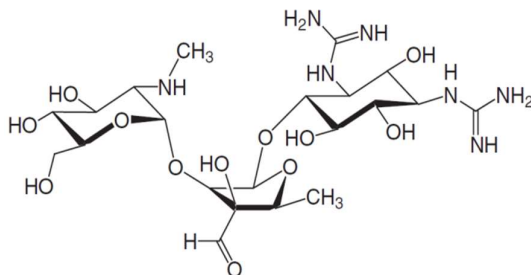


Fig. 14. Structura streptomicinei

Aceasta fost primul agent antibacterian care putea fi folosit pentru tratarea tuberculozei, împotriva căruia penicilina la acea vreme nu avea efect. Mai multe medicamente antibacteriene înrudite chimic cu streptomicina au fost izolate de la alte specii de *Streptomyces*. Ele sunt numite aminoglicozide după o caracteristică comună în structura lor chimică.

Toate funcționează prin inhibarea sintezei proteinelor în bacterii. Trebuie menționate patru aminoglicozide utilizate clinic: tobramicina, gentamicina, amikacina și netilmicina.

Acțiunea antibacteriană a acestor patru aminoglicozide are un mecanism similar, iar mecanismele moleculare de rezistență la acestea sunt și ele, similare [5].

Efectul antibacterian al streptomicinei funcționează prin legarea selectivă a medicamentului de partea mai mică a ribozomului bacterian, inhibând sinteza proteinelor bacteriene. Această componentă mai mică a ribozomului bacterian este particula 30S: S de la unitatea Swedberg, care definește viteza de sedimentare a acestei particule în câmpul gravitațional al unei ultracentrifugi.

Streptomicina are un spectru larg de activitate, inhibând atât bacteriile gram-negative, cât și gram-pozitive [16].

Rezistența ridicată la streptomicina și alte aminoglicozide în contexte clinice este de obicei mediata de gene transferate orizontal care exprimă enzimele de inactivare a medicamentelor în bacteriile patogene.

Aceste reacții de inactivare sunt de trei tipuri: fosforilare, adenilare și acetilare, prin care aminoglicozida este modificată pentru a nu se putea lega de ribozomul bacterian. Genele pentru enzimele de inactivare a aminoglicozidelor se răspândesc în mod orizontal prin transpozoni și plasmide, însă originile lor sunt puse sub semnul întrebării [30].

Bibliografie

1. Akinjogunla OJ, Enabulele, IO. (2010), Virulence Factors, Plasmid Profiling and Curing analysis of Multi- drug Resistant *Staphylococcus aureus* and Coagulase negative *Staphylococcus spp.* isolated from Patients with Acute Otitis Media *Journal of American Science*; 6(11).

2. **Carattoli A, (2013)**, Plasmids and the spread of resistance, *International Journal of Medical Microbiology*, Special Issue Antibiotic Resistance, 303(6–7):298-304.
3. **San Millan A, (2018)**, Evolution of Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance in the Clinical Context, *Trends in Microbiology*, 26(12).
4. **Andriole VT, (2005)**. The quinolones: past, present, and future. *Clinical Infectious Diseases*. 41(S2): 113-9.
5. **Baquero F, Martínez JL, F Lanza V, Rodríguez-Beltrán J, Galán JC, San Millán A, Cantón R, Coque TM. (2021)** Evolutionary Pathways and Trajectories in Antibiotic Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2021 Dec 15;34(4): e0005019.
6. **Branger C, Ledda A, Billard-Pomares T, Doublet B, Fouteau S, Barbe V, Roche D, Cruveiller S, Médigue C, Castellanos M, Decré D, Drieux-Rouze L, Clermont O, Glodt J, Tenaillon O, Cloeckeaert A, Arlet G, Denamur E. (2018)**, Extended-spectrum β -lactamase-encoding genes are spreading on a wide range of *Escherichia coli* plasmids existing prior to the use of third-generation cephalosporins. *Microb Genom*. 4(9): e000203.
7. **Brown TA (2010)**. "Chapter 2 – Vectors for Gene Cloning: Plasmids and Bacteriophages". *Gene Cloning and DNA Analysis: An Introduction*, 6th Edition. Wiley-Blackwell. ISBN 978-1405181730.
8. **Cushnie, TP, O'Driscoll NH, Lamb AJ, (2016)**. Morphological and ultrastructural changes in bacterial cells as an indicator of antibacterial mechanism of action. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 73 (23): 4471–4492.
9. **Yurtsev EA, Chao HX, Datta MS, Artemova T, Gore J, (2013)**, Bacterial cheating drives the population dynamics of cooperative antibiotic resistance plasmids, *Molecular Systems Biology* (2013)9:683
10. **Fisher JF, Meroueh SO, Mobashery S. (2005)**. Bacterial resistance to β -lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. *Chemical Reviews*. 105 (2): 395–424.
11. **Gama JA, Zilhão R, Dionisio F. (2018)**, Impact of plasmid interactions with the chromosome and other plasmids on the spread of antibiotic resistance. *Plasmid*. 99:82-88.
12. **Given C, Penttinen R, Jalasvuori M. (2022)** Plasmid Viability Depends on the Ecological Setting of Hosts within a Multiplasmid Community. *Microbiol Spectr*. 10(2):e0013322.
13. **Hayakawa M, Tokuda M, Kaneko K, Nakamichi K, Yamamoto Y, Kamijo T, Umeki H, Chiba R, Yamada R, Mori M, Yanagiya K, Moriuchi R, Yuki M, Dohra H, Futamata H, Ohkuma M, Kimbara K, Shintani M. Hitherto (2022)**. Unnoticed Self-Transmissible Plasmids Widely Distributed among Different Environments in Japan. *Appl Environ Microbiol*. 22;88(18): e0111422.
14. **Huovinen P (2001)**. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clinical Infectious Diseases*. 32 (11): 1608–14.
15. **Kent M (2000)**. *Advanced Biology*. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-914195-1.
16. **Alekshun MN, Levy S.B. (2007)**. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance *Cell*, 128, 1037-1050.
17. **Skold O (2011)**. *Antibiotics and antibiotic resistance*, John Wiley & Sons, Inc. ePDF ISBN: 978-1-118-07556-2.
18. **Oliveira PH, Prather KJ, Prazeres DM, Monteiro GA (August 2010)**. Analysis of DNA repeats in bacterial plasmids reveals the potential for recurrent instability events. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 87 (6): 2157–67.
19. **Owens RC, Ambrose PG (July 2005)**. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*. 41 Suppl 2: S144–57.
20. **Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO (2018)**. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 31(4): e00088-17.
21. **Robertson J, Bessonov K, Schonfeld J, Nash JHE. (2020)** Universal whole-sequence-based plasmid typing and its utility to the prediction of host range and epidemiological surveillance. *Microb Genom*. 2020 Oct;6(10): mgen000435.
22. **Rossi S (ed.) (2004)**. *Australian Medicines Handbook*. Adelaide: Australian Medicines Handbook. ISBN 0-9578521-4-2.
23. **Ghosh S, Mahapatra NR, Ramamurthy T, Banerjee PC (2000)**. Plasmid curing from an acidophilic bacterium of the genus *Acidocella*, *FEMS Microbiology Letters* 183, 271-274.

24. **San Millan A, MacLean RC (2017)**. Fitness Costs of Plasmids: a Limit to Plasmid Transmission. *Microbiol Spectr.* 2017 Sep;5(5).
25. **Santer M, Uecker H. (2020)**, Evolutionary Rescue and Drug Resistance on Multicopy Plasmids. *Genetics.* 215(3):847-868.
26. **Schaumann R, Rodloff AC (January 2007)**. Activities of Quinolones Against Obligately Anaerobic Bacteria. *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry.* 6 (1): 49–56.
27. **Scholar, Eric, Enna, S. J.; Bylund, David B. (2007)**, "Sulfanilamide", *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, New York: Elsevier, pp. 1–5, ISBN 978-0-08-055232-3.
28. **Smillie C, Garcillán-Barcia MP, Francia MV, Rocha EP, de la Cruz F (2010)**. Mobility of plasmids. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 74 (3): 434–52.
29. **Summers DK (1996)**. "Chapter 1 – The Function and Organization of Plasmids". *The Biology of Plasmids (First ed.)*. Osney, Oxford OX: Wiley-Blackwell. pp. 21–22. ISBN 978-0-632-03436-9.
30. **Thomas CM, Summers D (2008)**. "Bacterial Plasmids". *Encyclopedia of Life Sciences*. ISBN 978-0-470-01617-6.
31. **Wormser GP, Chambers HF. (2001)**. "The Antimicrobial Drugs, Second Edition by Eric Scholar and William Pratt New York: Oxford University Press, 2000. 607 pp.
32. <https://cdn.britannica.com/33/21033-050-10D53657/Joshua-Lederberg-1958.jpg>
33. <https://fineartamerica.com/featured/coloured-tem-of-dna-plasmid-showing-two-genes-pa-mcturk-university-of-leicester--david-parkerscience-photo-library.html>
34. <https://www.expmedndm.ox.ac.uk/modernising-medical-microbiology>
35. https://www.nationalreviewofmedicine.com/issue/2007/07_30/4_advances_medicine_13.html
36. <https://schoolbag.info/biology/mcat/mcat.files/image014.jpg>
37. [https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(98\)01311-0](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(98)01311-0)



PRODUSE ANTIPARAZITARE



- Amprolium FP 10%
- Cocostop S
- Cyper-Vet 10%
- Diazinol
- Evomec
- Evomec Plus
- Fasciozone
- Helmizol A 10
- Helmizol A 2,5
- Levasol
- Prazicest
- Pyratel CD
- Vermizol A 100
- Singal F



www.pasteur.ro

Principalele afecțiuni tumorale la câini și pisici The main tumor diseases in dogs and cats

Doma DAM, Muselin F, Dumitrescu E, Mitroi EF, Doma AO, Orășan Alic S, Folescu M, Cristina RT

Faculty of Veterinary Medicine Timișoara, Romania

Cuvinte cheie: câine, pisică, formațiuni tumorale, metastazare

Keywords: dog, cat, tumour formations, metastasis

Abstract

Neoplasia is defined as a group of diseases characterized by uncontrolled cell growth and invasion with dissemination from the primary site to other sites in the body. The following paper presents different types of tumors both malignant and benign in dogs and cats; the increased rate of cancer, the symptoms of oncological nature, the diagnosis of different neoplastic formations with the help of general and specialized clinical examinations, the treatment and the chances of survival of animals. Metastasis in different tissues or organs by lymphatic or blood route occurs in advanced stages of cancer.

Rezumat

Neoplazia este definită ca și un grup de boli ce se caracterizează printr-o creștere necontrolată a celulelor și invazia cu diseminarea acestora din sediul primar către alte sedii din organism. În lucrarea ce va urma sunt prezentate diferite tipuri de tumori atât maligne cât și benigne la câini și pisici; rata crescută a cancerului, simptomatologia de natură oncologică, diagnosticarea diferitelor formațiuni neoplazice cu ajutorul examenelor clinice generale și de specialitate, tratamentul și șansele de supraviețuire ale animalelor. Metastazarea în diferite țesuturi sau organe pe cale limfatică sau sangvină, se produce în stadiile avansate ale cancerului.

Tumora, neoplasmul sau cancerul, în termeni descriptivi, este desemnat ca și un grup mare de boli cu caracteristici comune, care pot apărea la orice vârstă cu afectarea oricărui țesut sau organ și poate determina diferite forme clinice și histopatologice [3].

Carcinogeneza reprezintă procesul de transformare a unei celule normale într-o celulă canceroasă, fiind cauzată de o mutație a materialului genetic a celulei normale, în urma căreia este alterat echilibrul dintre proliferarea celulară și moartea celulară.

Cancerul tinde să se răspândească cu rapiditate infiltrându-se în țesut sau invadând împrejurimile acestuia. În momentul în care tumora se localizează la suprafața corpului, aceasta are tendința de a ulceră și ulterior a sângera.

În stadiile avansate, cancerul se răspândește prin sistemul limfatic sau prin circulația sangvină în anumite părți ale corpului, acest proces numindu-se metastazare.

Metastazarea este procesul prin care are loc diseminarea celulelor maligne din tumora primară în diferite organe sau țesuturi.

Cancerul este o boală care nu afectează doar oamenii, ci și animalele și odată depistat la timp poate fi tratat mult mai ușor [1].

Afecțiunile tumorale la câini și pisici

În urma unor studii efectuate s-a constatat că 1 din 4 câini va dezvolta tumori de-a lungul vieții. Aceste tumori apar de obicei la câinii cu vârsta de peste 10 ani. Cu cât sunt depistate mai rapid și ulterior aplicat un tratament, cu atât șansele de supraviețuire ale animalului sunt mai mari [4].

La pisici, neoplasmul este mai frecvent decât la câine sau la alte animale de companie și apar, de regulă, la animalele cu vârsta înaintată. Există o singură excepție: cancerul limfatic este mai des întâlnit la pisicile tinere. O rată crescută a cancerului la pisici, se

presupune a fi legată de virusul imunodeficienței feline și de virusul leucemic felin [21].

Tabelul 1
Cele mai frecvente tipuri de afecțiuni tumorale întâlnite la animalele de companie

Principalele afecțiuni tumorale	
Câini	Pisici
Cancer mamar	Cancer de piele
Cancer limfatic	Cancer mamar
Cancer osos	Cancer limfatic
Cancerul cavității orale	Cancer bucal
Cancer de piele	Cancer osos

Cancerul mamar

Atât la câini cât și la pisici, cazurile oncologice cu localizare mamară au început să se înmulțească în ultimii ani.

Acestea pot fi determinate doar în urma unei biopsii sau a unor analize amănunțite, pentru a se stabili dacă neoplasmul existent este malign sau benign. Doar în cazul unui formațiuni neoplazice maligne, putem spune că este vorba de un cancer mamar [6].

La pisici, este afectată de regulă o zonă mică a lanțului mamar, dar metastazarea se produce mult mai rapid în corp.

Cele mai predispune sunt pisicile siameze cu o vârstă cuprinsă între 10 și 14 ani, dar și cele nesterilizate [23].

Tabelul 2
Simptomatologia de natură oncologică a glandei mamare

Simptome ale cancerului mamar
• Pierderea poftei de mâncare
• Dificultăți la înghițire
• Prezența în țesutul mamar a unor noduli de diferite dimensiuni
• Secreție purulentă la nivelul mameloanelor
• Apariția sângerărilor la nivelul mameloanelor
• Miroșuri puternice și neplăcute
• Dificultăți la defecare sau urinare
• Pierderea în greutate

• Stări letargice

Apariția acestui tip de tumoare este în mare măsură dependentă de hormoni, ceea ce indică faptul că apariția și dezvoltarea acesteia sunt legate de hormoni, în principal de estrogeni și progesteron, care sunt implicați în ciclul reproductiv al animalului.



Fig.1. Tumoră mamară la cățea

<https://vetcorbeanca.ro/tumorile-mamare-la-caini/>



Fig.2. Tumoră mamară la pisică

<https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/16788/1/Di%20sserta%C3%A7ao%20Sandra%20Antunes.pdf>

Diagnosticarea se face în urma unui examen clinic general, urmat de examenul clinic local amănunțit. Dacă se constată prezența unor noduli la nivelul lanțului mamar, se realizează un examen ecografic iar în cele din urmă biopsia [23].

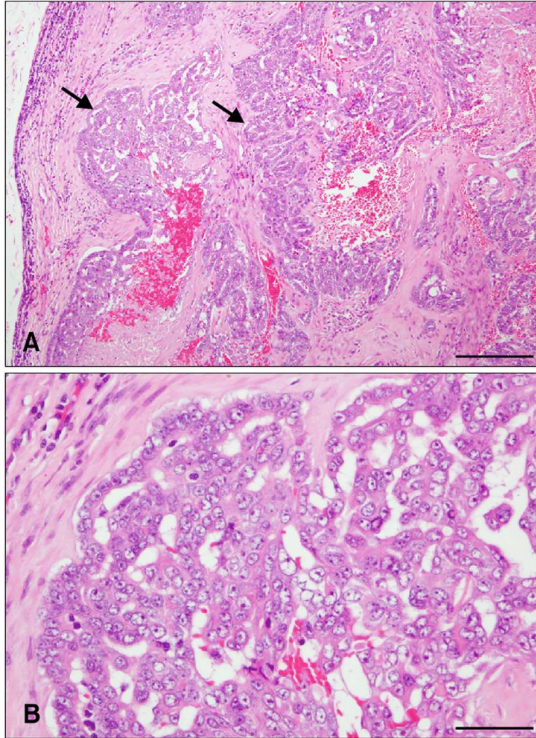


Fig.3. Tumoră glandă mamară

Celulele neoplazice epiteliale au proliferat sub formă de trabecule. Nucleele sunt de dimensiuni neregulate iar vasele de sânge și limfa sunt invadate de aceste celule neoplazice. Țesutul neoplazic prezintă necroză extinsă. https://www.researchgate.net/figure/Canine-mammary-gland-tumor-from-mammary-tissue-mixed-breed-dog-Epithelial-neoplastic_fig2_289356072

Tratamentul aplicat atât în cazul câinilor, cât și în cazul pisicilor este cel chirurgical, de îndepărtare a tumorii, deși șansele de vindecare în urma actului chirurgical sunt de 50%.

Prognosticul este rezervat, în funcție de stadiul și mărimea tumorii, mai ales datorită gradului ridicat de metastazare [6].

Cancerul limfatic

Cancerul limfatic este considerat o boală sistemică, dar și progresivă cu originea în organele ce aparțin sistemului limfatic, cum ar fi ganglionii limfatici, splina sau măduva osoasă.

În cazul acestui tip de cancer semnele clinice nu sunt specifice, însă cel mai des întâlnit semn de către stăpânii pacientului este mărirea în volum a limfonodurilor submandibulare [7].

În cazul acestei formațiuni tumorale sunt afectați patruzezii cu o vârstă cuprinsă între 6 și 9 ani, cu precădere rasele de câini ce prezintă

un risc mai ridicat de a dezvolta acest tip de cancer sunt cei din rasa Rottweiler, Golden Retriever, Boxer, Scottish Terrier.

O formă mai agresivă a acestui tip de cancer este limfomul T celular, care apare în special la rasele din familia Spitz (Shi-tzu, Akita, Malamut) [8].

Principalele cauze ale apariției limfomului la câine țin de predispoziția genetică, inflamații cronice sau infecții latente, disfuncții imune, precum și alți factori de risc precum poluarea, expunerea prelungită la erbicide [8].

La pisică, cancerul este mai frecvent întâlnit decât la câini sau alte animale de companie, și în special la cele de vârstă înaintată, cu excepția limfomului ce apare la pisicile tinere.

Rata crescută a cancerului la pisici se presupune a fi legată de virusul leucemic felin și de virusul de imunodeficiență feline [23].

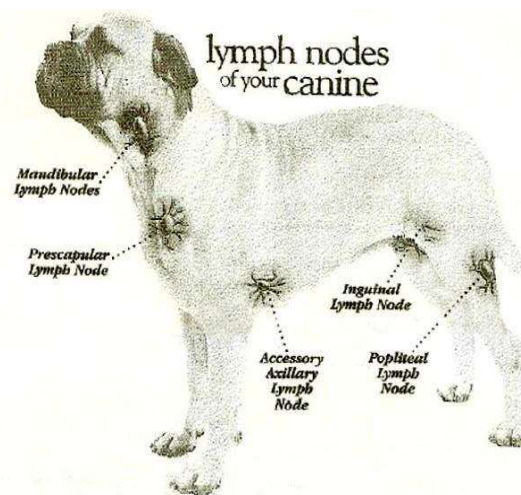


Fig.4. Limfonodurile la câine

<https://pongogonzo.wordpress.com/2013/06/30/cancerul-la-caini-diagnostic-prevenire-tratament/>

Semnele clinice ale cancerului limfatic

Limfomul se prezintă sub formă de 3 clase de încadrare la câine și sub formă de 6 clase de încadrare la pisică, în funcție de localizare:

- **Forma multicentrică** este cea mai frecvent întâlnită formă de limfom și se caracterizează prin mărirea în volum a limfonodurilor periferice urmată de apariția următoarelor semne clinice: vărsături, dificultate în respirație, letargie, scăderea în greutate, anorexie.

- **Forma gastrointestinală** constă într-o diseminare difuză la nivelul intestinelor sau stomacului. Rar această formă de cancer se găsește sub forma unei mase tumorale la nivelul tractului gastrointestinal. Clinic se poate observa vomituriția, diareea și scăderea în greutate.
- **Forma mediastinală** afectează structurile limfoide de la nivelul cavității toracice. Semnele clinice sunt de natură respiratorie.

Limfomul felin, pe lângă formele prezentate mai sus, se mai poate localiza și sub alte forme:

- **Forma renală**, în care statusul virusului leucemic felin (FeLV) poate fi pozitiv și pot apărea ca și simptome poliurie, polidipsie, lipsa apetitului și depresia.
- **Forma medulară**, FeLV este pozitiv și se manifestă cu sensibilitate la nivelul trenului posterior, uneori urmată de paralizie.
- **Forma nazală**, cu FeLV negativ și în care apare epistaxisul, secrețiile nazale, strănutul și inflamarea feței [9].



Fig.5. Cancer limfatic la câine

<https://www.cliniciansbrief.com/article/rescue-therapy-canine-lymphoma>

Diagnosticul se stabilește în urma anamnezei, observarea istoricului medical, consultul clinic de specialitate dar și a unor teste de diagnostic. În cazul pisicilor se pot efectua teste rapide pentru FeLV și FIV. Examenul citologic este foarte important deoarece este unicul diagnostic de certitudine.



Fig.6. Cancer limfatic la pisică

https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/16788/1/Di%20serta%20C3%A7ao_Sandra%20Antunes.pdf

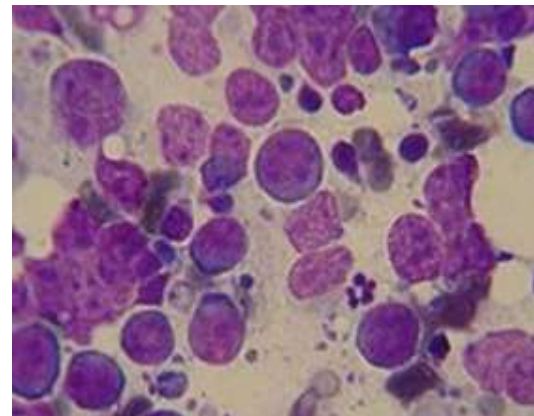


Fig.7. Limfom malign canin

<https://vet-magazin.ro/Animale-companie/Medicina-canina/Linfomul-malign-canin.html>

Pentru tratament și prognostic este foarte important stadiul bolii.

- Stadiul I – este afectat un singur limfocentru
- Stadiul II – sunt afectați limfocentrii dintr-o anumită zonă
- Stadiul III –sunt implicați toți limfocentrii
- Stadiul IV –afectarea tuturor limfocentrii dar și a ficatului sau a splinei
- Stadiul V –afectarea limfocentrilor și a măduvei osoase [27].

Tratamentul constă în chimioterapie, bazată pe medicamente injectabile și orale administrate săptămânal. Protocolul medicamentos utilizat includ prednisolon sau

prednison, vincristina, doxorubicina și ciclofosfamidele. În general, chimioterapia este foarte bine tolerată de către pisici [9].

Prognosticul este favorabil pentru animalele cu limfom care au urmat tratamentul cu chimioterapice, fiind considerat unul din cele mai de succes tratamente de cancer [9].

Cancerul osos

Acest tip de cancer poate să apară direct pe os (tumoră primară) sau poate fi răspândit într-un loc adiacent, cum ar fi mielomul multiplu al măduvei osoase sau în urma unei metastaze.

Cauzele apariției acestor tipuri de tumori se datorează în special predispoziției genetice la câinii Ogari scoțieni dar și la cei de talie mare (Rottweiler) [11].

La pisici, cancerul osos este foarte rar, în proporție de 3% din toate formele de cancer.

Primele semne clinice ce pot apărea sunt mărirea în volum a membrului sau șchিপătura, în cazul în care pisica nu prezintă semne de leziune, iar la o simplă presiune aceasta cauzează durere. Gradul de răspândire este ridicat, cu metastazare la nivelul plămânilor [23].

Tabelul 3
Principalele formațiuni tumorale cu localizare osoasă la canide

Tipuri de tumori osoase la câine	
Osteosarcomul	la aproape 80% din cazuri. Caracteristic acestui tip de cancer este invazia agresivă și creșterea rapidă.
Condrosarcoamele	sunt tumori ce apar pe suprafețele articulației cartilajelor și în general nu au tendința de a se răspândi și a invada țesuturile din apropiere.
Fibrosarcoamele	se localizează în țesutul conjunctiv fibros din apropierea oaselor, ajungând chiar să le invadeze.
Carcinoamele	cu celule sinoviale se localizează în țesuturile articulare cu invadarea osului asociat.

Simptomatologia specifică a câinilor cu tumori osoase :

- Imflamație dureroasă la palpare

- Semne neurologice în cazul tumorilor craniene și articulare
- Dificultăți de a mânca ,în cazul tumorilor maxilare
- Dificultăți respiratorii [11].



Fig.8. Cancer osos la câine

<https://www.petmed.ro/glosar-veterinar/boli-animale-de-companie/tumori-osoase>

Diagnosticarea animalelor cu afecțiuni oncologice localizate pe formațiuni osoase se face în urma anamnezei, examenului clinic și ortopedic, analizelor de sânge, tomografiilor computerizate, radiografiilor sau a biopsiei [11].

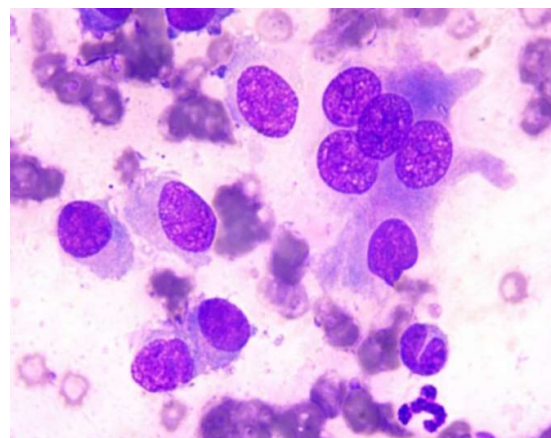


Fig.9. Osteosarc maxilar

<https://piatravet.ro/analize/citologie/>

Tratamentul câinilor și pisicilor cu tumori osoase primare este curativ și paliativ.

Cel din urmă este aplicat pentru îmbunătățirea calității vieții și pentru a asigura controlul durerii, iar tratamentul curativ pentru controlul tumorii locale și de a reduce riscul metastazării.

Sunt folosite antiinflamatoare nesteroidiene și diverse protocoale, inclusiv radioterapia.

Pentru câinii și pisicile cu tumori osoase primare, altele decât hemangiosarcomul sau osteosarcomul, singurul tratament necesar este intervenția chirurgicală, urmată de chimioterapie [11].

Prognosticul este favorabil pentru animalele care au fost supuse intervențiilor chirurgicale și rezervat în cazul animalelor carora li s-a aplicat tratament paliativ [11].

Tumorile orale

Tumora orală este a4a cea mai frecventă tumoră observată la câini, în proporție de 6% din totalul tumorilor canine, în schimb la pisici această formațiune bucală se regăsește într-un procent de 10 % dintre toate formele de cancer felin.

Acestea pot avea originea în diferite locuri din cavitatea orală, inclusiv la nivelul gingiei, buzelor, limbii, mucoasei, dar și la nivelul osului maxilar sau mandibular. Metastazarea poate apărea în plămâni sau în ganglionii limfatici regionali [12].

Un neoplasm oral poate fi ușor observat la examinarea cavității, însă, de cele mai multe ori acestea trec neobservate de proprietar până în momentul apariției semnelor clinice, cum ar fi hipersalivație, durere orală, halitoză, disfagie, anorexie, pierderea dinților, umflare a feței, hemoragie, mărirea ganglionilor limfatici, umflarea maxilarului sau mandibulei, pierderea în greutate [12].

Aceste tumori bucale pot fi uneori confundate cu structurile anatomice, de aceea trebuie avut grijă ca examinarea cavității orale să fie făcută cu mare atenție; efectuarea unei anamneze complete, a unui examen fizic general și a unui examen oral general.

Pentru o evaluare orală completă este necesară anestezia generală; în acest mod se poate observa dimensiunea tumorii, localizarea,

prezența ulcerărilor sau necrozei, se poate realiza palparea masei tumorale, radiografiile dentare, radiografiile toracice, tomografiile sau RMN. La câine, cele mai frecvent întâlnite tumori maligne orale sunt melanomul, carcinomul cu celule scuamoase, fibrosarcomul și osteosarcomul, iar la pisici cele mai frecvente sunt carcinomul cu celule scuamoase și fibrosarcomul [12].

Melanomul malign oral (MMO)

În prezent este cel mai frecvent neoplasm malign la câine, cea mai frecventă localizare fiind pe mucoasă și gingie, dar își poate face apariția oriunde în cavitatea bucală.

La pisici, MMO se întâlnește rar.

Câinii masculi, bătrâni și pigmentați sunt cei mai predispuși, în special cei din rasa Cocker Spaniel, Chow Chow și Pudell [12].



Fig.10. Melanom malign oral la câine

<https://www.medicinaveterinara.ro/identificarea-tumorilor-orale-maligne-la-caini-si-pisici/>

Carcinomul cu celule scuamoase (SSC)

Este cea mai frecventă tumoră orală întâlnită la pisici și a doua la câini, afectați sunt cei bătrâni fără predispoziție de sex.

Localizarea **SSC-ului** de regulă, este în regiunea molarilor și premolarilor ale maxilarului și mandibulei, regiunea sublinguală în zona palatului, dar și în zona ochilor, nasului, urechilor (pisici) având un aspect ulcerat de culoare rozalie, cu o structură asemănătoare conopidei cu ușoare sângerări.

Pisicile cu **SSC** prezintă ca și simptome: scăderea apetitului, pierderi în greutate, ptialism, halitoza [12].



Fig. 11. Carcinom scuamos la câine cu invazie locală și distrucție

<https://oncovet.ro/tumori-ale-cavitatii-orale-la-caine-si-tratamentul-lor-mandibulectomii/>



Fig.12. Carcinom scuamocelular la pisică în zona nasului

https://www.medichub.ro/upload/dynamic_photos/figura_3_carcinom_scuamocelular_de_bot_6949_0_90_bigger.png

Fibrosarcomul (FSA)

Este a doua cea mai des întâlnită tumoră orală malignă la pisică, a cărei creștere este lentă, forma plată și difuză, a cărei baze este largă.

Această tumoră apare de obicei pe maxilar, extinzându-se pe vâlul palatin sau pe lateral, însă mai pot apărea și pe mandibulă. Câinii din rasele mari, în special cei din rasa Golden Retriever sunt cei mai predispuși [12].



Fig. 13. Fibrosarcom localizat la nivelul maxilarului
<https://www.dvm360.com/view/abcs-veterinary-dentistry-o-oral-masses-malignant-kind>

Osteosarcomul (OSA)

Este o tumoră orală malignă ce poate implica atât maxilarul, cât și mandibula cu apariția unor mase tari sau moi, cărnoase, sfărâncioase și roșii, ce pot ușor sângera.

La nivel local, osteosarcomul este considerat agresiv, în schimb rata metastazării este mai mica [12].



Fig.14. Osteosarcom localizat în partea rostrală a mandibulei

<https://www.dvm360.com/view/abcs-veterinary-dentistry-o-oral-masses-malignant-kind>

Diagnosticul este pus în urma efectuării unei anamneze complete, a unui examen fizic și oral amănunțit. Pentru confirmarea diagnosticului histopatologic este necesară biopsia.

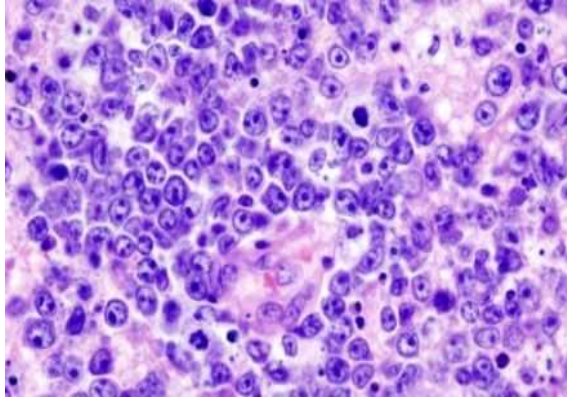


Fig.15. Melanom malign oral

<https://amicaveterinaria.com/melanoma-cane-gatto/>

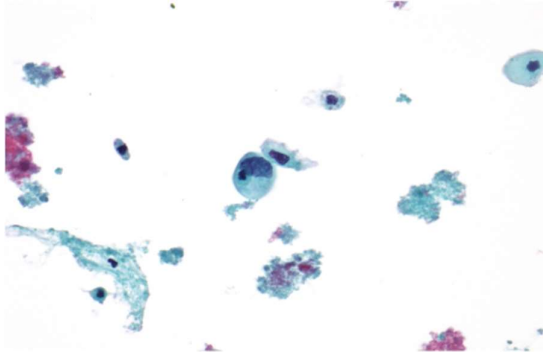


Fig.16. Carcinom cu celule scuamoase

<https://www.eurocytology.eu/ro/course/1294>

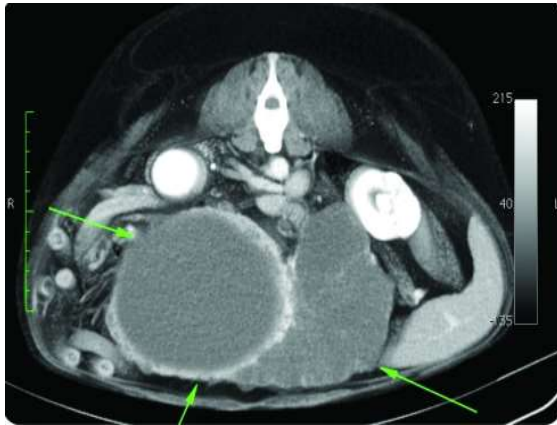


Fig.17. Fibrosarcom la câine

[https://vet.md/articole/fibrosarcoamele-la-c-
ini.html](https://vet.md/articole/fibrosarcoamele-la-c-
ini.html)

Tratamentul constă în excizia radicală, urmată de radioterapie, chimioterapie sau imunoterapie (vaccinul pentru melanom la câine). În tumorile maligne orale este foarte important atât tratamentul, cât și depistarea precoce, pentru un rezultat pozitiv.

Prognosticul este rezervat, iar în cazul pisicilor cu **SSC** este în general grav.

Recomandări postoperatorii

În cazul intervențiilor chirurgicale, atât câinilor, cât și pisicilor li se recomandă suplimente care pot îmbunătăți starea lor de sănătate și care pot susține tratamentul administrat.

Tablete OncoVet I este un supliment nutritiv, destinat câinilor și pisicilor cu afecțiuni tumorale.

Nutrienții din compoziția acestor tablete ajută la detoxifierea și îndepărtarea celulelor tumorale dar și a toxinelor dobândite în urma tratamentelor de radioterapie și chimioterapie [36].



Fig. 18. Tablete Oncovet I - supliment alimentar destinat pisicilor și câinilor oncologici

https://www.vetplanet.ro/oncovet-i-blister-10-tablete.html?gclid=EAlaIQobChMlnla9oMzg-wIVFsi3Ch29UwJ_EAQYBiABEqKXmvD_BwE#prod-gallery-1

Pudra OncoVet II este de asemenea un supliment nutritiv, sub formă de pulbere, administrat în timpul radioterapiei și chimioterapiei, înainte și după intervenția chirurgicală. Această pudră reduce riscul apariției recidivelor, întărește sistemul imunitar și diminuează efectele secundare ale chimioterapiei și radioterapiei [36].



Fig.19. Pudră OncoVet II – supliment nutritiv recomandat câinilor și pisicilor cu afecțiuni oncologice

Ocoxin Pets reduce apariția efectelor secundare ale radioterapiei și chimiterapiei și totodată previne recidiva.

Îmbunătățește starea de sănătate și ajută la împiedicarea pierderii în greutate a animalelor [36].



Fig.20. Ocoxin Pets- supliment cu activitate anticancerigenă

Cancerul de piele

Tumorile cutanate cel mai des sunt întâlnite la pisici, dar și la câini.

La **pisici** se împart în două grupe:

- **mezenchimale:**
 - Mastocitom 17,4%
 - Fibrosarcom 17,4%
 - Limfom
- **epiteliale:**
 - Carcinom cu celule bazale 20%
 - Carcinom cu celule scuamoase 11,4%

La **câini**, aceste tumori cutanate se impart în 3 grupe:

- **mezenchimale:**
 - Mastocitom
 - Hitiocitom
 - Hemangiom
 - Fibrom
 - Limfom
 - Lipom
 - Plasmocitom
 - Tumoră veneriană transmisibilă
- **epiteliale:**
 - Adenom / Carcinom de glandă hepatoidă
 - Adenom / Carcinom glandă sebacee
 - Carcinom cu celule scuamoase
 - Tumoră cu celule bazale
 - Papilom
 - Carcinom de glandă sudoripară

- Tumoră de glandă ceruminoasă
- Trichoepiteliom
- **neuro-ectodermice:**
 - Melanomul
 -
 - Melanocitom

Tumorile cutanate își au originea atât în epiderm, derm, hipoderm, cât și în anexe: glandele sudoripare apocrine și ecrine, glande sebacee și foliculi piloși [37].

În urma unor studii efectuate pe câini și pisici [37], incidența acestor neoplasme este:

Caini (pe 6282 de cazuri)

- Mastocitom – 18.8%
- Adenom/carcinom glanda hepatoidă–10.1%
- Hiperplazie/adenom glanda sebacee - 7.1%
- Lipom – 7.1%
- Histiocitom – 6.7%
- Melanom – 6.2%
- Carcinom cu celule scuamoase – 6.2%
- Fibrosarcom – 6.1%
- Tumoră cu celule bazale – 4.6%

Sursa:http://www.petcancercenter.org/Cancer_Types_skin.html

Pisici (pe 1155 cazuri)

- Tumoră cu celule bazale – 19.7%
- Fibrosarcom – 17.4%
- Mastocitom – 17.4%
- Carcinom cu celule scuamoase – 11.4%
- Hiperplazie /adenom glanda sebacee 3.1%

Sursa:http://www.petcancercenter.org/Cancer_Types_skin.html

Mastocitomul

Mastocitele sunt celule care se formează în măduva osoasă și care conțin substanțe chimice implicate în reacții alergice.

Acestea sunt localizate în tot corpul, dar la câini, o mare parte se găsesc în piele.

Neoplasmele mastocitare cel mai frecvent se întâlnesc la rasele Retriever, Pugs, Boxer, Labrador, Bulldog, Shar Pei.

Metastazele se evidențiază în ficat, splina, limfonoduri și măduva osoasă. La pisică cel mai frecvent se localizează pe cap și gât [25].



Fig.21. Mastocitom malign canin
<http://medicveterinar.ro/mastocitomul-la-caine/>



Fig.22. Mastocitom cutanat la pisică
<https://innovet.ro/clinica/cazuri-clinice/pisica-cu-mastocitom-cutanat/>

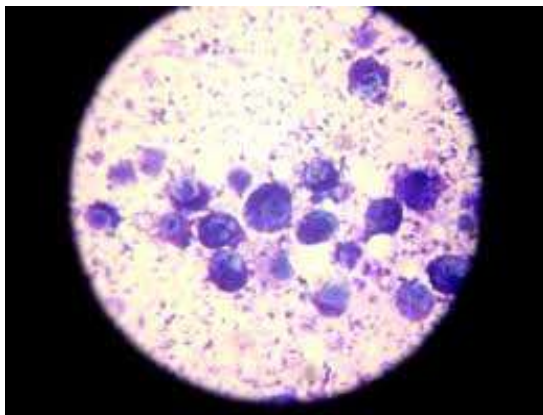


Fig.23. Mastocitom grad I



Fig.24. Mastocitom grad I
<http://medicveterinar.ro/mastocitomul-la-caine/>

Dignosticul este pus în urma efectuării unei anamneze generale. Pe pielea animalului se poate observa prezența unui nodul unic sau denivelări la nivelul pielii.

În decurs de câteva săptămâni își pot face apariția și alte formațiuni. Acești noduli unici au o consistență elastică, de diferite dimensiuni, alopecici, rar cu apariția ulcerățiilor.

O altă metodă de diagnosticare o reprezintă aspirarea celulelor din masa tumorală, cu ajutorul unui ac fin. Aceste celule pot fi observate la microscop sau probele recoltate trimise la laborator pentru a putea fi analizate de către un medic patolog clinician. Pentru identificarea eventualelor metastaze sunt necesare și o serie de investigații precum radiografia și puncțiile biopsice din diferite organe [26].

Dupa aspectul histopatologic, mastocitomul este încadrat în trei grade:

În **gradul I** al mastocitomului, tumorile sunt unice, de obicei fără prezența ulcerățiilor. Din punct de vedere histopatologic se observă granulațiile intracitoplasmice, cu nuclee mici, rotunzi iar eozinofilele pot fi în număr mare. Prognosticul este favorabil cu șanse mari de vindecare în urma tratamentului [25].

În cazul mastocitomului de **grad II**, celulele neoplazice sunt mult mai mari, iar granulațiile mult mai puține decât cele de la gradul I, în schimb citoplasma este cea care poate prezenta granulații.

Prognosticul pacienților cu acest tip de tumoră, este în general bun, cu șanse de vindecare, dar există un procent de 25% de metastazare sau recidivă [26].

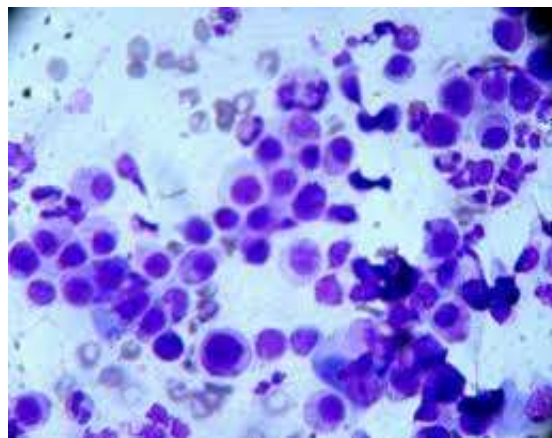


Fig.25. Mastocitom grad II



Fig.26. Mastocitom grad II

<http://medicveterinar.ro/mastocitomul-la-caine/>

Mastocitomul de **gradul III** este cea mai gravă formă, în care metastazarea se produce în mod rapid iar prognosticul este unul grav, ce se poate solda chiar cu moartea pacientului [26].

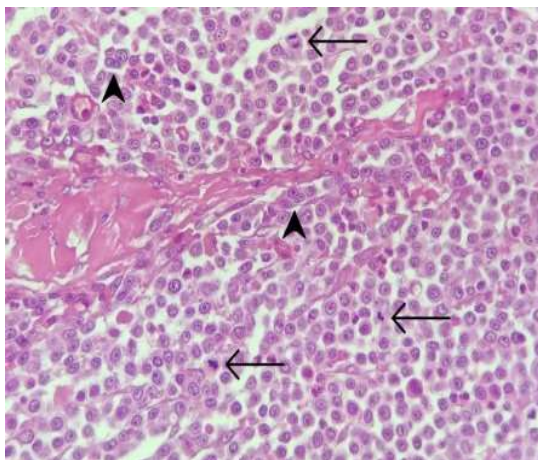


Fig.27. Mastocitom grad III

<https://www.biessea.com/il-mastocitoma-canino-cosa-valuta-il-patologo/>



Fig.28. Mastocitom grad III

<http://medicveterinar.ro/mastocitomul-la-caine/>

Tratamentul mastocitomului la câini și pisici constă în administrarea glucocorticizilor, ce au efect direct asupra neoplasmului, cu inhibarea proliferării acestuia și induce apoptoza celulei în vitro. Citostaticele precum: vincristina și vinblastina, ciclofosfamida și nitrosureea, s-au dovedit eficiente în cazul mastocitomului canin.

Prognosticul câinilor depinde de anumiți factori morfologici și anume - gradul histologic, dar și de markerii de proliferare celulară (PCNA, AgNOR, IM, Ki-67). La pisici, prognosticul este favorabil [14].

Histiocitomul cutanat canin

Histiocitomul este o tumoră benignă ce se dezvoltă din celulele Langerhans. La câine, această tumoră se prezintă sub formă de noduli unici roșii, intradermică, dură, circulară, cu suprafața ulcerată sau alopecică, cu localizare în special pe cap, urechi și gât.

Mai rar se găsesc pe corp și membre, iar la animalele în vârstă pot apărea și între degete. Se pot observa și erupții multiple, generalizate [34].



Fig.29. Histiocitom cutanat canin

<https://rum.animalefans.com/c%C3%A2ini/7058-histiocitom-la-c%C3%A2ini-simptome-manifest%C4%83ri.html>

Diagnosticul este stabilit în urma analizei semnelor clinice, dar și efectuarea unei biopsii.

Pentru testare poate fi excizată întreaga tumoră, iar în urma examenului histologic se observă masa tumorală densă, cu elemente constitutive, de formă rotundă, cu evidențierea unei zone mai pronunțate între celulele normale

și cele modificate. Își pot face apariția necroza, mitoza accelerată și infiltrații discrete de limfocite [34].

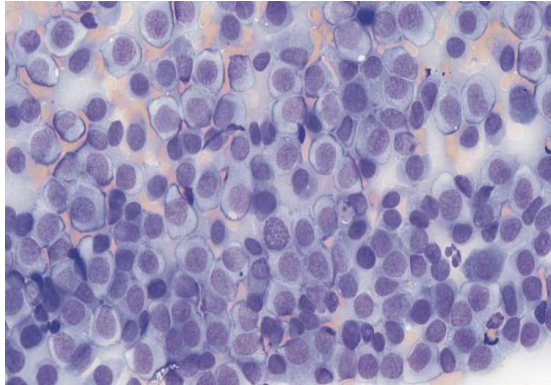


Fig.30. Histiocitom cutanat canin

<https://vetcpd.co.uk/product/canine-histiocytoma-histiocytosis-or-histiocytic-sarcoma/>

Tratamentul recomandat în acest tip de tumoră benignă este intervenția chirurgicală, de cele mai multe ori vindecarea se produce în urma îndepărtării acesteia. Pot exista cazuri și de regresie spontană. În ceea ce privește apariția ulceratei, se recomandă administrarea injecțiilor cu corticosteroizi, suplimentate cu dimetil sulfoxid.

Prognosticul pentru acest tip de patologie este unul favorabil, la aproximativ 87% din cazuri, neoplasmul suferă o regresie [34].

Papilomatoza cutanată

Această boală este produsă de un virus din familia Papovaviridae și se transmite prin contact direct. Clinic se pot observa papiloame cutanate sau mucoase, unice (animale bătrâne) sau multiple (la cele tinere).

Apar pe pielea câinelui, pe cap, membre sau în interiorul gurii, pe ploape.

La câini, sunt descrise 3 forme clinice ale infecției cu acest virus:

- *Papilomatoza canină a mucoaselor* – afectează câinii tineri și se caracterizează prin apariția pe mucoasa bucală a numeroșilor veruci. În această formă, papilomatoza orală este însoțită și de o respirație urât mirositoare și de refuzul de a mânca.
- *Papilomatoza cutanată*, nu poate fi diferențiată de veruci, deoarece pot

apărea în jurul și pe mucoase, dar în acest caz se pot observa ca și leziuni unice și afectează câinii în vârstă.

- *Papilomatoza cutanată inversată*, se aseamănă din punct de vedere clinic cu epitelioamele cheratinizate intracutanate. Sunt afectați câinii adulți, pe suprafața abdomenului observându-se papulonoduli cu centru cheratozic. Acest tip de papilomatoză poate progresa spre carcinoame scuamoase invazive [35].



Fig.31. Papilomatoză orală la câine- formă de conopidă

<http://freidavet.ro/blog/papilomatoza/>



Fig.32. Papilomatoză cutanată inversată

<https://cdn.best-pets.net/sant/253/les-verrues-chez-le-chien.jpg>

Tratamentul acestor neoplasme benigne este stabilit de către medicul veterinar și constă în antibioticoterapie, administrarea locală a unguentelor, îndepărtarea chirurgicală sau criochirurgia masei tumorale.

Prognosticul este de cele mai multe ori favorabil [35].

Bibliografie

1. **Alexa, D. I., Carasevici, E.** (2016). Oncologie generală, Ed. "Gr.T. Popa " UMF, Iași
2. **Chiricuță, I.** (1983). Cancerologie, Ed. Medicală, Cluj-Napoca
3. **Negru, S.** (2011). Oncologie Generală, Ed. Victor Babeș, Timișoara
4. <https://ro.koshachek.com/articles/cancerul-canin-12-simptome-de-care-trebuie-sa-fii.html>
5. <https://vetcorbeanca.ro/tumorile-mamare-la-caini/>
6. <https://acasa.ro/animale-de-companie-288/semne-de-cancer-mamar-la-caini-168151.html>
7. <https://www.mundoperros.es/ro/cancer-limfatic-la-c%C3%A2ini/>
8. <https://oncovet.ro/limfomul-cancerul-limfatic-la-caine/>
9. <https://medicalvet.ro/articole-veterinare/limfomul/#:~:text=Limfomul%20la%20pisica,mare%20comparativ%20cu%20piscicile%20neinfectate.>
10. <https://www.cliniciansbrief.com/article/rescue-therapy-canine-lymphoma>
11. <https://www.petmed.ro/glosar-veterinar/boli-animale-de-companie/tumorile-osoase>
12. <https://www.medicinaveterinara.ro/identificarea-tumorilor-orale-maligne-la-caini-si-pisici/>
13. <http://medicveterinar.ro/hemangiosarcomul-tumora-maligna/>
14. http://synevovet.ro/pdf/simpozion_2015/6_Tumori_cutanate_caine_si_pisica.pdf
15. <https://veterinarmobil.ro/2017/10/06/sterilizarea-castrarea-animalelor-de-companie/>
16. <https://ro.birmiss.com/tumorile-mamare-la-caini-fotografie-tratament/>
17. https://www.vetplanet.ro/oncovet-i-blister-10-tablete.html?gclid=EAlaIqobChMInIa9oMzgwIVFsl3Ch29UwJ_EAQYBiABEgKXmvD_BwE
18. https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/16788/1/Disserta%C3%A7ao_Sandra%20Antunes.pdf
19. <https://www.dvm360.com/view/abcs-veterinary-dentistry-o-oral-masses-malignant-kind>
20. <https://vet.md/articole/fibrosarcoamele-la-caini.html>
21. <https://www.eurocytology.eu/ro/course/1294>
22. https://www.researchgate.net/figure/Adenom-egalie-mandibulaire-chez-un-chat-atteint-de-lymphome-Source-Feline-lymphoma-and_fig1_311992400
23. <https://www.pet.veterinarul.ro/index.php/tumorile-si-cancerul-la-pisici>
24. https://www.medichub.ro/upload/dynamic_photos/figura_3_carcinom_scuamocelular_de_bot_6949_0_90_bigger.png
25. <http://medicveterinar.ro/mastocitomul-la-caine/>
26. <https://presagalati.ro/arca-lui-noe-cinci-tipuri-de-cancer-de-piele-la-caini/>
27. <https://vet-magazin.ro/Animale-companie/Medicina-canina/Limfomul-malign-canin.html>
28. <https://piatravet.ro/analize/citologie/>
29. https://www.researchgate.net/figure/Canine-mammary-gland-tumor-from-mammary-tissue-mixed-breed-dog-Epithelial-neoplastic_fig2_289356072
30. https://www.researchgate.net/figure/Mammary-gland-dog-No-2-Simple-adenoma-composed-of-mildly-pleomorphic-neoplastic-cells_fig1_23956767
31. <https://www.biessea.com/il-mastocitoma-canino-cosa-valuta-il-patologo/>
32. <https://ro.best-pets.net/les-verrues-chez-le-chien>
33. <https://vetcpd.co.uk/product/canine-histiocytoma-histiocytosis-or-histiocytic-sarcoma/>
34. <https://rum.animalefans.com/c%C3%A2ini/7058-histiocitom-la-c%C3%A2ini-simptome-manifest%C4%83ri.html>
35. <http://freidavet.ro/blog/papilomatoza/>
36. <https://thepetclub.ro/blog/cancerul-la-pisici-la-ce-simptome-sa-fii-atent-si-ce-trebuie-sa-faci-in-caz-de-boala/>
37. http://www.petcancercenter.org/Cancer_Types_skin.html



PRODUSE ANTIPARAZITARE

Amprolium FP 10%
Cocistop S
Cyper-Vet 10%
Diazinol
Evomec
Evomec Plus
Fasciozone
Helmizol A 10
Helmizol A 2,5
Levasol
Prazicest
Pyratel CD
Vermizol A 100
Singal F

Institutul Pasteur
www.pasteur.ro

▼ *Lucrări originale / Original works*

Evaluation of the efficacy of *Centella asiatica* 5% alcoholic extract ointment in thermal trauma in mice

Evaluarea eficacității extractului alcoolic de *Centella asiatica* 5%. unguent în traumatisme termice la șoareci

Oprea DGF, Brezovan D, Muselin F, Doma AO, Folescu M, Orășan Alic S, Cristina RT, Dumitrescu E

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

opreadespina@gmail.com

Cuvinte cheie: *Centella asiatica*, extract, unguent, traumă termică, evaluare histologică.
Keywords: *Centella asiatica*, extract, ointment, thermal trauma, histological evaluation

Rezumat

Centella asiatica sau Brahmi-Gotu Kola este o plantă folosită din cele mai vechi timpuri ca plantă medicinală în țări precum India, Nepal, China, Sri Lanka sau Madagascar.

Planta este considerată ca fiind una dintre cele mai utile plante pentru revitalizarea celulelor nervoase, motiv pentru care în India este cunoscută drept „planta creierului” sau utilizată pentru tratarea afecțiunilor pielii și vindecării rănilor. Planta este încă des folosită în două ramuri tradiționale ale medicinei indiene Ayurveda și Unani. Scopul acestui studiu a fost de a evalua eficacitatea unguentului cu extract de *Centella asiatica* la șoareci cu traumă termică. Acest studiu a fost efectuat pe un număr total de 12 de șoareci din linia Balb/c, în vârstă de 24-26 săptămâni, care au fost lotizați în două loturi: unul experimental și unul martor. Durata experimentului a fost de 14 zile, cu recoltări de material biologic în ziua 3, 7 și 14 a experimentului. În cazul unguentului testat vindecarea clinică a avut loc după ziua a 9 de tratament prin debridarea crustei formate și punerea în evidență a unui epitelii de regenerare.

Abstract

Centella asiatica or Brahmi-Gotu Kola is a plant used since ancient times as a medicinal plant in countries such as India, Nepal, China, Sri Lanka, and Madagascar. The plant is considered to be one of the most useful plants for revitalizing nerve cells, which is why in India it is known as the "brain plant" or used to treat skin conditions and heal wounds. The plant is still often used in two traditional branches of Indian medicine, Ayurveda and Unani. The aim of this study was to evaluate the efficacy of *Centella asiatica* extract ointment in thermally injured mice. This study was performed on a total of 12 Balb/c mice aged 24-26 weeks, which were divided into two groups: one experimental and one control. The duration of the experiment was 14 days, with collections of biological material on days 3, 7, and 14 of the experiment. In the case of the tested ointment, clinical healing occurred after the 9th day of treatment by debridement of the formed crust and highlighting a regeneration epithelium

1. Introduction

Centella asiatica is an ethnomedicinal plant used on different continents in various ancient cultures and tribal groups. It is mentioned in ancient traditional Chinese texts from 2000 years ago and in traditional Indian medicine Ayurveda from 3000 years ago.

Centella asiatica (Gotu Kola) is a perennial plant belonging to the *Umbelliferae* family (*Apiaceae*) that is found throughout India, growing in humid places at an altitude of up to 1800 m. It is found in most tropical and

subtropical countries, growing in marshy areas, including parts of India, Pakistan, Sri Lanka, Madagascar, South Africa, the South Pacific, and Eastern Europe [13].

The whole plant is used for medicinal purposes. It is widely used as a blood purifier, as well as for treating high blood pressure, improving memory, and promoting longevity. In Ayurveda, it is one of the main herbs used to revitalize the nervous system [12].

Numerous scientific studies claim that *Centella asiatica* extracts have many excellent features:

- analgesic,
- anticonvulsant,
- antidiabetic,
- antidepressant,
- antifilarial,
- antipsoriatic,
- antiinflammatory,
- antioxidant,
- antileprotic,
- antimicrobial,
- antispastic,
- antituberculosis,
- antitumor,
- antiulcer,
- anxiolytic,
- immunomodulatory,
- sedative,
- stimulant and
- cicatrizing role [1,3,8,9,10].

The chemical composition of the plant is considered to be well studied, its pharmaceutical activities being associated with triterpenoid constituents.

The dry plant contains volatile oil 0.1%, germacrene, caryophyllene, p-cymol, pinene; flavone derivatives – quercetin glycoside, kaempferol; sesquiterpenes – caryophyllene, elemene and bicycloelemene, trans-farnesene, germacrene D; triterpenic steroids - sitosterol, stigmasterol; triterpenic acids – asiatic acid, 6-hydroxy asiatic acid, madecassic acid, madasiatic acid, betulinic acid, thankunic acid, isothankunic acid; saponins or pseudosaponins (1-8%) – asiaticoside, asiaticoside A, asiaticoside B, braminoside, brahmoside, brahminoside, thankunizide, isothankunizide [7].

These triterpene saponins and their sapogenins are mainly responsible for wound healing and vascular effects by inhibiting collagen production at the wound site.

2. Materials and methods

2.1. The technique of obtaining the extract of *Centella asiatica*

10 g of *Centella asiatica* were weighed and macerated according to the indications of the Romanian Pharmacopoeia Ed. X, for 10 days,

shaking three times a day, in 100 ml of alcohol of 70 (v/v) in brown bottles.



Fig.1. Obtaining *Centella asiatica* extract

After extracting and pressing the residue, the extractive liquid was left to settle at a temperature of 5-10 °C, for six days after which it was filtered.

2.2. Preparation of ointment with *Centella asiatica* extract

The preparation of the ointment was carried out in the Pharmacy Laboratory of FMV Timișoara.

A professional Mayam ointment base (procured from the company Elemental SRL) was chosen as a base, which is a complex biomimetic base, composed of ingredients identical to the skin.

It is suitable for the protection and regeneration of the skin barrier, moisturizing, soothing, and maintaining skin health.

The appearance of product is a white cream, very fine, soft, and easy to apply on the skin. It absorbs quickly and does not leave a sticky or greasy layer on the skin. The smell is neutral.

Ingredients: water, triglycerides, pentylene glycol, hydrogenated lecithin, glycerin, cocoa butter, palmitic acid, squalane, and ceramides.

To make the ointment with *Centella asiatica* extract, 100 ml of Mayam ointment base was used, which was melted in a water bath. After melting, 5 ml of *Centella asiatica* extract was gradually incorporated (fig. 2.)

After homogenization, the obtained ointment was transferred into sterile containers with a capacity of 50 ml until use.



Fig.2. The ointment base used in the preparation

2.3. Animals

This study was performed on a total of 12 Balb/c mice aged 24-26 weeks, which were divided into two groups: one experimental and one control.

The duration of the experiment was 14 days, with collections of biological material on days 3, 7, and 14 of the experiment.

Mice were housed singly in standard 40x20x30 cm plastic cages in the Toxicology/Pharmacology/Biobase laboratory.

Temperature conditions (20°C) were constant. Each animal included in the study was clipped before the mechanical burn was applied.

The burn was induced by holding a hot round iron over an open flame for 30 seconds to keep the temperature constant.

Under the effect of narcosis (isoflurane), the hot iron was applied for 5 seconds to the skin of the animals, in the lumbar area of the back, exactly as described in the specialized literature. 12 h after the induction of the mechanical burn, the application of the ointment to the experimental group began.

The collection of the biological material (skin) was carried out on days 3, 7, and 14.

For the euthanasia of the animals, the combination of Ketamine (50-100 mg/kg) and Xylazine (2-8mg/kg IM) was used.

The ointment was applied 2 × 1/day, in an equal amount (1g/application), for each mouse, using a standard two-headed spatula.

3. Results and discussions

In the case of the tested ointment, clinical healing occurred after the 9th day of treatment by debridement of the formed crust and highlighting a regeneration epithelium.

The appearance of the thermal injury in the treated group and the control group for days 3, 7, and 14 are shown in fig. 3.



Fig.3. Appearance of lesions in treated and control group

Collections of biological material were made on days 3, 7, and 14 of the experiment and the histological aspects for the control group and the treated group are presented in fig. 4 -7. The sections were stained by the usual Hematoxylin-Eosin method.

Histological images shown were captured using Olympus C×41 microscope software. Image 4 shows the normal appearance of mouse skin.

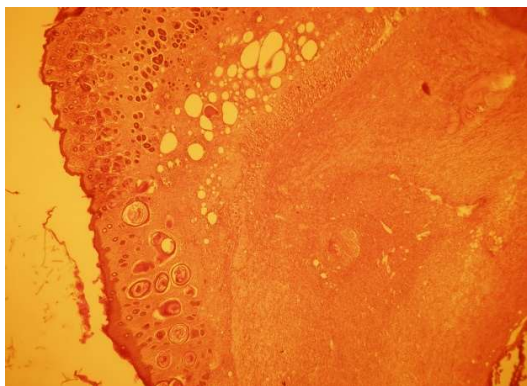


Fig. 4. Normal histological appearance of mouse skin, H.E. stain, 100X

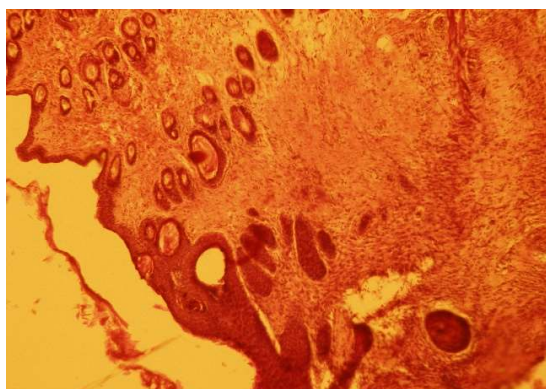


Fig. 5. Histological appearance of the mouse skin in the treated group, 3 days after the production of the thermal injury and the application of the ointment, H.E. stain, 100X

In figure 5, the histological image of thermal injuries highlighted the massive presence of fibroblasts in the dermis and a thickened epidermis.

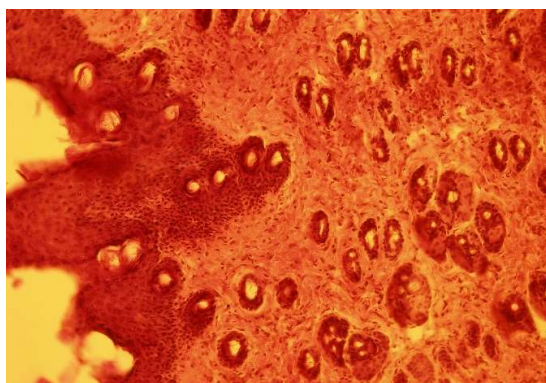


Fig. 6. Histological appearance of the mouse skin in the treated group, 7 days after the production of the thermal injury and the application of the ointment, H.E. stain, 200X

The histological appearance of the skin, 7 days after the injury, in the treated group reveals a thickened epidermis, the presence of

fibroblasts and newly formed collagen fibers but also hair follicles and glandular structures.

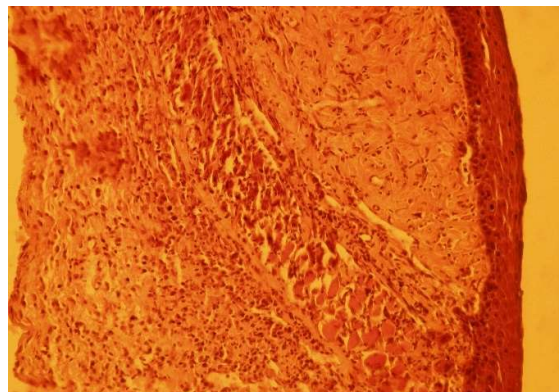


Fig. 7. Histological appearance of the mouse skin in the treated group 14 days after the production of the thermal injury and the application of the ointment, H.E. stain, 200X

14 days after applying the ointment, the skin structure is normal with well-defined collagen fibers and fibroblasts present.

Our results are consistent with those of other researchers who claim that *Centella asiatica* stimulates the production of fibroblasts, and collagen fibers and thus helps the formation of the extracellular matrix.

In scientific journals, there are numerous studies that show that *Centella asiatica* extracts have been traditionally used to heal wounds, and recent research has contributed more and more to support these claims [6].

A preclinical study showed that different formulations (ointment, cream, and gel) containing an aqueous extract of *Centella asiatica*, applied to open wounds in rats (3 times a day for 24 days) led to increased cell proliferation and collagen synthesis at the wound site [2].

The authors found that wounds treated with an aqueous extract of *Centella asiatica* epithelialized faster and the rate of wound contraction was higher compared to untreated control wounds.

Healing was more prominent after the application of the aqueous extract in gel form. The authors claim an effect on keratinization, which helps thicken the skin in areas of infection [11].

Authors such as Poizot et al., [11] and Rosen et al., [12] argue that asiaticoside, a constituent of the *Centella asiatica* plant,

exhibits wound healing activity by increasing collagen formation and angiogenesis.

Apart from stimulation of collagen synthesis in various cell types, asiaticoside increases the tensile strength of newly formed skin, continuing their healing.

It has also been shown to inhibit the inflammatory process that can cause hypertrophy in scars and improve capillary permeability.

4. Conclusions and recommendations

Following the study, we can conclude that the topical application of ointment with 5% *Centella asiatica* extract to mice with thermal trauma led to the massive appearance of fibroblasts in the dermis and well-defined collagen fibers, and stimulation of the extracellular matrix.

The obtained results recommend the use of *Centella asiatica* extract ointment in thermal injuries in animals.

Acknowledgments

This work appeared within the project: *Program for increasing performance and innovation in doctoral and postdoctoral excellence research - PROINVENT*, Contract no. 62487/03.06.2022 POCU/993/6/13 - SMIS code:153299

References

1. **Boboc MG, Dumitrescu E, 2019**, Testing the pharmaco-therapeutic efficacy of the alcoholic extract of *Centella asiatica* on the cell line HaCat, *Lucrări Științifice Medicină Veterinară Timișoara* Vol. LII (1):21-31.
2. **Chong N, Aziz Z, 2011**, A systematic review on the chemical constituents of *Centella asiatica*. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2(3):445-459.
3. **Dumitrescu E, Cristina RT, 2015**, Elemente de terapie alternativă și complementară în medicina veterinară, Ed. Solness, Timișoara.
4. **Ganachari MS, Babu SVV, Katare SS. 2004**, Neuro pharmacology of an extract derived from *Centella asiatica*, *J. Pharmacy Biol.*, **42**, 246-252.
5. **Gohil KJ, Patel JA, Gajjar AK. 2010**, Pharmacological review on *Centella asiatica*: A potential herbal cure-all. *Indian J.Pharm.Sci.* 272(5):546-556.
6. **Hou Q, Li M, Lu YH, Liu DH, Li CC. 2016**, Burn wound healing properties of asiaticoside and madecassoside, *Exp. Ther. Med.* 12(3): 1269–1274.
7. **Liu M, Dai Y, Li Y, Luo Y, Huang F, Gong Z, Meng Q. 2008**, Madecassoside isolated from *Centella asiatica* herbs facilitates burn wound healing in mice. *Planta Med.*; 74: 809-15.
8. **Lucia RDC, Sertic JAA, Camargo EA, Panizza S. 1997**, Pharmacological and Toxicological Studies in *Centella asiatica* Extract, *Fitoterapia*, **LXVIII**, 413-416.
9. **Mamtha B, Kavitha K, Srinivasan KK, Shivananda PG. 2004**, An in vitro study of the effect of *Centella asiatica* (Indian Pennywort) on enteric pathogens, *Ind. J. Pharmacol.*, 36, 41-44.
10. **Patil JS, Niagri BG, Ramesh M, Vijayakumar GS. 1998**, A Study on the immunostimulant activity of *Centella asiatica* Linn in rats *Indian Drugs*, 35, 711-714.
11. **Poizot A, Dumez D. 1978**, Modification of the kinetics of healing after iterative exeresis in the rat. Action of a triterpenoid and its derivatives on the duration of healing. *C .R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.* 286: 789–92.
12. **Rosen H, Blumenthal A, McCallum J, 1967**, Effect of asiaticoside on wound healing in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 125:279–80.
13. **Tiwari KN, Sharma C, Tiwari V, Singh DB, 2000**, Micropropagation of *Centella Asiatica* (L.), a valuable medicinal herb. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 63, 179-185.

PETSPOT FORTE

Fipronil ++ Piryproxifen +



**Previne infestația și elimină
căpușele, puricii, păduchii.**

Formulă unică pe bază de
fipronil și piriproxifen



www.pasteur.ro

**Hypolipidemic effect of atorvastatin and phytotherapy on rat prostate
- A histological study**
**Efectul hipopolipidemic al atorvastatinei și fitoterapiei asupra prostatei de
șobolan - Un studiu histologic**

Mohamed A.E., Dumitrescu E, Muselin F, Doma AO, Cristina RT
Facultatea de Medicina Veterinara

rtcristina@yahoo.com

Keywords: prostate, description, rat, atorvastatin, sea buckthorn, grapes, HFD, cytoarchitecture
Cuvinte cheie: prostata, descriere, șobolan, atorvastatina, catina, strugurii, HFD, citoarhitectura

Abstract

The prostate is an accessory gland and a component of the male reproductive system. This is found only in some species of mammals and differs morphologically, chemically, and physiologically between species. This paper describes in chapter 1, the basic elements of the prostate (structure, functions, macroscopic and histological characteristics). In chapter 2, the description and activity of atorvastatin are presented, and in chapter 3, two recognized phytotherapeutic remedies are presented: sea buckthorn and grapes (in the form of the compound). In the second part, a study is proposed that investigates the effect of fat consumption on the histological structure of the prostate in a murine model. Through histological investigation of the prostate, this study aimed to comparatively evaluate whether atorvastatin has any healing role on the prostate mirrored in cytoarchitecture and also what is the role of phytotherapy on prostate cytoarchitecture.

Rezumat

Prostata este o glandă accesorie și o componentă a sistemului reproducător masculin. Aceasta se găsește doar la unele specii de mamifere și diferă morfologic, chimic și fiziologic între specii. Prezenta lucrare descrie în capitolul 1, elementele de bază despre prostata (structura, funcții, caracteristicile macroscopice și histologice). În capitolul 2 este redată descrierea și activitatea atorvastatinei, iar în capitolul 3 sunt prezentate două remedii fitoterapeutice recunoscute: catina și strugurele (sub forma compusului). În partea a doua, se propune un studiu care investighează efectul consumului de grăsimi asupra structurii histologice a prostatei într-un model murin. Prin investigarea histologică a prostatei, acest studiu urmărește să evalueze comparativ dacă atorvastatina are vreun rol de vindecare asupra prostatei oglindită în citoarhitectura și, de asemenea, care este rolul fitoterapiei asupra citoarhitecturii prostatei.

1. Basic elements about prostate

1.1. Definition, structure, and function of the prostate

The prostate gland is an accessory gland and a component of the male reproductive system. It is only found in some mammals. It differs morphologically, chemically, and physiologically between species. It is located in the pelvic behind the urinary bladder and encircles the urethra, with the urethra crossing through it. It is covered with a surface called the prostatic capsule [Standring 2016].

It is divided into lobes in gross anatomy and zones in microanatomy. It is encased in an elastic, fibromuscular capsule and contains glandular and connective tissue.

The prostate is made up of both glandular and connective tissue. The glands' lining is made up of tall, columnar cells.

These may comprise a single layer or be pseudostratified.

The epithelium is highly varied, with transitional epithelium in the outer parts of the longer ducts and patches of low cuboidal or flat cells. The glands are made up of many follicles that drain into canals and ducts that drain into

the urethra as it passes through the prostate. There are also a few flat cells that reside near gland basement membranes and act as stem cells [Standing 2016, Young 2013].

The prostate's connective tissue is consisting of fibrous tissue and smooth muscle. The gland is divided into lobules by fibrous tissue (figure 1) [Young 2013].

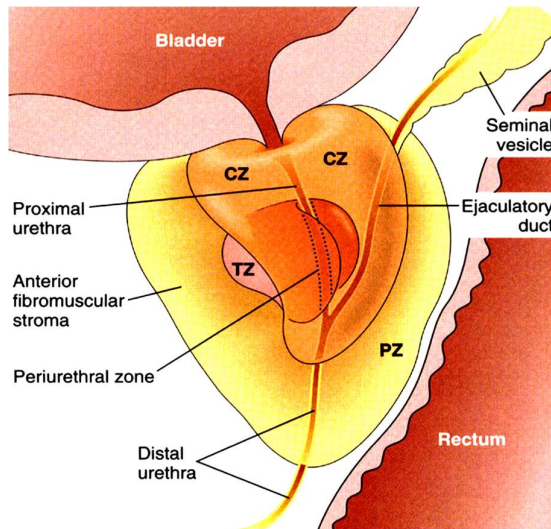


Figure 1. Normal prostate gland, adult [Kumar 2005]

The prostate is a vital gland that secretes a variety of substances. It is in charge of creating seminal fluid, which is essential for sperm nutrition and motility.

Although the association between obesity and an increased risk of cardiac diseases, type 2 diabetes, and various malignancies is widely documented, the link between obesity and prostatic illnesses has been overlooked.

HFD-induced metabolic problems may cause prostate damage due to the formation of ROS via NADPH oxidase activation, resulting in oxidative damage that disturbs cellular homeostasis and leads to worsened metabolic syndrome characteristics.

Dietary choices have an impact on prostate health, according to experimental and clinical investigations [Wu 2015].

Individuals are at risk of prostate inflammation as a result of metabolic factors such as obesity as supported by clinical and experimental evidence [Gacci 2013, Condorelli 2022].

The metabolic syndrome caused by HFD, according to Vignozzi, increases inflammation and prostate fibrosis, which is similar to benign prostatic hyperplasia.

However, data on the molecular mechanisms underlying the relationship between obesity and prostate proliferative disorders is limited [Vignozzi 2012].

The very-low-calories ketogenic diet (VLCKD) simulates fasting by significantly reducing carbohydrate intake (30 g/day) while concurrently increasing fat intake increasing fat and protein consumption [Merra 2016].

This causes the synthesis of ketone molecules such as:

- *D-3-hydroxybutyrate*,
- *acetoacetate*, and
- *acetone*.

These are anorexigenic substances produced in hepatocyte mitochondria that lower cerebral neuropeptide Y and ghrelin while maintaining the cholecystinin response to a meal.

These biochemical pathways cause a decrease in both perceived hunger and food intake, which explains VLCKD's efficacy and tolerability [Paoli 2015].

1.1.1. Structure and function of the prostate

The prostate is the most important male reproductive gland in male fertility.

Indeed, the content of prostatic fluid generated by the prostate epithelium is inherently linked to male fertility.

The prostatic fluid's important contribution to male fertility is linked to its role as a trigger for each of the molecular processes involved in ejaculation and, consequently, sperm activation and capacitation [Gilany 2015, Tena-Sempere 2013].

The prostate gland is the most important accessory gland in the male reproductive system. It is made up of two major compartments, the:

- *stroma*, and
- *epithelium*,

which impact each other through distinct signaling pathways to promote optimal prostatic development and homeostasis [Nieto 2014].

The fully developed prostate gland is made up of ducts with an inner layer of epithelium surrounded by stroma.

The prostate gland is anatomically divided into three zones as follows:

- *central zone*,
- *transition zone*, and
- *outer zone*.

The transition zone is located proximal to the ejaculatory ducts and surrounds the urethra.

The central zone encompasses the ejaculatory channels and extends beneath the bladder base [Nieto 2014].

The peripheral zone encompasses the majority of the prostate's apical, posterior, and lateral features.

The prostate is typically described clinically as having two lateral lobes divided by a central sulcus palpable on rectal examination, and a middle lobe that may protrude into the bladder in older males.

These lobes do not correlate to histologically defined structures in the normal prostate but are frequently associated with pathological processes that increase the transition zone laterally and the periurethral glands centrally [Nieto 2014].

The primary role of the prostate gland's stromal compartment is to provide an adequate milieu for the epithelial compartment.

In healthy conditions or during regeneration processes, the stromal compartment delivers several supportive signals to maintain or restore gland homeostasis.

Several lines of evidence suggest that activated stroma may play an important role in prostate inflammatory processes [Nieto 2014].

The main glandular function of the prostate epithelial compartment is to secrete prostatic fluid, which accounts for approximately one-fifth to one-third of the total volume of the ejaculate [Gilany 2015, Tena-Sempere 2013, Nieto 2014].

The prostatic fluid, like the other secretions of the male accessory glands, plays an important role in male fertility.

The prostatic fluid contains a variety of factors that govern proteins (from other accessory gland secretions) that trigger sperm

maturation and control the ejaculation process; these factors are required for sperm liquefaction, clotting cycle, and sperm motility [Gilany 2015].

1.1.2. Prostate gross and histological features

The prostate is located subperitoneal, beneath the diaphragm of the pelvis.

It is located posterior to the pubic symphysis, prior to the rectum, and inferior to the urine bladder, which surrounds its neck [Lee et al. 2011].

It is pyramidal in shape, with a superior base, a neck inferiorly, and anterior, posterior, and two inferolateral surfaces. Behind the pubic arch is the anterior surface.

The urethra enters the prostate towards the base and exits on the anterior surface above and in front of the apical section.

The lateral pelvic wall is related to the inferolateral surfaces. A thin layer of connective tissue known as the 'Denonvilliers fascia' separates the posterior aspect of the prostate and seminal vesicles from the rectum [Hammerich et al. 2009].

This fascia serves as a surgical excision plane for rectal malignancies.

The rectum and fascia are separated anteriorly from the seminal vesicles in males and the vagina in females [Decker and du Plessis 1986].

Structure. It is surrounded by a thin layer of fibroblastic tissue, giving it an undock.

The fibroblastic capsule, on the other hand, gives birth to septa that expand inward and split the prostate into five lobes: anterior, posterior, medial, and two laterals [Walsh 1992].

This lobe contains:

- *30-50 branched tubuloalveolar or secular glands*,
- *16-32 excretory ducts*,
- *thick stroma*,
- *blood arteries*,
- *lymphatics*, and
- *nerves* [Hafez 1980].

Although the normal prostate cannot be separated into lobes, when benign prostatic

hyperplasia advances, there is a trend toward lobulation [Walsh 1992].

The prostate is histologically divided into two primary zones:

- *central* and
- *peripheral*.

There is also a transitional zone, an anterior section, and a periprostatic sphincteric zone [Mc Neal 1981]. Acinar cells are seen in five different types in the typical prostate gland [Sanefugi1981].

The apical surface of microvillar cells is covered with many microvilli. Secretory cells exhibit active secretion and apical cell bulging membrane. On the apical cell surface, cells have one to several tiny holes.

Crater cells have ruptured the apical cell membrane. Bare cells have a reasonably smooth apical surface with few microvilli at the periphery.

1.1.3. Main prostatic functions

The prostate gland serves several purposes:

1. Physically, it controls urine flow from the bladder and the transport of seminal fluid during ejaculation via its bulk and musculature [Williams 1976].
2. As an exocrine gland, it adds to the seminal plasma a spectrum of tiny molecules and enzymes such as fibrinolysin, coagulase, and other coagulum lysing enzymes that aid in fertility and coagulation [Walsh 1992].
3. Prostatic fluid protects sperm viability by lowering urethral acidity. It promotes and increases sperm motility by adding a factor (albumin) to seminal plasma, which stimulates the motility of epididymal and cleaned ejaculated spermatozoa [Walsh 1992].
4. Prostatic acid phosphatase is directly involved in nutrition by hydrolyzing phosphorylcholine to choline.

2. Atorvastatin and its activity

Atorvastatin, with the chemical formula $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ and a molecular weight of 558.65 g/mol, is one of the most often prescribed statin medications in the world.

It is an HMG-CoA reductase inhibitor that is used to prevent cardiovascular events and lower blood total cholesterol and LDL-cholesterol in individuals with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. It is a diphenyl-pyrrole, a heterocyclic aromatic molecule with a pyrrole ring connected to two phenyl groups.

In figure 2 the schematic representation of the mechanism of action of statins is presented.

Atorvastatin is a synthetic second-generation HMG-CoA reductase inhibitor that lowers plasma cholesterol levels by inhibiting the HMG-CoA reductase that catalyzes the conversion of HMG-CoA to mevalonate, an early and rate-limiting step in cholesterol biosynthesis in the liver. It is metabolized in the body by the cytochrome P450 3A4 enzyme system. In large trials involving patients with hypercholesterolemia, atorvastatin produced greater reductions in total cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoprotein B, and triglyceride levels than lovastatin, pravastatin, and simvastatin.

In patients with primary hypercholesterolemia, the combination of atorvastatin and colestipol tended to produce larger reductions in LDL-cholesterol levels and smaller reductions in triglyceride levels than atorvastatin monotherapy. Although atorvastatin induced smaller reductions in triglyceride levels and more modest increases in high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels than either fenofibrate or nicotinic acid in patients with combined hyperlipidemia, it produced larger reductions in total cholesterol and LDL-cholesterol [Kappelle 2010].

Atorvastatin is prescribed to prevent adverse cardiovascular events and to lower blood total cholesterol and LDL cholesterol.

It may be particularly suitable for patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia because of the marked reductions in LDL cholesterol experienced with the drug.

Additionally, because of its triglyceride-lowering properties, atorvastatin appears to have the potential to become an appropriate treatment for patients with combined hyperlipidemia or hypertriglyceridemia.

It is rapidly absorbed, reaching peak plasma concentration within 2.3 hours. The lipid-lowering effect of atorvastatin is not influenced by the time of day the drug is

administered, probably because of its relatively long half-life of 20 hours.

It is metabolized by cytochromes P-450 3A4 and P-450 3A5 to ortho-hydroxy atorvastatin and para-hydroxy atorvastatin.

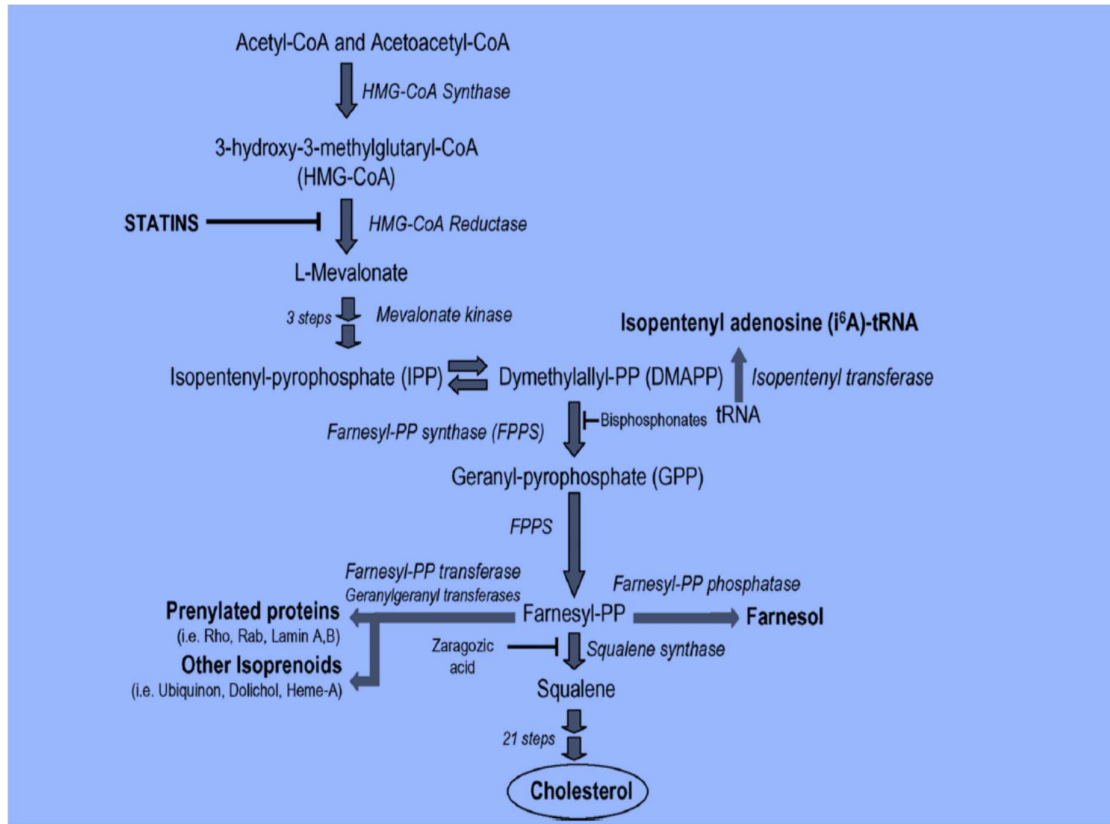


Figure 2. The mevalonate pathway. Statins act by inhibiting HMG-CoA reductase, the key enzyme of the mevalonate pathway. Statins could have pleiotropic effects possibly through other products of the mevalonate pathway (e.g., i6A tRNA, prenylated proteins, and other isoprenoids) that play central roles in cell signaling, protein synthesis, and cytoskeletal organization [Siobhra 2007].

These two active metabolites extend the effect of atorvastatin on HMG-CoA reductase resulting in a half-life of enzyme inhibition of 20 to 30 hours [Schachter 2005, Lins 2003].

It has been reported that atorvastatin reduces major vascular events in primary prevention populations, however, whether they reduce mortality remains controversial.

Atorvastatin is one of the most potent and extensively investigated 3-hydroxyl-3- methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors.

This is:

- lowers plasma total and LDL-cholesterol levels
- by inhibiting endogenous cholesterol synthesis and

- increasing the number of available LDL receptors in hepatocyte membranes,
- it also reduces triglyceride TG levels, through an as-yet unproven mechanism, which may offer an add-on value to treat diabetic dyslipidemia [Malhotra 2001].

Atorvastatin acts in the liver by inhibiting the rate-limiting enzyme for cholesterol synthesis, HMG-CoA reductase.

This enzyme irreversibly converts HMG-CoA to mevalonate.

This reaction is considered the third step in a sequence of reactions resulting in the production of many compounds including cholesterol and its circulating blood derivatives,

LDL cholesterol, and very low-density lipoprotein VLDL - cholesterol [Gaw 2000].

Figure 3 is presented the mode of action of atorvastatin.

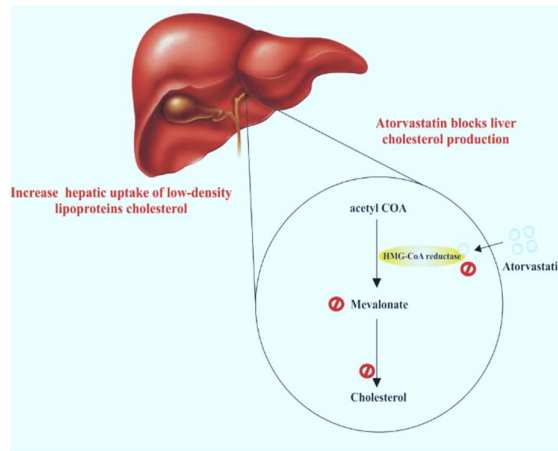


Figure 3. Mode of action of atorvastatin [Gaw 2000]

The prevailing hypothesis is that statins reduce mortality and morbidity in patients with occlusive vascular disease by reducing liver production of cholesterol and thus causing a reduction in blood LDL-cholesterol and a resulting decrease in atherogenesis.

However, the HMG Co-A reductase enzyme is also responsible for the production of

- *ubiquinone coenzyme Q10,*
- *heme,*
- *vitamin D,*
- *steroid hormones, and many other compounds.*

It remains possible that the beneficial effects of statins are due to actions other than the reduction of cholesterol. These other actions have been referred to as the pleiotropic effects of statins [Liao 2005].

The advantage of expressing the effect as a percent reduction as compared with an absolute reduction from baseline is that the percent reduction is a pure number, is independent of the unit of measurement, and is independent of baseline parameters.

For this review, it was established that there was no correlation between the effect expressed as percent reduction and the baseline value.

Furthermore, the percent reduction from baseline in blood LDL-cholesterol at the present

time represents the best available pharmacological marker of the magnitude of the effects of statins on the enzyme, HMG Co-A reductase.

In hyperlipidemic patients, atorvastatin generated a reduction in triglyceride levels and more modest elevations in high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels than fenofibrate or nicotinic acid, but it provided higher reductions in total cholesterol and LDL-cholesterol [Kappelle 2010, Malhotra 2001].

Atorvastatin is a synthetic second-generation lipid-lowering drug that works by inhibiting HMG-CoA reductase.

It is the drug of choice that is used to treat hyperlipidemia and manage cardiovascular diseases. The administered dose was 20 mg × kg⁻¹ BW.

Atorvastatin is a synthetic second-generation lipid-lowering drug that works by inhibiting HMG-CoA reductase. It is the drug of choice that is used to treat hyperlipidemia and manage cardiovascular diseases.

The administered dose was 20 mg × kg⁻¹ BW.

3. The phytotherapeutic means

3.1. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides L.*)

Sea buckthorn berries are a plant that belongs to the family *Elaeagnaceae* and has many pharmacological applications due to the presence of many known and unknown bioactive substances mainly in its fruits and leaves.

Sea buckthorn berries contain more than 200 bioactive components:

- *many vitamins including A, B1, B2, C, E, F, K, and P,*
- *carotenoids,*
- *sterols,*
- *flavonoids,*
- *phenolics,*
- *lipids,*
- *ascorbic acid,*
- *citric acid, and*
- *more than 15 microelements (including Fe, Mn, B, Al, K, F, Ti, and so on).*

The oils are also rich in essential fatty acids, n-3, n-6, n-7, and n-9. It reduces liver damage through antioxidant activity, making it a hepatoprotective agent [Geetha 2008].

In addition, SB oil has a cytoprotective action on liver damage induced by toxic chemicals such as carbon tetrachloride, acetaminophen, and ethyl alcohol.

In one study, the aflatoxin B1 AFB1 is a secondary metabolite of the *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus* fungi and is found in grains and other foods and feedstuffs as a natural contaminant.

This is a potent liver toxin and an extremely potent mutagen having teratogenic effects and causing hepatocellular hyperplasia, hepatic necrosis, cirrhosis, biliary hyperplasia, and acute liver damage in animals.

Aflatoxins affect many species including humans, dogs, pigs, dairy cattle, and chickens.

Currently, there are no readily available, scientifically proven therapeutic options, and this study was designed to determine if SB oil has efficacy as a hepatoprotective action against aflatoxin-induced liver damage in chickens [Geetha 2008].

Scientific classification is presented in Table 1.

Table 1.
Scientific classification of Sea buckthorn

Kingdom	Plantae
Clade	Angiosperms
Clade	Eudicots
Clade	Rosids
Order	Rosales
Family	Elaeagnaceae
Genus	Hippophae
Species	<i>H. rhamnoides</i>
Binomial name	<i>Hippophae rhamnoides</i> L.

The chemical composition of the *Hippophae rhamnoides* varies according to the origin, climate, and method of extraction.

Hippophae rhamnoides consist of:

- fruit acids,
- ascorbic acid,
- flavonoids,
- carotenoids,
- fatty acids, and
- sugar alcohols.

Flavonoids are present in all parts of *Hippophae rhamnoides*.

Fresh fruits contain 854 mg/100 g while dried leaves contain 3888 mg/100 g of flavonoids. The main flavonoids in *Hippophae rhamnoides* are:

- isorhamnetin,
- quercetin,
- myricetin and
- kaempferol.

Polyphenols include also:

- flavonols,
- catechins,
- proanthocyanidins, and
- chlorogenic acids.

The vitamin C concentration in *Hippophae rhamnoides* ranges from 28-2500 mg/100 g of berries in various subspecies of *H. rhamnoides*.

The various factors, which affect the concentration of vitamin C, include temperature, harvesting time, origin, and method of processing. Subspecies of *H. rhamnoides* also contain vitamins:

- A,
- B1,
- B2,
- K, and
- P.

Seeds and berries have a sufficient quantity of tocopherols.

The concentration of tocopherols and tocotrienols ranges from 100-300 mg/1000 g in seeds and 110-150 mg/1000 g in berries. Yellow-orange color of the berries is due to the presence of carotenoids.

Carotenoids in seeds present in a concentration of 1/20-1/5 to that of berries.

Organic acids like malic acid and quinic acids are also present in the *H. rhamnoides* juice.

Minerals in *H. rhamnoides* juice include:

- potassium, the most abundant,
- Cu,
- Cd,
- Fe,
- Zn,
- Mg, etc.

Fatty acid distribution in the mesocarp and seed lipids is different.

The main fatty acids are palmitoleic acid, palmitic acid, linoleic acid, and oleic acid [Cakir 2004].

3.2. The grapes

The use of medicinal plants in medicine is increasing because of their widespread use and for their curing of various diseases.

Grapeseed is well known for its pharmaceutical properties, including:

- *anti-inflammatory,*
- *immune-modulatory activity,*
- *antipruritic effect,*
- *treatment of gastrointestinal disorders,*
- *antimicrobial activity,*
- *lipid and stress lowering effect, and*
- *anti-allergic activity.*

The grape seed oil contains 0.8 to 1.5% unsaponifiable rich in phenols (tocopherols) and steroids (campesterol, beta-sitosterol, and stigmasterol).

The grape seed oil contains small amounts of vitamin E, but safflower oil, cottonseed oil, or rice bran oil contains greater amounts.

Grape seed oil is high in polyunsaturated and low in saturated fat, it also does not contain cholesterol or trans-fatty acids.

Grape seeds contain various nutrient elements, such as vitamins, minerals, carbohydrates, edible fibers, and phytochemicals.

Polyphenols are the most important phytochemicals in grapes because they possess many biological activities and health-promoting benefits.

The phenolic compounds mainly include:

- *anthocyanins,*
- *flavonols,*
- *flavanols,*
- *stilbenes (resveratrol), and*
- *phenolic acids.*

Anthocyanins are pigments and mainly exist in grape skins.

Flavonoids are widely distributed in grapes, especially in seeds and stems.

Anthocyanins are the main polyphenolics in red grapes, while flavan-3-ols are more abundant in white varieties.

The reported evidence of beneficial health effects of phenolic compounds includes inhibiting some degenerative diseases, such as cardiovascular diseases [Majo 2008].

The scientific classification of the grape (*Vitis vinifera*) is presented in Table 2.

Table 2.
Scientific classification of *Vitis vinifera*

Kingdom	Plantae
Clade	Angiosperms
Clade	Eudicots
Clade	Rosids
Order	Vitales
Family	Vitaceae
Genus	Vitis
Species	<i>V. vinifera</i>
Binomial name	<i>Vitis vinifera</i> L.

Grape is a phenol-rich plant, and these phenolics are mainly distributed in the skin, stem, leaf, and seed of grapes, rather than in their juicy middle sections.

The total concentration of phenolic compounds was about 2178.8, 374.6, 23.8, and respectively 351.6 mg/g gallic acid equivalent GAE in seed, skin, flesh, and leaf, respectively.

The total phenolic content of grape skins varied with cultivar, soil composition, climate, geographic origin, and cultivation practices or exposure to diseases, such as fungal infections.

The compounds mainly included proanthocyanidins, anthocyanins, flavonols, flavanols, resveratrol, and phenolic acids.

Proanthocyanidins are the major phenolic compounds in the grape seed and skin of the grape.

Anthocyanins are pigments and responsible for the color of grapefruits, and flesh did not contain anthocyanins.

The chemical structures of some phenolic compounds from grapes are presented in figure 4.

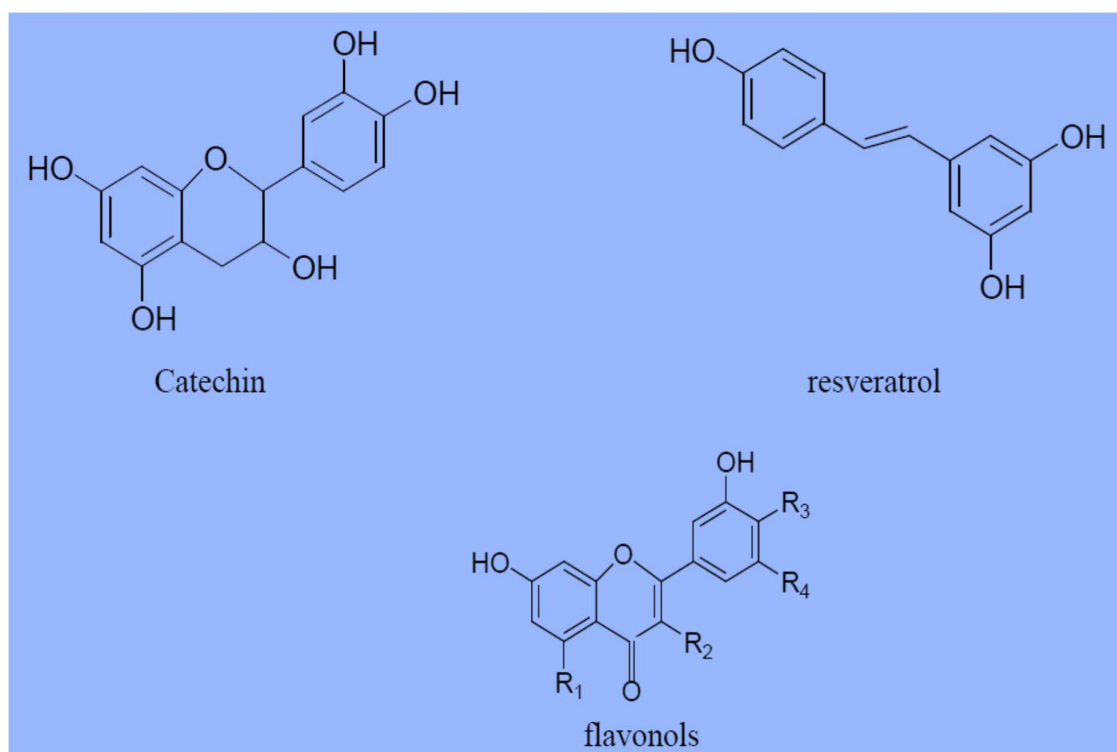


Figure 4. The chemical structures of some phenolic compounds from grapes [En-Qin 2010]

4. Aim of the study

The present study aimed to investigate the effect of fat consumption on the histological structure of the prostate in a murine model.

Through histological investigation of the prostate, this study intended to evaluate comparatively if atorvastatin has any healing role on the prostate mirrored in the cytoarchitecture and also, what is the role of phytotherapy on the cytoarchitecture of the prostate.

4.1. Objectives

The punctual objectives of this research are:

- to find suitable phytotherapy in the inflammation of the prostate gland as a result of high-fat consumption;
- to assess the ability of phytotherapy to reduce prostatic damage induced by fat consumption;
- to observe if phytotherapy can restore the damaged cell tissue to its normal feature.

5. Materials and methods

5.1. Experimental protocol

To assess the protective effects of phytotherapy against HFD and atorvastatin toxicity in a hyperlipidemic murine model, 28 white Wistar male rats were grouped into seven experimental groups, each group comprised of 16 animals.

Rats weigh between 150 and 156 g and age between 3 and 4 months. They were obtained from Cantacuzino, Bucharest, Romania.

Animals were kept in a controlled environment and housed in polycarbonate cages and provided free with a standard diet for rodents. Wood shavings were used for cage bedding.

The temperature in the laboratory was kept constant at $22 \pm 2^\circ\text{C}$, with a relative humidity of $55 \pm 10\%$. During the experimentation, the light cycle was a 12/12-hour light/dark period.

The rats were receiving orally the following treatment:

- Group [1] received atorvastatin as a unique oral suspension in distilled water at a dose of $20 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ BW}$.
- Groups [2] and [3] received $20 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ BW}$ of atorvastatin in combination with $100 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ BW}$ of SBT and grape extracts, respectively.
- Groups [4] and [5] received grape and SBT extracts at $100 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ BW}$, respectively.
- The positive control group was represented by the HFD from Group [6], and
- The negative control was Group [7], receiving a regular diet and water *ad libitum*

After six months after the administration of the therapeutic doses, rats were sacrificed and euthanized by overdosing anesthetic agents using $300 \text{ mg} \times \text{kg} \text{ bw}^{-1}$ of ketamine (Ketamine 10%, CP Pharma, Burgdorf, Germany) and $30 \text{ mg} \times \text{kg} \text{ bw}^{-1}$ of xylazine (Narcoyl, Intervet International, Boxmeer, the Netherlands), in agreement with known methodology [Directive 2010, NRC, 2011].

5.1.1. Extraction of Sea buckthorn

Sea buckthorn was chosen because of the substantial amount of antioxidant, hypolipidaemic, and therapeutic compounds.

As an administration dosage, the extraction technique was intended to yield $100 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ BW}$ of total polyphenol.

A method of extraction is illustrated by crushing 10 g of fresh fruit in a laboratory grinder, a final solution was obtained (GM 2000, Grindomix, Retsch Technology GmbH, Haan, Germany).

We weighed and added 100 mL of 70% ethanol to the crushed fruit, shaking for 60 minutes, filtering, and transferring to a 70°C rotary evaporator (Labota 4000, Heidolph Instrument, Germany) until a final solution was achieved.

The total polyphenol content was measured using the modified Folin-Ciocalteu technique. Gallic acid (concentration range: 2.5-250 g/mL) was used to create the calibration curve.

The results were represented in milligrams of gallic acid equivalent (GAE) per gram of sample and then converted to milligrams of

GAE per 100 g of SBT berry fresh weight (mg GAE/100 g FW) [Obistioiu 2021].





Figure 5. Extraction steps of Sea buckthorn

Individual polyphenols were identified and quantified using LC Shimadzu (Kyoto, Japan) equipment with:

- SPD-10A UV (Shimadzu, Kyoto, Japan) detectors and
- EC 150/2 NUCLEODUR C18 Gravity SB 150 mm 2.0 mm column,
- particle size 5 μ m (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Germany) operating at 20°C and 0.2 mL/min flow rate.
- Gradient elution of A (aqueous formic acid, pH = 3) and B (acetonitrile and formic acid, pH = 3) separated the components.
- The gradient program was as follows: 5% B (0.01).

Then, the identification of individual polyphenols was detectors and EC 150/2 NUCLEODUR C18 Gravity SB 150 mm \times 20 min), 5–40% B (20.01–50 min), 40–95% B (50–

55 min), 95% B (55–60 min). The injection volume was 20 μ L.

Monitoring was performed at 280 and 320 nm and the detector was set at an acquisition range from 200 nm to 700 nm. Data acquisition, peak integration, and calibrations were performed with LC Solution software from Shimadzu. The calibration curves were performed in the range of 20–50 μ g/mL for all individual polyphenols used (limit of detection 0.4–0.5 μ g/mL, the limit of quantification 0.6–0.7 μ g/mL) [Dumbrava 2020].

The SBT dose was determined as follows:

- 10 grams of SBT contained 26 mg of polyphenols, while
- 30 mL of concentrated extract had 624 mg of polyphenols.

As a result, we applied the rule of three. The provided dose was 100 mg \times kg⁻¹ g kg⁻¹ BW, which corresponds to 1.5 mL of extract/rat person as an extract administration dose.

5.1.2. Antioxivita

Antioxivita is a nutritional supplement made using patented technology that has been recognized internationally at several invention salons. It is a novel substance that is a potent antioxidant extracted from seeds, skins, and grape brandy. It is a 100% natural Romanian product obtained by patented technology. The experimental animals were given 100 mg kg⁻¹ BW of it.

5.1.3. Histological examination

Twenty-eight male Wistar rats were slaughtered after six months of therapy.

The prostates were collected and fixed in ethanol at an 80% concentration for seven days.

Following fixation, the samples were washed, dehydrated in increasing concentrations of ethanol (80, 96, and 100 volumes, 3 baths of each type of concentration, for 1 hour each), clarified in 2 baths of xylene (or toluene or benzene, for 1 hour each), and embedded in paraffin.

The paraffin pieces with included samples were cut with the SLEE-MEINZ Cut 4062 microtome, yielding slices with a thickness of 5 micrometers. A portion or sections were

carefully separated and put to the surface of the histology slide. The histological slides were stained using a standard technique represented by Hematoxylin – Eosin stain method [Şincai 2000]. The Steps for the Hematoxylin –Eosin stain method:

- Deparaffination (paraffin removal) using 2 baths of xylene (or toluene or benzene), 20 minutes each.
- Rehydration using baths of ethanol in decreased concentrations (100, 96, 80, 70 volumes), 7 minutes for each concentration.
- Nuclei staining with Harris Hematoxylin, for 10 minutes, then
- Washing and differentiation in tap water, 2 baths, 5 minutes each, after that
- Washing with distilled water.
- Cytoplasm staining with Eosin 1 %, for 15 minutes.
- Washing with distilled water, 2 baths.
- Dehydration using baths of ethanol in increased concentrations: 70°, 80°, 96°, 100 volumes, 5 minutes for each bath.
- Clarification using 2 baths of xylene (or toluene or benzene), for 15 minutes each.
- Finally, all slides were mounted with Canada balsam.

5.1.4. Preparation of a high-fat-diet for induction of hyperlipidemia

To prepare a high-fat diet (HFD) recipe, an earlier modified method was used to induce hyperlipidemia in all experimental animals except the normal diet group.

The diet was prepared at the Laboratory of the Pharmacology discipline / FVM / Timișoara.

All ingredients were thoroughly mixed and allowed to dry well [Doucet 1987, Otunola 2010].

6. Results and discussion

6.1. Total polyphenols content (TPC) and individual polyphenols

Table 3 presents the results regarding the individual polyphenols identified in the SBT and Antioxivita extracts. Of the 11 determined polyphenols, five compounds were identified:

- *kaempferol*,
- *resveratrol*,
- *rosmarinic*,
- *rutin, acid, and*,
- *quercetin*.

Other compounds like:

- *protocatechuic acid*,
- *caffeic acid*,
- *epicatechin*,
- *p-coumaric acid*, and
- *ferulic acid*

were not detectable (concentration under the limit of detection).

SBT contains

- rosmarinic acid (43.742 µg/L),
- quercetin (40.534 µg/L),
- resveratrol (28.385 µg/L), and in lower concentration,
- kaempferol (6.208 µg/L).

Antioxivita contains a higher concentration of

- quercetin (203.798 µg/L) and kaempferol (270.556 µg/L), but lower levels of
- rosmarinic acid (26.271 µg/L), resveratrol (18.615 µg/L), and rutin (7.525 µg/L).

Table 3.
Individual polyphenols and LC-MS parameters of the hydroalcoholic extracts

No.	Compound name	Rt (min)	Concentration SBT extract (µg/L)	Concentration Antioxivita extract (µg/L)	Calibration curve
1	Gallic acid	4.826	nd*	Nd	y=8.470·e-006x (r=0.9996)
2	Protocatechuic acid	11.774	Nd	Nd	y= 8.036·e-006x (r=0.9990)
3	Caffeic acid	21.480	Nd	Nd	y=7.110·e-006x (r=0.9990)
4	Epicatechin	22.606	Nd	Nd	y=3.881·e-005x (r=0.9996)
5	p-coumaric acid	24.737	Nd	Nd	y=1.1566·e-006x (r=0.9997)
6	Ferulic acid	24.183	Nd	Nd	y=1.172·e-006x (r=0.9999)

7	Rutin	24.183	Nd	7.525	$y=1.813 \cdot e^{-005x}$ (r=0.9999)
8	Rosmarinic acid	28.203	43.742	26.271	$y=1.018 \cdot e^{-006x}$ (r=0.9982)
9	Resveratrol	30.274	28.385	18.615	$y=6.388 \cdot e^{-006x}$ (r=0.9945)
10	Quercitin	31.521	40.534	203.798	$y=1.001 \cdot e^{-005x}$ (r=0.9992)
11	Kaempferol	34.810	6.208	270.556	$y=3.273 \cdot e^{-005x}$ (r=0.9990)

Note: *— non-detectable

6.2. Prostate cytoarchitecture

Gross examination revealed that the control group (GVII) has a normal compound exocrine gland or tubule-alveolar, with secretory alveoli, secretory tubules, and ducts bordered by a simple epithelium with epithelial cells ranging in height from cuboidal to columnar, and basal cells on occasion. A basement membrane supports the epithelial cells.

Furthermore, the prostate has a stoma that is located surrounding the lobules and is made up of connective tissue containing smooth myocytes, as presented in figure 6.

The HFD group (GVI) had significantly expanded secretory alveoli, with the epithelium decreasing in height and stratifying in specific zones.

The basement membrane was disturbed in certain alveoli, and some desquamated cells were observed. Interstitial edema is indicated by increased gaps between secretory alveoli, as shown in figure 7.

Hematoxylin –Eosin stain showed that atorvastatin treatment minimizes the prostatic damage caused by a high-fat diet.

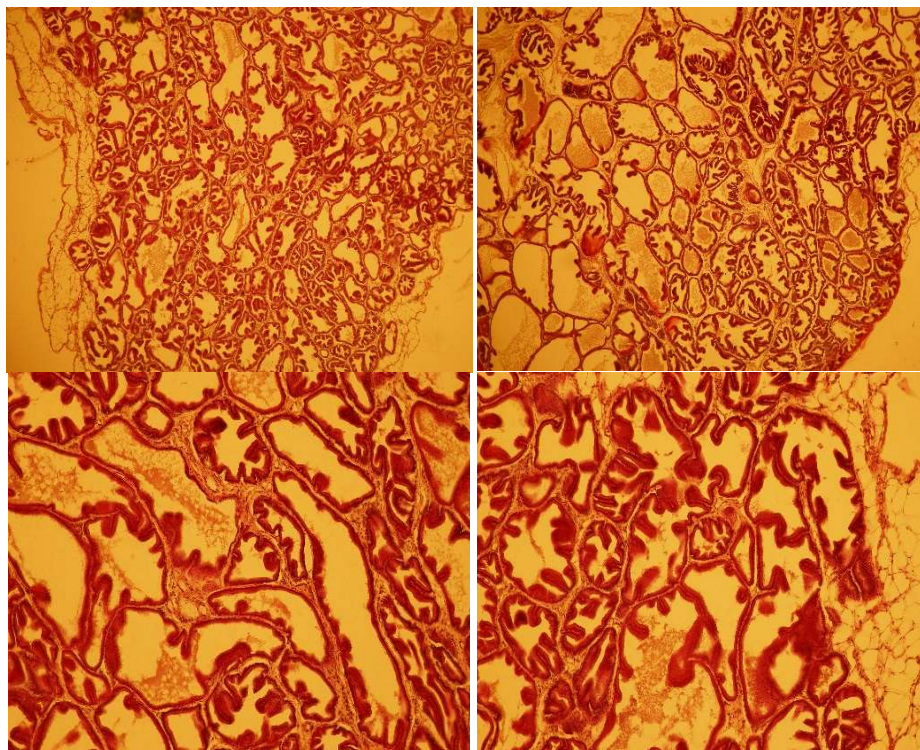
There was no evidence of interstitial edema. In general, the prostatic tissue architecture tends to be normal as presented in figure 8.

Microscopic examination of the prostate from the second and third groups revealed a normal structural aspect of this type of exocrine gland figures 9 and 10.

The presence of adipose tissue surrounding the prostate, with large monocular adipocytes, was revealed by microscopic analysis of the fourth and fifth groups.

Certain alveoli were expanded, with fewer columnar epithelial cells and stratified epithelium.

Concretions with lipid droplets of varying sizes were seen in the secretory alveoli at the prostate's perimeter. Reduced interstitial edema was observed in a small area in figures 11 and 12.



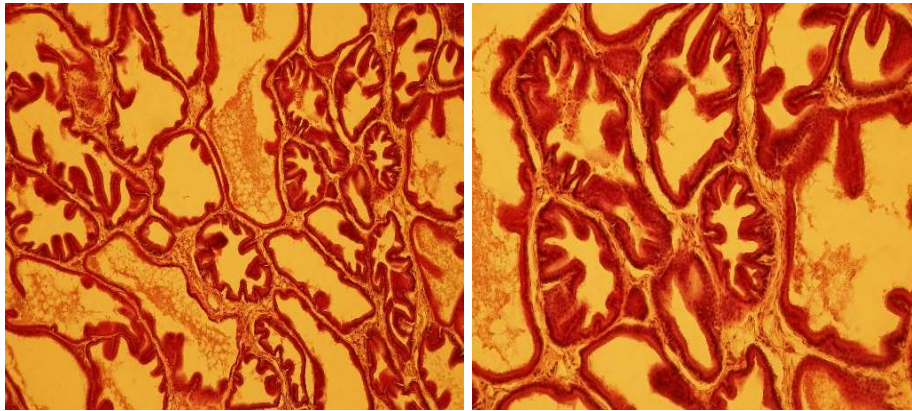


Figure 6. Histological section from the normal rat's prostate (GVII) after six months of treatment. (H.E. stain. ob. 4×, 10×, 20×, 40×)

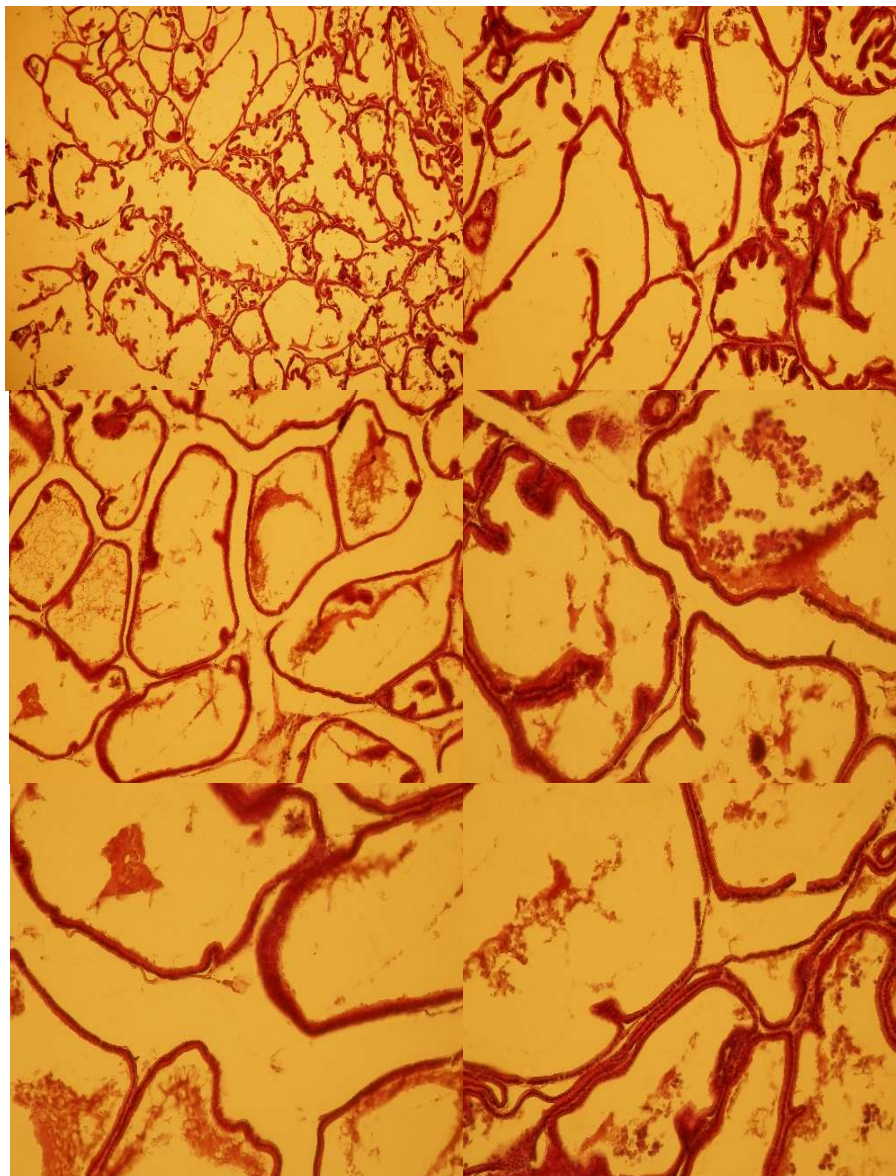


Figure 7. Histological section from the rat's prostate (G.VI) after six months of treatment: signs of secretory alveoli enlargement, disruption of the basement membrane, interstitial edema. (H.E. stain. ob. 4×, 10×, 20×, 40×)

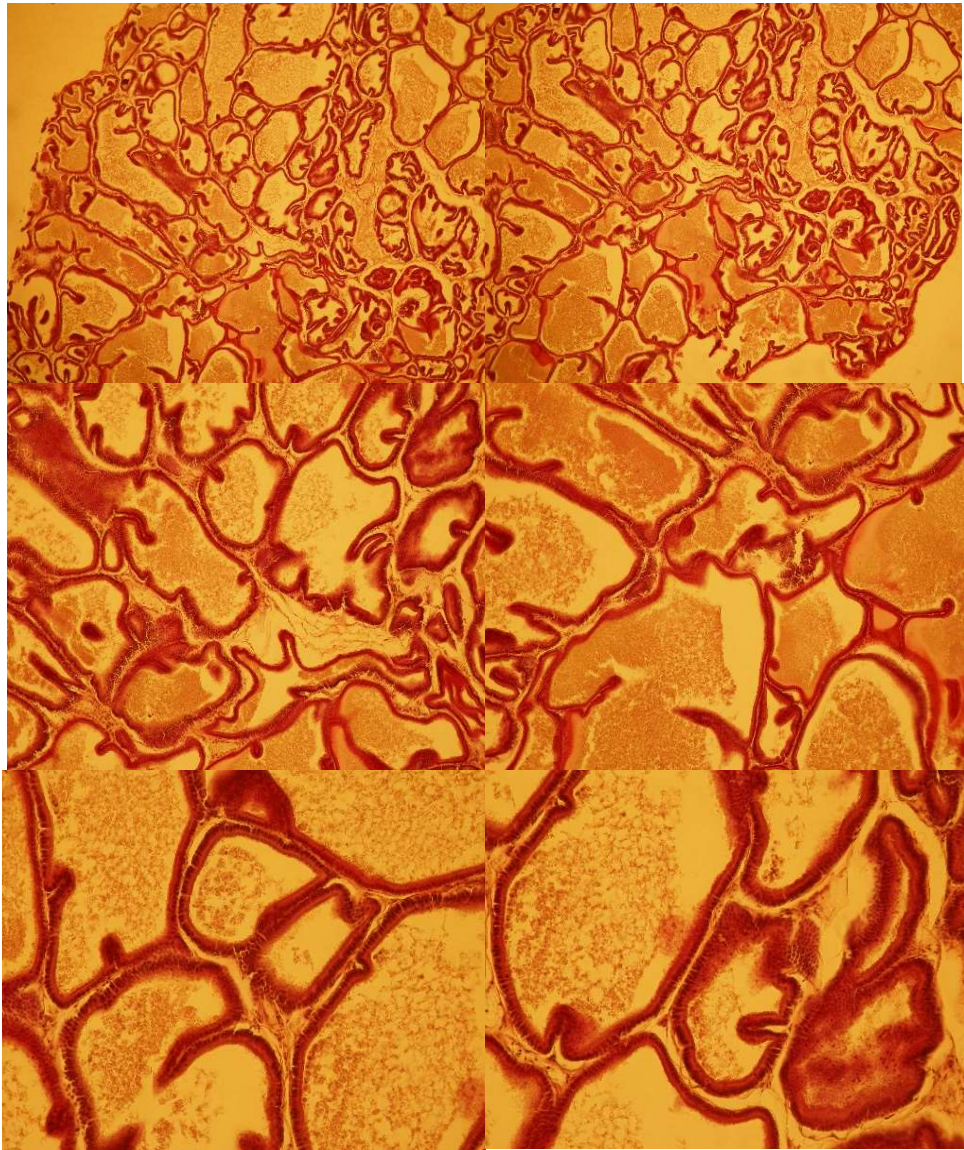
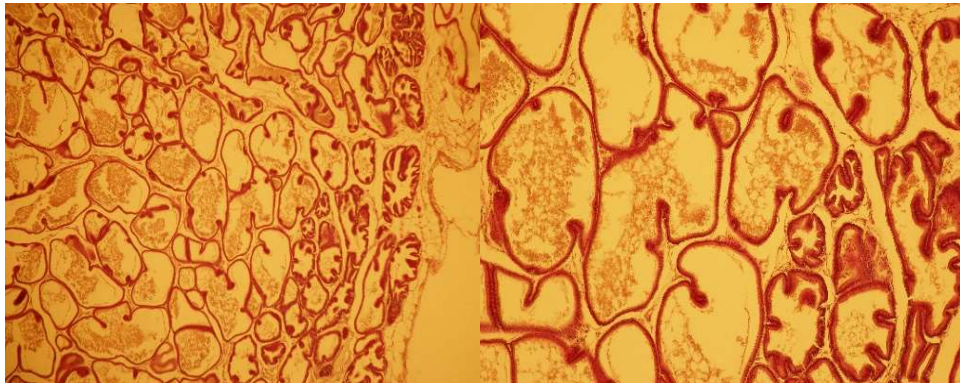


Figure 8. Histological section from the rat's prostate (GI) after six months of treatment: normal. (H.E. stain. ob. 10×, 20×, 40×)



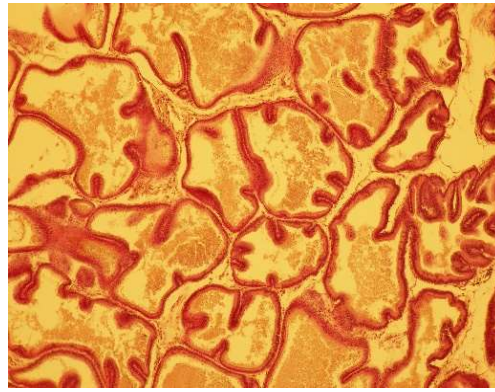
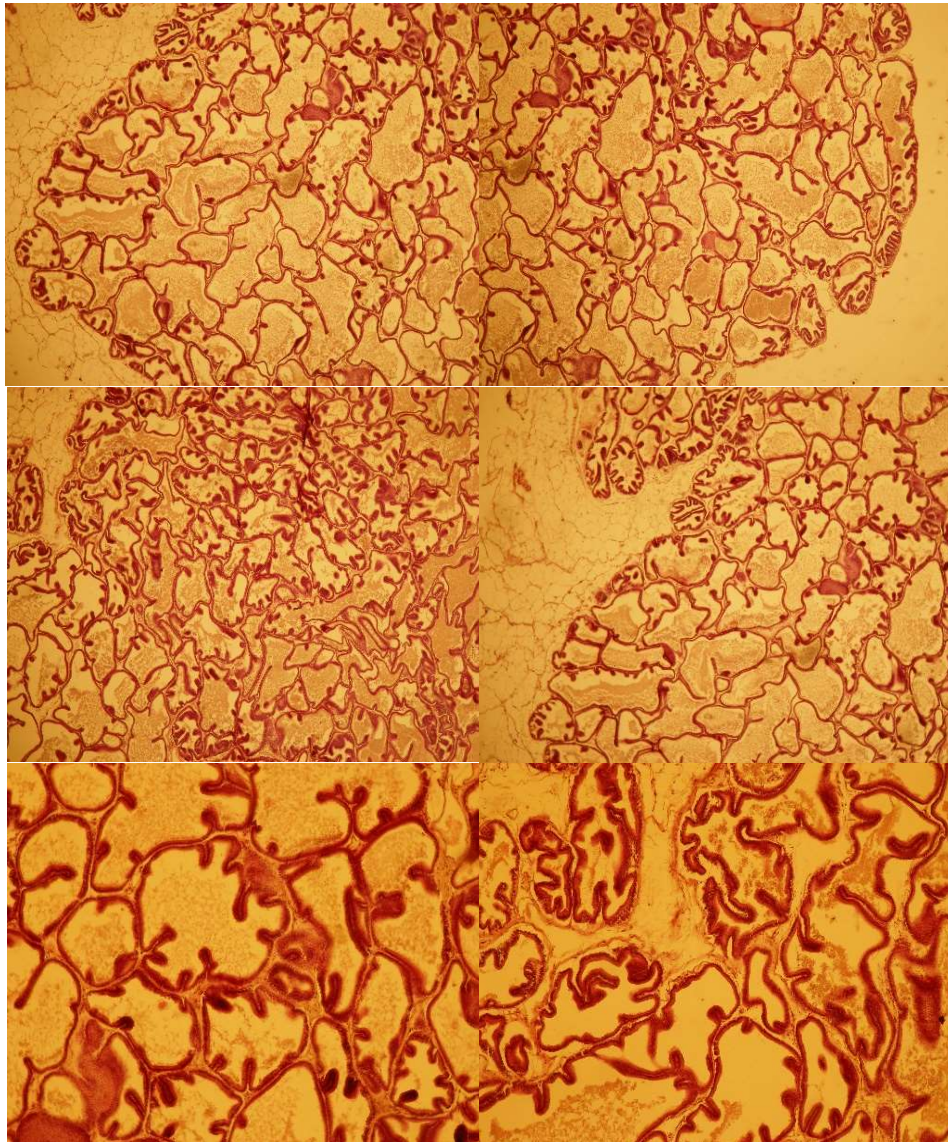


Figure 9. Histological section from the rat's prostate (GII) after six months of treatment: normal. (H.E. stain. ob. 10×, 20×)



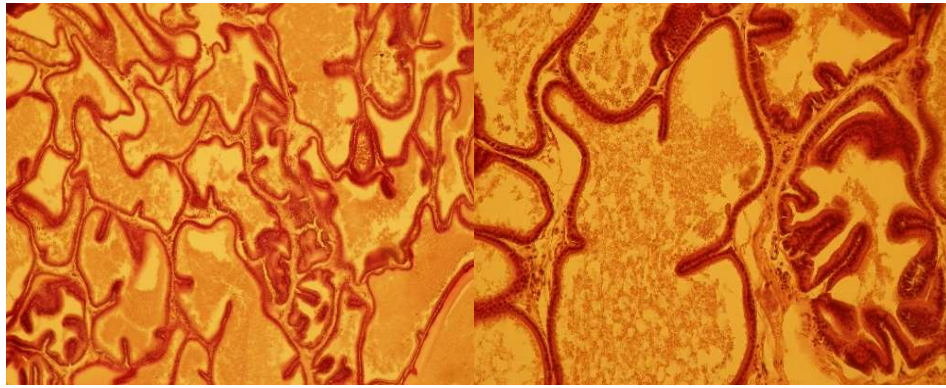


Figure 10. Histological section from the rat's prostate (GIII) after six months of treatment: normal. (H.E. stain. ob. 10×, 20×, 40×)

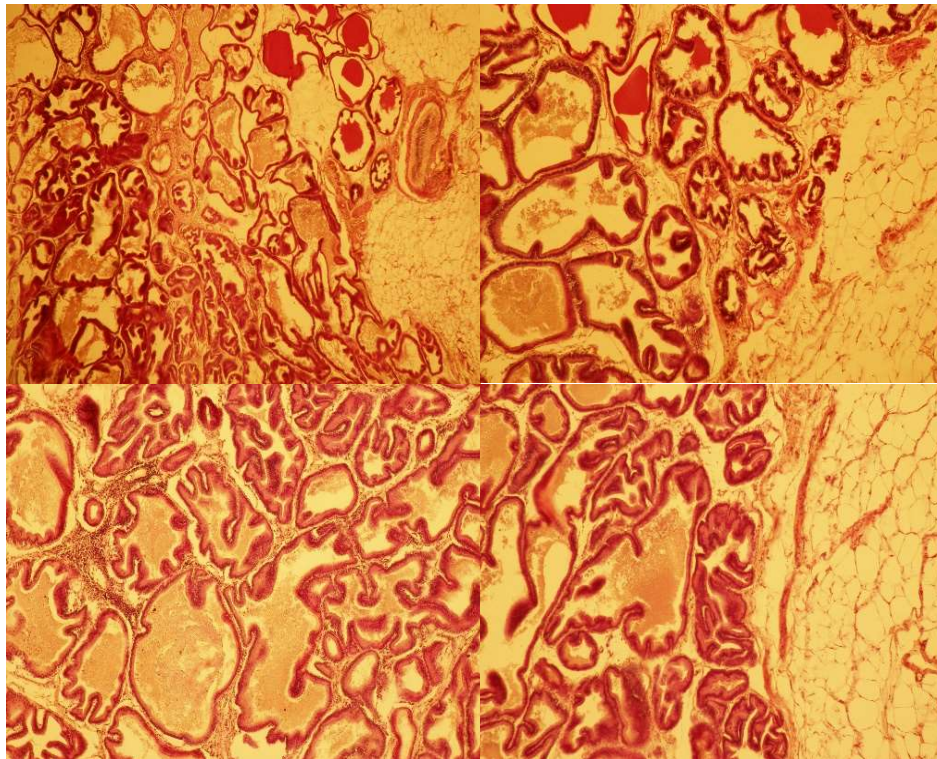
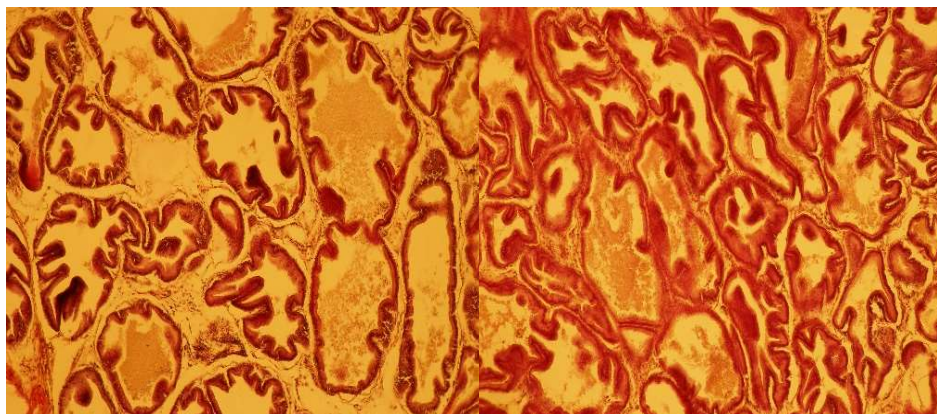


Figure 11. Histological section from the rat's prostate (fourth) after six months of treatment: shows signs of few secretory alveoli concretions with few lipid droplets of various size. (H.E. stain. ob. 10×, 40×)



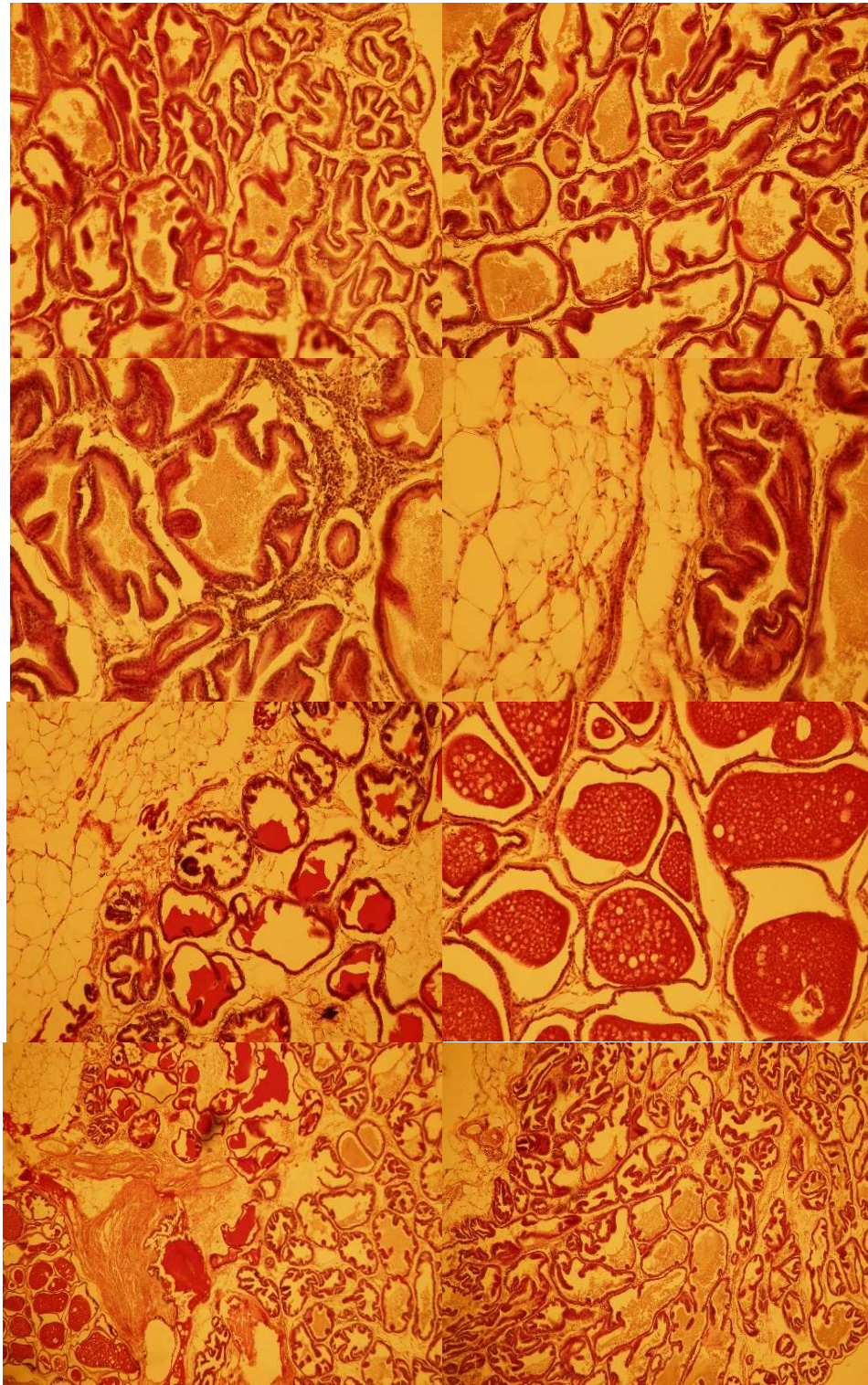


Figure 12. Histological section from the rat's prostate (fifth) after six months of treatment: shows signs of secretory alveoli concretions with lipid droplets in various size. (H.E. stain. ob. 4×, 10×)

Discussion

It is generally understood that dietary alterations can have a significant impact on

prostate health and enhance the benefits of traditional medical care [Tewari 2012].

We believe that polyphenolic compounds have a pharmacological role in the prevention

and treatment of HFD-induced prostatic tissue alterations.

In this study, we compared the effects of polyphenolic compounds supplementation alone or in combination with 20 mg×kg⁻¹ BW of atorvastatin in rats submitted to an HFD.

High-fat diet consumption leads to the accumulation of lipids, which can induce prostatic tissue damage. The histological examination of prostatic sections was linked with the results in the previous chapter (biochemical analysis), which showed that HFD increased the levels of TC, TG, and LDL-c, which are considered important markers of lipid metabolic disorders.

Atorvastatin and polyphenolic compounds have been described as lipid-regulating agents. When rats were fed HFD and supplemented with 20 mg×kg⁻¹ BW of atorvastatin or phenolic compounds, LDL-c and TG levels in the serum were reduced from those in the HFD group, whereas HDL-c was significantly increased as presented in some studies.

Supplementation with SBT and grape (as Antioxivita) extracts showed a therapeutic role in minimizing adverse effects on the prostatic tissue.

Some studies proved that dietary supplementation with grape powder may be an effective chemopreventive therapy for obesity-related disorders such as inflammation and prostate cancer [Joshi 2020].

7. Conclusions

The main conclusions who are emerging from this study are:

- We achieved that the experimental model of hyperlipidemia induced by HFD led to increased cell proliferation in the rat prostate.
- Hyperlipidemia causes marked histological changes in the prostatic tissue, and possibly changes prostatic function, thus contributing to prostatic disease pathogenesis.
- Our data showed that treatment with polyphenolic extracts from the beginning of the experiment prevented the overweight and normalized the prostate cytoarchitecture.
- Phenolic compounds most likely inhibited lipid peroxidation and reduced fat mass in prostatic tissues.
- The efficacy of the diet regimens, particularly polyphenolic-rich diets, on the main symptoms of prostatic inflammation is attributable to the benefit associated with weight loss in the prostate.

References

1. **CAKIR, A.** (2004). Essential oil and fatty acid composition of the fruit of *Hippophae rhamnoides* L. (sea Buckthorn) and *Myrtus communis* L. from Turkey. *Biochem Syst Ecol.*, 32, 809-16.
2. **CONDORELLI, R.A., AVERSA, A., BASILE, L., CANNARELLA, R., MONGIOÌ, L.M., CIMINO, L., PERELLI, S., CAPRIO, M., CIMINO, S., CALOGERO, A.E., LA VIGNERA, S.** (2022). Beneficial Effects of the Very-Low-Calorie Ketogenic Diet on the Symptoms of Male Accessory Gland Inflammation. *Nutrients*, 14(5), 1081.
3. **DECKER, G.A.G., DU PLESSIS, D.J.** (1986). The large bowel, anal canal, and ischioanal fossa. In: *Le Mcgregor's synopsis of surgical anatomy*, 12th ed. Indian Edition, Bombay: Varghese publishing house, India, pp. 41–78.
4. **DIRECTIVE 2010/63/EU** of the European Parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>
5. **DOUCET, C., FLAMENT, C., SAUTIER, C., LEMONNIER, D.** (1987). Effect of a hypercholesterolemic diet on the level of several serum lipids and apolipoproteins in nine rat strains. *Reproduction, nutrition, developpement*, 27(5), 897–906.
6. **DUMBRAVA, D., POPESCU, L.A., SOICA, C.M., NICOLIN, A., COCAN, I., NEGREA, M., ALEXA, E., OBISTIOIU, D., RADULOV, I., POPESCU, S., WATZ, C., GHIULAI, R., MIOC, A., SZUHANEK, C., SINESCU, C., DEHELEAN, C.** (2020). Nutritional, Antioxidant, Antimicrobial, and Toxicological Profile of Two Innovative

- Types of Vegan, Sugar-Free Chocolate. *Foods*, 9, 1844.
7. **XIA, E.Q., DENG, G.F., GUO, Y.J., LI, H.B.** (2010). Biological Activities of Polyphenols from Grapes. *Int. J. Mol. Sci.* 11, 622-646.
 8. **GACCI, M., VIGNOZZI, L., SEBASTIANELLI, A., SALVI, M., GIANNESI, C., DE NUNZIO, C., TUBARO, A., CORONA, G., RASTRELLI, G., SANTI, R., NESI, G., SERNI, S., CARINI, M., & MAGGI, M.** (2013). Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *Prost Can Prost Dis*, 16(1), 101–106.
 9. **GAW, A., PACKARD, C.J., SHEPHERD, J.** *Statins: The HMG CoA Reductase Inhibitors in Perspective*. London, England: Martin Dunitz Ltd, 2000. [ISBN 1853174688].
 10. **GEETHA, S., JAYAMURTHY, P., PAL, K., PANDEY, S., KUMAR, R., SAWHNEY, R.C.** (2008). Hepatoprotective effects of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L. against carbon tetrachloride induced liver injury in rats. *J. Sci. Food Agric.*, 88,1592–1597.
 11. **GILANY, K., MINAI-TEHRANI, A., SAVADI-SHIRAZ, E., REZADOOST, H. & LAKPOUR, N.** (2015). Exploring the human seminal plasma proteome: an unexplored gold mine of biomarker for male infertility and male reproduction disorder. *J. Reprod. Infertil.* 16, 61–71
 12. **HAFEZ, E.S.E.** (1980). Human Reproduction. Ed. Harper and Row, Hagerstown, USA.
 13. **HAMMERICH KH, AYALA GE, WHEELER TM.** (2009). Anatomy of the prostate gland and surgical pathology of prostate cancer. In: Hricak H, Scardino PT, editors. Prostate cancer. Cambridge/New York: Cambridge University Press; USA, pp. 1–14.
 14. **JOSHI, T., PATEL, I., KUMAR, A., DONOVAN, V., LEVENSON, A. S.** (2020). Grape Powder Supplementation Attenuates Prostate Neoplasia Associated with Pten Haploinsufficiency in Mice Fed High-Fat Diet. *Mol. Nutr. Food Res.*, 64(16), e2000326.
 15. **KAPPELLE, P. J., DALLINGA-THIE, G., DULLAART, R.** (2010). Atorvastatin treatment lowers fasting remnant-like particle cholesterol and LDL subfraction cholesterol without affecting LDL size in type 2 diabetes mellitus: Relevance for non-HDL cholesterol and apolipoprotein B guideline targets. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Mol Cell Biol Lip.* 1801 (1), 89-94.
 16. **KUMAR, V., ABBAS, A.K., FAUSTO, N.** (2005). Pathologic basis of disease, (Eds. Robbins E.R. and Cothran W. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier; 1047
 17. **LEE, C.H., AKIN-OLUGBADE, O., KIRSCHENBAUM, A.** (2011). Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 40, 565-575.
 18. **LIAO, J.K., LAUFS, U.** (2005). Pleiotropic effects of statins. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45, 89–118. MEDLINE: 15822172.
 19. **LINS, R.L., MATTHYS, K.E., VERPOOTEN, G.A., PEETERS, P.C., DRATWA, M. STOLEAR, J.C., LAMEIRE, N.H.** 2003, Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18, 967–976.
 20. **MAJO, D.D., GUARDIA, M.L., GIAMMANCO, S., NEVE, L.L., GIAMMANCO, M.** (2008). The antioxidant capacity of red wine in relationship with its polyphenolic constituents. *Food Chem.* 111, 45–49.
 21. **MALHOTRA, H.S., GOA, K.L.** (2001). Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs*, 61:1835-81.
 22. **McNEAL, J.E.** (1981). The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*, 1, 35
 23. **MERRA, G., MIRANDA, R., BARRUCCO, S., GUALTIERI, P., MAZZA, M., MORICONI, E., MARCHETTI, M., CHANG, T.F., DE LORENZO, A., DI RENZO, L.** (2016). Very-low-calorie ketogenic diet with aminoacid supplement versus very low restricted-calorie diet for preserving muscle mass during weight loss: A pilot double-blind study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 20, 2613–2621.
 24. **MOHAMED, E.A., BORDEAN, D.M., RADULOV, I., MORUZI, R.F., HULEA,**

- C.I., ORĂȘAN, S.A., DUMITRESCU, E., MUSELIN, F., HERMAN, H., BREZOVAN, D., HERMENEAN, A., CRISTINA, R.T.** (2020). Sea Buckthorn and Grape Antioxidant Effects in Hyperlipidemic Rats: Relationship with the Atorvastatin Therapy. *Ev-Based Complement Alternat Med: eCAM*, 2020, 1736803.
- 25. MOHAMED, E.A.; TULCAN, C.; ALEXA, E.; MORAR, D.; DUMITRESCU, E.; MUSELIN, F.; RADULOV, I.; PUVAČA, N.; CRISTINA, R.T.** (2020). Sea Buckthorn and Grape Extract Might Be Helpful and Sustainable Phyto-Resources as Associated Hypolipidemic Agents—Preliminary Study. *Sustainability*, 12, 9297.
- 26. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC)** (2011). Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, the National Academies Press, Washington, DC, USA, Eighth Edition,
- 27. NIETO, C.M., RIDER, L.C. CRAMER, S.D.** (2014). Influence of stromal–epithelial interactions on androgen action. *Endocr. Relat. Cancer* 21, T147–T160
- 28. OBISTIOIU, D., COCAN, I., TÎRZIU, E., HERMAN, V., NEGREA, M., CUCERZAN, A., NEACSU, A. G., COZMA, A. L., NICHITA, I., HULEA, A., RADULOV, I., ALEXA, E.** (2021). Phytochemical Profile and Microbiological Activity of Some Plants Belonging to the Fabaceae Family. *Antibiotics* (Basel), 10(6), 662.
- 29. OTUNOLA, G.A., OLOYEDE, O.B., OLADIJI, A.T.** (2010). Effects of diet-induced hypercholesterolemia on the lipid profile and some enzyme activities in female Wistar rats. *Afr. J. Biochem. Res*, 4, 149–154.
- 30. PAOLI, A., BOSCO, G., CAMPORESI, E.M., MANGAR, D.** (2015). Ketosis, ketogenic diet and food intake control: A complex relationship. *Front. Psychol.* 6, 27.
- 31. SANEFUGI, H., HEATT'IELD, B.M., TRUMP, B.F.** (1981). Surface topography of normal human prostate. *Eur. Urol.*, 3, 339-345.
- 32. SCHACHTER, M.** (2005). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 19, 117–125.
- 33. ȘINCAI, M.** (2000). Tehnici de citohistologie normal și patologică. Ghid practic. Editura Mirton Timișoara.
- 34. O'SULLIVAN, S** (2007). Statins: A review of benefits and risks. *TSMJ.*, 8, 231-239.
- 35. STANDRING, S.** (2016). "Prostate". Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice (41st Ed.). Philadelphia, U.S.A. pp. 1266–1270
- 36. TENA-SEMPERE, M.** Ghrelin, the gonadal axis and the onset of puberty. *Endocr. Dev.* 25, 69–82 (2013).
- 37. TEWARI, R., RAJENDER, S., NATU, S. M., DALELA, D., GOEL, A., GOEL, M. M., TANDON, P.** (2012). Diet, obesity, and prostate health: are we missing the link? *J Androl.*, 33(5), 763–776.
- 38. VIGNOZZI, L., MORELLI, A., SARCHIELLI, E., COMEGLIO, P., FILIPPI, S., CELLAI, I., MANESCHI, E., SERNI, S., GACCI, M., CARINI, M., PICCINNI, M.P., SAAD, F., ADORINI, L., VANNELLI, G.B., MAGGI, M.** (2012). Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J. Endocrinol.*, 212(1), 71–84.
- 39. WALSH, P.C., RETIK, A.B., STAMEY, T.A., VAUGHAN, E.D.** (1992). Campbell's Urology. W. 3. Saunders Co., Philadelphia, U.S.A.
- 40. WILLIAMS, D.I., CHISHOLM, G.D.** (1976). Scientific Foundations of Urology. William Heinemann Medical Book Ltd., London, U.K.
- 41. WU, H., LIU, Y., WANG, H., XU, X.** (2015). High-fat diet-induced insulin resistance in pregnant rats through pancreatic pax6 signaling pathway. *Int. J. Clin. Experim. Pathol.*, 8(5), 5196–5202.
- 42. Young, B., O'Dowd, G., Woodford, P.** (2013). Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas (6th ed.). Philadelphia: Elsevier. pp. 347–8. ISBN 9780702047473.



▼ *Instructiuni pentru autori*

Instrucțiuni pentru autori

Revista Medicamentul veterinar / Veterinary Drug (Med. Vet. / Vet. Drug) este publicația oficială a **Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar din România (ANFPUVR)** cu apariție semestrială în lunile Mai – Iunie și Decembrie.

Sunt așteptate spre publicare lucrări din domenii conexe topicului acestei reviste, care să fie asimilabile următoarelor:

- a. **Articole științifice originale** care să prezinte rezultate originale ale cercetării fundamentale ale medicamentului sau conexe; extindere 4-10 pagini; rezumat, în engleză, 200-300 cuvinte; 3-6 cuvinte cheie; minim 10 referințe bibliografice.
- b. **Sinteze**, extindere maximum 20 pagini, rezumat, în engleză, 200-300 cuvinte; 3-6 cuvinte cheie; referințe bibliografice conexe.
- c. **Rapoarte de caz**, care să prezinte rezultate originale ale practicii terapeutice; extindere 2-3 pagini; rezumat, în engleză, 100-200 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; 6-10 referințe bibliografice,
- d. **Comunicări scurte**, în care se poate face prezentarea unor rezultate parțiale sau scurte observații punctuale din cadrul fazelor cercetării științifice sau a practicii curente veterinare, opinii științifice etc, extindere 1-3 pagini; rezumat, în engleză, 100-200 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; fără referințe bibliografice sau, excepțional, doar una - două titluri strict legate de tematică.
- e. **Traduceri din literatura de specialitate**, extindere 1-2 pagini; 3-5 cuvinte cheie; referințe bibliografice.
- f. **Anunțuri și reclame**, din domenii conexe (apariții editoriale, evenimente, prezentări produse noi, agenda manifestărilor asociației etc).

Structura editorială și acoperirea tematică a publicației

1. Legislația medicamentului veterinar,
2. Marketingul medicamentului veterinar,
3. Biotehnologia medicamentului,
4. Cercetarea medicamentului

5. Terapeutică veterinară
6. Varia

În vederea publicării și evaluării prezentarea lucrărilor către secretariatul științific se poate face personal, prin poștă pe adresa: **Dr. Romeo Teodor Cristina** (F.M.V. Timișoara, Calea Aradului 119, 300645, tel. 0256277140, fax. 0256277140, sau cel mai simplu ca fișier atașat, la adresa: rtcristina@yahoo.com

Lucrările vor fi supuse analizei **peer-review** de către **Comitetul Științific** al revistei care are secretariat zonale, cu notificarea autorilor (în cazul lucrărilor acceptate în forma finală pentru publicare sau pentru scurte corecturi care se impun). **Refuzarea unei lucrări de la publicare nu este obligatoriu notificată autorului.**

Disclaimer:

Întreaga responsabilitate privind autenticitatea, exactitatea și onestitatea datelor în materialele prezentate spre publicare revine exclusiv autorilor !

Copyright®

Legea **Copyright**-ului impune ca autorii să semneze un formular tipizat **Copyright**, prin care aceștia transferă către revistă, reprezentată de Editorul șef, dreptul de publicare al materialului trimis. Autorii lucrărilor acceptate la publicare vor primi din partea editorului șef un formular foarte simplu în format Word, care va trebui completat, semnat și retrimis acestuia. La fel vor primi formulare și peer-review-erii.

După publicare, autorii vor putea folosi întotdeauna și oriunde, fără nici un fel de notificare sau permisiune prealabilă articolul propriu (mai puțin publicarea în aceeași formă), în conformitate cu deontologia redactării lucrărilor științifice, dar cu citarea ca sursă primară de publicare a revistei: **Medicamentul veterinar / Veterinary drug**

Instrucțiuni de redactare a lucrărilor științifice originale:

Număr pagini: în conformitate cu tipul de articol,
 Lucrările: redactate în limba română și/sau engleză, obligatoriu în cazul lucrărilor originale!
 Rezumatul: obligatoriu în română și engleză,
font 9 arial
 Format pagină: tip pagina: **A4** (29,7 x 21cm),
 Oglinda paginii: în cm
 top -2,5;
 left -2,5;

right -2,5;
 bottom -2,5;
 gutter-0,
 Header/Footer: 1,3 cm.,
 Paginare: centru – jos,
 Fonturi: **Arial**, cu diacriticele limbii române:
 ă, â, î, ș, ț, Ă, Â, Î, Ș, Ț,
 Tabs-uri: 0,7 cm.

1. Titlul lucrării: majuscule, **bold**, **centrat**, **12 pt.**, bilingv, mai întâi în limba română, apoi în engleză.

2. Autorii: **centrat 10 pt., bold**, întâi prenumele, apoi numele de familie. Penumele bărbaților - numai inițială, prenumele femeilor – în întregime.

Instituția (sub autori imediat) de care aparține fiecare autor (fără prescurtari), **centrat**, 9 p.

- când autorii aparțin mai multor instituții se marchează fiecare autor la sfârșitul numelui, cu un număr corespunzător (ca exponent), fiecare număr va fi asociat unei instituții.

Exemplu:

STUDIUL EFICIENȚEI UNOR PRODUSE QUINOLONICE

STUDIES ON SOME QUINOLONES EFFICACY

R.T. Cristina¹, Eugenia Dumitrescu¹,
V. Teușdea²

¹Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara,

²Facultatea de Medicină Veterinară București

3. Cuvinte cheie: aliniat stânga sus la un **tab**, **9 pt., nebolduit, italic**, bilingv, în limba română, apoi în limba engleză, cât mai concis și într-o ordine logică.

Exemplu:

Cuvinte cheie: *quinolone, eficacitate, farmacodinamie*

Keywords: *quinolones, efficacy, pharmacodynamic*

4. Rezumatul obligatoriu atât în limba engleză, (cu titlul: **Abstract**), cât și în limba română – **bold, 9 p., centrat**. - conținutul rezumatului, conform tip de articol, **9 pt.**, aliniat stânga – dreapta (justify)

5. Introducere – dacă se impune, fără titlu, aliniat stânga – dreapta (justify), **10,5 p.**

6. Subtitlurile lucrării:

Material și metodă, Rezultate și discuții, Concluzii

Toate aceste subtitluri: cu **majuscule, bold, centrat, 11 p., numerotate**. Corpul textului lucrării: **10,5 p.**, aliniat stânga–dreapta (justify).³

7. Mulțumirile (Acknowledgements), dacă este cazul, **normal, centrat, italic, 10 p.**

- pot fi înscrise mulțumiri la adresa unei anumite persoane, sponsor, sau se poate folosi formularea de tipul: „Lucrarea a fost realizată pe baza grantului nr..... obținut de către.... din partea ... etc.”

8. Bibliografia: cu majuscule, **bold**, **centrat**, **12 p.:**

Conținutul: aliniat stânga – dreapta justify **bold, 10 p.**,

Redactarea bibliografiei se face în ordinea strict alfabetică a primului autor. Se vor scrie:

- numărul curent;
- autorii (**bold**):
- primul autor -numele, apoi prenumele, apoi ceilalți autori.

- la bărbați, doar inițială prenumelui,

- la femei, prenumele întreg;

- anul în paranteze drepte,

- denumirea publicației citate, preferabil în întregime sau folosind prescurtările consacrate în literatură,

- pentru reviste: autor(i), anul apariției denumirea articolului (normal), urmat de denumirea revistei (italic), volumul (cu bold), numărul (in paranteza [.]), paginile (normal);

- pentru cărți: autor(i), anul apariției, denumirea cărții, capitolului, ediție, editură, oraș, (toate normal);

- pentru teze: autor, anul apariției, denumirea tezei, universitatea unde a fost susținută, localitatea, (toate normal).

- citarea autorilor, în ordinea din lucrare.

- în cazul lucrărilor scrise cu litere slave, arabe, asiatice etc. va fi efectuată transcrierea în alfabetul arab.

Exemple:

a. pentru cărți:

Cristina R.T. (2006). Introducere în farmacologia și terapia veterinara. Ed. Solness, Timișoara.

b. Lucrări științifice:

Cernea, M., Cozma, V., Cristina Cernea, Sas, C., Anca Mărculescu, (2004). Testarea *in vitro* a rezistenței cyathostomelor la albendazol. *Lucr. Șt., Med. Vet. Timișoara*, **37**, 357-360.

c. Lucrările unor congrese sau organizații:

*** **FEDESA** (2000) – Antibiotics for animals. A FEDESA perspective on antibiotics, Animal Health and the Resistance Debate, vol. February: 6;

*** **EMEA Committee for Veterinary Medicinal Products** – Doxycycline Hyclate, Summary report (1), EMEA/MRL/270 /97- Final June 1997.

d. site-uri web

www.noahcompendium.co.uk

J. Antimicrob. Chemother.(2003)

www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/dkh007v1

Citarea autorilor sau a lucrărilor în text:

- autorii vor fi citați în text între paranteze simple, numele autorului fiind urmat de anul apariției lucrării.

- ex.: (Paștea, 1990)[..].

- dacă sunt doi autori, vor fi citați ambii: ex. (Teușdea și Mitrănescu, 1999)[..].

- dacă sunt mai mulți de doi: ex. (Taylor și col., 2004).

- dacă se face referire la un autor, care la rândul lui este citat de către alt autor: (Trif și col. cit. de Oros, 2006)[..].

- verificați ca toți autorii din bibliografie să fie citați în text și viceversa, toți autorii din text să apară la bibliografie.

- citarea lucrărilor se face înscriind numărul de ordine al lucrării (lucrărilor) în paranteze drepte, de regula, la sfârșitul frazei. ex.: „Aceste aspecte au fost relevate de

numeroși autori din literatura de specialitate [1, 3, 15, 33]”.

Italicele: se scriu obligatoriu cu italice:

- cuvintele în limba latină: *ad libitum, in vitro, in vivo, et al., per se, ad hoc, inter alia, inter se* etc.

- denumirile științifice ale speciilor: *Haemonchus contortus, Brachyspira spp., Datura stramonium, Candida albicans* etc.

- constante și necunoscute matematice,

- prima folosire în text a unui termen special,

- denumirile anatomice în limba latină: mușchiul *latissimus dorsi*, osul *humerus*, vena *cava caudalis*.

nu se scriu obligatoriu cu italice: corpus luteum, via, N.B., i.m., i.v., s.c., post mortem, post partum etc.;

Liniuța de unire:

- nu se recomandă despărțirea în silabe la capătul rândului, ci scrierea cuvântului întreg.

- poate fi utilizată după prefixe: anti-estrogenic, pre-tratament, non-activ, post-partum,

Nerecomandabil

- nu se admite limbajul echivoc, neștiințific și imprecis.

- nu sunt recomandate expresii ca: „Un bine cunoscut cercetător ...”, „de la 10 la 12 ore” etc.

Parantezele:

- se pot utiliza toate cele trei tipuri, fără să existe o regulă generală.

Se scriu cu majusculă:

- toate denumirile științifice ale speciilor, numele claselor, ordinilor și familiilor (bacteriene, virale, parazitare etc).

- numele proprii ale persoanelor, instituțiilor,

- abrevierile.

- numele bolilor nu vor fi capitalizate.

Numeralele:

- se folosesc litere pentru numerele de la unu la nouă (ex.: doi, cinci, șapte) și cifre peste nouă (ex.: 10, 11, 231 etc.);

- separarea zecimalelor: prin virgula în cazul redactării în limba romană și prin punct, în cazul limbii engleze;

- pentru numerele mari din text se vor adopta formulări cât mai scurte, ex.: 10.000.000 / 10⁷;

- pentru înmulțire se folosește semnul **x**; ex. 129 x 236,

- pentru împărțire, semnul */*. Exemplu: 129/236.

Unitățile de măsură:

- se vor exprima conform standardelor internaționale agreeate și utilizate în literatura de specialitate.

- exprimarea concentrației și a compoziției: se preferă exprimarea în moli (M sau mM) sau echivalenți (Eq sau mEq) (cu excepțiile legate de procentul de mortalitate, exprimarea procentuală (%) a soluțiilor sau alte valori simple care se pretează la această formă de prezentare fiind folosită recomandabil în aceste situații).

Simbolurile:

- conform standardelor matematice: ex. >, <, =, ±, ≡, ≥, ≤, ≠, ≈, ∞, ♂, ♀ etc.

- semnele statistice: ex. *P<0,05, **P>0,01, ***P<0,001 etc.

Abrevierile:

- vor fi cele standard ex: FSH, LH, ACTH, DNA, RNA, approx., I.U.- internațional units; vs – versus etc.

Redactarea tabelelor:

- tabelele vor fi concepute astfel încât să ocupe toată lățimea oglinzii paginii, fără să o depășească.

- dacă un tabel trece pe pagina următoare, el va fi precedat de o linie care să cuprindă repetarea capătului de tabel sau dacă este de mari dimensiuni, acesta va fi inserat fără cap de tabel pe fiecare pagină.

- corpul de literă la tabele poate fi de 8 sau 9.

- numerotarea tabelelor se face aliniat dreapta, italic, astfel: **Tabelul 1**

- titlul tabelului va fi redactat în limba romană și în limba engleză, bold, centrat.

- numerotarea și titlul tabelelor vor fi redactate cu corpul de literă **10**.

- textul tabelului, în interiorul acestuia, va fi redactat de asemenea bilingv.

- titlurile tabelelor să fie suficient de detaliate, fără prescurtări.

- tabelele (ca și figurile) vor fi obligatoriu citate în text și comentate.

- dacă există tabele care conțin note, acestea, ca și legenda, se vor scrie imediat sub tabel.

Materialul ilustrativ:

- este reprezentat de figuri (noțiunea incluzând fotografiile, desene, scheme, grafice etc.).

- toate figurile vor fi prezentate în alb-negru sau color, cu un contrast cât mai bun.

- dimensiunea acestora să nu depășească ¼ din lățimea oglinzii paginii.

- numerotarea figurilor se face centrat, sub figură, cu bold: **Fig. 1**.

- titlul, urmează după numerotare, simplu, centrat, **10 pt.**, adnotările din cadrul figurilor se vor face cu corpul literă **8**.

- numerotarea și textul figurilor vor fi redactate în limba română.

- toate figurile vor fi citate în text (și comentate).

Notele de subsol (footnotes)

- acestea se vor marca cu cifre, mărimea fontului **8**.

- notele de pe o pagina trebuie să se regăsească în subsolul paginii respective.

Head Editor

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

SUPLIMENTE NUTRIȚIONALE LICHIDE

Farmavit AD3E + C
Farmavit AD3E
Farmavit Aminocomplex
Farmavit AD3E + KC
Farmavit E + Se
Vitamina E

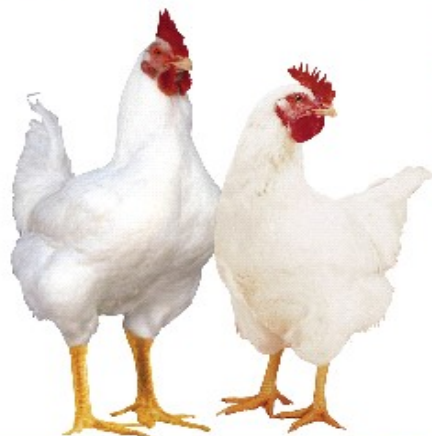


EXTRACTE NATURALE DIN PLANTE

XL Herbs - dezinfectant
ANTI AI Herbs - antiviral
CG Herbs - tratamentul afecțiunilor aparatului respirator
King Herbs - imunostimulator
Entice Herbs - tratamentul afecțiunilor aparatului digestiv
Cocilin - tratamentul coccidiozei, histomonozei, trichomonozii



BEDGEN 40 AS premix



- * Stimuleaza secreția de bilă
- * Detoxifică și protejează ficatul
- * Emulsifică grăsimile
- * Imunostimulator

Îmbunătățește digestia
Îmbunătățește producția de ouă și ecloziunea
Reduce incidența Sindromului Ficatului Gras
Reduce efectele eroziunii pipotei
Stimulează sistemul imunitar