

Dynamics of adaptive response and immune reactivity under the influence of adaptogenic drugs in pulmonary tuberculosis

O. Calenda¹, S. Ghinda¹, *E. Lesnic²

¹Chiril Draganiuc Institute of Phthysiopneumology, ²Department of Pneumophthysiology Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: olga.calenda@yahoo.com. Manuscript received March 18, 2015; accepted June 05, 2015

Abstract

Background: Tuberculosis is a multifactorial disease, with the evolution and response to treatment being determined by the interaction between the genotype of *M. tuberculosis* and the human genotype. Immunological adaptogenic treatment is an important pathogenetical treatment of tuberculosis. BioR medicine obtained from the biomass of *Spirulina platensis* exhibits an antioxidant activity and immunomodulator activity. Extract of Eleuterococc increases the body's resistance, diminishing the level of the body stress syndrome. The aim of the research was the comparative analysis of adaptive reactivity and immune resistance in the patients with pulmonary tuberculosis treated with immunomodulator drug BioR versus extract of Eleuterococ.

Material and methods: adaptive reactivity and immune resistance indices were analyzed in a total number of 113 patients hospitalized in clinical subdivisions of Chiril Draganiuc Institute of Pneumophthysiology.

Results: Both drugs showed a high adaptogenic capacity, a high efficiency on the level of immune reactivity, although it was appreciated that the immune modulator drug BioR is more efficient than Eleuterococ extract associated medicine to antituberculois treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

Conclusions: The combination of adaptogenic drugs: extract of Eleuterococ and BioR with anti-TB treatment enhances its efficacy, demonstrated by normalizing of the adaptogenic reactions, also enhancing the immune and preimmune resistance indices. Both drugs can be recommended for inclusion as immune modulators in the standard anti-TB treatment with the aim to ensure high therapeutical effectiveness.

Key words: tuberculosis, clinic, immunology, BioR, Eleuterococc.

Dinamica reactivității și rezistenței imune sub influența tratamentului adaptogenic în tuberculoza pulmonară

Introducere

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sistemul de sănătate al oricărui stat și, în 1993, a fost declarată de către OMS urgență mondială. Conform raportului OMS actual, o treime din populația globului este infectată cu *M. tuberculosis*, înregistrându-se anual peste 9 milioane de cazuri noi de tuberculoză și 2 milioane de decese prin progresia tuberculozei. Republica Moldova se situează pe locul 3 din cele 18 țări din regiunea europeană cu povară înaltă a tuberculozei [16]. Criza social-politică, cu debut în 1990, a determinat continua agravare a indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei, inducând valoarea maximă a incidenței în anul 2006, de 134 la 100.000 populație și cota mortalității fiind de 19 la 100.000 populație. Acești indici manifestă o descreștere lentă, ca în anul 2013 să se înregistreze o incidență a tuberculozei de 110 la 100.000 populație și o mortalitate de 11 la 100.000 populație. Conform datelor raportate, ponderea formelor de tuberculoză pulmonară bacilară în Republica Moldova rămâne în platou fără modificări semnificative: 2007 – 44,1%, 2008 – 44,1%, 2009 – 39,5%, 2010 – 38,1%, 2011 – 37,4%, 2012 – 39,2%, deși se atestă o rată îngrijorător de mare a formelor de tuberculoză pulmonară cu destrucții parenchimotoase: 2007 – 43,7%, 2008 – 46,3%, 2009 – 40,1%, 2010 – 40,3%, 2011 – 38,0%, 2012 – 37,3% [1].

Literatura de specialitate demonstrează că tuberculoza este o boală multifactorială, a cărei evoluție și răspuns la tratament sunt determinate de interacțiunea între genotipul *M. tuberculosis* și genotipul uman [13]. Imunitatea mediată celular, numită hipersensibilitate întârziată este baza răspunsului

imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic și evoluției tuberculozei [14]. S-a constatat că evoluția acut progresivă a tuberculozei, cu destrucții parenchimotoase, extinse și multiple focare de diseminație, au rezultate nesatisfăcătoare ale tratamentului antituberculos și, în majoritatea cazurilor, sunt determinate de perturbările sistemului imun [13]. Corelația clinico-imunologică a pacienților care au dezvoltat eșec al tratamentului antituberculos a demonstrat că expresivitatea majorată a sindromului de intoxicație endogenă și bronhopulmonar a fost strâns legată de severitatea deficitului răspunsului imun celular, nivelul înalt al sensibilizării limfocitelor la antigenele micobacteriene, hiperactivitatea rezistenței imune umorale, ceea ce s-a repercutat asupra rezultatului general nesatisfăcător al tratamentului standardizat [10]. Conform Protocolului Clinic Național-123, tratamentul tuberculozei se efectuează standardizat, asociat unui algoritm bine stabilit. Tratamentul în cadrul strategiei DOTS clasice constă în administrarea chimioteraputicelor de linia 1, timp de 2 luni în fază intensivă, în condiții intraspitalicești și timp de 4 luni – în fază de continuare (în condiții de ambulator, realizat în rețeaua instituțiilor de medicină de familie, în cabinetele de ftiziopneumologie sau în centrele de reabilitare), sub supravegherea directă a personalului medical special instruit [17]. Dacă starea pacientului nu permite externarea, faza de continuare va fi administrată în staționarul de ftiziopneumologie sau alt spital. Dacă gravitatea bolii pacientului este condiționată de altă patologie asociată și bolnavul nu este microscopic pozitiv, tratamentul fazei de continuare poate fi realizat într-un spital cu profil

somatic. Se asociază obligator intervențiile de excludere sau reducere a intensității factorilor de risc de îmbolnăvire, programul educațional al pacientului, asigurarea suportului social [17]. Tratamentul DOTS clasic rezidă în administrarea standardizată și etapizată a medicamentelor de linia 1, care au activitate bactericidă, de sterilizare și de prevenire a rezistenței medicamentoase. Sunt diferențiate două regimuri de tratament. Regimul pentru caz nou se administrează tuturor cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă la preparatele antituberculoase presupusă sau confirmată, dar și cazurilor noi la care sensibilitatea medicamentoasă nu s-a constatat sau rezultatele nu sunt cunoscute. Schema terapeutică constă în administrarea zilnică în fază intensivă a 4 chimiopreparate: izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol sau streptomycină și în faza de continuare – 2 chimiopreparate: izoniazida și rifampicina. Regimul curativ se administrează cazurilor, care reinițiază tratamentul după abandon, eșec sau recidivă. Se administrează pe parcursul a 2 luni zilnic, în faza intensivă – 5 chimiopreparate: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul și streptomycină și, încă timp de o lună – 4 chimiopreparate: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul, succedată de faza de continuitate de 3 luni cu administrare zilnică a 3 chimiopreparate: izoniazida, rifampicina și etambutolul [17]. Acest regim se indică pacienților cu tratament repetat, deoarece au probabilitate înaltă pentru TB-MDR, cu toate că acest regim este inefficient și poate amplifica drogerezistența. Se preconizează ca să dispară odată cu introducerea de rutină a testului de sensibilitate medicamentoasă tuturor pacienților în tratament repetat și să fie administrată în mod provizoriu până la obținerea rezultatului testului. Dozele medicamentelor se calculează corespunzător greutateii bolnavului, la începutul tratamentului, și se administrează zilnic în ambele faze (intensivă și de continuare). Isoniazida a fost recomandată în doză de 5 mg/kg, ca apoi din 2012, sa fie crescută la 10 mg/kg, rifampicina 15 mg/kg (doza maximă admisă 300 mg), pirazinamida 25 mg/kg (doza maximă admisă 1500 mg), streptomycină 15 mg/kg (doza maximă admisă 1000 mg), etambutolul 15 mg/kg (doza maximă admisă 1200 mg) [17]. Tratamentul antituberculos standard scade intoxicația endogenă și ameliorează starea clinică a bolnavului, iar în 2-20% din cazuri tulburările imune persistente nu stopează evoluția progresivă a tuberculozei, iar agravarea deficitului imun pe parcursul tratamentului, condiționează creșterea duratei lui, expunând bolnavul unui risc înalt pentru un deces precoce [10].

Multiple studii au demonstrat, că asocierea terapiei imunocorectoare la tratamentul antituberculos, contribuie la reducerea nivelului intoxicației endogene, de asemenea, reduce frecvența și intensitatea reacțiilor adverse și asigură o rată mai înaltă a succesului terapeutic [9]. S-a determinat că afectarea structurală și funcțională a sistemului limfatic este responsabilă de instalarea insuficienței poliorganice în formele de tuberculoză avansată, prin scăderea funcției de drenare limfatică drept consecință a sedimentării proteinelor cu masă moleculară mare și a fragmentelor celulare. Tehnicile de ameliorare a microcirculației limfatice care accelerează

schimbul lichidului dintre capilare și interstițiu, favorizează diluția endotoxinelor tisulare și accelerează eliminarea toxinelor prin sistemul limfatic. Rezultatele evaluării intoxicației endogene și a statutului rezistenței nespecifice bolnavilor, cărorora li s-a efectuat tratament patogenetic asociat tratamentului antituberculos, cum ar fi plasmaferenza, hemolimfosorbția, tehnicile medicinei cuantice, oxigenarea și fotomodificarea extracorporală a sângelui și enterosorbția, a determinat reducerea severității intoxicației endogene și ameliorarea rezultatului terapeutic. S-a demonstrat că metodele tratamentului patogenetic determină reducerea valorilor crescute a fracțiilor leucocitare, normalizează raportul subpopulațiilor limfocitare și numărul absolut al acestora, reduce nivelul crescut al complexelor imune circulante în ser, majorează indicii de fagocitoză, fenomene care prin complexitatea lor asigură o șansă optimă a succesului terapeutic.

Tratamentul imunologic reprezintă un tratament patogenetic privilegiat al tuberculozei prin introducerea individualizată a preparatelor imunomodulatoare cu acțiune adaptogenă, antioxidantă, imunoregulatorie și de dezintoxicare. Acestea normalizează rezistența celulară, umorală și nespecifică, perturbate consecutiv infecției cu *M. tuberculosis* și secundar tratamentului antituberculos, asigurând o îmbunătățire a ratei succesului terapeutic. În decursul ultimului deceniu, în cadrul Institutului de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe a Moldovei a fost elaborată biotehnologia obținerii preparatului BioR în baza biomasei cianobacteriei *Spirulina platensis* [2]. Iar în cadrul laboratorului de Imunologie și Alergologie al IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” a fost evaluată activitatea lui imunocorectoare „*in vitro*” în concordanță cu aspectele clinice și paraclinice ale pacienților investigați. Partea activă a preparatului BioR este constituită dintr-un complex de aminoacizi în stare liberă și în componența oligopeptidelor din care 78% sunt aminoacizii activi – glicina, valina, alanina, acidul glutamic, acidul asparagic, arginina, serina și treonina, triptofanul, cisteina, acidul gama aminobutiric. Acești aminoacizi, asociați polizaharidelor, macro- și microelementelor (Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr) manifestă acțiune antioxidantă, stabilizatoare a membranelor celulare și acțiune imunomodulatoare. Preparatul imunocorector BioR este distribuit în capsule de 5 mg, posedă acțiune antioxidantă datorită normalizării metabolismului glutationului (stimularea sintezei enzimelor ciclului glutationic: glutationreductazei, glutationperoxidazei, glutation-S-transferazei), asigură menținerea echilibrului dintre sistemul de oxidare peroxidică a lipidelor și sistemul antioxidant (reduce radicalii liberi ai oxigenului, conjugatelor dienice, dialdehidei malonice și crește activitatea antioxidantă a enzimelor superoxid dismutazei, catalazei, tocoferolului, enzimelor glutationice), normalizează schimbul energetic, stimulează procesele de regenerare a țesuturilor, ameliorează imunitatea celulară și umorală.

Plantele medicinale sunt utilizate pe larg în tratamentul afecțiunilor aparatului respirator. Atestăm abordarea unitară a aspectului științific al fitoterapiei precum afecțiunea ↔ planta, nefiind studiate acțiunea preparatelor fitotera-

peutice asupra agentului. Asocierea adaptogenilor la tratamentul antituberculos cum ar fi tinctura de lămâiță contribuie la ameliorarea funcției imunitare, deși se cunoaște că eficacitatea tincturii de lămâiță ca imunocorector este scăzută. Extractul de Eleuterococ (EE) crește rezistența organismului, tergiversând debutul fazei de epuizare a organismului consecutiv sindromului de stres. Aceasta duce la stabilizarea schimbului energetic și a funcțiilor regulatorii vitale ale organismului.

În consecință, s-a demonstrat importanța elaborării unor noi agenți terapeutici cu activitate adaptogenă și imunocorectoare, pentru ameliorarea modificărilor răspunsului în infecția tuberculoasă și boala activă, asigurându-se o eficacitate terapeutică optimă.

Scopul cercetării a constat în evaluarea dinamicii reacțiilor de adaptare, dar și a reactivității imune și rezistenței preimune la bolnavii cu tuberculoză pulmonară sub acțiunea preparatului imunomodulator autohton BioR *versus* extractul de Eleuterococ.

Material și metode

Design-ul studiului a constat în analiza unui număr total de 113 pacienți, internați în subdiviziunile clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Înaintea tratamentului, persoanelor incluse în studiu li s-a evaluat scorul RANG conform programului antistres [11]. Bolnavii au fost distribuiți în următoarele grupuri:

Grupul 1 – 30 de bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și preparatul BioR (anti-TBC+BioR);

Grupul 2 – 30 de bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și extract de Eleuterococ (anti-TBC+EE);

Grupul 3 – 30 de bolnavi tratați cu preparate anti-TBC (anti-TBC);

Grupul 4 – 23 de bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și placebo (Anti-TBC+Placebo).

Grupurile au fost similare conform criteriilor: sex, vârstă, diagnostic, fapt care a permis comparabilitatea rezultatelor. Preparatul BioR, distribuit în soluție injectabilă de 0,5% în fiole de 1,0 ml (producător Ficotehfarm, SRL) s-a administrat câte 1,0 ml de două ori pe zi (dimineața și seara), timp de 10 zile. Doza extractului de Eleuterococ s-a selectat individual. Au fost estimate valorile cantitative ale limfocitelor T și B conform procedurii standardizate. Evaluarea titrului anticorpilor și imunoglobulinelor s-a efectuat prin analiza imunofermenativă pe suport solid. Activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a evaluat cu ajutorul testului reducerii nitroblue-tetrazolium (NBT) [7]. Reacția Paul-Bunell s-a executat conform procedurii propus de Ghinda S. cu ajutorul microtitratorului sistemului Takatsy [12]. Determinarea indicelui leucocitar al reactivității imune (ILI) s-a efectuat conform formulei 1 [3].

$$ILI = \frac{L + CP + E + B}{MIE + NT + NN + NS + E}, (1)$$

unde: MIE – mielocite, CP – celule plasmatic, NT – neutrofile tinere, NN – neutrofile nesegmentate, NS – neutrofile segmentate, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – ba-

zofile, utilizând aceleași acronime ca în formula 1; la sănătoși ILI = 0,46 cu intervalul valoric de 0,35-0,58 ($\pm 1S$).

Determinarea indicelui leucocitar de alergizare (ILA), care apreciază predispoziția alergică s-a produs conform formulei 2. S-au folosit aceleași acronime ca și pentru formula 1.

$$ILA = \frac{MIE+CP+NT+NN+NS}{(L + M) \times (E + B + 1)}, (2)$$

La persoanele sănătoase ILA este în medie 0,96, cu variații 0,55-1,39, mai mic de 0,5 indică prezența alergiei.

Indicele leucocitar de intoxicație Я.Я. Кальф-Калиф (ILIK) s-a calculat conform formulei 3:

$$ILIK = \frac{(4MIE + 3NT + 2NN + NS) + (CP + 1)}{(L + M) \times (E + 1)}, (3)$$

Valori normale sunt $0,62 \pm 0,083$.

Reacția de adaptare a fost determinată conform indicelui de adaptare (IA), [4] a fost apreciată conform formulei 4:

$$IA = \frac{L}{NS + 2NN + 3NT + MIE}, (4)$$

Valori normale sunt 0,49 cu intervalul valoric 0,36 – 0,62 ($\pm 1S$).

Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat, utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0.

Rezultate și discuții

Analiza repartizării bolnavilor în grupurile formate demonstrează distribuția uniformă a acestora atât după sex, cât și după vârstă, fapt ce confirmă corectitudinea selectării grupurilor investigate (tab. 1).

Tabelul 1

Distribuția bolnavilor conform sexului și vârstei (num. abs., $M \pm m$)

Sex	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Masculin	25	25	25	19
Feminin	5	5	5	4
Vârsta (ani)	$35,7 \pm 2,14$	$37,0 \pm 2,23$	$36,0 \pm 1,99$	$40,1 \pm 2,52$

Durata unor acuze precum tusea, eliminarea expectorațiilor și dispneea a fost mai mare la bolnavii cărora li s-a administrat tratament standardizat și tratament anti-TBC+Placebo. La bolnavii care au primit preparate anti-TBC și BioR, cât și la cei cărora li s-a administrat tratament antituberculos și extract de Eleuterococ, durata acuzelor a fost mai redusă, ceea ce demonstrează că ambele preparate demonstrează același grad de intensitate. Acuzele cum ar fi cefalee și dureri toracice au fost, de asemenea, mai îndelungate la bolnavii care au primit numai preparate antituberculoase și la cei care au administrat tratament antituberculos și placebo. Astfel de simptome cum ar fi astenia, transpirația și inapetența au durat mai mult la bolnavii care au primit numai preparate anti-TBC, asociate

sau nu comprimatelor placebo, comparativ cu bolnavii care au primit preparate anti-TBC și concomitent cu acestea și BioR sau extract de Eleuterococ. Durata hemoptiziilor, febrei și evoluția scăderii în greutate nu s-a diferențiat între eșantioane, deși s-a demonstrat o tendință spre o persistență a acestor acuze în eșantioanele tratate standardizat sau standardizat asociat comprimatelor placebo (tab. 2).

Caracteristica structurii și dinamicii RANG demonstrează că reacția de „stres” a avut până la tratament aceeași valoare și fără deosebiri concludente în toate grupurile de bolnavi (tab. 3). După tratament, frecvența reacției de „stres” a scăzut veridic în grupurile de bolnavi cărora li s-a administrat tratament anti-TBC+BioR, și tratament anti-TBC+EE. În grupurile, unde bolnavii au primit numai preparate anti-TBC sau tratament anti-TBC+Placebo, frecvența reacției de „stres” a diminuat, însă, fără deosebiri statistic concludente. De menționat că la bolnavii, cărora li s-a administrat concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR, frecvența reacției de „stres” a fost concludent mai redusă, decât la bolnavii cărora

li s-au administrat numai preparate anti-TBC, sau tratament anti-TBC+Placebo. Astfel, preparatul BioR demonstrează un nivel de activitate mai evident asupra dinamicii reacției de „stres”, comparativ cu extractul de Eleuterococ (tab. 3).

Reacția de „antrenament” a avut până la tratament aproximativ aceeași valoare în toate grupurile de bolnavi (tab. 3). După tratament, frecvența reacției de „antrenament” a scăzut veridic la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+BioR și la bolnavii care au primit doar tratament anti-TBC. La bolnavii cărora li s-au administrat preparate anti-TBC+EE și preparate anti-TBC+Placebo, frecvența acestei reacții a crescut, deși nu a atins nivelul autenticității.

Reacția de „activare calmă” s-a constatat la același nivel în grupurile de bolnavi până la tratament. La finele lui, și-a crescut frecvența în toate grupurile de bolnavi, însă mai concludentă creșterea frecvenței acestei reacții s-a apreciat doar la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC și BioR, confirmând nivelul înalt de activitate al acestui preparat (tab. 3).

Frecvența reacției de „activare înaltă” a fost destul de re-

Tabelul 2

Spectrul și durata simptomatologiei clinice (număr zile)

Indicator clinic	Anti-TBC+BioR	Anti- TBC+EE	Anti- TBC	Anti-TBC+Placebo
Tuse	31,6 ± 4,60	28,7 ± 3,09□	58,0 ± 7,82*	48,8 ± 7,24●○
Expectorații	31,6 ± 4,60	21,9 ± 2,21□	58,8 ± 8,97*	50,1 ± 8,13●○
Dispnee	31,1 ± 4,13	23,8 ± 2,39□	51,6 ± 5,77*	49,6 ± 7,44●○
Dureri toracice	19,8 ± 2,51	16,3 ± 1,60□	32,0 ± 5,99	43,1 ± 9,04●○
Hemoptizie	16,1 ± 2,31	15,5 ± 1,89	20,0 ± 3,21	17,4 ± 3,52
Astenie	18,2 ± 1,72	16,3 ± 1,25□	48,1 ± 9,07*	42,0 ± 8,02●○
Inapetență	23,3 ± 3,78	15,8 ± 1,27□	45,1 ± 6,39*	49,1 ± 8,80●○
Scădere în greutate	9,2 ± 1,16	9,4 ± 1,06	11,5 ± 1,26	12,1 ± 1,50
Febră	9,3 ± 2,32	9,7 ± 0,92□	16,6 ± 2,93	13,8 ± 2,41
Transpirații profuze	13,6 ± 2,11	14,0 ± 0,97□	26,3 ± 3,94*	29,2 ± 3,98●○
Cefalee	14,2 ± 4,20	14,3 ± 2,24□	32,0 ± 5,77*	30,7 ± 6,67●○

Notă: Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), anti-TBC+EE și anti-TBC (□)

Tabelul 3

Structura și dinamica RANG până și după tratament (% , M±m)

RANG	Anti-TBC+BioR	Anti- TBC+EE	Anti- TBC	Anti-TBC+Placebo
Stres până după	33,3 ± 8,75	43,3 ± 9,20	30,0 ± 8,51	47,8 ± 10,6
	0 ± 0Δ	6,7 ± 4,63Δ	16,7 ± 6,92*	26,1 ± 9,36●
Antrenament până după	50,0 ± 9,28	43,3 ± 9,20	50,0 ± 9,28	30,4 ± 9,81
	26,7 ± 8,21■	53,3 ± 9,26	33,3 ± 8,75	39,1 ± 10,4
Activare calmă până după	13,3 ± 6,31	10,0 ± 5,57	13,3 ± 6,31	13,0 ± 7,18
	50,0 ± 9,28Δ	26,7 ± 8,21	33,3 ± 8,75	26,1 ± 9,36
Activare înaltă până după	3,3 ± 3,33	0 ± 0	6,3 ± 4,63	0 ± 0
	23,3 ± 7,85Δ	13,3 ± 6,31Δ	16,7 ± 6,92	8,7 ± 6,01
Reactivare până după	0 ± 0	3,3 ± 3,33	0 ± 0	0 ± 0
	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	4,4 ± 4,35

Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE(■), anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), între indici până și după tratament (Δ).

dușă în grupurile de bolnavi până la tratament. În dinamica tratamentului s-a observat creșterea frecvenței reacției de „activare înaltă” în toate grupurile de bolnavi. Însă, doar în grupurile unde bolnavii au primit tratament anti-TBC+BioR sau li s-a administrat preparate anti-TBC+EE, această creștere a fost una veridică. Reacțiile de „reactivare” au fost prezente doar în cazuri unice în grupurile de bolnavi până la tratament și dinamica acestora nu s-a modificat concludent (tab. 3).

Structura și dinamica nivelurilor RANG demonstrează că nivelurile „foarte scăzute” ale indicatorului RANG în dinamica tratamentului și-a redus valoarea în grupurile unde bolnavii au primit preparate anti-TBC+BioR, sau preparate anti-TBC+EE (tab. 4). În celelalte două grupuri de bolnavi, frecvența nivelurilor „foarte scăzute” ale RANG, s-au micșorat, iar aceste schimbări au fost mai puțin concludente.

Frecvența nivelurilor „scăzute” a fost aproximativ aceeași în toate grupurile de bolnavi până la tratament. În cursul tratamentului, a crescut neconcludent doar la bolnavii care au primit doar tratament anti-TBC. La bolnavii cărora li s-a administrat preparate anti-TBC+BioR și bolnavii care au primit tratament anti-TBC+Placebo, frecvența nivelurilor „scăzute” a crescut, însă această creștere nu a fost atât de veridică. Iar la bolnavii care au primit preparate anti-TBC+EE, frecvența nivelurilor „scăzute” a rămas fără modificări în dinamica tratamentului. Nivelurile „medii” ale RANG au avut aproape aceeași frecvență până la tratament în grupurile unde bolnavii au primit concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR sau preparatele anti-TBC și extractul de Eleuterococ. În dinamică, frecvența nivelurilor „medii” ale RANG a crescut la acești bolnavi, însă creșterea a fost veridică doar la bolnavii

care au primit tratament anti-TBC+EE. În grupul de bolnavi, care au administrat numai tratament anti-TBC, acest indice a scăzut, iar la bolnavii cărora li s-a administrat tratament anti-TBC+placebo, modificări concludente nu s-au constatat. Frecvența nivelurilor „înalte” ale RANG în toate grupurile de bolnavi a fost foarte redusă și în dinamica tratamentului modificări nu s-au constatat (tab. 4).

Scorurile RANG în dinamica tratamentului s-au majorat în toate grupurile de bolnavi, dar cel mai clar și evident – doar în grupurile unde bolnavii au primit concomitent cu preparatele anti-TBC preparatul BioR sau extractul de Eleuterococ. Este notabil faptul că nivelurile scorurilor RANG la bolnavii care au primit preparate anti-TBC+BioR au fost concludent mai înalte decât la bolnavii care au administrat numai tratament anti-TBC și comparativ cu bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+Placebo. Analiza comparativă a demonstrat activitatea mult mai pronunțată și favorabilă a preparatului BioR asupra dinamicii scorurilor RANG până și după tratament la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. Totodată, diferența în scorurile RANG a fost mult mai mare la bolnavii care au primit concomitent cu preparatele anti-TBC și extractul de Eleuterococ, comparativ cu bolnavii care au primit doar tratament anti-TBC și comparativ cu cei care au administrat tratamentul anti-TBC+Placebo (tab. 5).

Deci, analiza statistică efectuată nu permite deducerea unui efect mai evident asupra dinamicii reacțiilor adaptogene (structurile, nivelurile și scorurile RANG) ale preparatului BioR, comparativ cu ale extractului de Eleuterococ la bolnavii de tuberculoză pulmonară, incluși în acest studiu. Dinamica unor indicatori a demonstrat că preparatul BioR a

Tabelul 4

Structura și dinamica nivelurilor RANG până și după tratament (% , M±m)

Niveluri	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Foarte scăzute până după	33,3 ± 8,75	30,0 ± 8,51	10,0 ± 5,57*	26,1 ± 9,36
	0 ± 0Δ	0 ± 0Δ	3,3 ± 3,33	18,2 ± 8,22●○
Scăzute până după	53,3 ± 9,26	60,0 ± 9,10	63,3 ± 8,95	65,2 ± 10,2
	70,0 ± 8,51	60,0 ± 9,10□	86,7 ± 6,31Δ	78,3 ± 8,79
Medii până după	10,0 ± 5,57	10,0 ± 5,57	23,0 ± 7,85	8,7 ± 6,01
	16,7 ± 6,92	30,0 ± 8,51Δ□	6,7 ± 4,63	8,7 ± 6,01○
Înalte până după	10,0 ± 5,57	3,3 ± 3,33	3,3 ± 3,33	0 ± 0
	6,7 ± 4,63	6,7 ± 4,63	3,3 ± 3,33	4,4 ± 4,35

Anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), între indici până și după tratament (Δ).

Tabelul 5

Dinamica scorurilor RANG până și după tratament (uc)

Niveluri	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
UC până după	612 ± 146,3	341 ± 61,8□	541 ± 72,9	389 ± 76,1
	1091 ± 172,8Δ	816 ± 121,8Δ	653 ± 76,9*	477 ± 76,1●○
Diferența	480 ± 208,8	476 ± 122,2□	115 ± 72,8	88 ± 68,9○

Anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○) între indici până și după tratament (Δ).

fost mai activ, iar după alți indici a fost mai eficient extractul de Eleuterococ. Totuși, concluzionăm că ambele preparate manifestă o eficiență similară asupra structurii, nivelurilor și dinamicii RANG.

În continuare, am analizat indicatorii leucogramei. Conținutul leucocitelor la internare a fost majorat în toate grupurile de bolnavi. La finele fazei intensive a tratamentului s-a apreciat reducerea veridică a conținutului leucocitelor doar în grupurile bolnavilor care au primit tratament anti-TBC asociat preparatului BioR sau extractului de Eleuterococ. Bolnavii tratați standardizat conform schemei DOTS sau tratament anti-TBC+Placebo au demonstrat doar o tendință spre descreștere a conținutului de leucocite (tab. 6).

Neutrofilele segmentate au fost aproximativ la același nivel până la tratament. În dinamică, neutrofilele segmentate s-au micșorat la toți bolnavii, nivelul de concludență fiind atins doar la bolnavii care au administrat chimioterapice antituberculoase și, concomitent cu acestea și BioR, ceea ce confirmă o activitate mult mai concentrată a preparatului asupra dinamicii acestui indice. Conținutul de neutrofile nesegmentate la externare a prezentat valori veridic scăzute doar în grupurile, unde bolnavii au administrat tratament antituberculos și, concomitent cu acesta preparatul BioR sau extractul de Eleuterococ. În celelalte grupuri, descreșterea conținutului de neutrofile nesegmentate nu a fost confirmată prin autenticitate statistică. Cantitatea eozinofilelor a fost veridic mai mare decât la persoanele sănătoase la toate grupurile. La finele fazei intensive a tratamentului, conținutul eozinofilelor în grupurile de bolnavi s-a majorat, nivelul de autenticitate pentru valorile post terapeutice fiind atins doar în grupul tratat cu preparate anti-TBC+BioR. Conținutul

limfocitelor mai mic până la tratament față de indicatorul persoanelor sănătoase, a crescut atingând nivelul de concludență doar la bolnavii care au administrat preparate anti-TBC și BioR, precum și anti-TBC și extract de Eleuterococ. În celelalte două grupuri s-au atestat doar tendințe de creștere a acestui indice. Conținutul monocitelor, atât până la tratament, cât și după acesta, a prezentat valori mai înalte, comparativ cu cele ale persoanelor sănătoase. Doar la bolnavii tratați cu preparate anti-TBC și cu extract de Eleuterococ, conținutul de monocite s-a micșorat, ceea ce confirmă o activitate mai pronunțată a acestui preparat. Prin urmare, în baza componentelor formulei leucocitare și a dinamicii acestora nu se poate concluziona vreo diferență concludentă între eficacitatea preparatului BioR și a extractului de Eleuterococ.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost la internare veridic mai mare în grupurile de bolnavi, comparativ cu persoanele sănătoase. O scădere autentică a vitezei de sedimentare a hematiilor s-a produs la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC și, concomitent, preparatul BioR sau extractul de Eleuterococ. La externare, VSH a avut niveluri veridic mai diminuate la bolnavii care au primit în asociere preparatul BioR, comparativ cu extractul de Eleuterococ.

Indicele leucocitar de imunoreactivitate (ILI), pe parcursul tratamentului, s-a majorat în grupurile de bolnavi, dar concludent numai la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE. Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (IKK), majorat la toate grupurile de bolnavi la internare, comparativ cu persoanele sănătoase, s-a redus în valoare însă veridic în toate grupurile, cu excepția celor care au administrat numai tratament anti-TBC. Indicele de adaptare (IA), scăzut până la tratament comparativ cu persoanele

Tabelul 6

Formula leucocitară în grupurile de bolnavi până și după tratament (%)

Indici		Persoane sănătoase	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Leucocite (x10 ⁹ /l)	până	6,0 ± 0,12	8,1 ± 0,55	8,7 ± 0,56	7,9 ± 0,44	9,1 ± 0,52
	după		6,1 ± 0,27Δ*	7,3 ± 0,38Δ	7,4 ± 0,35*+	8,9 ± 0,46●○
N. segmentate	până	65,3 ± 0,33	66,2 ± 1,53*	59,5 ± 1,78□	65,4 ± 1,57	67,7 ± 2,01○
	după		58,8 ± 1,16Δ	57,3 ± 1,49□	62,6 ± 1,32*	63,3 ± 2,09○
N. nesegm.	până	3,9 ± 0,08	3,6 ± 0,78	5,3 ± 0,84□	2,3 ± 0,66	2,7 ± 0,72○
	după		1,1 ± 0,38Δ*	2,4 ± 0,46Δ	1,6 ± 0,45	1,8 ± 0,61
Eozinofile	până	1,8 ± 0,10	1,9 ± 0,30	2,9 ± 0,53	2,7 ± 0,42	2,6 ± 0,51
	după		3,5 ± 0,47Δ	3,1 ± 0,44	3,6 ± 0,55	4,8 ± 1,04
Limfocite	până	25,6 ± 0,39	21,7 ± 1,37	20,1 ± 1,50	23,2 ± 1,34	21,0 ± 1,72
	după		29,3 ± 0,89Δ	27,9 ± 1,21Δ	25,9 ± 1,19*	24,6 ± 1,62○
Monocite	până	5,4 ± 0,24	6,6 ± 0,64*	12,1 ± 0,83□	6,3 ± 0,54	6,0 ± 0,72○
	după		7,1 ± 0,51*	9,1 ± 0,62Δ□	6,3 ± 0,54	5,6 ± 0,52●○
VSH	până	6,0 ± 0,32	28,0 ± 3,79*	45,7 ± 2,72□	24,4 ± 3,54	27,3 ± 4,13□
	după		12,8 ± 2,38Δ*	29,0 ± 3,43Δ□	18,0 ± 2,58	24,7 ± 3,70●

Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE (■), anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), între indici până și după tratament (Δ).

Tabelul 7

Indicii leucocitari calculați până la tratament și la finele fazei intensive (UC)

Indici	Persoane sănătoase	Anti-TBC+BioR	Anti- TBC+EE	Anti- TBC	Anti-TBC+Placebo
ILI până după	0,38 ± 0,008	0,32 ± 0,027	0,32 ± 0,030	0,37 ± 0,030	0,33 ± 0,039
		0,50 ± 0,024Δ	0,47 ± 0,029Δ	0,43 ± 0,028	0,44 ± 0,045
IKK până după	0,95 ± 0,043	1,42 ± 0,231	1,22 ± 0,254	1,09 ± 0,175	1,18 ± 0,164
		0,55 ± 0,066Δ	0,63 ± 0,081Δ	0,95 ± 0,203	0,67 ± 0,133Δ
ILA până după	1,17 ± 0,061	1,23 ± 0,154	1,10 ± 0,229	1,03 ± 0,161	1,08 ± 0,140
		0,54 ± 0,064Δ	0,58 ± 0,081Δ	0,92 ± 0,193	0,65 ± 0,127Δ
IA până după	0,37 ± 0,007	0,31 ± 0,028	0,31 ± 0,035	0,35 ± 0,027	0,31 ± 0,036
		0,49 ± 0,023Δ	0,47 ± 0,035Δ	0,41 ± 0,025*	0,40 ± 0,048

Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), între indici până și după tratament (Δ)

Tabelul 8

Conținutul limfocitelor T, a subpopulațiilor lor și a limfocitelor B

Indici	Persoane sănătoase	Anti-TBC+BioR	Anti- TBC+EE	Anti- TBC	Anti-TBC+Placebo
L-T până după	60,2 ± 0,75	54,5 ± 0,89	54,1 ± 0,69	53,7 ± 0,62*	52,9 ± 0,98
		60,7 ± 0,87Δ	60,4 ± 0,63Δ□	56,0 ± 0,85Δ	55,8 ± 0,90Δ●○
L-Th până după	43,7 ± 0,85	39,4 ± 0,82	39,9 ± 0,68	40,4 ± 0,80	39,1 ± 0,87
		42,7 ± 1,19Δ	44,6 ± 0,94Δ□	41,1 ± 0,82	40,7 ± 0,78○
L-Ts până după	16,6 ± 0,72	15,1 ± 1,10	14,1 ± 0,94	13,3 ± 1,05	13,8 ± 1,11
		17,9 ± 1,09	15,8 ± 0,85	14,9 ± 0,97*	15,1 ± 0,99
Th/Ts până după	3,0 ± 0,17	3,5 ± 0,53	3,5 ± 0,48	3,9 ± 0,49	3,4 ± 0,35
		2,8 ± 0,26	3,2 ± 0,28	3,4 ± 0,37	3,0 ± 0,23
L-B până după	24,9 ± 0,70	30,6 ± 0,71	29,3 ± 0,49	30,4 ± 0,64	30,3 ± 0,92
		26,7 ± 0,64Δ	25,7 ± 0,45Δ□	28,4 ± 0,69Δ	28,4 ± 0,74○

Diferență statistic autentică anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), între indici până și după tratament (Δ).

sănătoase, după tratament s-a majorat veridic doar la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+BioR și la bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+EE. Indicele leucocitar al alergiei (ILA) pe parcursul tratamentului s-a redus concludent în toate grupurile de bolnavi, cu excepția grupului cu tratament anti-TBC standardizat. Astfel, am demonstrat că ambele preparate influențează favorabil, cu aceeași intensitate dinamica indicilor, care reflectă starea reactivității imune și a proceselor de adaptare a organismului bolnavilor de tuberculoză pulmonară (tab. 7).

Conținutul limfocitelor T (L-T) a fost la internare la același nivel redus în toate grupurile de bolnavi. După tratament, dinamica favorabilă a conținutului de limfocite T s-a exprimat prin majorarea valorilor sale în toate grupurile de bolnavi. Totuși, la bolnavii care au administrat tratament antituberculos și preparatul BioR, precum și la bolnavii care au administrat preparate antituberculoase și extract de Eleuterococ, conținutul limfocitelor T a fost la externare concludent mai înalt, decât la bolnavii care au primit numai chimioterapie anti-TBC sau tratament anti-TBC+Placebo. Deci, ambele preparate condiționează o dinamică favorabilă a conținutului limfocitelor T la bolnavii cu tuberculoză pulmonară (tab. 8).

Subpopulațiile limfocitare T-helper (T-Th) au avut la internare aproximativ aceleași niveluri scăzute, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, nivelurile subpopulațiilor limfocitare T-helper au crescut veridic numai în grupurile de bolnavi care au administrat tratament anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE. Prin urmare, extractul de Eleuterococ este cel care asigură prin activitatea sa o evoluție mai favorabilă a conținutului limfocitelor T-helper. Conținutul limfocitelor T-supresor (L-Ts) scăzut la internare, comparativ cu persoanele sănătoase, după tratament s-a majorat concludent în toate grupurile de pacienți. Valorile post tratament au fost mai înalte la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+BioR. Deci, pentru acest indicator preparatul BioR este cel care a influențat mai mult prin activitatea sa dinamica pozitivă a conținutului limfocitelor Ts. Raportul Th/Ts mai mare, compartiv cu valorile normale la internare, a prezentat în dinamică o tendință de scădere fără veridicitate statistică.

Conținutul limfocitelor B la internare a fost majorat în toate grupurile de bolnavi. După faza intensivă a tratamentului, conținutul limfocitelor B s-a redus concludent în toate grupurile. La externare, conținutul limfocitelor B a avut valori veridic mai înalte la bolnavii care au administrat tratament

Tabelul 9

Indicii imunității umorale și reactivității nespecifice până și după tratament

Indici	Persoane sănătoase	Anti-TBC+BioR	Anti- TBC+EE	Anti- TBC	Anti-TBC+Placebo
IgG (g/l) până după	12,3 ± 0,27	17,5 ± 0,39	17,5 ± 0,33	17,2 ± 0,53	17,5 ± 0,38
		15,1 ± 0,36Δ	15,3 ± 0,37Δ	15,6 ± 0,49Δ	15,7 ± 0,69Δ
IgA (g/l) până după	2,6 ± 0,10	3,8 ± 0,09	3,5 ± 0,09	3,8 ± 0,17	3,9 ± 0,19○
		3,1 ± 0,12Δ	3,1 ± 0,09Δ	3,3 ± 0,19Δ	3,5 ± 0,15Δ●○
IgM (g/l) până după	1,4 ± 0,06	2,0 ± 0,17	1,8 ± 0,13	2,1 ± 0,13	1,9 ± 0,17
		1,5 ± 0,11Δ	1,5 ± 0,09	1,8 ± 0,15	1,9 ± 0,16
IgE (IU/ml) până după	56 ± 23,6	253 ± 38,8	270 ± 36,6	239 ± 38,8	212 ± 38,3
		117 ± 18,7Δ	152 ± 28,3Δ	155 ± 24,4	122 ± 22,3Δ
Reacție P-B până după (ln)	1,8 ± 0,23	1,6 ± 0,12	1,5 ± 0,07	1,6 ± 0,10+	1,3 ± 0,08●○
		2,4 ± 0,18Δ	2,3 ± 0,13Δ	1,9 ± 0,14*□	1,8 ± 0,14Δ●○
CIC (u.c.) până după	65,0 ± 3,86	82 ± 6,7	81 ± 8,1	94 ± 8,8	96 ± 9,2
		48 ± 4,8Δ	52 ± 4,2Δ	73 ± 8,9*□	87 ± 6,6●○
AHTC până după	59,5 ± 1,56	55 ± 1,7	54 ± 1,5	52 ± 1,4	51 ± 1,9
		67 ± 2,0Δ	64 ± 1,2Δ□	57 ± 1,8Δ*	56 ± 2,6●○

Diferență statistic autentică anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), între indici până și după tratament (Δ), anti-TBC și anti-TBC+Placebo +.

anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo. Astfel, extractul de Eleuterococ a asigurat o dinamică mai vădită asupra conținutului limfocitelor B.

Analiza comparată a dinamicii unor indici ai imunității umorale demonstrează că titrurile IgG înalte până la internare, în dinamica tratamentului au scăzut concludent în grupurile, unde bolnavii au administrat tratament anti-TBC și preparatul BioR sau anti-TBC și extractul de Eleuterococ (tab. 9).

Nivelurile IgA înalte la internare, în dinamica tratamentului s-au redus în toate grupurile de bolnavi, dar veridic la bolnavii cărora li s-au administrat preparate anti-TBC și preparatul BioR sau preparate anti-TBC și extractul de Eleuterococ. Titrurile înalte ale IgM la internare s-au micșorat în toate grupurile, însă veridic doar la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR. Titrurile înalte ale IgE la internare s-au micșorat concludent în toate grupurile de bolnavi, cu excepția celor care au administrat numai tratament anti-TBC.

Nivelurile anticorpilor normali evaluați prin reacția Paul-Bunel (Reacția P-B) au fost scăzute la internare. Sub acțiunea tratamentului, au crescut în toate grupurile de bolnavi cu excepția grupului tratat numai cu preparate anti-TBC.

Nivelul complexelor imune circulante (CIC) până la tratament a fost mai înalt în toate grupurile de bolnavi, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, valoarea complexelor imune circulante a diminuat doar în grupurile bolnavilor care au administrat tratament anti-TBC și preparatul BioR sau extractul de Eleuterococ. La externare, doar la acești bolnavi nivelul complexelor imune a fost veridic mai mic, comparativ cu bolnavii supuși numai tratamentului anti-TBC asociat sau nu cu placebo. Prin urmare, atât preparatul BioR, cât și pre-

paratul Eleuterococ au normalizat prin activitatea lor titrurile crescute ale complexelor imune circulante, totuși preparatul BioR a fost mai eficient.

Activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC), scăzută la internare, comparativ cu persoanele sănătoase, în dinamica tratamentului s-a intensificat veridic în toate grupurile de bolnavi, cu excepția celor care au administrat tratament anti-TBC+Placebo.

Concluzii

Analiza comparată a dinamicii evoluției clinice și a indicatorilor reactivității imune și rezistenței nespecifice la bolnavii de tuberculoză pulmonară, tratați conform schemelor standard asociate cu preparate bioadaptogene a demonstrat că:

Asocierea preparatelor adaptogene BioR și extractul de Eleuterococ în tratamentul antituberculos amplifică eficacitatea tratamentului, fapt demonstrat prin normalizarea structurii RANG. Pe parcursul tratamentului antituberculos, activitatea de imunocorecție a preparatului BioR este una mai pronunțată, comparativ cu cea a extractului de Eleuterococ. Ambele preparate pot fi recomandate pentru a fi incluse în schema de tratament standard antituberculos cu scopul asigurării unei eficacități optime.

Preparatul BioR și extractul de Eleuterococ, asociate tratamentului standard antituberculos, amplifică eficacitatea sa prin diminuarea veridică a celor mai importante componente clinice ale sindromului de intoxicație și bronhopulmonar.

Caracterul adaptogen mai evident al acțiunii preparatului

BioR a fost confirmat asupra dinamicii doar a unor indicatori ai reactivității imune și rezistenței nespecifice.

Ambele preparate pot fi recomandate pentru a fi incluse în schema de tratament antituberculos în scopul eficientizării terapiei antituberculoase.

Referințe bibliografice

1. Ciobanu S, Kavtaradze M. Raport de studiu: Analiza comună a Programului Național de Profilaxie și Combatare a Tuberculozei din R. Moldova [Commune analysis of National Tuberculosis Control and Prophylaxis of Programme of Tuberculosis]. Chișinău: Imprintstar, 2010;46.
2. Rudic V, Bulimaga V, Chinda S, ș.a. Tehnologii de obținere a noi bio-remedii imunomodulatoare de origine algală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice, chimice și agricole*. 2004;3(2):95-100.
3. Ghinda S, ș. a. Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului. Certificat de inovator nr.398, înregistrat la ICMP și C10.11.1996.
4. Ghinda S, ș. a. Metoda determinării reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă. Certificat de inovator nr.3, înregistrat la IFP 20.11.1997.
5. Ghinda S, Rudic V, Darii V, ș. a. Acțiunea preparatului BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară „in vitro”. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice, chimice și agricole*. 2004;3(4):100-109.
6. Ghinda S, Sain D, Cula E, et al. The study of the pathogenetic effect of the BioR drug in patients with tuberculosis sensitive or resistant to antitubercular drugs. In: Abstract book of IVth National Congress of Phthysiopneumology. Chișinău, 2009;104.
7. Ghinda S. Modificarea testului de reducere a nitro-blute-trazoliului. Certificat de inovator nr.4, înregistrat la IFP 20.11.1997.
8. Lesnic E. Reactivitatea imună în cursul tratamentului antituberculos la bolnavii de tuberculoză pulmonară care au evoluat cu eșec terapeutic. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2013;III, ed. XIV:403-407.
9. Lesnic E, Ghinda S, Rudic V. The role of the immunocorrective activity of the medicine BioR in the patients after a failed anti-tuberculosis treatment. *Curierul Medical*. 56(6):25-32.
10. Lesnic E, Ghinda S, Zlepca V. Clinical and immunological correlation in patients with anti-tuberculosis treatment failure. *Curierul Medical*. 2014;57(3):21-29.
11. Гаркави ЛХ, Квакина ЕБ. Диапазоны адаптационных реакций организма. Математическое моделирование биологического процесса. М.: Наука, 1979;27-33.
12. Гинда СС. Микрометод определения гетерофильных агглютининов. *Лабораторное дело*. 1984;3:157-159.
13. Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010;552.
14. Караулов АВ. Иммунология и аллергология. Москва: Медицинское информационное агентство, 2002;650.
15. Кноринг БЕ. Особенности иммунного статуса больных туберкулезом и его роль в диагностике, прогнозировании течения и иммунорекции терапии. Автореф. дис. д-ра мед.наук. С-Петербург, 1996;25.
16. World Health Organization. Joint tuberculosis control programme review mission to the R. Moldova. 2012;100.
17. Protocolul Clinic Național-123. Tratamentul tuberculozei la adult;43.