

UNIVERSITATEA „BABEȘ-BOLYAI” CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE BIOLOGIE ȘI GEOLOGIE
Școala Doctorală *Biologie Integrativă*

TEZĂ DE DOCTORAT

- REZUMAT -

Student-doctorand:
Vlad-Alexandru TOMA

Conducător științific:
Prof. dr. Marcel PÂRVU

Cluj-Napoca
2020

UNIVERSITATEA „BABEȘ-BOLYAI” CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE BIOLOGIE ȘI GEOLOGIE
Școala Doctorală *Biologie Integrativă*

**PROTEINE ȘI EXTRACTE VEGETALE STUDIAȚE CU MODELE
EXPERIMENTALE DE STRES OXIDATIV**

Student-doctorand:
Vlad-Alexandru TOMA

Conducător științific:
Prof. dr. Marcel PÂRVU

Cluj-Napoca
2020

PREȘEDINTE

Prof. dr. Horia L. BANCIU

(Universitatea „Babeș-Bolyai”, Cluj-Napoca)

REFERENȚI:

Academician, Prof. dr. Octavian POPESCU

(Universitatea „Babeș-Bolyai”, Cluj-Napoca)

Prof. dr. Adriana FILIP

(Universitatea de Medicină and Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca)

Conf. dr. Bogdan Sevastre

(Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară, Cluj-Napoca)

COORDONATOR:

Prof. dr. Marcel Pârvu

(Universitatea „Babeș-Bolyai”, Cluj-Napoca)

*„Ceea ce observăm nu este natura în sine,
ci natura expusă metodei noastre de investigare”*

Werner Heisenberg

1925

CUPRINS

Pag.

Listă de abrevieri.....	8
Introducere.....	13
Obiectivele cercetării.....	13
Fundamente teoretice	
1. Modelul experimental.....	14
1.1. Model experimental în biologie și medicină.....	14
1.2. Metodă, model, sistem de modele.....	14
1.3. Modele experimentale multidimensionale.....	15
2. Modele experimentale pe șobolan din rasa Wistar pentru studierea biologiei și patologiei stresului nitrooxidativ.....	16
2.1. Proteine cu acțiune prooxidantă: hemoglobina (Hb) și hemeritrina (Hr).....	16
2.1.1. Implicații ale hemoglobinei în generarea ROS-RNS și a patologiilor asociate....	16
2.1.2. Hemeritrina ca agent prooxidant la șobolanul de laborator.....	17
2.1.3. Strategii de balansare a stresului nitrooxidativ dezvoltate pe model experimental	17
2.1.4. Stres oxidativ și reacție imună.....	18
2.2. Compuși vegetali cu acțiune antioxidantă, imunomodulatoare și/sau neuroprotectivă.....	19
2.2.1. Curcumina.....	19
2.2.2. Alicina și derivați de alicină.....	20
2.2.3. Mecanisme de reacție general valabile pentru compuși vegetali cu acțiune antioxidantă și imunomodulatoare.....	26
2.3. Extracte vegetale cu proprietăți antioxidante și cu acțiune adjuvantă sau terapeutică în patologii induse experimental.....	29
2.3.1. Bioactivitate la extracte vegetale - o paradigmă în fitoterapie.....	29
2.3.1.1. Extracte vegetale de <i>Lamium</i>	30
2.3.1.2. Extracte vegetale de <i>Vaccinium</i>	34
2.3.1.3. Extracte vegetale de <i>Galium</i>	36
2.3.1.4. Extracte vegetale de <i>Malus</i>	37
2.3.1.5. Extracte vegetale de <i>Hypericum</i>	38
2.3.1.6. Extracte vegetale de <i>Cornus</i>	40
3. Modele experimentale pentru studierea biologiei stresului nitrooxidativ indus prin expunere la stres neuropsihic a șobolanului din rasa Wistar.....	43
3.1. Relația dintre stresul neuropsihic și stresul nitrooxidativ.....	43
3.2. Expunerea animalului de laborator la stres neuropsihic.....	44
3.3. Mecanisme de reglare la expunerea repetată la stres neuropsihic.....	44
Contribuții originale	
4. Reactivitate sistemică la șobolanul Wistar după expunere la hemoglobină și hemeritrină în formă nativă și derivatizată.....	46
4.1. Design experimental.....	46
4.2. Obținerea de proteine și condiționarea acestora.....	46
4.3. Materiale și metode.....	47
4.3.1. Analiză hematologică în flux.....	48
4.3.2. Metode electrochimice în flux.....	48
4.3.3. Metode spectrofotometrice.....	49
4.3.4. Metode turbidimetrice.....	49
4.3.5. Metode histochimice.....	49
4.3.6. Analiză statistică.....	49
4.4. Reacție oxidativă a modelului experimental după administrarea hemoglobinei și hemeritrinei.....	50

4.5. Reacție imună sistemică a modelului experimental după administrarea hemoglobinei și hemeitricinei.....	52
4.6. Discuții.....	57
4.7. Concluzii.....	60
5. Statusul oxidativ și bioactivități ale curcuminei asupra sistemului nervos și ale alicinei asupra sistemului imunitar la șobolanul alb din rasa Wistar.....	62
5.1. Design experimental.....	62
5.2. Materiale și metode.....	63
5.2.1. Metode spectrofotometrice.....	63
5.2.2. Analiză hematologică în flux.....	63
5.2.3. Metode turbidimetrice.....	63
5.2.4. Western blot.....	63
5.2.5. Metode histologice și imunohistochimice.....	64
5.2.6. Metode pentru testarea <i>in vitro</i> a alicinei pe limfocite B CD19+.....	64
5.2.7. Metode de simulare moleculară pe receptori de tip <i>scavenger</i>	65
5.2.8. Analiză statistică.....	65
5.3. Rolul curcuminei, în modularea reacției antioxidative <i>via</i> ERK ½ - NF-κβ în hipocamp și lobul frontal, după terapie cu diazepam.....	65
5.4. Modularea stresului oxidativ și a reacției imune de către alicină.....	68
5.4.1. Stresul oxidativ și stimularea reacției imune umorale de către alicină.....	68
5.4.2. Acțiunea alicinei asupra limfocitelor B CD19+.....	71
5.5. Discuții.....	73
5.6. Concluzii.....	78
6. Acțiunea <i>in vivo</i> a unor extracte vegetale în patologii asociate cu dezechilibre redox.....	80
6.1. Design experimental.....	80
6.2. Materiale și metode.....	82
6.2.1. Metode spectrofotometrice.....	82
6.2.2. Western blot și ELISA.....	82
6.2.3. Analiză hematologică.....	82
6.2.4. Examen histopatologic și imunohistochimic.....	83
6.2.5. Analiză statistică.....	83
6.3. Compoziție chimică și acțiunea extractelor de <i>Lamium album</i> L. și <i>Lamium purpureum</i> L. asupra unor parametri sangvini și histologici, în condiții de stres de imobilizare.....	83
6.3.1. Discuții.....	91
6.3.2. Concluzii.....	94
6.4. Compoziție chimică și acțiunea protectivă asupra ficatului și rinichiului, a extractului de <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L., după expunerea cronică a șobolanului Wistar la etanol.....	95
6.4.1. Discuții.....	98
6.4.2. Concluzii.....	99
6.5. Acțiunea extractului de <i>Galium verum</i> L. asupra axei hipotalamus - hipofiză - glande suprarenale, în condiții de stres de imobilizare.....	99
6.5.1. Discuții.....	102
6.5.2. Concluzii.....	103
6.6. Efectul extractului de <i>Malus sylvestris</i> Mill. asupra ficatului steatotic și corelații cu reacția inflamatorie.....	104
6.6.1. Discuții.....	106
6.6.2. Concluzii.....	107

6.7. Acțiunea extractului de <i>Hypericum perforatum</i> L. și <i>Hypericum maculatum</i> Crantz la șobolanul Wistar cu tulburare anxioasă.....	107
6.7.1. Discuții.....	111
6.7.2. Concluzii.....	113
6.8. Efectul extractului de <i>Cornus mas</i> L. asupra arhitecturii și apoptozei testiculare....	114
6.8.1. Discuții.....	117
6.8.2. Concluzii.....	118
7. Stres oxidativ indus prin stres neuropsihic - biologia mecanismelor celulare din hipocamp implicate în adaptare la factorul stresor.....	119
7.1. Design experimental.....	119
7.2. Materiale și metode.....	119
7.2.1. Metode spectrofotometrice - evaluarea activității catalazei serice.....	119
7.2.2. ELISA.....	119
7.2.3. Metode histochimice și de fluorescență.....	119
7.2.4. Metode histologice.....	120
7.2.5. Microscopie electronică cu transmisie.....	120
7.2.6. Analiză statistică.....	120
7.3. Efectul de <i>stress-buffering</i> și structură microscopică la neuroni CA3.....	121
7.4. Discuții.....	127
7.5. Concluzii.....	128
8. Concluzii generale.....	129
9. Referințe.....	132
Activitate științifică.....	167
Mulțumiri.....	172

LISTĂ DE ABREVIERI

3-NT - 3-nitrotirozină
AA - adrenalină
ABTS - acid 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic)
AChE - acetilcolinesterază
AgNP - nanoparticule de argint
AIF - factorul inductor al apoptozei
ALB - albumină
ALT - alaninaminotransferaza
ANOVA - Analysis of Variance
APO-1 - anticorp monoclonal anti-Fas
aPTT - timpul de tromboplastină parțial activată
APZ - alprazolam
ARE - Antioxidant Response Elements
ASME - acetil-shanshizidemetilester
AST - n aspartataminotransferază
ATPază - adenzintrifosfatază
BAD - Bcl-2 associated death promoter
BAX - Bcl-2 Associated Protein X
Bcl-2 - B - cell lymphoma-2 (proteină)
Bcl-X_L - B-cell lymphoma-extra large (proteină)
BCR - B cell receptor / receptorul limfocitului B (responsabil cu sinteza imunoglobulinelor)
BE (b) - excesul de baze tampon
BE (ecf) - excesul de baze din fluide extracelulare
BID - BH3 interacting-domain death agonist
BSA - albumină serică bovină
BuChE - butirilcolinesterază
C3C - complementul C3
CA3 (aria) - subzona a hipocampusului formată din 3 trataturi neuronale dispuse ipsilateral
CaCo2 - colorectal adenocarcinoma cells
CAT - catalază
CD19 - B-lymphocyte antigen CD19 (clusterul de diferențiere 19)
CHOL - colesterol
CMC - carboximetilceluloză
Colec12 - scavenger receptor with C-type lectin domain

COX-2 - ciclooxigenaza 2
CREA - creatinină
CRH - corticotropin releasing hormone
CRP - C reactive protein
CS - corticosteron
CT-26 - carcinomul de colon CT26
Cullin-3 - proteină a complexului Cullin-RING E3 ubiquitin-ligazei, implicat în ubiquitinare
CyOx - citocromoxidază
DADS - dialildisulfid
DAS - dialilsulfid
DATS - dialiltrisulfid
DPPH - 2,2-difenil-1-picrilhidrazil
DTNB - acid ditionitrobenzoic
EDTAK₂ - etilendiaminoteracetat dipotasic
ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay
EndoG - endonucleaza G
eNOS - NO sintaza endotelială
ERK ½ - extracellular signal-regulated kinase 1/2
FADD - Fas-associated protein with death domain
Fas - antigen al apoptozei 1 (APO-1)
FDU - fibroblaste dermice umane
FG-7142 - N-metil-9H-pirido[5,4-b]indol-3-carboxamidă
GABA - acid gama-aminobutiric
GL - glutaraldehidă
GLP-1 - glucagon-like peptide 1
GLP-1R - receptorul pentru glucagon-like peptide 1
GLUC - glucoză
GOT - glutamat-oxalo transferaza
GPT - glutamat-piruvat transferaza
GPX - glutation peroxidaza
GRA - granulocite
GRA% - granulocite %
GSH - glutation redus
Hb - hemoglobină
HCT - hematocrit

HDL - high density lipoproteins / lipoproteine cu densitate crescută
HE - hematoxilină - eozină (colorația)
HepG2 - celule de hepatoblastom tip HepG2
HGB - hemoglobină (în hemogramă)
HHHS - axa hipocamp - hipotalamus - hipofiză - glande suprarenale
HPLC - high performance liquid chromatography / cromatografie lichidă de înaltă performanță
Hr - hemeritrină
HSA - human serum albumin / albumină serică umană
HSV - virusul *Herpes simplex*
IC₅₀ - indicele de citotoxicitate stabilit pentru 50% dintre celule
IFN - interferon (adesea se întânește IFN γ , interferonul γ)
IgA - imunoglobulina A
IgG - imunoglobulina G
IgM - imunoglobulina M
IL-1 α - interleukina 1 α
IL-1 β - interleukina 1 β
IL-6 - interleukina 6
IL-8 - interleukina 8
iNOS - NO sintaza inductibilă
JNK - kinaza Janus
kDa - kiloDaltoni
Keap1 - Kelch like - ECH - associated protein 1
LDL - low density lipoproteins / lipoproteine cu densitate scăzută
LYM - limfocite
LYM% - limfocite %
LYN - tirozinkinaza LYN
Maf - proto - oncogene C - masculoaponeurotic fibrosarcoma
MAO - monoaminoxidază
MARCO - macrophage receptor with collagenous structure
MCF-7 - carcinom pulmonar de tip MCF-7
MCH - mediul corpuscular hemoglobin
MCP-1- monocite chemoattractant protein 1
MCV - medium cellular volume
MDA - malondialdehidă
MDBK - celule Madin-Darby Bovine Kidney

metHb - Hb forma met (oxidată)

MIP - MIP - macrophage inflammatory protein

MON - monocite

MON% - monocite %

Msr1 - macrophage scavenger receptor 1

NAD(P)H - nicotinamidadenindifosfat redus

NEU - neutrofile

NEU% - neutrofile %

NF- κ B - factorul nuclear κ B

NO - monoxid de azot

NOS - specii reactive de azot

NPV - nucleul paraventricular hipotalamic

Nrf2 - nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2

NROR - NADH/rubredoxin oxidoreductaza din *Clostridium acetobutylicum*

oATP - ATP oxidat

oxyHb - hemoglobina în forma oxy (cu Fe²⁺)

p38 - MAPK - p38 mitogen-activated protein kinases

p53 - proteina tumorală p53

pAkt - proteinkinaza B fosforilată

PBS - phosphate buffer saline

PC-3 - linie tumorală PC-3 cu celule provenite din tumori ale prostatei

PCA - Principal Component Analysis

PCT - trombocrit

PET - polietilenglicol

PI3K - fosfatidilinozitol-3-kinaza

PKB - proteinkinaza B

PLT - trombocite

pNF- κ B - factorul nuclear κ B activat

PT - timp de protrombină

PUFA - polyunsaturated fatty acids

RANTES - regulated on activation normal T cell expressed and secreted

RBC - eritrocite

Rbr - rubreritrină

RMN - rezonanță magnetică și nucleară

ROS - specii reactive de oxigen

RT-PCR - real-time PCR (polymerase chain reaction)

SAC - S-alil-cisteină

SAMG - S alil-mercaptoglutation

SCAR B1 - receptor scavenger clasa B tipul 1

SCAR B2 - receptor scavenger clasa B tipul 2

SD - deviație standard

SDS - dodecilsulfat de sodiu

SEM - eroarea standard a mediei

SH - grupare tiolică

SKOV 3 - linie celulară de cancer ovarian derivată din lichid de ascită

SME - shanshizidmetil ester

SYK - tirozinaza SYK

TBARS - specii reactive cu acidul tiobarbituric

TGL - trigliceride

TGO - transaminaza glutatat-oxalică

TGP - transaminaza glutamat - piruvică

THCB - tetrahidrocarboline

TNF α - factorul de necroză tumorală α

TP - proteine totale

Trolox - acid 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxilic, analog hidrosolubil al Vit. E

TUNEL - terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling

UDP - uridin difosfat

UREA - uree

UV-vis - ultraviolet - vizibil (domeniu de lungimi de undă în spectrofotometrie)

VADC - canal anionic voltaj-dependent

VEGF - vein endothelial growth factor

WBC - leucocite

β - HT₂ - receptorul pentru serotonină, tipul β

Introducere

Scopul general al acestei teze de doctorat a fost de a identifica elemente comune existente între diferite aplicații ale unui model experimental *in vivo* și de a investiga totodată reactivitatea biosistemului utilizat în corelație cu activitatea unor biomolecule testate sub aspectul dinamicii stresului oxidativ, a reacției imune respectiv a modificărilor morfologice specifice (cerebrale, glandulare, hepatice, renale). Modelul experimental folosit a fost aplicat pe șobolanul alb din rasa Wistar, expus la diferiți factori inductori ai unor dezechilibre metabolice. În aceste situații generate experimental s-a evaluat bioactivitatea unor proteine prooxidante (hemoglobină, hemeritrină), a unor compuși vegetali precum alicina sau curcumina și a unor extracte vegetale de *Lamium*, *Galium*, *Cornus*, *Vaccinium*, *Malus* și *Hypericum*. Datele experimentale obținute conturează aria în care un biosistem reacționează în condiții experimentale, stresul nitrooxidativ fiind un indicator extrem de dinamic al proceselor metabolice urmărite.

Obiectivele cercetării

Obiectivele cercetării au urmărit: (i) investigarea acțiunii prooxidantă a unor proteine ca hemoglobina (Hb) și hemeritrina (Hr), alături de produși derivatizați ai acestora și reactivitatea sistemică sub aspectul stresului nitrooxidativ, a reacției imune și a modificărilor histopatologice; (ii) testarea activității *in vivo* a unor molecule precum alicina, în vederea stabilirii mecanismului prin care aceasta stimulează imunitatea mediată umoral și a curcuminei, pentru evaluarea acțiunii neuroprotective via ERK1/2-NF-κB în condițiile tulburării cognitive pe fondul terapiei cu diazepam; (iii) evaluarea bioactivității unor extracte vegetale în diferite condiții patologice induse cu xenobiotice sub aspectul stresului nitrooxidativ, a efectului asupra unor principali parametri metabolici și evaluarea histopatologică; (iv) cercetarea biologiei și patologiei stresului nitrooxidativ la nivelul sistemului nervos central indus prin stresul de imobilizare, frecvent utilizat ca factor perturbator experimental al sistemului neuroendocrin.

FUNDAMENTE TEORETICE

1. MODELUL EXPERIMENTAL

1.1. Modelul experimental în biologie și medicină

Toate științele analitice recurg la descompunere pentru a experimenta mai bine. Reducerea tuturor manifestărilor vitale ale organismului complex la funcțiile câtorva organe, iar acțiunea acestora la proprietățile țesuturilor, celulelor sau ale elementelor ultrastructurale reprezintă, după cum afirma Claude Bernard, calea obligatorie pentru cercetarea experimentală a unui organism complex. Analiza experimentală descompune fenomenele complexe, în fenomene din ce în ce mai simple până le reduce, dacă este cu puțință la numai două condiții elementare necesare pentru apariția fenomenului (Bernard, 1958; Arendt, 2018). Astfel, definim modelul

experimental, în biologie și medicină, ca un sistem scos de sub influența cât mai multor factori externi în cadrul căruia fenomenul studiat este redus la un grad ridicat de simplificare și corelat cu natura sa, scopul major fiind cunoașterea legii fenomenului studiat.

1.2. Metodă, model, sistem de modele

Cercetarea viului, care este structurat pe componente organice și anorganice și guvernat de legile naturii impune utilizarea metodelor (i) fizico-chimice (pH, spectrofotometrie, RMN), (ii) a celor biochimice (ELISA, imunohistochimie, imunochimie) și (iii) a celor biologice (care includ primele două categorii) precum metodele de analiză histopatologică, ultrastructurală sau funcțională. Integrarea metodelor pentru studiul comportamentului, specifice altor arii de specialitate (psihologie, psihiatrie) conduce spre o cercetare interdisciplinară și spre posibilitatea evaluării mai multor modele experimentale în cadrul aceluiași individ, astfel vorbind de sisteme de modele experimentale. Inducerea unei neuropatologii prenatale specifice autismului (modelul biologic cu valproat de sodiu) conduce de pildă spre un sistem de modele experimentale, pe de o parte modelul pentru autism (include evaluarea comportamentală) și pe de altă parte, modelul biologic pentru fibroza hepatică (evaluat morfologic și biochimic).

1.3. Modele experimentale multidimensionale

Procesele fiziologice, prin complexitatea lor, necesită mai multe unghiuri din care să fie abordate atât în vederea înțelegerii acestora, cât și a bioactivității unor molecule cu potențial terapeutic, adjuvant sau profilactic interpușe în șirul de reacții metabolice și comportamentale.

Modelul experimental multidimensional reprezintă așadar modelul biologic pentru un fenomen dat, abordat din perspectivă interdisciplinară, același biosistem fiind evaluat atât din punct de vedere biochimic și morfologic, cât și funcțional sau comportamental. Prin evaluare funcțională înțelegem setul de măsurători care cuprind tensiunea arterială, frecvența cardiacă, funcția electrică miocardică, cerebrală sau musculară, elemente de imagistică RMN sau aspecte ecografice.

2. MODELE EXPERIMENTALE PE ȘOBOLAN DIN RASA WISTAR PENTRU STUDIAREA BIOLOGIEI ȘI PATOLOGIEI STRESULUI NITROOXIDATIV

Hemoglobina (Hb) (**Fig. 1a**) este o proteină tetramerică, cu rol în transportul O₂, CO₂, NO, formată dintr-o grupare proteică, globina, și o grupare prostetică, hemul, care conține un atom de fier cuplat cu inelul porfirinic al hemului (Reeder și Wilson, 2005). Fierul este un metal activ din punct de vedere redox, cu valență variabilă, astfel susținând o serie de reacții atât de autooxidare, cât și de generare de radicali liberi (Scurtu și colab., 2013). Când fierul heminic este stare redusă (feros, Fe²⁺), are loc legarea și transportul oxigenului. Cu toate acestea, după cum demonstrează Reeder și Wilson (2005), Scurtu și colab. (2013), Rifkind și colab. (2015) sau Kock și colab. (2016), oxigenul molecular fiind un agent prooxidant, determină oxidarea Fe²⁺

(oxyHb) la Fe^{3+} (metHb) și transformarea hemoglobinei în methemoglobină, reacția generând totodată radicali superoxid (O_2^-), hidroxil, dar și peroxid (din degradarea superoxidului).

Hemeritrina (**Fig. 1b**) este o proteină citoplasmatică nonhemică cu doi atomi de fier (Fe^{2+} - Fe^{2+}) care transportă gaze respiratorii (Scurtu și colab., 2013). Datele actuale demonstrează prezența secvențelor genomice corespunzătoare hemeritrinei la arhea (3), bacterii (118) și eucariote (fungi, cnidari, anelide) și absența în ancesorii deuterostomienilor (Bailly și colab., 2008). Hemeritrina nu reacționează cu peroxidul de hidrogen, NO și nitritul (Moț și colab., 2010; Scurtu și colab., 2013; Hathazi și colab., 2014). Datele experimentale sugerează faptul că hemeritrina nu generează stres oxidativ sau în cazul în care este implicată în generarea acestuia, rolul acestei proteine este secundar, întrucât stresul oxidativ generat este urmarea reacției imune pe care hemeritrina o activează (Toma și colab., 2018).

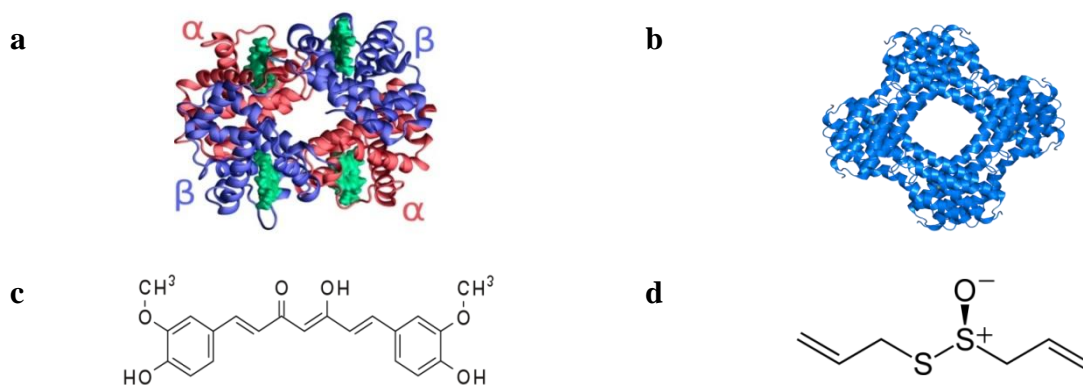


Fig. 1. Structura tetramerică a Hb (după Bringas și colab., 2017) (a), structura homooctamerică a Hr (PDB) (b), structura curcuminei (PubChem) (c) și alicinei (PubChem) (d). Acțiunea prooxidantă sau antioxidantă a Hb, Hr, curcuminei sau alicinei se datorează mecanismelor prin care aceste molecule pot genera radicali liberi (Hb, Hr), pot genera și capta radicali liberi (curcumina) sau pot doar capta radicali liberi cum este cazul alicinei.

Între stresul nitrooxidativ și reacția imună există o corelație invers proporțională specifică statusului redox celular al momentului în care este prelevată proba biologică (Lee și colab., 2015; Toma și colab., 2019) în vederea determinărilor biochimice.

Modelele experimentale pentru imunostimulare specifică ambivalentă (umorală și celulară) și stres nitrooxidativ sunt așadar completate de modelul privind expunerea biosistemului la Hb sau Hr administrate intravenos (între acestea fiind diferențe nete sub aspectului generării de radicali liberi).

2.2. Compuși vegetali cu acțiune antioxidantă, imunomodulatoare și/sau neuroprotectivă

Curcumina este un polifenol vegetal (**Fig. 1c**) cu multiple bioactivități printre care se numără efecte hipoglicemice, hipolipemice, anxiolitice, neurotrofice, antineoplazice, adjuvante în sindromul metabolic, antifungice, antibacteriene, antiinflamatoare și antioxidante după cum arată numeroase date din literatură (Maheshwari și colab., 2006; Jurenka, 2009;

Noorafshan și Ashkani-Esfahani, 2013; Hewlings și Kalman, 2017). 2.2.2. *Alicina și derivați de alicină*

Alicina activează calea de semnalizare *Nrf2-Keap1-ARE* (Li și colab., 2012; Xu și colab., 2014; Borlinghaus și colab., 2014). Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) este un factor de transcriere codificat de o genă omoloagă, fiind sub aspect structural o proteină pe motivul fermoarului leucinic (**Fig. 3**), ca majoritatea factorilor de transcriere însă de tipul Bzip (basic leucine zipper), motiv bine conservat de-a lungul evoluției (Entrez Gene Nuclear factor erythroid-derived 2 - like 2).

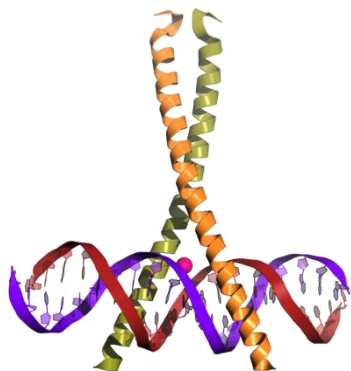


Fig. 3. Structura 3D a modului în care motivul fermoar leucinic interacționează cu ADN (Ellenberger, 1994).

2.2.3. *Mecanisme de reacție general valabile pentru compuși vegetali cu acțiune antioxidantă și imunomodulatoare*

Având la bază aceste două mecanisme, se conturează patru posibile căi de reacție prin care antioxidanții de tip fenolic, aminic sau cetonc își exercită proprietățile: (i) întreruperea autooxidării în lanț (fenoli, hidrochinone); (ii) dezactivarea unor ioni metalici (salicilendiamine); (iii) dezactivatori ai radiațiilor UV (cetone aromatice) și (iv) descompunerea peroxizilor (butirați, benzilamină) (Robak și Gryglewski, 1988; Ricardo da Silva și colab., 1991).

Acțiunea imunostimulatoare a compușilor de origine vegetală se manifestă nespecific (Toma și colab., 2019) și conduce la stimularea imunității mediate celular și/sau umoral, cea din urmă fiind predominantă. După cum arată un consistent corp de lucrări (Wagner și colab., 1999; Kanan și colab., 2007; Archana și colab., 2011; Breyer și colab., 2015; Salehi și colab., 2019), unele extracte vegetale și compuși vegetali dețin proprietăți imunostimulatoare marcate prin creșterea numărului de limfocite, stimularea transformării celulelor NK, creșterea nivelului interleukinelor 1 și 2 (Liu și colab., 2006), creșterea concentrației serice a imunoglobulinelor sau indirect, prin scăderea stresului oxidativ și a concentrației hormonilor imunosupresori precum glucocorticoizii (Rahimi și colab., 2011).

2.3. Extracte vegetale cu proprietăți antioxidante și cu acțiune adjuvantă sau terapeutică în patologii induse experimental

2.3.1.1. Extracte vegetale de Lamium

Pereira și colab. (2013a, b) au investigat efectele antioxidante și citoprotective ale extractelor etanolice purificate de *Cytisus multiflorus*, *Lamium album* și *Thymus citriodorus*. Aceste extracte au prezentat activitate antioxidantă proeminentă, determinată cu metoda DPPH și Trolox. Utilizând un model pentru stresul chimic, indus de bicromatul de potasiu în cultură de hepatoblastom HepG2, o concentrație de 50 μg/ml de extract de *C. multiflorus*, *L. album* și *T. citriodorus* a dus la scăderea ratei producției speciilor reactive de oxigen (ROS), cu 25%, 26% și respectiv 20%, când au fost expuse la 25 μM bicromat de potasiu. În plus, extractele etanolice purificate și amestecurile polifenolice preparate au arătat un efect citoprotectiv împotriva toxicității multiple induse de bicromatul de potasiu (Pereira și colab., 2013a).

2.3.1.2. Extracte vegetale de Vaccinium

Studiile au evidențiat o puternică acțiune antivirală prin blocarea replicării virusurilor. La nivelul căilor urinare, prin administrare enterală, extractul de frunze de merisor are efecte terapeutice în cazul nefritei, pielitei, cistitei. Principala acțiune terapeutică a extractelor de frunze de merisor este cea antiseptică urinară, manifestată prin scindarea arbutozidei și metilarbutozidei, din frunzele de merisor, în hidrochinonă respectiv metil-hidrochinonă, care alături de flavonoide, imprimă extractului atât acțiune diuretică, cât și dezinfectantă a căilor urinare (Wilson și colab., 1998; Terris și colab., 2001; Liu și colab., 2006).

2.3.1.3. Extracte vegetale de Galium

Totodată, pentru uz intern, extractul de *G. verum* L. se utilizează ca neuroprotector și adjuvant în terapia antiepileptică (Orhan și colab., 2012; Tagarelli și colab., 2013). De asemenea, extractul de *G. verum* L. reglează circulația sângelui la vârstnici și acționează ca reglator al funcției tiroidiene (Roman și Puică, 2013; Roman și colab., 2015; Bradic și colab., 2018). Pentru uz extern, preparatele pe bază de *G. verum* L. sunt astringente, cicatrizante, antiinflamatoare și antifungice (Mitic și colab., 2014; Jan și colab., 2015).

2.3.1.4. Extracte vegetale de Malus

Stojiljković și colab. (2016) au constatat că extractele de *M. sylvestris* Mill au efecte terapeutice sau adjuvante în cazul hipertensiunii arteriale (probabil prin stimularea eNOS), aterosclerozei, diabetului zaharat insulinodependent, în inflamații reumatismale și în infecții urinare (prin posibila acțiune de alcalinizare urinară). Cercetările, adesea lacunare, arată și o compoziție bogată în polifenoli, taninuri, antociani (Kondo și colab., 2002), acid rosmarinic, acid ursolic (Hagen și colab., 2007), sinensitină, 3-hidroxi-tetrametoxi-flavone (Hossain și colab., 2009), pectine, vitamina C și oligominerale (Rop și colab., 2011).

2.3.1.5. *Extracte vegetale de Hypericum*

Hipericina și hiperforina rămân, însă, compușii specifici pentru *H. perforatum* L. și totodată compușii responsabili de majoritatea proprietăților farmacoterapeutice ale speciei.

Sub aspectul bioactivității extractelor de *H. perforatum*, de departe, acțiunea antidepresivă și neurotrofică (prin proprietățile neuromodulatoare și antioxidante) reprezintă subiectul celor mai multe cercetări legate de această specie.

2.3.1.6. *Extracte vegetale de Cornus*

Efectul antiproliferativ a fost demonstrat și de Tiptiri-Kourpeti și colab. (2019) care au expus linii celulare tumorale, timp de 72h, la diferite concentrații ale extractelor de *C. mas* respectiv *C. alba*. Rezultatele au arătat că extractul hidroalcoolic de *C. mas* a manifestat un efect antiproliferativ asupra liniilor HepG2 de carcinom hepatocelular și asupra carcinomului de colon CT26. Extractul de *C. alba* a avut efectul antiproliferativ asupra liniilor celulare de tip CaCo2 și HT-29. Carcinomul pulmonar de tip MCF-7 a fost rezistent la acțiunea extractului din fructe de *C. mas* respectiv *C. alba*. Totuși, cercetările ulterioare au demonstrat faptul că extractul de *C. mas* a avut efect antiproliferativ asupra cancerului pulmonar de tip A549 cu celule mari, adenocarcinomului pulmonar MCF-7, cancerului ovarian cu celule de tip SKOV 3, adenocarcinomului de prostată PC-3, într-o manieră independentă de doză.

3. MODELE EXPERIMENTALE PENTRU STUDIAREA BIOLOGIEI STRESULUI NITROOXIDATIV INDUS PRIN EXPUNERE LA STRES NEUROPSIHIC A ȘOBOLANULUI DIN RASA WISTAR

3.1. Relația dintre stresul neuropsihic și stresul nitrooxidativ

Stresul, un termen vehiculat de psihologie, medicină, biologie și chimie, în sens larg, desemnează starea sau perioada de debalansare indusă de o seamă de factori fizici sau chimici, a unui sistem aflat inițial în echilibru (sens homeostatic), în ale cărui mecanisme intervin noi evenimente (reacții chimice, structurale, comportamentale), care conduc spre o serie de modificări ale aceluși sistem, numite adaptări (Brian, 1997; Chen și colab., 2015; Toma și colab., 2016). Evenimentele asociate creșterii nivelului sangvin al corticosteroizilor lasă în urmă, în mod firesc, radicali liberi care generează stresul nitrooxidativ. Stresul neuropsihic, generator de stres nitrooxidativ, este așadar, în primă fază, o perioadă de stimulare, ca mai apoi să devină o perioadă de reacții degradative producătoare de energie, iar la final, să se asocieze cu o seamă de reacții adaptative morfologice și biochimice, după cum a menționat și Alkadhi (2013)

CONTRIBUȚII ORIGINALE

4. REACTIVITATE SISTEMICĂ LA ȘOBOLANUL WISTAR DUPĂ EXPUNERE LA HEMOGLOBINĂ ȘI HEMERITRINĂ ÎN FORMĂ NATIVĂ ȘI DERIVATIZATĂ

4.1. Design experimental

Cercetările s-au derulat pe șobolani albi din rasa Wistar, loturi a câte 10 indivizi, femele adulte, cu vârsta de 24 de săptămâni, cu greutatea de 180 ± 30 g, generația F1. Animalele au fost obținute de la Biobaza Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca și grupate în loturi experimentale cu 12h înaintea începerii experimentului. Menținerea loturilor experimentale s-a realizat conform Directivei Consiliului UE 2010/63/UE și în acord cu Avizul nr. 1/28.02.2013 al Comisiei de Etică a Institutului de Cercetări Biologice din Cluj-Napoca, filială a INCDSB București. Derularea experimentelor și a procedurilor experimentale a avut loc în condiții zooigienice corespunzătoare, în biobaza Facultății de Biologie și Geologie a Universității „Babeș-Bolyai” din Cluj-Napoca, la temperatura constantă de 20°C, ritm lumină/întuneric 12h/12h. Dieta animalelor a constat în pelet standard *Cantacuzino* pentru rozătoare mici, accesul la hrană și apă fiind nerestricționat. Experimentele au fost de tip acut, cu durata de 24 de ore, atât pentru expunerea la Hb și derivați, cât și la Hr și derivați ai acesteia. Administrarea proteinelor s-a efectuat injectabil, pe cale intravenoasă, în vena codală, volumul injectat fiind de 0.2 mL/animal. Toate loturile experimentale (corespunzătoare fiecărei molecule testate) au fost comparate cu loturile Control.

Tabelul 2 sumarizează tipurile de produși de derivatizare ai Hb, respectiv Hr și cadrul general de administrare al produșilor obținuți, alături de sumarul de probe biologice recoltate.

Tabelul 2. Schema generală de administrare a produșilor de derivatizare și a formelor native ale Hb și Hr

Primer	Derivat	mL adm.	Calea de adm.	Timp de reacție	Probe recoltate
Hb	nHb	0.2 mL	intravenoasă	24h	sânge integral, plasmă, ser, ficat, rinichi, splină
	HbGL				
	HbBSA				
	HbRbr				
	HbRbrNROR				
	HboATP				
Hr	nHr	0.2 mL	intravenoasă	24h	sânge integral, plasmă, ser, ficat, rinichi, splină
	pHr				
	HrHSA				
	HrRbr				
Control		-	-	-	sânge integral, plasmă, ser, ficat, rinichi, splină

Legendă: Hb - hemoglobină; Hr - hemeritrină; nHb - hemoglobină nativă; HbGL - hemoglobină polimerizată cu glutaraldehidă; HbBSA - hemoglobină copolimerizată cu BSA; HbRbr - hemoglobină copolimerizată cu Rbr; HbRbrNROR - hemoglobină copolimerizată cu Rbr și NROR; HboATP - hemoglobină copolimerizată cu oATP; nHr - hemeritrină nativă; pHr - hemeritrină polimerizată cu glutaraldehidă; HrHSA - hemeritrină copolimerizată cu HSA; HrRbr - hemeritrină copolimerizată cu Rbr.

5. STATUSUL OXIDATIV ȘI BIOACTIVITĂȚI ALE CURCUMINEI ASUPRA SISTEMULUI NERVOS ȘI ALE ALICINEI ASUPRA SISTEMULUI IMUNITAR LA ȘOBOLANUL ALB DIN RASA WISTAR

5.1. Design experimental

Cercetările au cuprins două experimente distincte, ambele fundamentate pe elemente ale stresului oxidativ. Curcumina a fost evaluată sub aspectul efectului neuromodulator, în contextul inducerii cu diazepam a dezechilibrului redox, anxietății și tulburărilor de memorie. Alicina a fost studiată în condiții normale, markerii stresului oxidativ având variații fiziologice. **Tabelul 15** sintetizează grupurile experimentale, tratamentele aplicate, durata de desfășurare și tipul de probe, respectiv de determinări efectuate. Evaluarea bioactivității alicinei s-a fundamentat pe o idee anterior confirmată în studiile cu Hb și Hr. Conform acesteia, între reacția inflamatorie sistemică și stresul oxidativ există o relație de directă proporționalitate. Ne-am propus să izolăm doar stresul oxidativ din sindromul inflamator sistemic și apoi să acționăm cu molecule antioxidante precum alicina, în vederea stabilirii corelațiilor dintre statusul redox și reacția imună.

Tabelul 15. Designul experimental al testării curcuminei și alicinei în condiții de stres oxidativ indus cu diazepam la nivelul sistemului nervos și în condiții normale

	Model indus	Loturi exp.	Durată exp.	Tip de probe	Determinări
Curcumină (CUR) 150 mg/kg corp/zi, oral	stres oxidativ indus cu diazepam, 2 mg/kg corp i.p. doză unică	Control CUR + CMC DZP + CMC DZP + CUR + CMC	4 săptămâni tratament cu curcumină	creier (frontal, hipocamp)	NF- κ B pNF- κ B ERK 1/2 iNOS
Alicină (ALI)	Status redox normal	<i>In vivo</i> (adm. orală): Control Alicină (ALI): doza 1: 1.25 mg/kg doza 2: 2.5 mg/kg doza 3: 5 mg/kg	2 săptămâni	sânge integral	WBC, LYM, MON, NEU, LYM%, MON%, NEU%, CAT, SOD, GSH, TP, ALB, IgA, IgG, IgM
		<i>In vitro</i> : Control Alicină (ALI): doza 1: 10 μ g/mL doza 2: 30 μ g/mL doza 3: 60 μ g/mL doza 1 + GSH 1mM doza 2 + GSH 1mM doza 3 + GSH 1mM	24 ore	supernatant celule	CAT, SOD, TP, IgA, IgG, IgM molecular docking

Legendă: DZP - diazepam; CUR - curcumină; CMC - carboximetilceluloză; NF- κ B - nuclear factor κ B; pNF- κ B - nuclear factor κ B fosforilat; ERK 1/2 - extracellular signal-regulated kinase; iNOS - NO sintaza inductibilă; WBC - white blood cells; LYM - limfocite; MON - monocite; NEU - neutrofile; LYM/MON/NEU % - limfocite %, monocite %, neutrofile %; CAT - catalază; SOD - superoxid dismutază; GSH - glutation redus; TP - proteine totale; ALB - albumină; IgA/G/M - imunoglobulina A/G/M.

Ambii compuși de origine vegetală au fost testați *in vivo*, pe șobolani albi din rasa Wistar, masculi în cazul curcuminei și femele în cazul alicinei, în vârstă de 4 luni, cu greutatea de 230 ± 20 g. Loturile experimentale au cuprins 10 animale/lot. Cercetările s-au derulat în acord cu Directiva 2010/63/EU și cu Acordul Comisei de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” (pentru experimentul cu curcumină), respectiv al USAMV Cluj-Napoca (pentru experimentul cu alicină). Animalele au fost menținute în condiții zooigienice corespunzătoare, ritm lumină/întuneric 12h/12h, cu acces liber la peletul normocaloric și apă. Recoltarea probelor s-a făcut în urma neuroleptanalgeziei cu un mix de ketamină - xilazină (90 mg/kg corp ketamină + 10 mg/kg corp xilazină) (Sevastre-Berghian și colab., 2017).

5.3. Rolul curcuminei, în modularea reacției antioxidative *via* ERK $\frac{1}{2}$ - NF- κ B în hipocamp și lobul frontal, după terapia cu diazepam

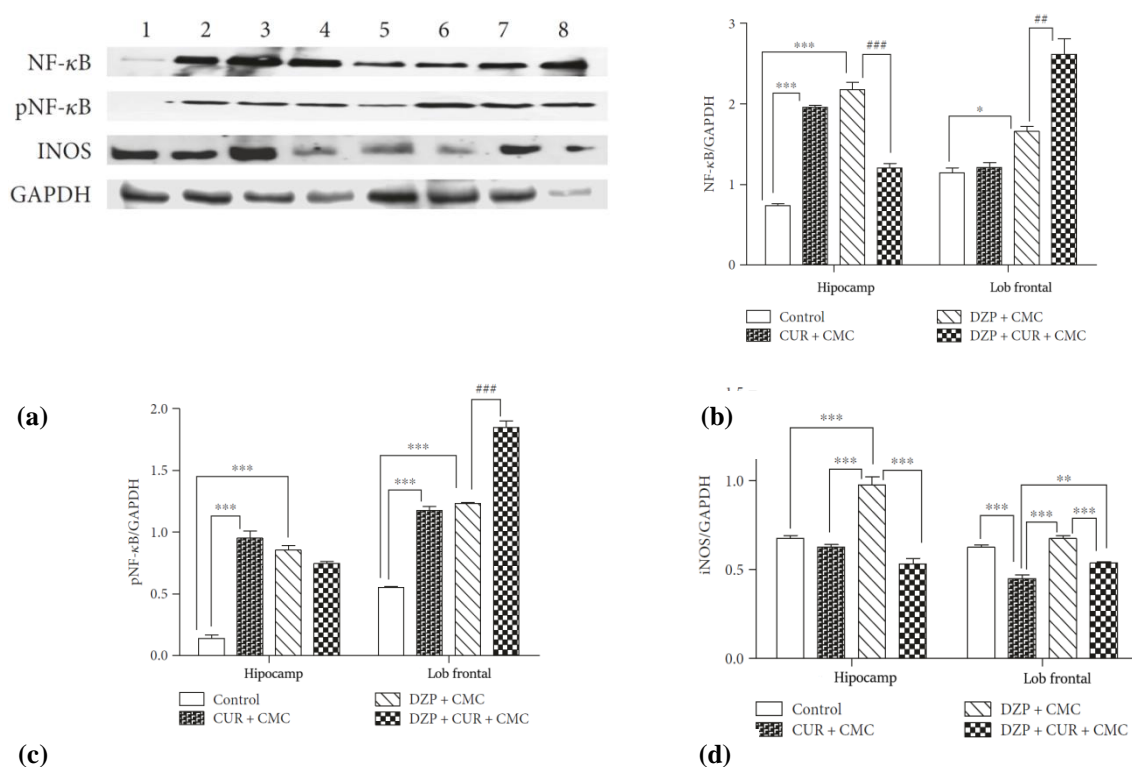


Fig. 9. Efectul administrării curcuminei asupra exprimării NF- κ B, pNF- κ B și iNOS în hipocamp și lobul frontal. Exprimarea NF- κ B, pNF- κ B și iNOS a fost analizată prin Western blot, benzile au fost măsurate prin densitometrie, iar rezultatele au fost normalizate față de GAPDH. (a) Western blot: 1 - 4 - hipocamp (1: Control, 2: CUR+CMC, 3: DZP+CMC, 4: DZP+CUR+CMC); 5 - 8 - lob frontal (5: Control, 6: CUR+CMC, 7: DZP+CMC, 8: DZP+CUR+CMC). (b) exprimarea NF- κ B; (c): exprimarea pNF- κ B; (d): exprimarea iNOS. * $p < 0.05$ în raport cu Controlul/CUR+CMC; ** $p < 0.01$ în raport cu Controlul/CUR+CMC; *** $p < 0.001$ în raport cu Controlul/CUR+CMC; ## $p < 0.01$ în comparație cu DZP+CMC; ### $p < 0.001$ în comparație cu DZP+CMC. Rezultatele au fost exprimate ca medie \pm SEM.

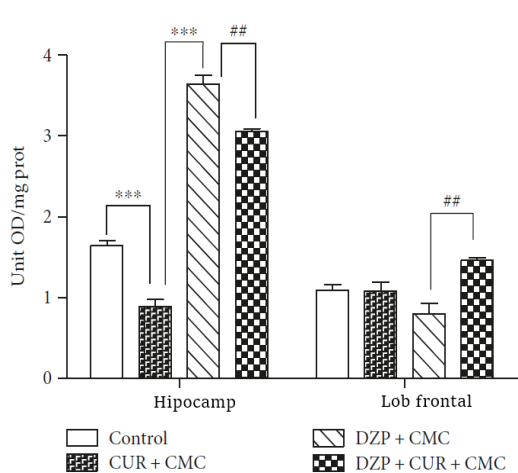


Fig. 10. Efectul curcuminei asupra exprimării ERK $\frac{1}{2}$ în creier (hipocamp și lob frontal). În hipocamp, nivelul ERK $\frac{1}{2}$ a fost semnificativ scăzut la animalele tratate cu curcumină, comparativ cu Controlul ($p < 0.001$). Administrarea diazepamului a crescut semnificativ exprimarea ERK $\frac{1}{2}$ ($p < 0.001$) comparativ cu curcumina. În lobul frontal, co-administrarea diazepamului și a curcuminei a determinat creșterea exprimării ERK $\frac{1}{2}$ ($p < 0.01$). Rezultatele au fost exprimate ca medie \pm SEM. ## $p < 0.01$ în comparație cu DZP+CMC; *** $p < 0.001$ în raport cu Controlul/CUR+CMC (Sevastre-Berghian și colab., 2017).

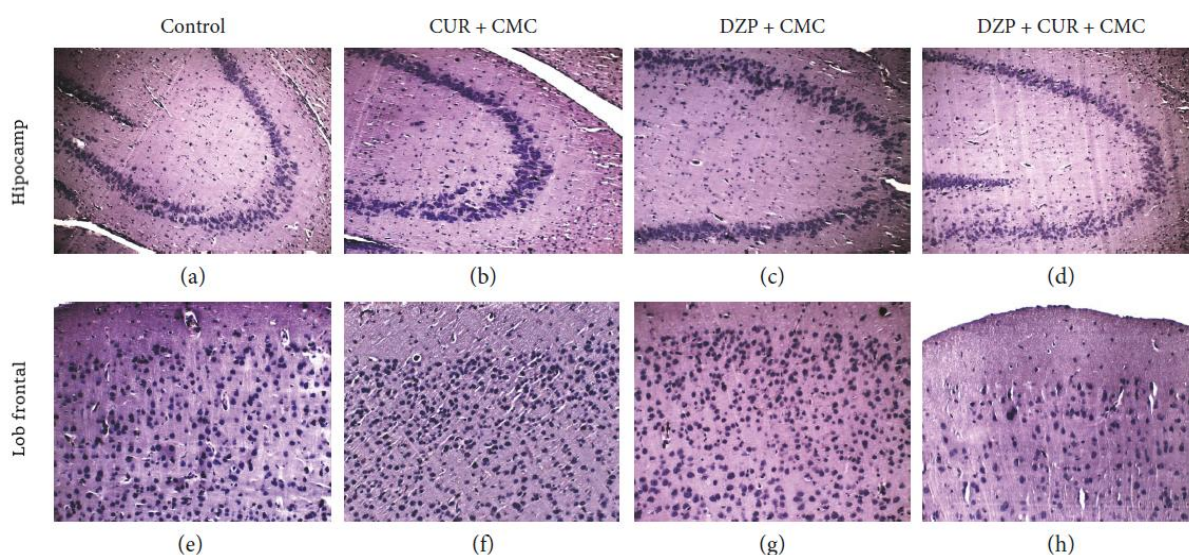


Fig. 11. Aspectul histologic al hipocampusului (a, b, c, d) și al lobului frontal (e, f, g, h), la lotul Control și la grupurile experimentale, în urma tratamentului cu curcumină și diazepam. Tratamentul administrat nu a indus modificări structurale decelabile la nivelul ariei CA3 hipocampice (a-d) sau la nivelul cortexului prefrontal (e-h). x 200, col. HE (Sevastre-Berghian și colab., 2017).

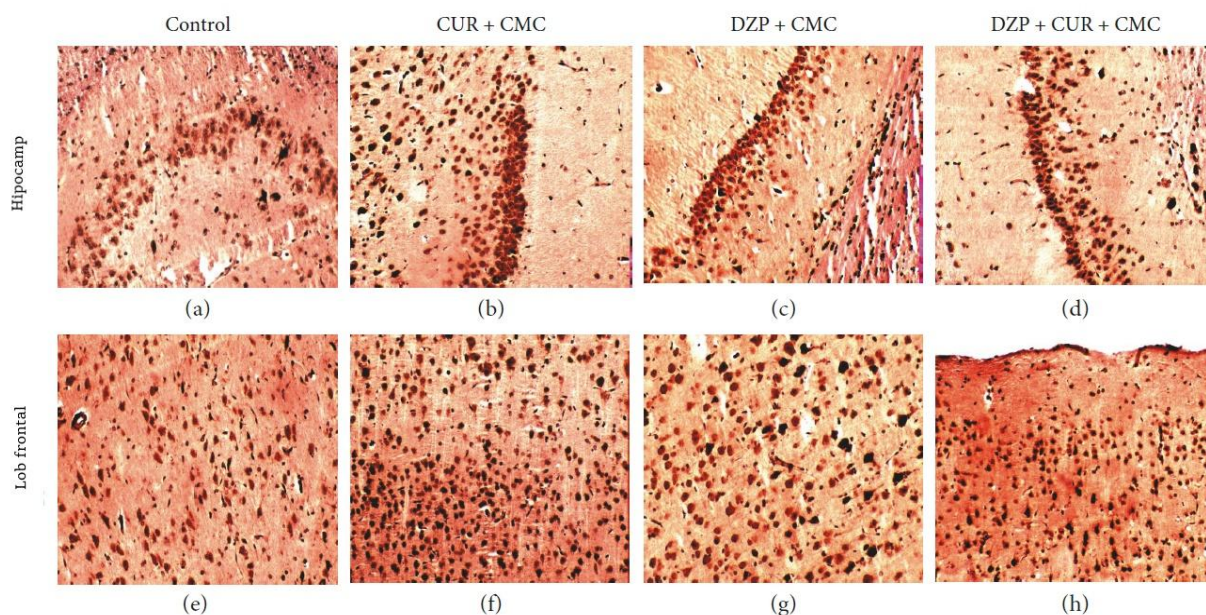


Fig. 12. Evaluarea imunohistochimică a exprimării iNOS în hipocamp (a-d) și în cortexul prefrontal (e-h), la lotul Control și grupurile experimentale. Imunocolorarea a evidențiat scăderea exprimării iNOS în aria CA3 și cortexul prefrontal, la lotul DZP+CUR+CMC, comparativ cu lotul DZP. x 200 (Sevastre-Berghian și colab., 2017).

5.4. Modularea stresului oxidativ și a reacției imune de către alicină

5.4.1. Stresul oxidativ și stimularea reacției imune umorale de către alicină

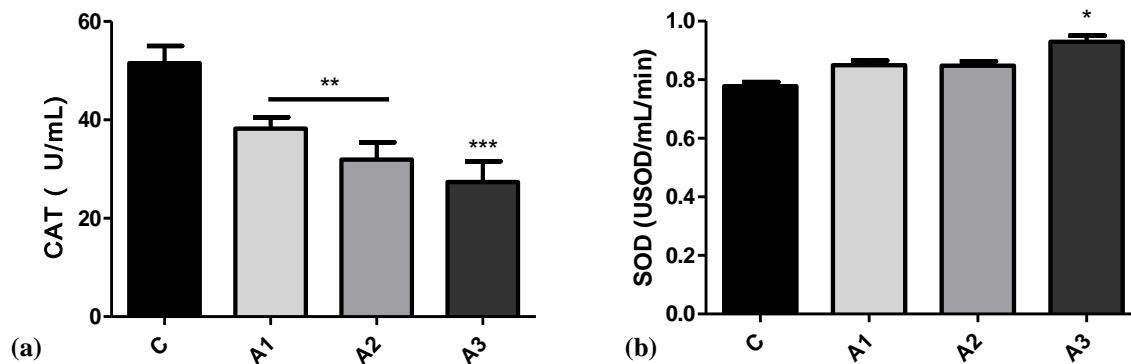


Fig. 13. Activitatea CAT (a) și SOD (b) la lotul Control și la grupurile experimentale. Alicina scade semnificativ activitatea CAT, în timp ce activitatea SOD a avut tendințe de creștere sau crește semnificativ statistic (la doza de 60 mg/kg corp alicină). Valorile sunt exprimate ca medie \pm SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (Toma și colab., 2019).

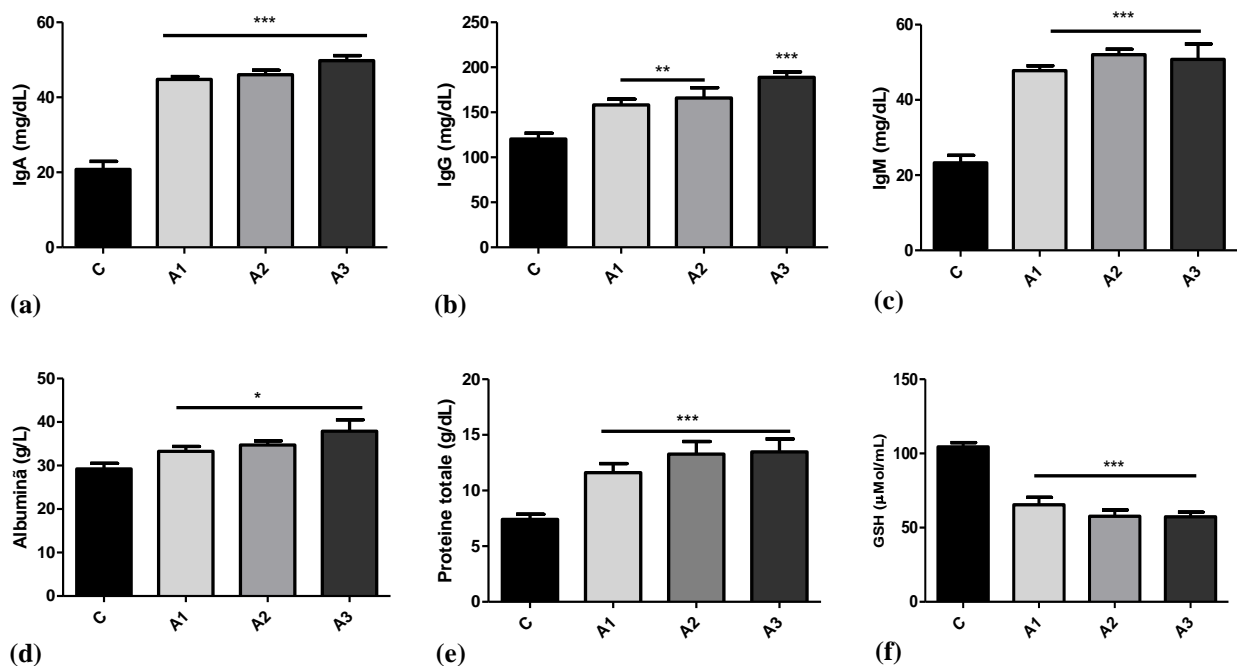


Fig. 14. Concentrațiile serice ale IgA (a), IgG (b), IgM (c), albuminei (d), proteinelor totale (e) și a GSH la lotul Control și la grupurile cărora li s-a administrat alicină. Tratamentul cu alicină a indus creșterea proeminentă a imunoglobulinelor în raport cu Controlul, precum și creșterea concentrației proteinelor serice totale. Albumina a prezentat o creștere ușoară ($p < 0.05$), iar GSH a prezentat o scădere marcantă ($p < 0.001$). Rezultatele au fost exprimate ca medie \pm SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (Toma și colab., 2019).

Tabelul 16. Valorile principalilor indicatori leucocitari din hemogramă. Tratamentul cu alicină nu a determinat variații semnificative statistice. Valorile sunt exprimate ca medie \pm SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

	C	ALI 1.25 mg/kg	ALI 2.5 mg/kg	ALI 5 mg/kg
WBC ($10^9/L$)	14.5 \pm 1.63	13.1 \pm 1.23	13.4 \pm 1.02	14.2 \pm 2.14
LYM ($10^9/L$)	10.1 \pm 1.49	9.7 \pm 1.24	10.5 \pm 1.02	11.0 \pm 1.76
MON ($10^9/L$)	0.3 \pm 0.10	0.2 \pm 0.08	0.3 \pm 0.31	0.2 \pm 0.09
NEU ($10^9/L$)	2.8 \pm 0.13	3.2 \pm 0.12	2.7 \pm 0.20	2.9 \pm 0.45
LYM%	76.4 \pm 1.93	73.5 \pm 2.80	75.1 \pm 2.78	77.8 \pm 2.20
MON%	2.08 \pm 0.85	1.57 \pm 0.97	2.2 \pm 2.04	1.30 \pm 0.47
NEU%	20.8 \pm 1.26	25.1 \pm 1.73	21.7 \pm 3.35	20.9 \pm 2.06

Legendă: WBC - leucocite; LYM - limfocite; MON - monocite; NEU - neutrofile; LYM/MON/NEU % - % de limfocite, monocite respectiv neutrofile.

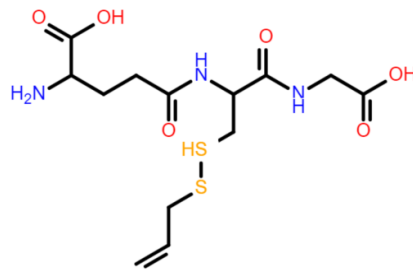


Fig. 15. Structura S-alilmercaptoglutationului, construită în Gauss View Version 5 (după Dennington și colab., 2018).

Tabelul 17. Caracteristici energetice și de interacțiune geometrică ale unor receptori de tip *scavenger* în interacțiunea cu SAMG

Ligand	Tip	Energie de legare (kcal/mol)	Specificitate geometrică
Colec12	SCAR A	-6.7	Foarte mare
MARCO	SCAR A	-5.7	Foarte mare
Msr1	SCAR A	-4.7	Foarte scăzută
SCARA 3	SCAR A	-4.8	Foarte scăzută
SCARA 5	SCAR A	-5.0	Scăzută
SCARB 1	SCAR B	-5.7	Foarte mare

Legendă: Colec12 - receptor scavenger cu domeniu tip lectină C; MARCO - receptor macrofagic cu structură colagenică; Msr1 - receptor scavenger macrofagic 1; SCARA 3/5 - clasa A de receptori *scavenger*, tipul 3 respectiv 5; SCARB 1 - clasa B de receptori *scavenger*, tipul 1.

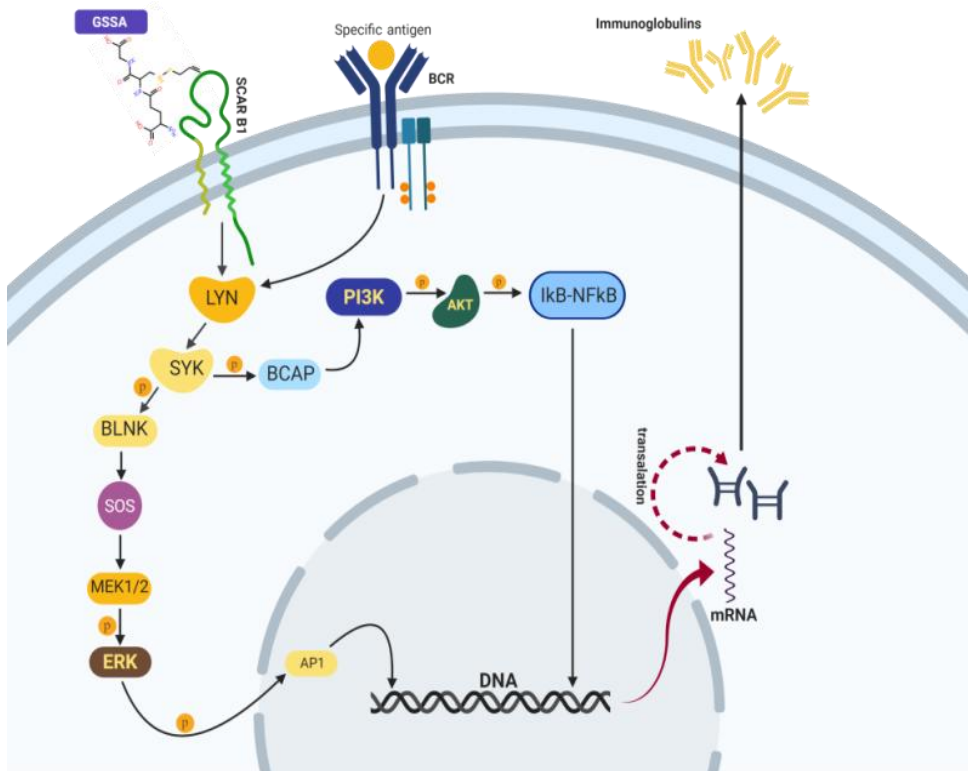


Fig. 20. Calea de sinteză a imunoglobulinelor, de către limfocitul B CD19+, sub acțiunea SAMG.

6. ACȚIUNEA *IN VIVO*, A UNOR EXTRACTE VEGETALE, ÎN PATOLOGII ASOCIATE CU DEZECHILIBRE REDOX

6.1. Design experimental

Tabelul 18. Designul experimental al testării *in vivo* a extractelor vegetale, în vederea stabilirii bioactivității specifice. MHA - matrice alcoolică; MHGA - matrice hidrogliceroalcoolică; MCMC - matrice carboximetilceluloză.

Extract	Model patologic	Loturi experimentale	Durata experimentului	Probe recoltate	Determinări efectuate
<i>Lamium album</i> (LA), <i>Lamium purpureum</i> (LP) - MHA -	stres de imobilizare	Control Stres (2h/zi) Extract LA (200 mg/kg corp/zi) Extract LP (200 mg/kg corp/zi) Stres + Extract LA Stres + Extract LP	17 zile	sânge	CHOL, TGL, AA, , CAT, TBARS, CS
				ficat, rinichi, gl. suprarenale, timus	Col. HE
				creier	Col. HE, CHOL, CS, CAT, AA, TBARS, TNF α ,
<i>Vaccinium vitis-idaea</i> - MHA -	toxicoză hepatică și renală indusă cu etanol	Control Extract (200 mg/kg corp/zi) (E) Alcool (6 g/kg corp etanol 50%/zi) Extract + Alcool	15 zile	sânge	UREA, CREA, TGO, TGP, CHOL, GLUC
				rinichi, ficat	Col. HE
<i>Galium verum</i> - MHA -	stres de imobilizare	Control Extract (250 mg/kg corp/zi) Stres (3h/zi) Extract + Stres	15 zile	hipotalamus, hipofiză, gl. suprarenale	analiza histologică (col. Nissl, col. HE, col. Hurduc)
<i>Malus sylvestris</i> - MHGA -	steatohepatită indusă cu CCl ₄	Control Extract (200 mg/kg corp/zi) CCl₄ (700 μ L/kg corp/zi) CCl₄ + Extract	7 zile	sânge	ALT, AST, WBC, LYM, TNF α
				ficat	analiza histologică (Col. HE)
<i>Hypericum perforatum</i> și <i>H. maculatum</i> - MCMC -	anxietate indusă cu FG-7142	Control (CMC) FG-7142 (7.5 mg/kg corp, i.p. doză unică) APZ + FG-7142 (APZ, 0.08 mg/kg corp) Q + FG-7142 (Q, 30 mg/kg corp) HM + FG (HM, 350 mg/kg corp) HP + FG (HP, 350 mg/kg corp)	22 zile	sânge	CS
				creier	MDA, CAT, SOD, IL-1 α , IL-1 β , MCP1, IFN, MIP, RANTES, NF-k β , pNF-k β
<i>Cornus mas</i> (CM) - MHA -	apoptoză indusă cu nanoparticule de argint (AgNP)	Control T7D1 AgNP-CM T7D2 Ag-NP-CM T15D1 Ag-NP-CM T15D2 Ag-NP-CM	15 zile	testicul	analiză histologică (col. HE) imunofluorescență (TUNEL)

Legendă: CHOL - colesterol; TGO/AST - transaminaza glutamat oxaloacetică; TGP/ALT - transaminaza glutamat piruvică; UREA - uree; CREA - creatinină; CAT - catalază; TBARS - specii reactive cu acid tiobarbituric; CS -

corticosteron; AA - adrenalină; GLUC - glucoză; WBC - leucocite; LYM - limfocite; TNF α -Factorul de Necroză Tumorală α ; MDA - malondialdehidă; SOD - superoxid-dismutază; IL-1 α /1 β - interleukina 1 α /1 β ; MCP1- proteina chemoatractantă macrofagică1; IFN - interferon; MIP - proteina inflamatorie macrofagică 1; RANTES - factor de reglare a funcției secretorii și a adeziunii limfocitelor T; NF-k β /pNF-k β - factorul nuclear k β /forma activată.

6.3. Compoziție chimică și acțiunea extractelor de *Lamium album* L. și *Lamium purpureum* L. asupra unor parametri sangvini și histologici, în condiții de stres de imobilizare

Tabelul 19. Conținutul de acid clorogenic, acid rozmarinic, rutozidă, acid cafeic și subtipuri de iridoide (SME¹, ASME²) la extractul etanolic de *L. album* și *L. purpureum*. Rezultatele sunt exprimate ca medie \pm SD.

Specia	mg/100g material vegetal uscat					
	Acid clorogenic	Acid rozmarinic	Rutozida	Acid cafeic	SME ²⁷	ASME ²⁸
<i>Lamium album</i>	119.2 \pm 1.8	98.0 \pm 1.95	290.7 \pm 2.30	795.4 \pm 1.43	18.7 \pm 1.54	22.6 \pm 1.64
<i>Lamium purpureum</i>	23.03 \pm 0.06	105.21 \pm 2.01	21.97 \pm 0.66	83 \pm 1.74	-	-

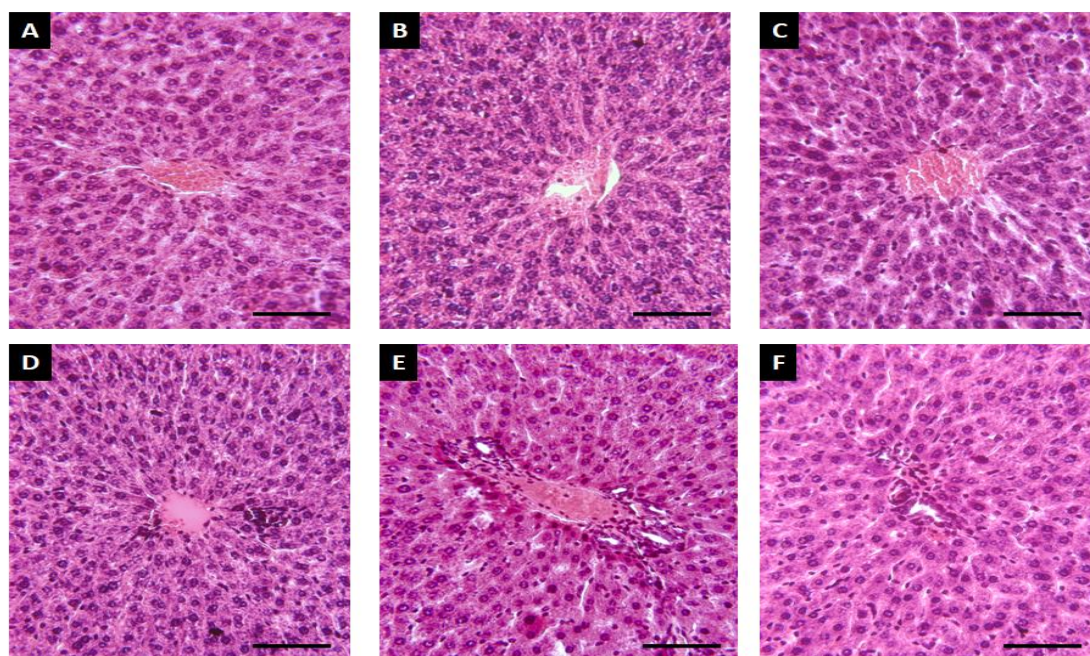


Fig. 21. Aspectul microscopic al ficatului la Control (A), Stres - S (B), *L. album* - LA (C), *L. purpureum* - LP (D), Stres + LA - SLA (E) și Stres + LP - SLP (F). H&E, x 400, scala = 25 μ m.

¹ 6-shanzhisid metil ester

² 8-acetilshanzhisid metil ester

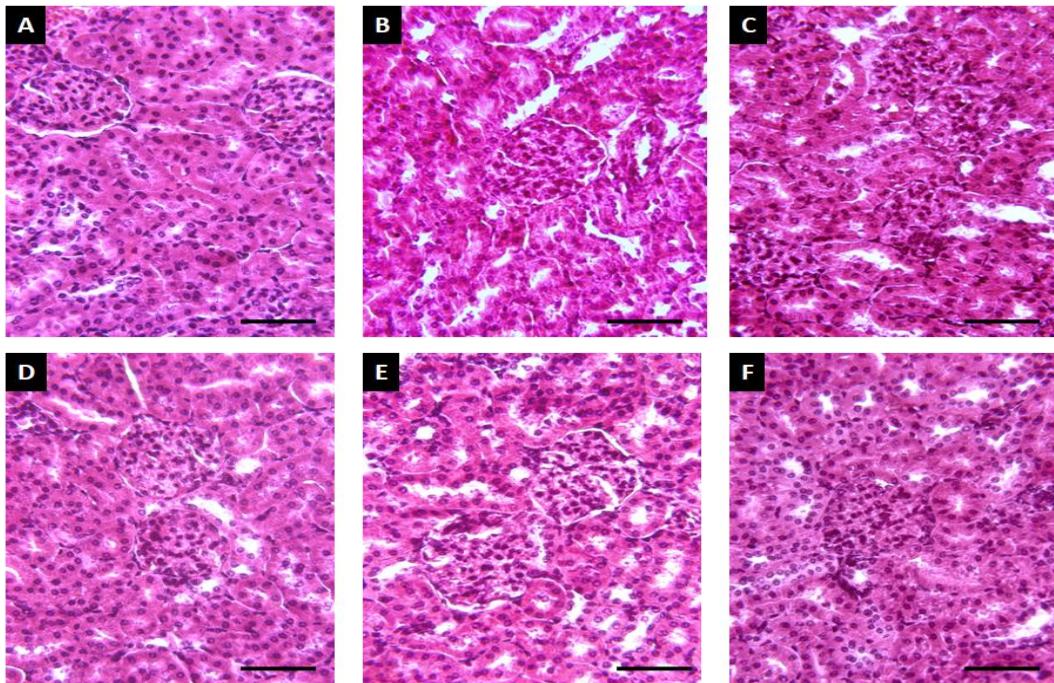


Fig. 22. Aspectul histopatologic al rinichiului la Control (A) și grupurile experimentale. Stres - S (B), *L. album* - LA (C), *L. purpureum* - LP (D), Stres + LA - SLA (E) și Stres + LP - SLP (F). H&E, x 400, scala = 25 μ m.

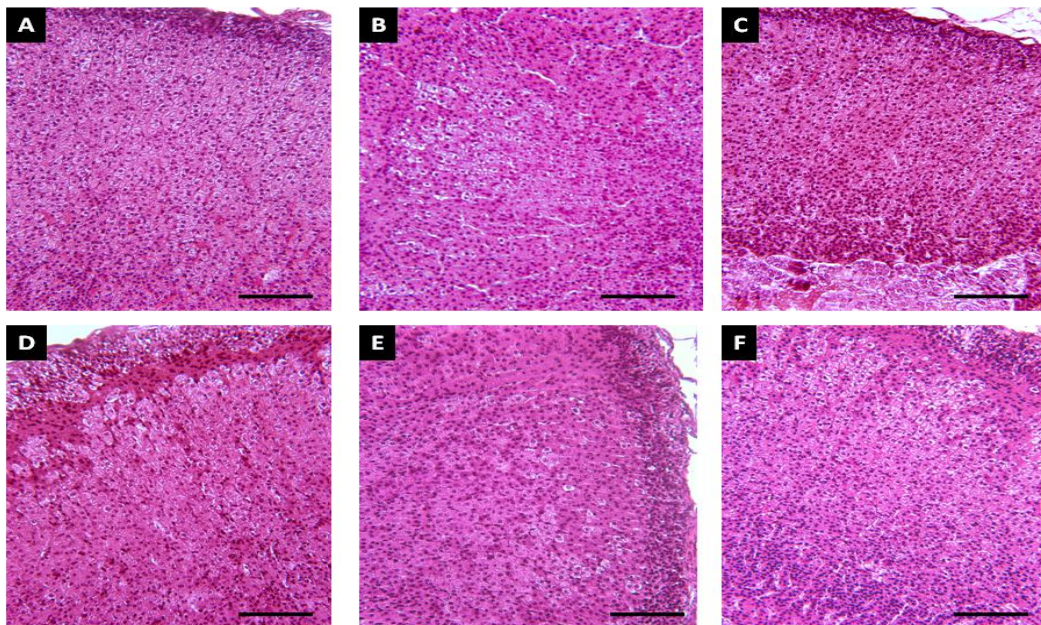


Fig. 23. Structura glandei suprarenale la grupul Control și la loturile experimentale expuse stresului și/sau tratamentului cu extracte de *L. album*, respectiv *L. purpureum*. Control (A), Stres - S (B), *L. album* - LA (C), *L. purpureum* - LP (D), Stres + LA - SLA (E) și Stres + LP - SLP (F). H&E, x 200, scala = 50 μ m.

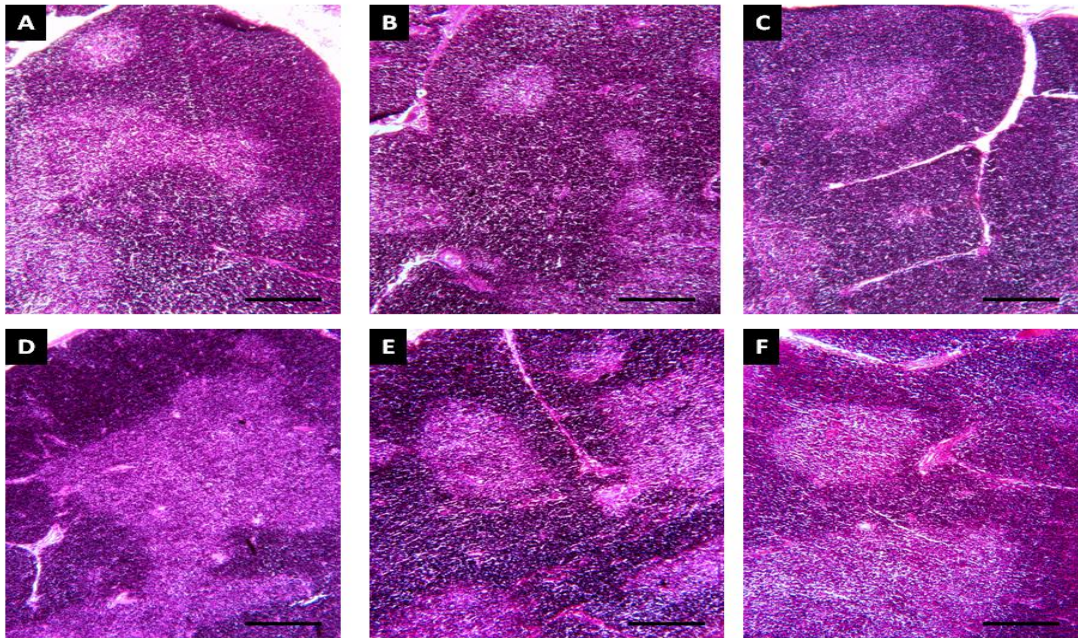


Fig. 24. Structura microscopică a timusului la Control și grupurile experimentale. Control (A), Stres - S (B), *L. album* - LA (C), *L. purpureum* - LP (D), Stres + LA - SLA (E) și Stres + LP - SLP (F). H&E, x 200, scala = 50 μ m.

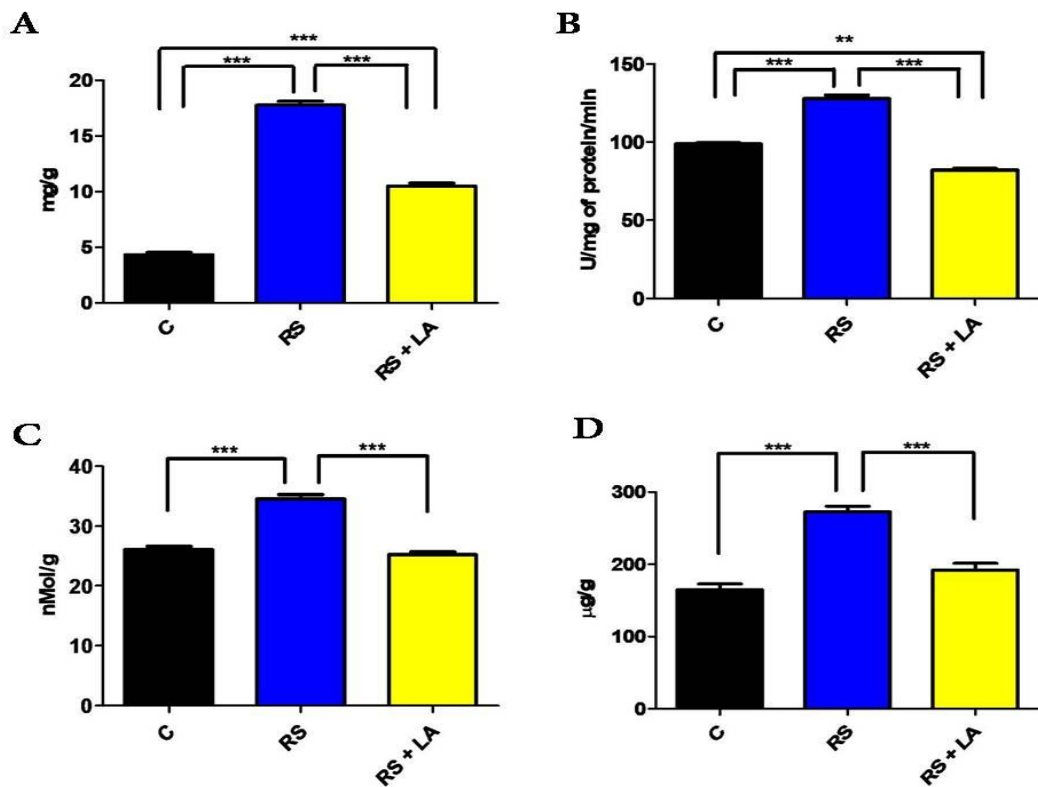


Fig. 25. Valorile colesterolului (A), CAT (B), TBARS (C) și CS (D) din lizatul cerebral (hipocamp) la lotul Control și grupurile experimentale. Valorile sunt exprimate ca medie \pm SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

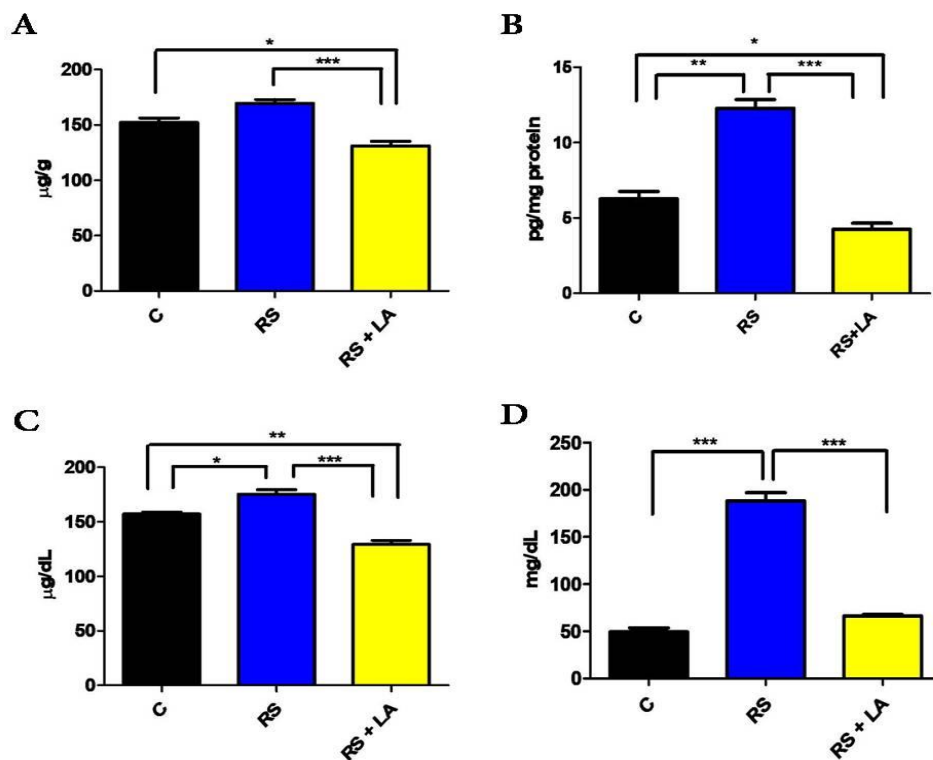


Fig. 26. Valorile concentrației adrenalinei (A) și TNFα (B) din hipocamp și a corticosteronului (C), respectiv colesterolului (D) din sânge, la lotul Control și grupurile experimentale. Valorile sunt exprimate ca medie ± SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

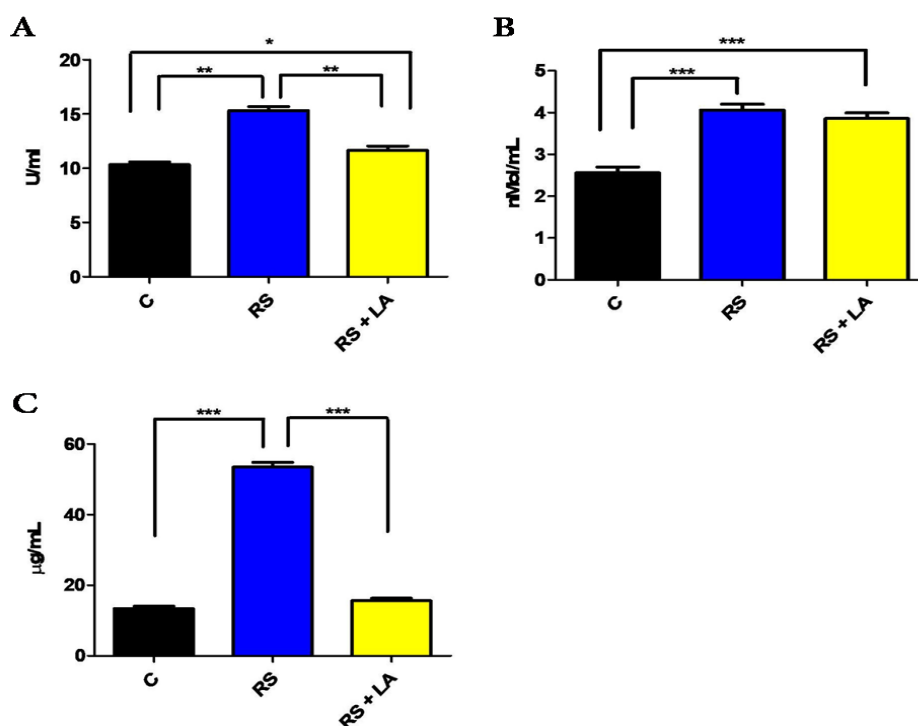


Fig. 27. Valorile activității CAT (A) și a concentrației TBARS (B) și AA (C) din sânge, la lotul Control și grupurile experimentale. Valorile sunt exprimate ca medie ± SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

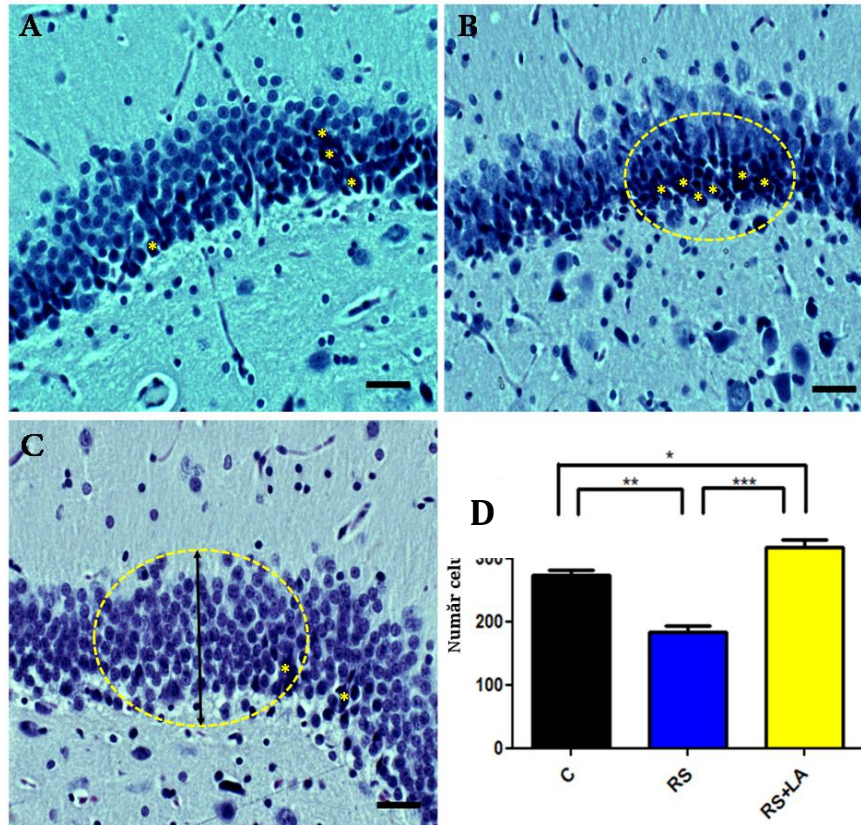


Fig. 28. Structura girusului dentat la Control și la grupurile experimentale. În raport cu Controlul (A), la animalele expuse stresului de imobilizare repetat - lotul RS (B), s-au identificat *dark neurons* (marcați cu asterisc galben), în zona subgranulară, cu tendința de extindere în teritoriul granular și subțierea cordonului celular (linie punctată). Administrarea extractului de *L.album* - lotul RS + LA (C), a determinat regenerarea girusului dentat, marcată prin absența neuronilor *dark* și prin expansiunea și creșterea numărului straturilor de celule granulare ale girusului dentat. Procesul regenerativ indus de *L. album* a fost verificat și prin numărarea tuturor celulelor din girusul dentat (D), în urma căreia s-a putut observa variația semnificativă între loturile experimentale, în ceea ce privește numărul de celule prezent în girusul dentat. Colorație H&E, x400, scala = 10 μ m.

6.4. Compoziție chimică și acțiunea protectivă asupra ficatului și rinichiului, a extractului de *Vaccinium vitis-idaea* L., după expunerea cronică a șobolanului Wistar la etanol

Tabelul 21. Valorile parametrilor biochimici sangvini la Control și la grupurile experimentale. C -Control; E - Extract din *V. vitis-idaea*; A - alcool etilic; AE - Alcool etilic + Extract din *V. vitis-idaea*. Valorile sunt exprimate ca medie (m) ± SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

	C	E	A	AE
	GLUC (mg/dL)			
m ± SD	140.33 ± 5.17	143.66 ± 4.13	138.66 ± 9.04	129.66 ± 3.86
	CHOL (mg %)			
m ± SD	111.17 ± 5.92	99.82 ± 8.02	89.34 ± 6.85*	104.20 ± 6.65
	GOT (μg pyr/mL)			
m ± SD	745.56 ± 46.47	750.93 ± 19.44	739.63 ± 31.06	747.67 ± 11.53
	GPT (μg pyr/mL)			
m ± SD	216.9 ± 25.18	197.98 ± 17.79	341.1 ± 48.83*	396.9 ± 33.4***
	UREA (mg/dL)			
m ± SD	51.35 ± 2.35	51.72 ± 2.49	40.61 ± 0.59**	40.57 ± 1.15**
	CREA (mg/dL)			
m ± SD	0.39 ± 0.064	0.37 ± 0.056	0.54 ± 0.06*	0.47 ± 0.056*

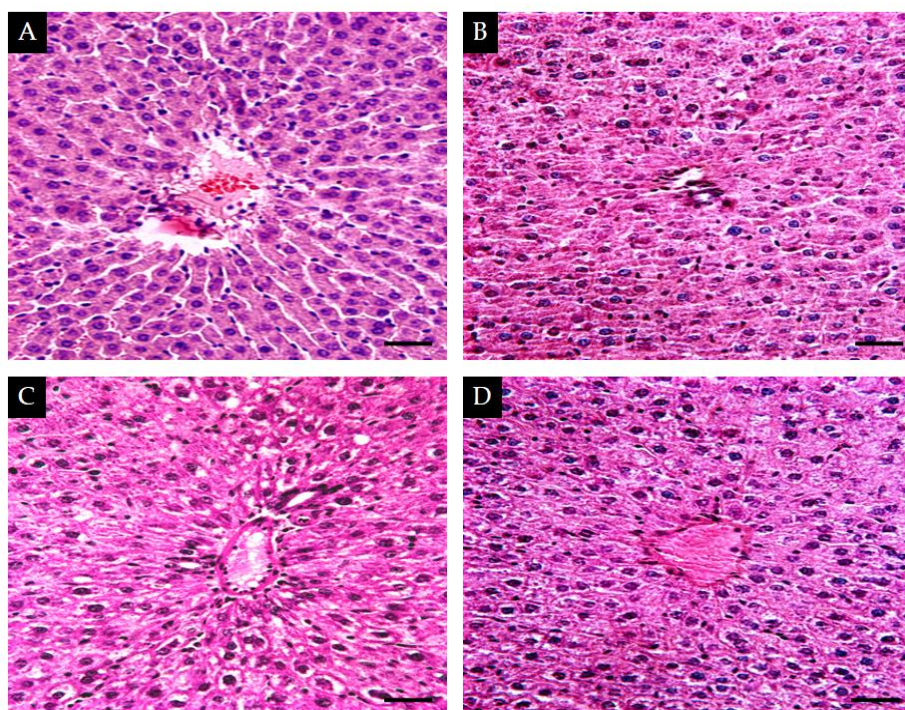


Fig. 29. Aspectul histologic al ficatului la lotul Control (A), Extract (B), Alcool (C) și Alcool + Extract (D). Col. HE, x400, scala = 25 μm.

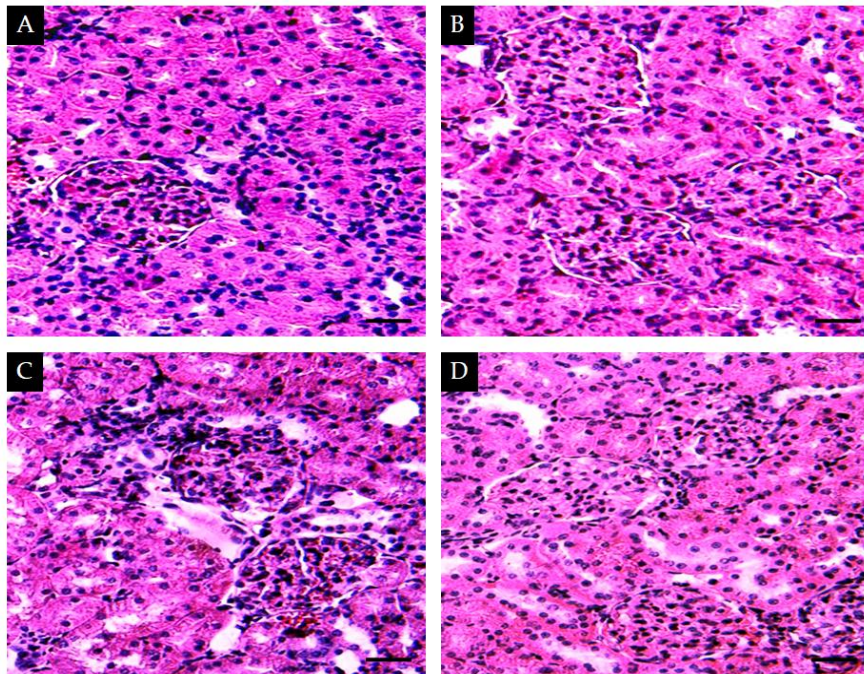


Fig. 30. Aspectul histologic al rinichiului la lotul Control (A), Extract (B), Alcool (C) și Alcool + Extract (D). Col. HE, x400, scala = 25 μ m.

6.5. Acțiunea extractului de *Galium verum* L., asupra axei hipotalamus - hipofiză - glande suprarenale în condiții de stres de imobilizare

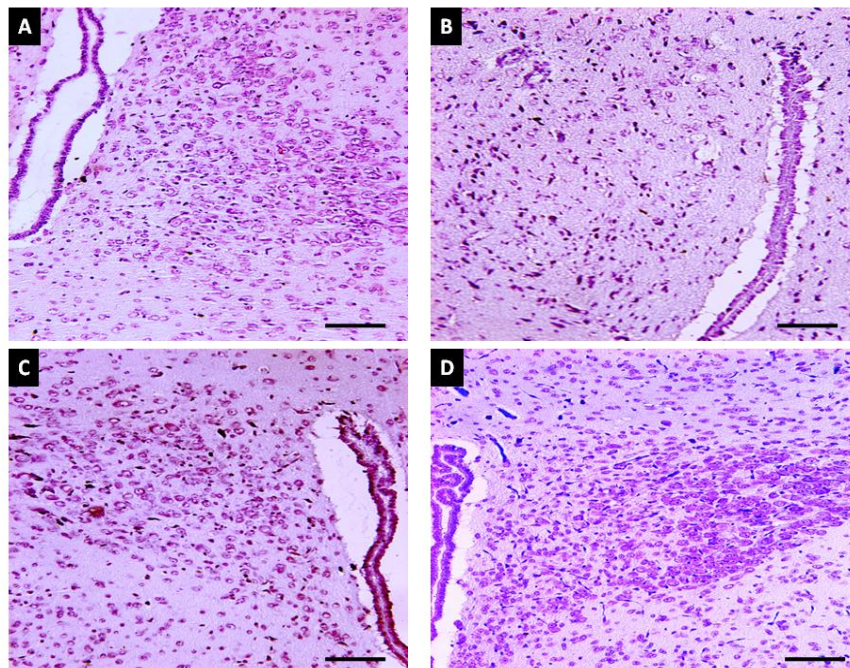


Fig. 31. Activitatea neurosecretorie a nucleului paraventricular la lotul Control (A), Stres (B), la grupul tratat cu extract de *G. verum* (B) și la animalele expuse stresului și tratate cu extract de *G. verum* (D). Col. Nissl, x200, scala = 50 μ m.

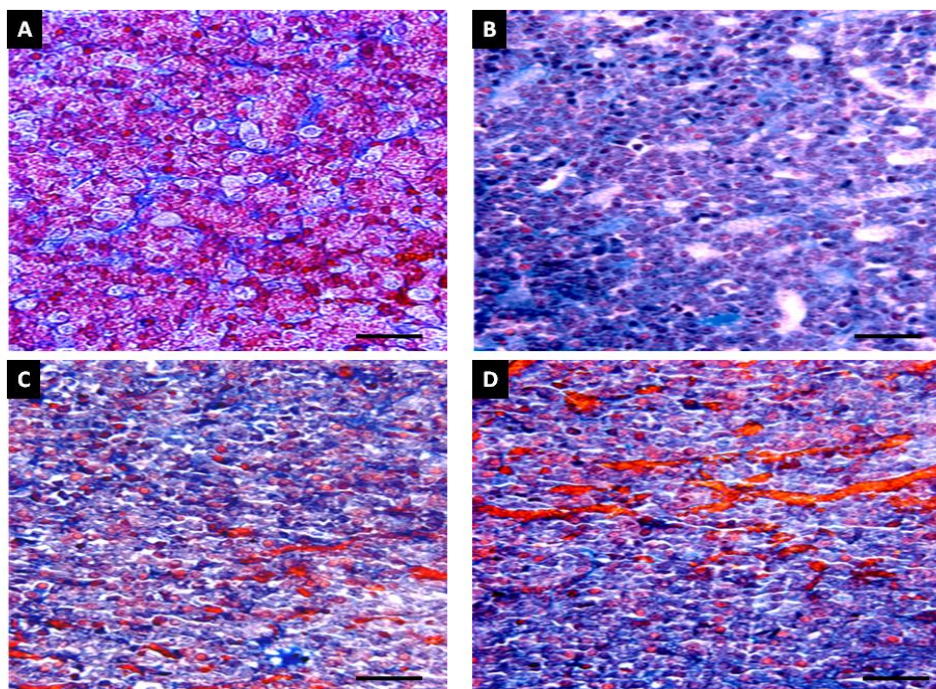


Fig. 32. Structura adenohipofizei la Control (A) și grupurile experimentale: Stres (B), tratament cu *G. verum* (C) și la animalele expuse stresului și tratate cu extract de *G. verrum* (D). Col. Hurduc, x400, scala = 25 μm.

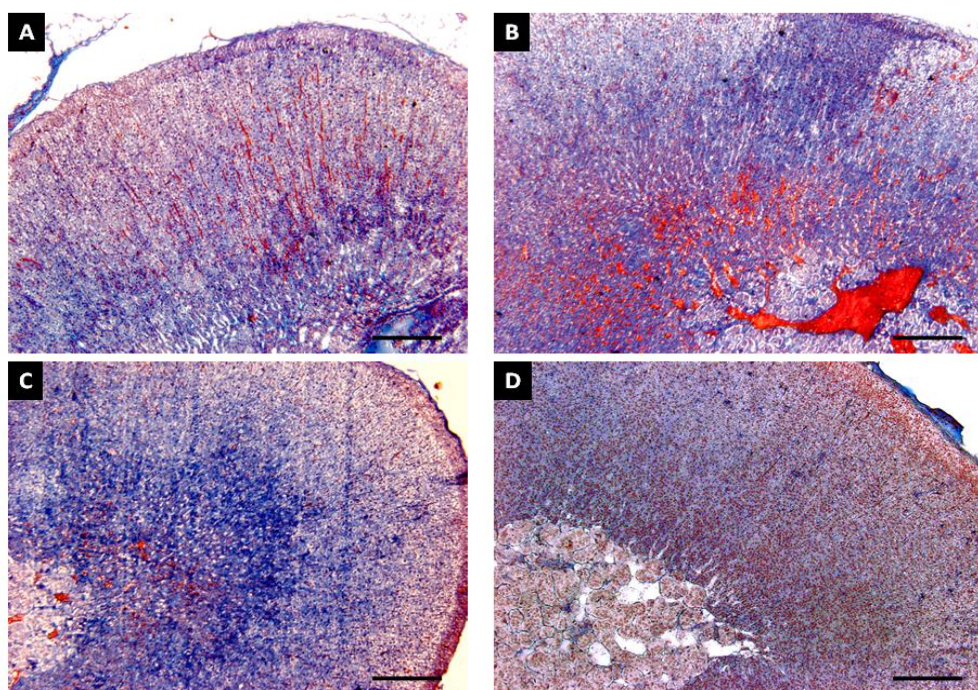


Fig. 33. Structura glandei suprarenale la Control (A) și la grupurile experimentale: Stres (B), tratament cu *G. verum* (C) și la indivizii expuși stresului și tratați cu extract de *G. verum* (D). Col. HE, x100, scala = 100 μm.

6.6. Efectul extractului de *Malus sylvestris* Mill. asupra ficatului steatotic și corelații cu reacția inflamatorie

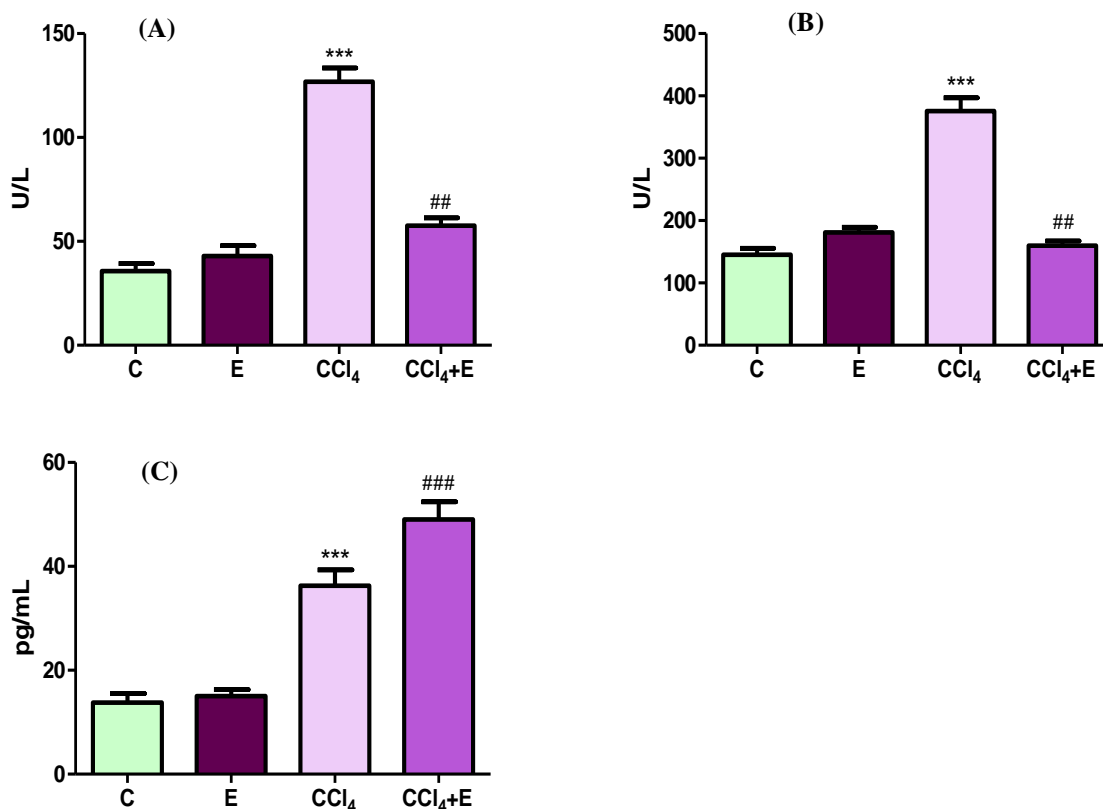


Fig. 34. Valorile ALT (A), AST (B) și TNFα (C), la Control și la grupurile experimentale, în urma administrării CCl₄ respectiv a extractului de *M. sylvestris* + CCl₄. Valorile sunt exprimate ca medie ± SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

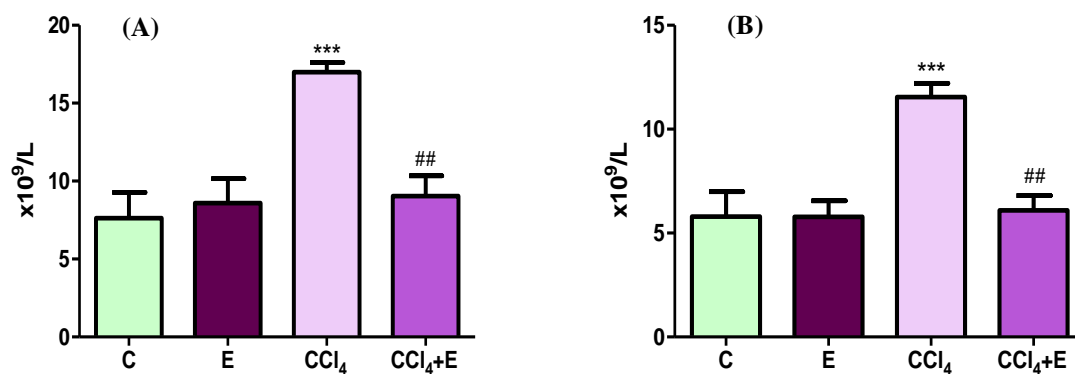


Fig. 35. Numărul de leucocite totale (A) și de limfocite (B) la Control și grupurile experimentale. Valorile sunt exprimate ca medie ± SD. * /# $p < 0.05$; ** /## $p < 0.01$; *** /### $p < 0.001$. * - comparație cu lotul Control; # - comparație cu lotul CCl₄.

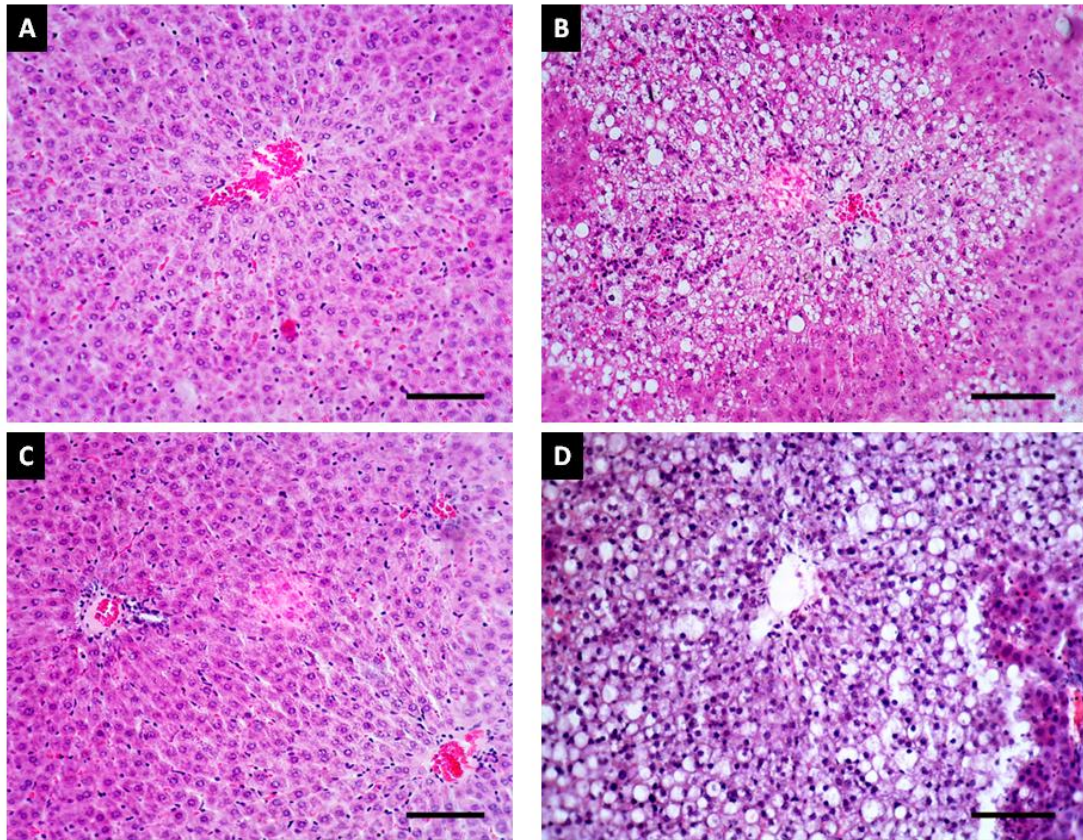


Fig. 36. Structura microscopică a ficatului la lotul Control și la grupurile experimentale. Control - (A); CCl₄ - (B); Extract de *M. sylvestris* - (C); Extract de *M. sylvestris* + CCl₄ - (D). Col. HE, x400, scala = 20 μm.

6.7. Acțiunea extractului de *Hypericum perforatum* L. și *Hypericum maculatum* Crantz la șobolanul alb Wistar cu tulburare anxioasă indusă experimental

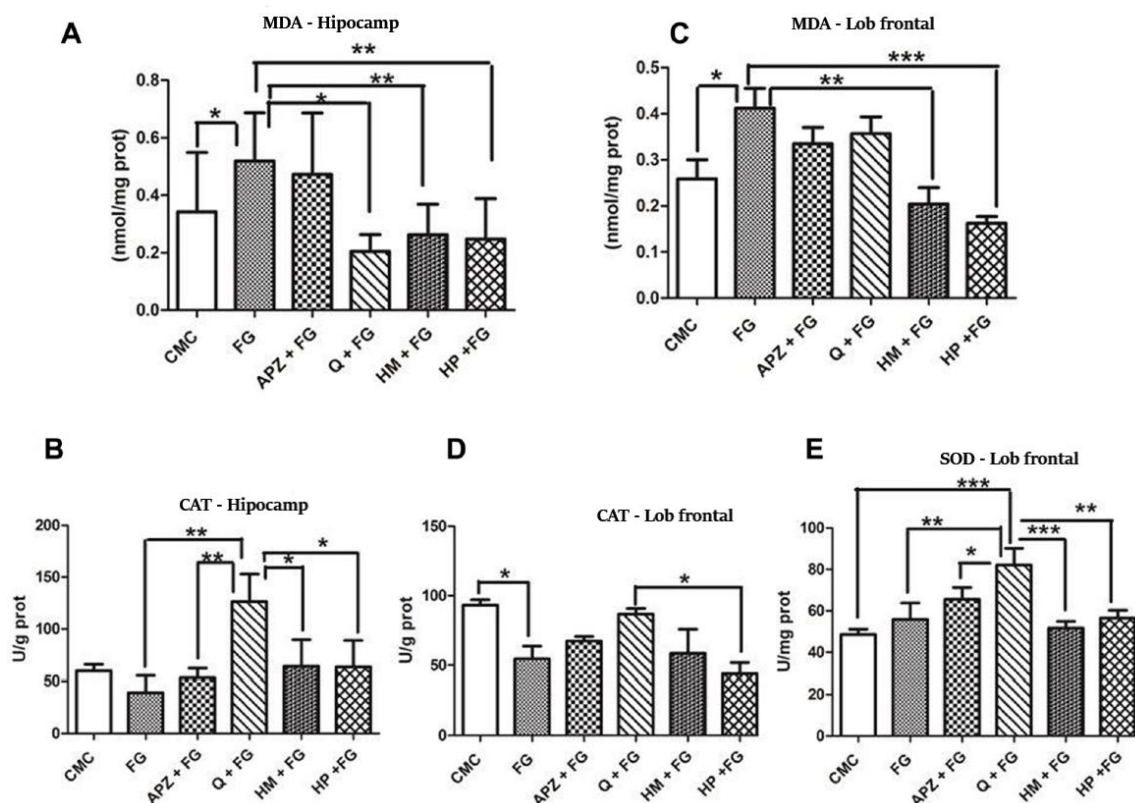


Fig. 37. Acțiunea compușilor naturali și a extractelor de *Hypericum* asupra balanței redox la nivelul hipocampului și a lobului frontal. Quercetinul, *H. maculatum* (HM) și *H. perforatum* (HP) au scăzut nivelul MDA în hipocamp (A); HM și HP au scăzut peroxidarea lipidică în lobul frontal (C). MDA a prezentat o concentrație ridicată în hipocamp și lobul frontal la grupul FG (A, C). În hipocamp, CAT a fost scăzută, după administrarea FG, dar diferențele nu au fost semnificative comparativ cu grupul CMC. După 21 de zile de tratament cu Q, CAT a fost crescută (B, D) atât în hipocamp, cât și în lobul frontal. Q a scăzut activitatea SOD în lobul frontal (în hipocamp nu s-au remarcat variații astfel că nu am prezentat valorile). Valorile sunt exprimate ca medie \pm SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

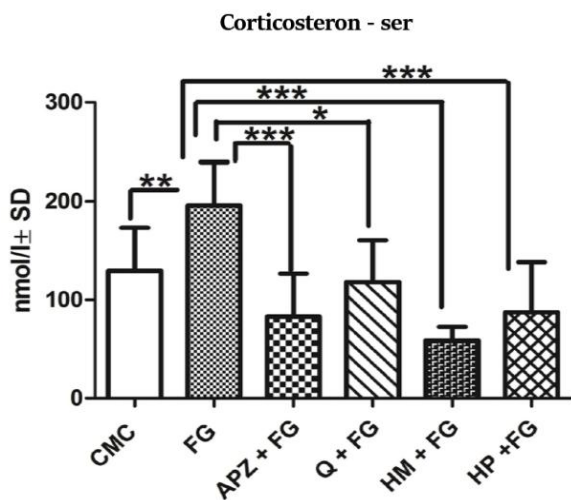


Fig. 38. Valorile serice ale corticosteronului la Control și la grupurile experimentale. Tratamentul anxiogenic cu FG a crescut semnificativ nivelul corticosteronului seric, în comparație cu lotul CMC; APZ, HM și HP au scăzut valoarea serică a corticosteronului. Valorile sunt exprimate ca medie \pm SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

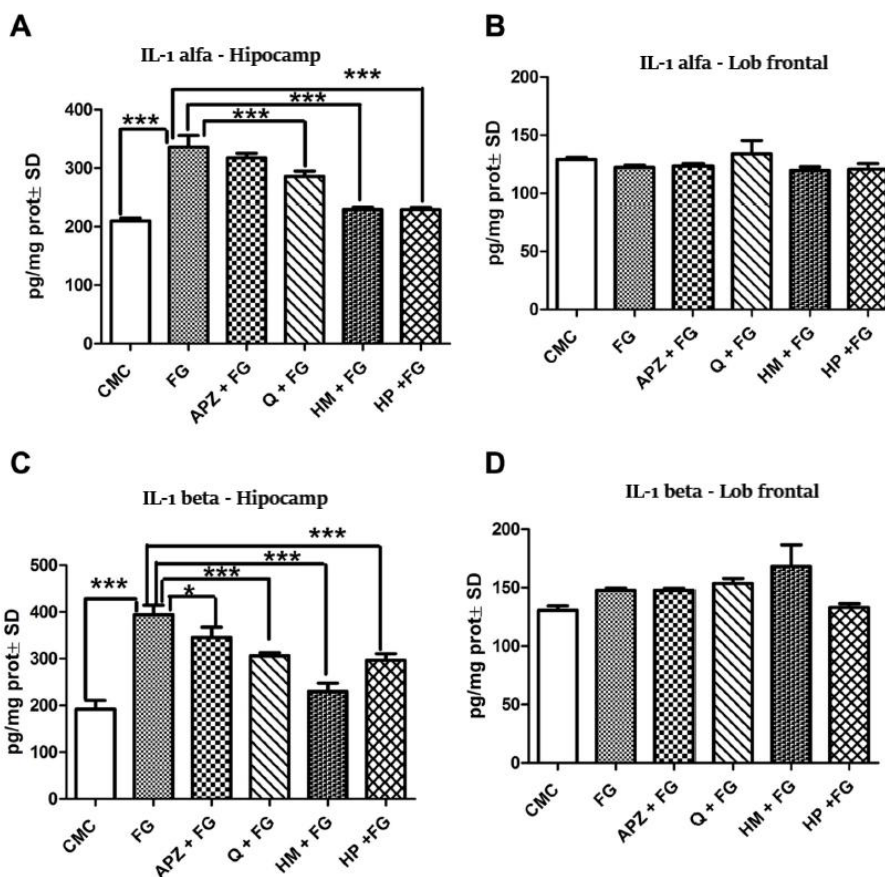


Fig. 39. Valorile IL-1 α și IL-1 β la grupul de Control și la loturile experimentale. Hipocampul a prezentat creșteri semnificative ale IL-1 α și IL-1 β la animalele expuse agentului inductor al anxietății (FG), în comparație cu grupul CMC. Q, HM și HP au scăzut exprimarea IL-1 α , cât și a IL-1 β în hipocamp, comparativ cu lotul FG. Administrarea APZ a fost asociată cu scăderea IL-1 β doar în hipocamp (A,C). Valorile sunt exprimate ca medie \pm SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

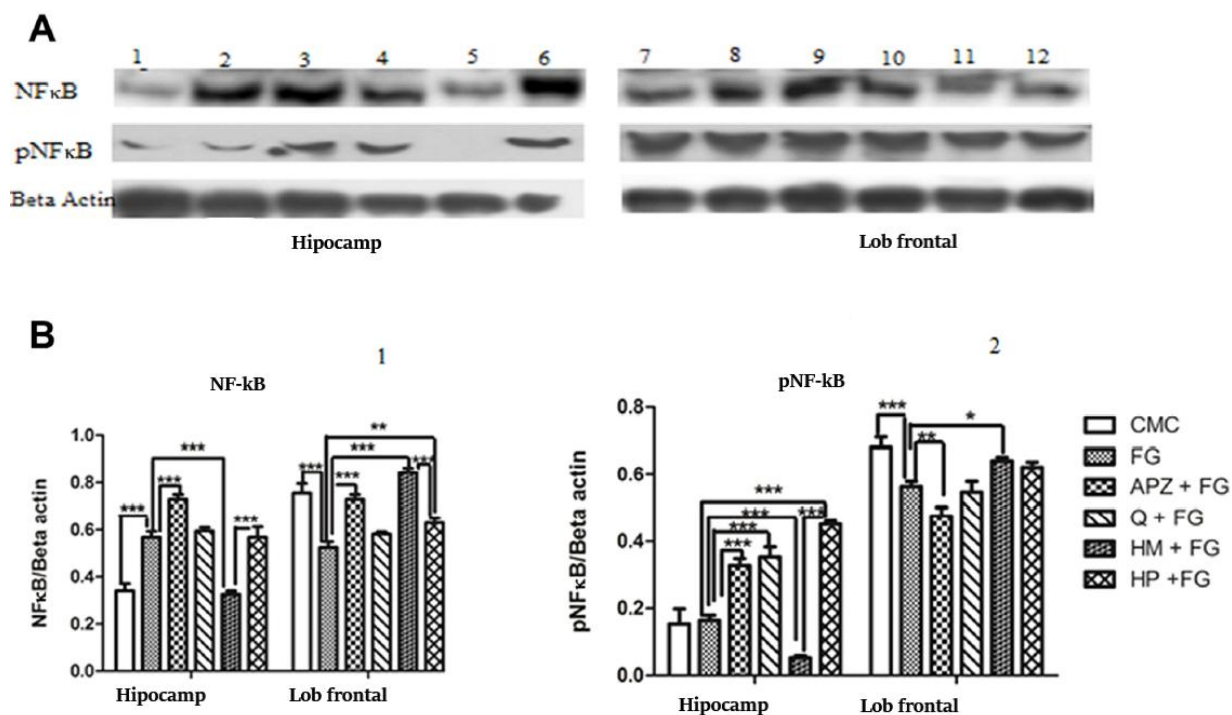


Fig. 42. Cuantificarea exprimării NF- κ B și pNF- κ B la lotul Control și la grupurile experimentale. Exprimarea NF- κ B și pNF- κ B a fost analizată prin Western blot. Analiza imaginilor cu benzile rezultate în urma Western blot a fost efectuată prin densitometrie. Rezultatele au fost normalizate față de β -actină. 1 - 6: hipocamp (1 - CMC; 2 - FG; 3 - APZ + FG; 4 - Q + FG; 5 - HM + FG; 6 - HP + FG); 7 - 12: lob frontal (7 - CMC; 8 - FG; 9 - APZ + FG; 10 - Q + FG; 11 - HM + FG; 12 - HP + FG). Administrarea de FG a crescut semnificativ nivelul NF- κ B în hipocamp și a scăzut exprimarea factorului nuclear κ B și a formei activate a acestuia (pNF- κ B) în lobul frontal, comparativ cu grupul de Control. APZ a amplificat exprimarea NF- κ B atât în hipocamp, cât și în lobul frontal. Q a stimulat exprimarea pNF- κ B în hipocamp, în timp ce, în lobul frontal, administrarea HM a condus la creșterea semnificativă a NF- κ B și pNF- κ B. În hipocamp, HM a scăzut exprimarea NF- κ B și pNF- κ B. Valorile sunt exprimate ca medie \pm SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (Sevastre-Berghian și colab., 2018).

6.7.2. Concluzii

Modelul biologic utilizat, în vederea stabilirii acțiunii anxiolitice a extractelor de *Hypericum*, a relevat trei chestiuni esențiale: (i) antioxidanții pot avea efecte anxiolitice și antidepresive; (ii) reacția neuroimună din tulburarea anxioasă, a fost asociată cu creșterea stresului oxidativ; (iii) extractele de *Hypericum* prezintă proprietăți adjuvante (nu le considerăm terapeutice) în terapia anxiolitică.

6.8. Efectul extractului de *Cornus mas* L. asupra arhitecturii și apoptozei testiculare

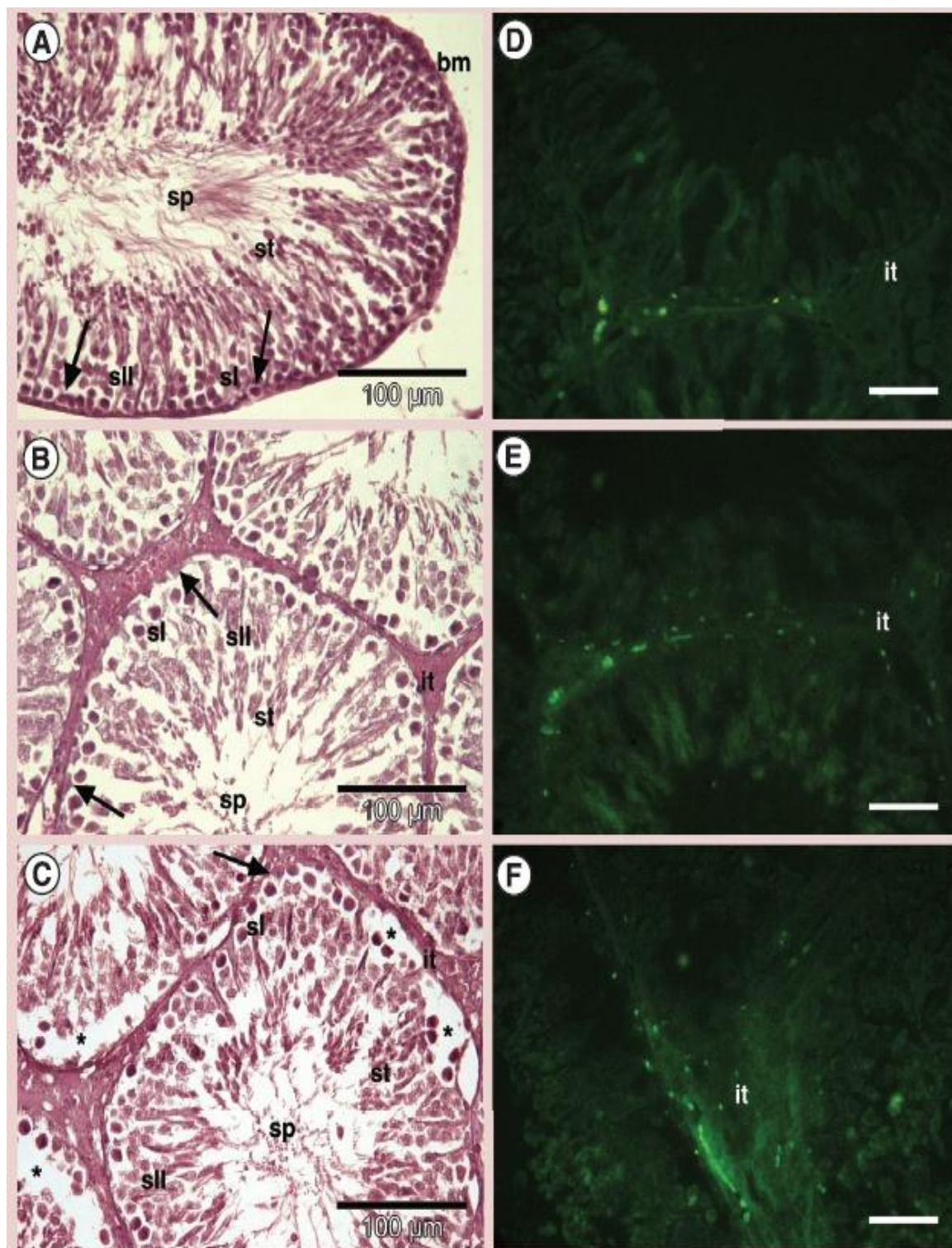


Fig. 43. Aspecte ale structurii testiculare evidențiate prin colorația H&E (A - C) (x 100, scala = 100 μm) și evaluarea celulelor apoptotice prin testul TUNEL (D - F) (x 400, scala = 20 μm) la 7 zile după tratamentul cu nanoparticule de Ag funcționalizate cu *C. mas*, la grupul Control (A, D) și la loturile experimentale (B, C, E, F). sl - spermatocite primare; sll - spermatocite secundare; st - spermatidii; sp - celule spermatice. Semnalul pozitiv al TUNEL (spoturi verzi) a fost observat în țesutul interstițial (it) la Control (D), T7D1 (E) și T7D2 (F) (Oprîș și colab., 2019).

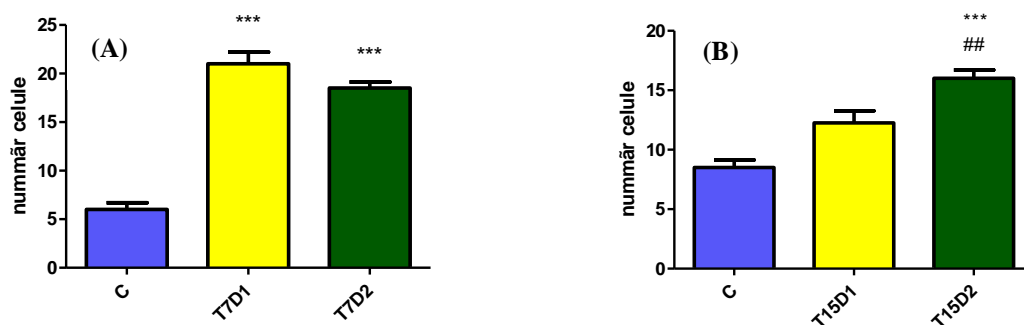


Fig. 45. Numărul de celule apoptotice la T7 (A) și la T15 (B), la Control și grupurile experimentale. Apoptoza a fost semnificativ crescută la grupurile tratate cu AgNP-CM, comparativ cu grupurile Control, atât la 7, cât și la 15 zile, după încetarea administrării de AgNP-CM. Valorile sunt reprezentate ca medie \pm SD (** $p < 0.001$, comparație cu lotul C - Control; ## $p < 0.01$, comparație cu lotul D2).

6.8.2. Concluzii

În cazul modelului biologic folosit, în care, AgNP-CM au fost administrate în condiții normale, s-a remarcat, ca și în cazul studiilor cu alicină, plasticitatea structurală și metabolică a șobolanului alb Wistar. Totodată, prezența compușilor din *C. mas* a determinat stimularea acțiunii AgNP relevată de amplitudinea apoptozei și a leziunilor testiculare observate (Opriș și colab., 2019).

7. STRES OXIDATIV INDUS PRIN STRES NEUROPSIHIC - BIOLOGIA MECANISMELOR CELULARE DIN HIPOCAMP IMPLICATE ÎN ADAPTARE LA FACTORUL STRESOR

7.1. Design experimental

Tabelul 22. Designul experimental al studiilor referitoare la biologia stresului neuropsihic și legătura acestuia cu statusul redox

	Probe recoltate	Analize efectuate
C - Control	sânge	3-NT, CAT, GPX, CS
S3D - 3h/zi expunere la stres de imobilizare, timp de 3 zile consecutiv	creier	Col. Nissl, Col. Acridinorange, CyOx, ATPază, MAO
S7D - 3h/zi expunere la stres de imobilizare, timp de 7 zile consecutiv		

Legendă: 3-NT - 3-nitrotirozină; CAT - catalază; GPX - glutation peroxidază; CS - corticosteron; CyOx - citocromoxidază; ATPază - adenzin trifosfatază; MAO - monoaminoxidază (Toma și colab., 2017).

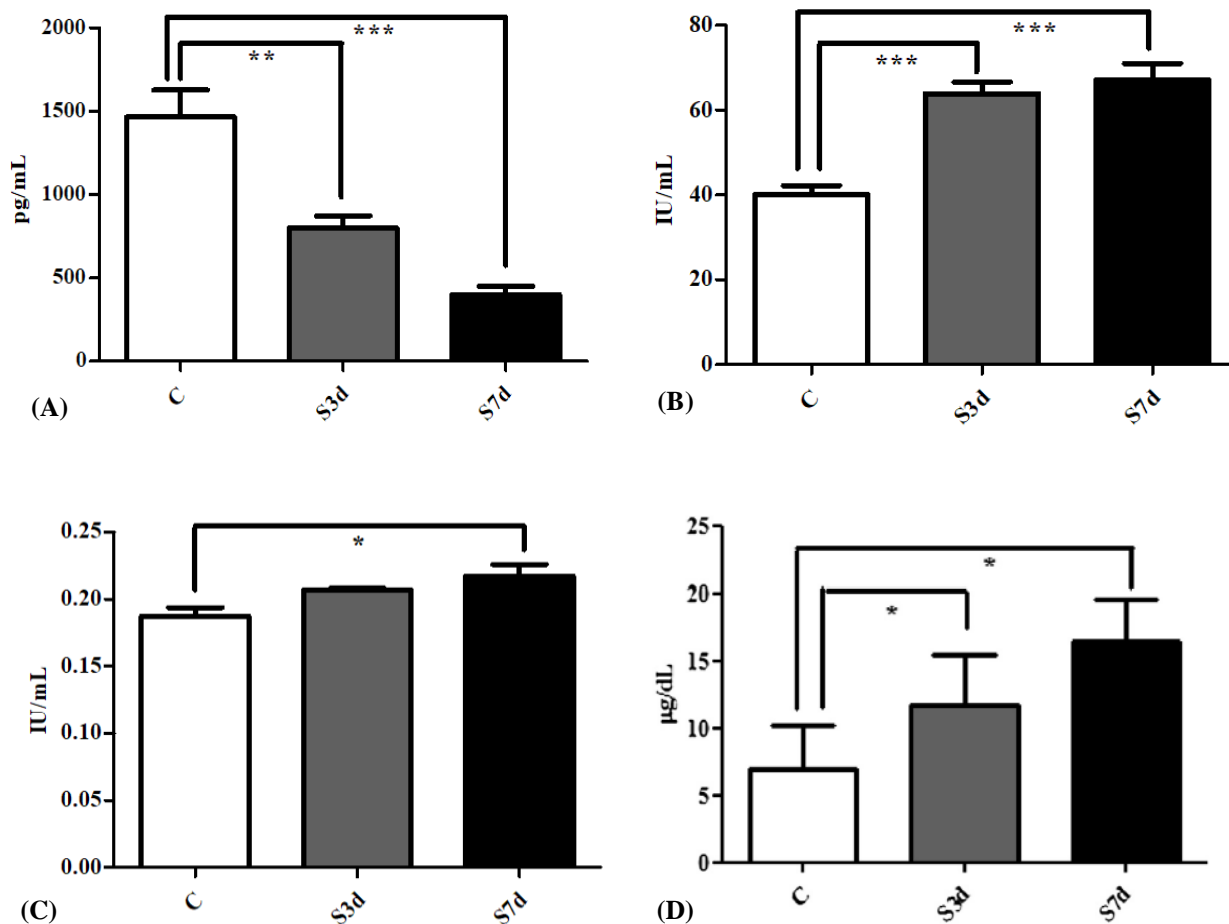


Fig. 46. Valorile 3-NT (A), CAT (B), GPX (C) și CS (D) la grupul Control și la loturile experimentale expuse stresului de imobilizare, timp de 3 respectiv 7 zile. Valorile sunt exprimate ca medie ± SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (Toma și colab., 2017).

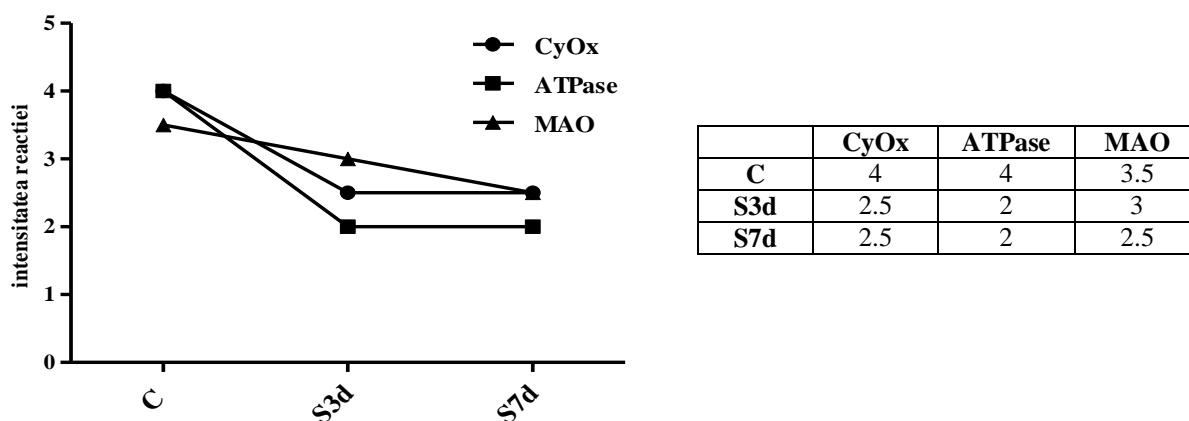


Fig. 47. Determinarea dinamicii CyOx, ATPazei și MAO la Control și la loturile experimentale. Graficul ilustrează efectul, dependent de timp, al stresului asupra funcției mitocondriale și a semnalizării serotoninergice evaluate prin intermediul histoenzimelor. Mediația serotoninergică (MAO ca indicator al acesteia) s-a dovedit a fi mai consolidată decât enzimele mitocondriale CyOx, respectiv ATPază. Evaluarea reacției histochimice a fost efectuată după metoda lui Grover și colab. (2015): 4 - reacție foarte intensă; 3.5-3 - reacție intensă; 2.5 - reacție moderată; 2-1 - reacție slabă; 0 - reacție negativă.

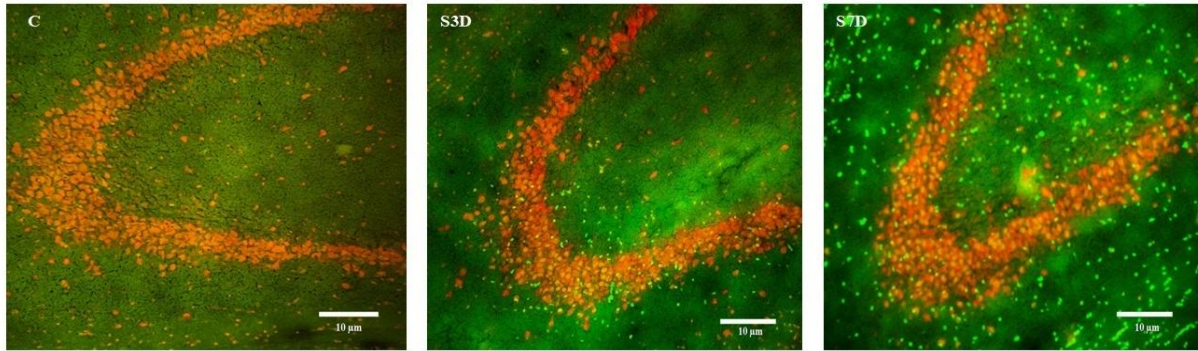


Fig. 48. Structura ariei CA3 hipocampice la Control (C) și la grupurile experimentale, în urma marcării acizilor nucleici cu acridinorange. Se observă activarea celulelor gliale, în jurul curburii ariei CA3, cu o rată proporțională cu timpul de expunere la stres. Col. Acridinorange, x 200 (Toma și colab., 2017).

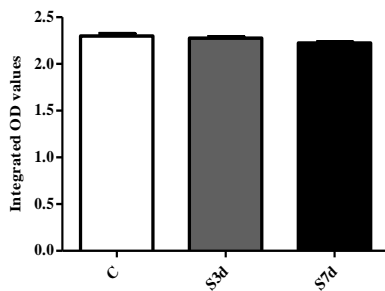
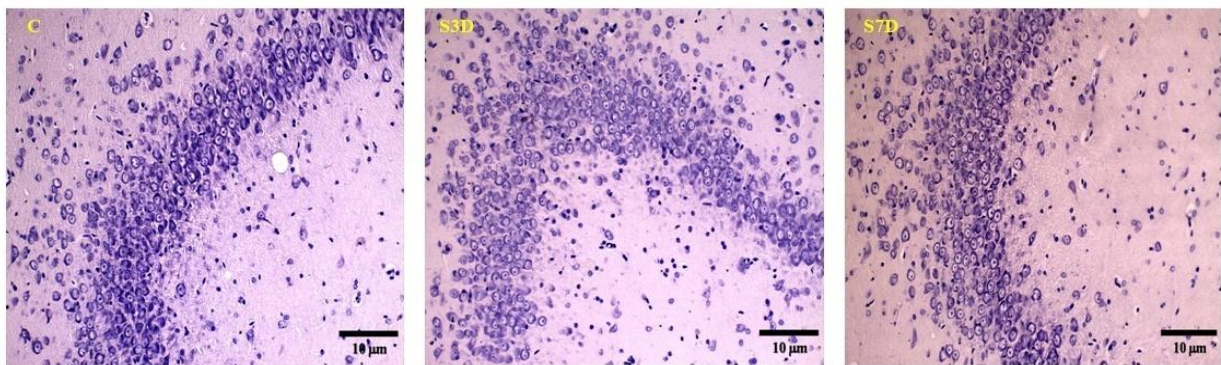


Fig. 49. Structura ariei CA3 hipocampice la Control (C) și la grupurile experimentale. Colorația Nissl demonstrează absența modificărilor în arhitectura ariei, în procesul neurosecretor sau sub aspectul morfologiei neuronale. Graficul reprezintă valorile medii ale densității optice integrate pentru colorația Nissl (filtru albastru - violet). Rezultatele măsurării densității optice integrate demonstrează absența modificărilor sub aspectul dinamicii substanței Nissl. Col. Nissl, x 200 (Toma și colab., 2017).

8. CONCLUZII GENERALE

(I) Folosirea *in vivo* a unor proteine prooxidante, alături de diverse molecule rezultate prin derivatizarea Hb sau Hr, a evidențiat: (i) reacția imună exclusiv umorală, apărută în urma expunerii la derivați ai Hb respectiv Hr; (ii) intersecția imunității umorale cu hemostaza via trombocite, fibrinogen și imunoglobuline, atunci când biosistemul identifică proteine specifice sângelui; (iii) modularea reactivității prooxidante a derivaților de Hb/Hr a condus la modularea efectelor fiziopatologice ale acestora; (iv) între stresul oxidativ și răspunsul inflamator sistemic există o relație de directă proporționalitate.

(II) Stresul oxidativ, asociat cu neuropatologii (tulburări de memorie, anxietate) sau cu modularea reacției imune, a demonstrat caracterul pleiomorf al reactivității modelului biologic folosit. S-a observat activitatea antioxidantă cerebrală a curcuminei, prin modularea căii de semnalizare mediată de NF- κ B, ERK1/2 și iNOS, după administrarea unei doze de diazepam (agentul care a destabilizat balanța redox cerebrală).

(III) În condiții normale, alicina a jucat un rol de stimulator al limfocitelor B, prin intermediul receptorului SCAR B1, a cărui cale de semnalizare s-a intersectat cu cea a BCR (B Cell Receptor), conducând la amplificarea secreției de imunoglobuline. În paralel, cu creșterea sintezei și eliberării imunoglobulinelor, stresul oxidativ a fost diminuat. Mai mult, o serie de date experimentale obținute de noi au demonstrat că, există relații de inversă sau directă proporționalitate între stresul oxidativ și reacția inflamatorie sistemică, respectiv răspunsul imun mediat umoral. Modelul biologic, însă, a evidențiat caracterul polifactorial al stresului oxidativ și a demonstrat că, diferiți compuși destinați variatelor scheme de tratament, acționează după legi comune și, totodată, s-a constatat caracterul deosebit de dinamic și, adesea contradictoriu, al parametrilor stresului oxidativ

(IV) Testarea pe șobolanul de laborator a extractelor de *L. album* și *L. purpureum*, în condiții normale și de stres de imobilizare, a relevat multiple bioactivități de ordin protector și reglator ale acestora.

(V) Modelul biologic folosit a scos în evidență ordinea intrării în reacția defensivă a biosistemului model (șobolanul alb Wistar) prin intermediul reacțiilor adaptative (i) biochimice și (ii) tisulare. Modelul biologic a arătat, de asemenea, că organele asociate axei funcționale HHHS sunt în prima linie de reacție adaptativă, urmate de organele cu rol principal metabolic (ficat, rinichi). S-a putut observa bioactivitatea specifică a extractului de *L. album*, fundamentată pe prezența în extract a unor iridoide precum SME și ASME. Aceste iridoide au fost responsabile și de efectele regenerative ale extractului de *L. album* asupra girusului dentat.

(VI) În cazul testelor *in vivo*, pentru conturarea bioactivității specifice, extractul din fructe de merișor a semnalat o reacție atipică, în fitoterapie, însă esențială: un preparat fitofarmaceutic nu

a avut efecte pozitive asupra anumitor organe și indicatori biochimici. Modelul biologic al steatohepatitei etanolice și a nefrotoxicității nespecifice a alcoolului etilic, la șobolanul alb din rasa Wistar, au evidențiat pleiomorfismul unui model biologic indus de un singur factor, în cazul nostru, etanolul.

(VII) Datele experimentale, ancorate în contextul experimental, au demonstrat că, modelul biologic utilizat pe șobolanul alb din rasa Wistar poate evidenția noi mecanisme fundamentale de acțiune a unui complex de fitocompuși (extractul vegetal). S-a remarcat efectul sinergic al extractului de *Galium verum* cu cel al stresului, în sensul stimulării glandelor suprarenale. Per ansamblu, rezultatele studiului histologic al axei hipotalamus - adenohipofiză - glande suprarenale au demonstrat că administrarea extractului de *G. verum*, în condițiile expunerii animalelor la stres de imobilizare, a indus modificări morfologice importante la nivelul întregului ansamblu constitutiv al axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene, rezultatele pledând în favoarea stimulării activității secretorii a acesteia.

(VIII) În cadrul modelului biologic al steatohepatitei nealcoolice, s-a putut observa că prezența antioxidantilor dintr-un extract vegetal nu are *a priori* efecte benefice, matricea de administrare având un rol decisiv sub aspectul efectului biologic al extractului.

(IX) S-a remarcat, de asemenea, că steatohepatita indusă experimental cu CCl_4 a fost asociată cu creșterea răspunsului imun mediat celular și a $TNF\alpha$. În plus, scăderea valorilor markerilor hepatici din ser nu reprezintă întotdeauna un semnal de regenerare hepatică. Uneori, ca și în cazul studiului nostru, scăderea markerilor hepatici sugerează gradul maxim de leziune, în urma căruia, ficatul nu mai deține rezerve enzimatică care, din cauza distrofiei grase și a necrozelor, sunt preluate de torentul sangvin local

(X) Modelul biologic utilizat, în vederea stabilirii acțiunii anxiolitice a extractelor de *Hypericum*, a relevat trei chestiuni esențiale: (i) antioxidanții pot avea efecte anxiolitice și antidepresive; (ii) reacția neuroimună din tulburarea anxioasă, a fost asociată cu creșterea stresului oxidativ; (iii) extractele de *Hypericum* prezintă proprietăți adjuvante (nu le considerăm terapeutice) în terapia anxiolitică.

(XI) În cazul modelului biologic folosit, în care, AgNP-CM au fost administrate în condiții normale, s-a remarcat, ca și în cazul studiilor cu alicină, plasticitatea structurală și metabolică a șobolanului alb Wistar. Totodată, prezența compușilor din *C. mas* a determinat stimularea acțiunii AgNP relevată de amplitudinea apoptozei și a leziunilor testiculare observate

(XII) Modelul biologic al stresului de imobilizare, ca model pentru stresul neuropsihic, a evidențiat un nou rol pe care hipocampul îl are în adaptarea la stresul nitrooxidativ și neuropsihic. Modelul biologic a relevat un mecanism de *stress-buffering* al ariei CA3 pe care șobolanul Wistar l-a dezvoltat. Studiile aprofundate vor evidenția, prin prisma proprietății de

stress-buffering, legătura dintre modificările prezentate în această Teză de Doctorat și ecoul comportamental al expunerii repetate la stres.

Modelele biologice în cadrul cărora s-au derulat cercetările noastre au avut ca numitor comun, biologia și patologia stresului oxidativ. Cercetările s-au derulat folosind modele experimentale ale diverselor condiții patologice (stres neuropsihic, tulburoare anxioasă, intoxicație etilică, steatohepatită), sau șobolani albi Wistar cu status normal din punct de vedere fiziologic (testarea derivaților din Hb/Hr, a alicinei, curcuminei sau a noilor mecanisme implicate în adaptarea la stres neuropsihic). Elementele de convergență ale modelelor experimentale normale sau patologice, studiate pe șobolanul alb din rasa Wistar, cuprind:

(i) indiferent de statusul patologic al șobolanului supus experimentării, tabloul stresului oxidativ variază în timp;

(ii) scăderea sau creșterea stresului oxidativ nu se generalizează, ci este strict dependentă de contextul experimental;

(iii) modelele biologice normale (fără condiție patologică) reflectă bioactivitatea moleculei/compusului/extractului vegetal testat, într-o formă mai restrânsă decât testările efectuate cu modele biologice ale unor patologii, în care pentru molecula/compusul/extractul vegetal testat se scot în evidență multiple implicații metabolice, structurale sau comportamentale;

(iv) alegerea modelului biologic nu se face după ce ar vrea experimentatorul să obțină, ci după specificul (caracterizare fizică, chimică, studii *in silico* sau după caz, *in vitro*) moleculei/compusului/extractului vegetal testat, față de care se așteaptă anumite efecte biologice;

(v) modelele biologice sunt sisteme funcționale pleiomorfe, care scot în evidență pleiomorfismul moleculei/compusului/extractului vegetal testat;

(vi) proporțional cu complexitatea modelului biologic și a analizelor efectuate, subiectul cercetat este susținut cu date multidimensionale (moleculare, metabolice, morfologice, de interacțiune în căile de semnalizare, comportamentale etc.), iar apropierea de adevărul științific este mai mare;

(vii) în reacția adaptativă, la anumiți factori perturbatori, există forme de adaptare, pe care le încadrăm în *forme adaptative tampon*, capabile să mențină balanța redox, metabolică etc. o perioadă definită de timp; după epuizarea acestor *coping buffered reactions*, biosistemul va declanșa mecanismul adaptativ propriu-zis (după cum s-a observat în Capitolul 7).

9. REFERINȚE

Abdel-Halim, R. E. (2005). Contributions of Ibn Zuhr (Avenzoar) to the progress of surgery: a study and translations from his book *Al-Taisir*, *Saudi Medical Journal*, 26(9):1333-1339.

Abercrombie, H. C., Kalin, N. H., Thurow, M. E., Rosenkranz, M. A., & Davidson, R. J. (2003). Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behavioral Neuroscience*, 117(3), 505-516.

Abu-Taweel, G. M., Ajarem, J. S., & Ahmad, M. (2013). Protective effect of curcumin on anxiety, learning behavior, neuromuscular activities, brain neurotransmitters and oxidative stress enzymes in cadmium intoxicated mice. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 3(01), 74.

Adams, C. W. M., & Pearse, A. E. (1959). Classification of the mucoid (basophil) cells in the normal and pathological human adenohypophysis. *Journal of Endocrinology*, 18(2), 147-153.

Ak, T., & Gülçin, İ. (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-Biological Interactions*, 174(1), 27-37.

Akkol, E. K., Yalçın, F. N., Kaya, D., Çalış, İ., Yesilada, E., & Ersöz, T. (2008). In vivo anti-inflammatory and antinociceptive actions of some *Lamium* species. *Journal of Ethnopharmacology*, 118(1), 166-172.

Alayash, A. I., Patel, R. P., & Cashon, R. E. (2001). Redox reactions of hemoglobin and myoglobin: biological and toxicological implications. *Antioxidants and Redox Signaling*, 3(2), 313-327.

Alayash, A.I. (2004). Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin?. *Nature Reviews in Drug Discovery*, 3(2), 152.

Alkadhi, K. (2013). Brain physiology and pathophysiology in mental stress. *ISRN Physiology*, 2013, 1-24.

Alkadhi, K. (2013). Brain physiology and pathophysiology in mental stress. *ISRN Physiology*, 2013, 1-23.

Allen, N. S. (1980). Interaction of phenolic anti-oxidants with hindered piperidine compounds: A spectrophotometric study. *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*, 1(4), 235-241.

Ameh, S. J., Obodozie, O. O., Inyang, U. S., Abubakar, M. S., & Garba, M. (2010). Current phytotherapy-A perspective on the science and regulation of herbal medicine. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(2), 072-081.

Ames, B. N., Cathcart, R., Schwiers, E., & Hochstein, P. (1981). Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(11), 6858-6862.

Angulo, M. C., Kozlov, A. S., Charpak, S., & Audinat, E. (2004). Glutamate released from glial cells synchronizes neuronal activity in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 24(31), 6920-6927.

Aoki, Y., Sato, H., Nishimura, N., Takahashi, S., Itoh, K., & Yamamoto, M. (2001). Accelerated DNA adduct formation in the lung of the Nrf2 knockout mouse exposed to diesel exhaust. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 173(3), 154-160.

Archana, J. S., Paul, R., & Tiwari, A. (2011). Indian Medicinal Plants: A rich source of natural immuno modulator. *International Journal of Pharmacology*, 7(2), 198-205.

Arendt, H. (2018). Viața spiritului, Editura Humanitas, București, 25-31.

Ariga, T., & Hamano, M. (1990). Radical scavenging action and its mode in procyanidins B-1 and B-3 from azuki beans to peroxy radicals. *Agricultural and Biological Chemistry*, 54(10), 2499-2504.

Arkosi, M., Scurtu, F., Vulpoi, A., Silaghi-Dumitrescu, R., & Kurtz Jr, D. (2017). Copolymerization of recombinant *Phascolopsis gouldii* hemerythrin with human serum albumin for use in blood substitutes. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 45(2), 218-223.

Arnaud, F., Scultetus, A. H., Haque, A., Saha, B., Kim, B., Auken, C., ... & Freilich, D. (2012). Sodium nitroprusside ameliorates systemic but not pulmonary HBOC-201-induced vasoconstriction: an exploratory study in a swine controlled haemorrhage model. *Resuscitation*, 83(8), 1038-1045.

Arredouani, M. S. (2014). Is the scavenger receptor MARCO a new immune checkpoint?. *Oncoimmunology*, 3(10), e955709.

Arredouani, M. S. (2014). Is the scavenger receptor MARCO a new immune checkpoint?. *Oncoimmunology*, 3(10), e955709.

Arreola, R., Quintero-Fabián, S., López-Roa, R. I., Flores-Gutiérrez, E. O., Reyes-Grajeda, J. P., Carrera-Quintanar, L., & Ortuño-Sahagún, D. (2015). Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *Journal of Immunology Research*, 2015, 1-13.

Arsić, I., Žugčić, A., Tadić, V., Tasić-Kostov, M., Mišić, D., Primorac, M., & Runjaić-Antić, D. (2012). Estimation of dermatological application of creams with St. John's Wort oil extracts. *Molecules*, 17(1), 275-294.

Asada, K., & Kanematsu, S. (1976). Reactivity of thiols with superoxide radicals. *Agricultural and Biological Chemistry*, 40(9), 1891-1892.

Atmaca, H. (2018). Effects of *Galium aparine* extract on the angiogenic cytokines and ERK1/2 proteins in human breast cancer cells. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 14(1), 171-179.

Atmaca, H., Bozkurt, E., Cittan, M., & Tepe, H. D. (2016). Effects of Galium aparine extract on the cell viability, cell cycle and cell death in breast cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 186, 305-310.

Baek, J. H., Zhou, Y., Harris, D. R., Schaer, D. J., Palmer, A. F., & Buehler, P. W. (2012). Down selection of polymerized bovine hemoglobins for use as oxygen releasing therapeutics in a guinea pig model. *Toxicological Sciences*, 127(2), 567-581.

Bailly, X., Vanin, S., Chabasse, C., Mizuguchi, K., & Vinogradov, S. N. (2008). A phylogenomic profile of hemerythrins, the nonheme diiron binding respiratory proteins. *BMC Evolutionary Biology*, 8(1), 244, 1-10.

Baker, J. T., Borris, R. P., Carté, B., Cordell, G. A., Soejarto, D. D., Cragg, G. M., ... & Tyler, V. E. (1995). Natural product drug discovery and development: new perspectives on international collaboration. *Journal of Natural Products*, 58(9), 1325-1357.

Barres, B. A., Lazar, M. A., & Raff, M. C. (1994). A novel role for thyroid hormone, glucocorticoids and retinoic acid in timing oligodendrocyte development. *Development*, 120(5), 1097-1108.

Barres, B. A., Lazar, M. A., & Raff, M. C. (1994). A novel role for thyroid hormone, glucocorticoids and retinoic acid in timing oligodendrocyte development. *Development*, 120(5), 1097-1108.

Baytop, T. (1999). *Therapy with Medicinal Plants in Turkey (Past and Present)*, 2nd Ed., Nobel Tıp Kitabevi, Istanbul, Turkey, p. 163.

Bernard, C. (1957). *An introduction to the study of experimental medicine* (Vol. 400). Courier Corporation, London, p. 155-156.

Bernard, C. (1958). *Introducere în studiul medicinei experimentale*, Editura Științifică, București, p. 158.

Bigoniya, P., & Shukla, A. K. (2015). Nootropic efficacy of *Euphorbia thymifolia* Linn phytosterol on mice. *International Journal of Phytotherapy*, 5(1), 22-32.

Bishayi, B.; Roychowdhury, S.; Ghosh, S.; Sengupta, M. (2002). Hepatoprotective and immunomodulatory properties of *Tinospora cordifolia* in CCl₄ intoxicated mature albino rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 27(3), 139-146.

Bladt, S., & Wagner, H. (1994). Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 7(1), 57-59.

Blaschek, W., Hänsel, R., Keller, K., Reichling, J., Rimpler, H., & Schneider, G. (Eds.). (2013). *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis: Folgeband 2: Drogen AK*. Springer-Verlag.

Blumenthal M (ed)., (1998). The German Commission E Monographs. Austin, Texas: American Botanical Council. pp. 228-229; 382.

Borlinghaus J., Albrecht F., Gruhlke M.C.H., Nwachukwu I.D. & Slusarenko A.J. (2014). Allicin: chemistry and biological properties, *Molecules*, *19*, 12591-12618.

Bouayed, J., Rammal, H., & Soulimani, R. (2009). Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2*(2), 63-67.

Bradic, J., Petkovic, A., & Tomovic, M. (2018). Phytochemical and Pharmacological Properties of Some Species of the Genus *Galium* L. *Galium verum* and *mollugo*. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, *1*(1), 1-7.

Braun, S., Hanselmann, C., Gassmann, M. G., auf dem Keller, U., Born-Berclaz, C., Chan, K., ... & Werner, S. (2002). Nrf2 transcription factor, a novel target of keratinocyte growth factor action which regulates gene expression and inflammation in the healing skin wound. *Molecular and Cellular Biology*, *22*(15), 5492-5505.

Brenner, R., Azbel, V., Madhusoodanan, S., & Pawlowska, M. (2000). Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clinical Therapeutics*, *22*(4), 411-419.

Breyer, K. E., Getchell, R. G., Cornwell, E. R., Wooster, G. A., Ketola, H. G., & Bowser, P. R. (2015). Efficacy of an extract from garlic, *Allium sativum*, against infection with the furunculosis bacterium, *Aeromonas salmonicida*, in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Journal of the World Aquaculture Society*, *46*(3), 273-282.

Brian, E.L. (1997). Stress and the Immune System: Immunological Aspects of Depressive Illnesses in Stress, in: Brian, E.L., Miller K., (Eds.), *Immune System and Psychiatry*, Jhon Wiley & Sons Ltd., West Sussex, pp. 113-136.

Bridi, H., de Carvalho Meirelles, G., & von Poser, G. L. (2018). Structural diversity and biological activities of phloroglucinol derivatives from *Hypericum* species. *Phytochemistry*, *155*, 203-232.

Bringas, M., Petruk, A. A., Estrin, D. A., Capece, L., & Martí, M. A. (2017). Tertiary and quaternary structural basis of oxygen affinity in human hemoglobin as revealed by multiscale simulations. *Scientific Reports*, *7*(1), 10926.

Brown, D. W., Graupner, P. R., Sainsbury, M., & Shertzer, H. G. (1991). New antioxidants incorporating indole and indoline chromophores. *Tetrahedron*, *47*(25), 4383-4408.

- Buehler, P. W., D'Agnillo, F., & Schaer, D. J. (2010). Hemoglobin-based oxygen carriers: from mechanisms of toxicity and clearance to rational drug design. *Trends in Molecular Medicine*, 16(10), 447-457.
- Bugajski, J., Gądek-Michalska, A., & Bugajski, A. J. (2004). Nitric oxide and prostaglandin systems. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55(4), 679-703.
- Bujor, A., Miron, A., Luca, S. V., Skalicka-Wozniak, K., Sillion, M., Ancuceanu, R., ... & Totoson, P. (2019). Metabolite profiling, arginase inhibition and vasorelaxant activity of *Cornus mas*, *Sorbus aucuparia* and *Viburnum opulus* fruit extracts. *Food and Chemical Toxicology*, 133, 110764.
- Burger, O., Ofek, I., Tabak, M., Weiss, E. I., Sharon, N., & Neeman, I. (2000). A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 29(4), 295-301.
- Butterweck, V., Wall, A., Liefländer-Wulf, U., Winterhoff, H., & Nahrstedt, A. (1997). Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*, 30(2), 117-124.
- Buynitsky, T., & Mostofsky, D. I. (2009). Restraint stress in biobehavioral research: recent developments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(7), 1089-1098.
- Buynitsky, T., Mostofsky, D.I. (2009). Restraint stress in biobehavioral research: recent developments. *Neuroscience and Biobehavior Research*, 33 (7), 1089-1098.
- Cabelli, D. E., & Bielski, B. H. (1983). Kinetics and mechanism for the oxidation of ascorbic acid/ascorbate by HO₂/O₂⁻ (hydroperoxyl/superoxide) radicals. A pulse radiolysis and stopped-flow photolysis study. *The Journal of Physical Chemistry*, 87(10), 1809-1812.
- Candelario-Jalil, E., & Fiebich, B. L. (2008). Cyclooxygenase inhibition in ischemic brain injury. *Current Pharmaceutical Design*, 14(14), 1401-1418.
- Carda, A. P., Marchi, K. C., Rizzi, E., Mecawi, A. S., Antunes-Rodrigues, J., Padovan, C. M., & Tirapelli, C. R. (2015). Acute restraint stress induces endothelial dysfunction: role of vasoconstrictor prostanoids and oxidative stress. *Stress*, 18(2), 233-243.
- Carda, A.P.P., Marchi, K.C., Rizzi, E., Mecawi, A.S., Rodrigues, J.A., Padovan, C.M. & Tirrapeli, C.R. (2015). Acute restraint stress induces endothelial dysfunctions: role of vasoconstrictions prostanoids and oxidative stress. *Stress*, 18(2), 233-243.
- Chakravarthi, K. K., & Avadhani, R. (2013). Beneficial effect of aqueous root extract of *Glycyrrhiza glabra* on learning and memory using different behavioral models: An experimental study. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 4(2), 420.

Chan, J. Y., Cheung, M. C., Moi, P., Chan, K., & Kan, Y. W. (1995). Chromosomal localization of the human NF-E2 family of bZIP transcription factors by fluorescence in situ hybridization. *Human Genetics*, 95(3), 265-269.

Chan, K., Han, X. D., & Kan, Y. W. (2001). An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(8), 4611-4616.

Chanas, S. A., Jiang, Q., McMahon, M., McWalter, G. K., McLellan, L. I., Elcombe, C. R., ... & Yamamoto, M. (2002). Loss of the Nrf2 transcription factor causes a marked reduction in constitutive and inducible expression of the glutathione S-transferase Gsta1, Gsta2, Gstm1, Gstm2, Gstm3 and Gstm4 genes in the livers of male and female mice. *Biochemical Journal*, 365(2), 405-416.

Chance, B., Sies, H., & Boveris, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological reviews*, 59(3), 527-605.

Chen, H. J. C., Spiers, J. G., Sernia, C., & Lavidis, N. A. (2015). Response of the nitrenergic system to activation of the neuroendocrine stress axis. *Frontiers in neuroscience*, 9, 3.

Chen, H. J. C., Spiers, J. G., Sernia, C., & Lavidis, N. A. (2016). Acute restraint stress induces specific changes in nitric oxide production and inflammatory markers in the rat hippocampus and striatum. *Free Radical Biology and Medicine*, 90, 219-229.

Chen, H. J. C., Spiers, J. G., Sernia, C., & Lavidis, N. A. (2016). Acute restraint stress induces specific changes in nitric oxide production and inflammatory markers in the rat hippocampus and striatum. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 90, 219-229.

Chen, W., Qi, J., Feng, F., Bao, G., Wang, T., Xiang, M., & Xie, W. F. (2014). Neuroprotective effect of allicin against traumatic brain injury via Akt/endothelial nitric oxide synthase pathway-mediated anti-inflammatory and anti-oxidative activities. *Neurochemistry International*, 68, 28-37.

Chevallier A. (1996). *The Encyclopedia of Medical Plants*, DK- New-York, p. 112.

Christian, K. M., Miracle, A. D., Wellman, C. L., & Nakazawa, K. (2011). Chronic stress-induced hippocampal dendritic retraction requires CA3 NMDA receptors. *Neuroscience*, 174, 26-36.

Chudnicka, A., & Matysik, G. (2005). Research of enzymatic activities of fresh juice and water infusions from dry herbs. *Journal of Ethnopharmacology*, 99(2), 281-286.

Chukarina, E. V., Vlasov, A. M., & Eller, K. I. (2007). Quantitative determination of arbutin and hydroquinone in leaves of *Arctostaphylos*, *Vaccinium vitis-idaea*, and the plant preparations. *Voprosy Pitaniia*, 76(3), 82-87.

Ciocârlan, V. (2000). *Flora ilustrată a României*, Ed. Ceres Bucuresti, 738-747.

Colín-González, A.L., Ortiz-Plata, A., Villeda-Hernández, J., Barrera, D., Molina-Jijón, E., Pedraza-Chaverrí, J., & Maldonado, P.D. (2011). Aged garlic extract attenuates cerebral damage and cyclooxygenase-2 induction after ischemia and reperfusion in rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 66(4), 348-354.

Concerto, C., Boo, H., Hu, C., Sandilya, P., Krish, A., Chusid, E., ... & Battaglia, F. (2018). *Hypericum perforatum* extract modulates cortical plasticity in humans. *Psychopharmacology*, 235(1), 145-153.

Conti, M., Morand, P. C., Levillain, P., & Lemonnier, A. (1991). Improved fluorometric determination of malonaldehyde. *Clinical chemistry*, 37(7), 1273-1275.

Cooper, M. D., Gabrielsen, A. E., & Good, R. A. (1967). Role of the thymus and other central lymphoid tissues in immunological disease. *Annual Review of Medicine*, 18(1), 113-138.

Cork, S.C, Richards, J.E., Holt, M.K., Gribble, F.M., Reinan, F. & Trapp, S. (2015). Distribution and characterisation of glucagon-like peptide 1 receptor expressing cells in the mouse brain. *Molecular Metabolism*, 4, 718 - 731.

Crăciun F., Bojor O., Alexan M. (1997). Farmacia naturii, vol II, Ed. Ceres, Bucuresti, 153-154.

Craciun, C., & Barbu-Tudoran, L. (2013). Identification of new structural elements within ‘porosomes’ of the exocrine pancreas: a detailed study using high-resolution electron microscopy. *Micron*, 44, 137-142.

Crisan, D., Scharffetter-Kochanek, K., Crisan, M., Schatz, S., Hainzl, A., Olenic, L., ... & Sindrilaru, A. (2018). Topical silver and gold nanoparticles complexed with *Cornus mas* suppress inflammation in human psoriasis plaques by inhibiting NF-κB activity. *Experimental Dermatology*, 27(10), 1166-1169.

Crooke, A. C. (1935). Change in the basophil cells of the pituitary gland common to conditions which exhibit the syndrome attributed to basophil adenoma. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 41(2), 339-349.

Czéh, B., & Lucassen, P. J. (2007). What causes the hippocampal volume decrease in depression?. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(5), 250-260.

Czerwińska, M. E., & Melzig, M. F. (2018). *Cornus mas* and *Cornus officinalis*—coincidences and differences of two medicinal plants traditionally used. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 894.

Dahl, T. A., Midden, W. R., & Hartman, P. E. (1988). Some prevalent biomolecules as defenses against singlet oxygen damage. *Photochemistry and photobiology*, 47(3), 357-362.

Dairam, A., Fogel, R., Daya, S., & Limson, J. L. (2008). Antioxidant and iron-binding properties of curcumin, capsaicin, and S-allylcysteine reduce oxidative stress in rat brain homogenate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *56*(9), 3350-3356.

Daniel, K. (1935). Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) bei psychischen Störungen. *Hippokrates*, *10*, 929-932.

Darwish, R. S., Amiridze, N., & Aarabi, B. (2007). Nitrotyrosine as an oxidative stress marker: evidence for involvement in neurologic outcome in human traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *63*(2), 439-442.

Deac, F., Iacob, B., Fischer-Fodor, E., Damian, G., & Silaghi-Dumitrescu, R. (2011). Derivatization of haemoglobin with periodate-generated reticulation agents: Evaluation of oxidative reactivity for potential blood substitutes. *The Journal of Biochemistry*, *149*(1), 75-82.

Demirci, T. & Ozbek, E. (2009). Effects of stress on kidney: a histochemical study on rat model. *Endocrine Abstracts*, *20*, P504.

Demirezer, L.Ö., Gürbüz, F., Güvenalp, Z., Ströch, K., & Zeeck, A. (2006). Iridoids, flavonoids and monoterpene glycosides from *Galium verum* subsp. *verum*. *Turkish Journal of Chemistry*, *30*(4), 525-534.

Dennington, R.; Keith, T.A.; Millam, J.M. GaussView, SemichemInc., Version 5.0, Available online: <https://gaussian.com/gaussview6/> (Accessed on 27 November 2018)

Deuker, L., Doeller, C., Fell, J., & Axmacher, N. (2014). Human neuroimaging studies on the hippocampal CA3 region—integrating evidence for pattern separation and completion. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*, 64.

Dey, P.; Saha, M. R.; Sen, A. (2013). An overview on drug-induced hepatotoxicity. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *6*(4), 1-4.

Dinarello, C. A. (2000). The role of the interleukin-1–receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *New England Journal of Medicine*, *343*(10), 732-734.

Dinda, B., Kyriakopoulos, A. M., Dinda, S., Zoumpourlis, V., Thomaidis, N. S., Velegriki, A., ... & Dinda, M. (2016). *Cornus mas* L.(cornelian cherry), an important European and Asian traditional food and medicine: Ethnomedicine, phytochemistry and pharmacology for its commercial utilization in drug industry. *Journal of Ethnopharmacology*, *193*, 670-690.

Ding, W. X.; Li, M.; Chen, X.; Ni, H. M.; Lin, C. W.; Gao, W., ... & Yin, X. M. (2010). Autophagy reduces acute ethanol-induced hepatotoxicity and steatosis in mice. *Gastroenterology*, *139*(5), 1740-1752.

Doba, T., Burton, G. W., & Ingold, K. U. (1985). Antioxidant and co-antioxidant activity of vitamin C. The effect of vitamin C, either alone or in the presence of vitamin E or a water-

soluble vitamin E analogue, upon the peroxidation of aqueous multilamellar phospholipid liposomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 835(2), 298-303.

Doğan, Ş., Gökalsın, B., Şenkardeş, İ., Doğan, A., & Sesal, N. C. (2019). Anti-quorum sensing and anti-biofilm activities of *Hypericum perforatum* extracts against *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 235, 293-300.

Dong, S.; Chen, Q. L.; Song, Y. N.; Sun, Y.; Wei, B.; Li, X. Y.; Su, S. B. (2016). Mechanisms of CCl₄-induced liver fibrosis with combined transcriptomic and proteomic analysis. *The Journal of Toxicological Sciences*, 41(4), 561-572.

Duman, H. (2000). *Lamium L.* In: Guner, A., Ozhatay, N., Ekim, T., Baser, K.H.C. (Eds.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, vol. 11 (2). University Press, Edinburgh, UK, pp. 199–200.

Edrada-Ebel, R., Ævarsson, A., Polymenakou, P., Hentschel, U., Carettoni, D., Day, J., ... & McNeil, B. (2018). SeaBioTech: from seabed to test-bed: harvesting the potential of marine biodiversity for industrial biotechnology. In *Grand Challenges in Marine Biotechnology* (pp. 451-504). Springer, Cham.

Ellenberger, T. (1994). Getting a grip in DNA recognition: structures of the basic region leucine zipper, and the basic region helix-loop-helix DNA-binding domains. *Current Opinions in Structural Biology*, 4(1), 12–21.

El-Sherbiny, D. A., Khalifa, A. E., Attia, A. S., & Eldenshary, E. E. D. S. (2003). *Hypericum perforatum* extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 76(3-4), 525-533.

Enomoto, A., Itoh, K., Nagayoshi, E., Haruta, J., Kimura, T., O'Connor, T., ... & Yamamoto, M. (2001). High sensitivity of Nrf2 knockout mice to acetaminophen hepatotoxicity associated with decreased expression of ARE-regulated drug metabolizing enzymes and antioxidant genes. *Toxicological Sciences*, 59(1), 169-177.

Ersoy, N., Bagci, Y., & Gok, V. (2011). Antioxidant properties of 12 cornelian cherry fruit types (*Cornus mas L.*) selected from Turkey. *Scientific Research and Essays*, 6(1), 98-102.

Eshaghi, M., Zare, S., Banihabib, N., Nejati, V., Farokhi, F., & Mikaili, P. (2012). Cardioprotective effect of *Cornus mas* fruit extract against carbon tetrachloride induced-cardiotoxicity in albino rats. *Journal of Basic and Applied Scientific Research*, 2(11), 11106-11114.

Evenson, D. P., Jost, L. K., Baer, R. K., Turner, T. W., & Schrader, S. M. (1991). Individuality of DNA denaturation patterns in human sperm as measured by the sperm chromatin structure assay. *Reproductive Toxicology*, 5(2), 115-125.

Evenson, D., & Darzynkiewicz, Z. (1990). Acridine orange-induced precipitation of mouse testicular sperm cell DNA reveals new patterns of chromatin structure. *Experimental Cell Research*, 187(2), 328-334.

Faissner, A., Heck, N., Dobbertin, A., & Garwood, J. (2006). DSD-1-Proteoglycan/Phosphacan and receptor protein tyrosine phosphatase-beta isoforms during development and regeneration of neural tissues. In *Brain Repair* (pp. 25-53). Springer, Boston, MA.

Farcaș, A. D., Moț, A. C., Pârvu, A. E., Toma, V. A., Popa, M. A., Mihai, M. C., ... & Pârvu, M. (2019). In vivo pharmacological and anti-inflammatory evaluation of xerophyte *Plantago sempervirens* Crantz. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1-13.

Feijoo-Siota, L., Rama, J. L. R., Sánchez-Pérez, A., & Villa, T. G. (2018). Expression, activation and processing of a novel plant milk-clotting aspartic protease in *Pichia pastoris*. *Journal of Biotechnology*, 268, 28-39.

Fernandes, M. S., Rissi, T. T., Zuravski, L., Mezzomo, J., Vargas, C. R., Folmer, V., ... & Puntel, R. L. (2014). Oxidative stress and labile plasmatic iron in anemic patients following blood therapy. *World Journal of Experimental Medicine*, 4(3), 38.

Ferreira, S. S., Passos, C. P., Madureira, P., Vilanova, M., & Coimbra, M. A. (2015). Structure–function relationships of immunostimulatory polysaccharides: A review. *Carbohydrate Polymers*, 132, 378-396.

Fink, S. L., & Cookson, B. T. (2005). Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infection and Immunity*, 73(4), 1907-1916.

Fischer-Fodor, E., Mot, A., Deac, F., Arkosi, M., & Silaghi-Dumitrescu, R. (2011). Towards hemerythrin-based blood substitutes: Comparative performance to hemoglobin on human leukocytes and umbilical vein endothelial cells. *Journal of biosciences*, 36(2), 215-221.

Gądek-Michalska, A., Tadeusz, J., Rachwalska, P., Spyrka, J., & Bugajski, J. (2012). Effect of repeated restraint on homotypic stress-induced nitric oxide synthases expression in brain structures regulating HPA axis. *Pharmacological Reports*, 64(6), 1381-1390.

Galoyan, A. (2000). Neurochemistry of brain neuroendocrine immune system: signal molecules. *Neurochemical research*, 25(9-10), 1343-1355.

Galoyan, A. A. (2004). Discovery of new neurosecretory cytokines: Proline-rich peptides produced by n. paraventricularis and n. supraopticus of hypothalamus. In *Brain Neurosecretory Cytokines* (pp. 13-32). Springer, Boston, MA.

Galoyan, A. A. (2012). Brain Neuroendocrine Immune System: Neurosecretion of Interleukins and New Cytokines Produced by NSO and NPV of Hypothalamus. In *Brain*

Immune System Signal Molecules in Protection from Aerobic and Anaerobic Infections (pp. 25-39). Springer, New York, NY.

Ganji, A., Salehi, I., Sarihi, A., Shahidi, S., & Komaki, A. (2017). Effects of *Hypericum scabrum* extract on anxiety and oxidative stress biomarkers in rats fed a long-term high-fat diet. *Metabolic Brain Disease*, 32(2), 503-511.

Ganji-Arjenaki, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2019). Phytotherapies in inflammatory bowel disease. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 24, 42.

Gastpar, M. (2013). *Hypericum* extract WS® 5570 for depression—an overview. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 17(1), 1-7.

Ghosal, S., Myers, B. & Herman, J.P. (2013). Role of central glucagon-like peptide 1 in stress. *Physiology & Behavior*, 122, 201-207.

Gilabert-Juan, J., Castillo-Gomez, E., Pérez-Rando, M., Moltó, M. D., & Nacher, J. (2011). Chronic stress induces changes in the structure of interneurons and in the expression of molecules related to neuronal structural plasticity and inhibitory neurotransmission in the amygdala of adult mice. *Experimental Neurology*, 232(1), 33-40.

Gilbey, M. P., & Spyer, K. M. (1993). Essential organization of the sympathetic nervous system. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 7(2), 259-278.

Gîrd, C. E., & Florea, O. (2006). Pharmacognostic researches on *Galium verum* L. *Farmacia-Bucuresti*, 54(2), 94.

Gonzalez-Lima, F., & Cada, A. (1998). Quantitative histochemistry of cytochrome oxidase activity. In *Cytochrome oxidase in neuronal metabolism and Alzheimer's disease* (pp. 55-90). Springer, Boston, MA.

Gould, S. A., Moore, E. E., Hoyt, D. B., Burch, J. M., Haenel, J. B., Garcia, J., ... & Moss, G. S. (1998). The first randomized trial of human polymerized hemoglobin as a blood substitute in acute trauma and emergent surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 187(2), 113-120.

Graeber, M.B. & Streit, W.J. (2010). Microglia: biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 89-105.

Graf, E., Empson, K. L., & Eaton, J. W. (1987). Phytic acid. A natural antioxidant. *Journal of Biological Chemistry*, 262(24), 11647-11650.

Griesemer, A. D., Sorenson, E. C., & Hardy, M. A. (2010). The role of the thymus in tolerance. *Transplantation*, 90(5), 465.

Grigorescu E., Ciulei I., Stănescu U. (1986). Index fitoterapeutic. Ed. Medicală Bucuresti, 25-36.

Grillo, C. A., Risher, M., Macht, V. A., Bumgardner, A. L., Hang, A., Gabriel, C., ... & Reagan, L. P. (2015). Repeated restraint stress-induced atrophy of glutamatergic pyramidal neurons and decreases in glutamatergic efflux in the rat amygdala are prevented by the antidepressant agomelatine. *Neuroscience*, 284, 430-443.

Grissom, N., & Bhatnagar, S. (2009). Habituation to repeated stress: get used to it. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 215-224.

Grover, J., Patel, P. N., Canelio, S., Chandrashekar, C., Shergill, A. K., & Solomon, M. C. (2015). Comparison of glycogen content, basement membrane integrity and mitotic index in stages of oral dysplasia progression to cancer and in oral lichen-lichenoid reactions: a histochemical study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 3(3), 3-8.

Grundmann, O., Lv, Y., Kelber O, Butterweck, V. (2010). Mechanism of St. John's wort extract (STW3-VI) during chronic restraint stress is mediated by the interrelationship of the immune, oxidative defense, and neuroendocrine system. *Neuropharmacology*, 58, 767-73.

Gulati, A., & Sen, A. P. (1998). Dose-dependent effect of diaspirin cross-linked hemoglobin on regional blood circulation of severely hemorrhaged rats. *Shock (Augusta, Ga.)*, 9(1), 65-73.

Gülçin, I., Beydemir, Ş., Şat, G., & Küfrevioğlu, Ö. İ. (2005). Evaluation of antioxidant activity of cornelian cherry (*Cornus mas* L.). *Acta Alimentaria*, 34(2), 193-202.

Guo, H., Cui, H., Jin, H., Yan, Z., Ding, L., & Qin, B. (2015). Potential allelochemicals in root zone soils of *Stellera chamaejasme* L. and variations at different geographical growing sites. *Plant Growth Regulation*, 77(3), 335-342.

Hagen, S. F., Borge, G. I. A., Bengtsson, G. B., Bilger, W., Berge, A., Haffner, K., & Solhaug, K. A. (2007). Phenolic contents and other health and sensory related properties of apple fruit (*Malus domestica* Borkh., cv. Aroma): Effect of postharvest UV-B irradiation. *Postharvest Biology and Technology*, 45(1), 1-10.

Haghi, M. E., Dehghan, G., Banihabib, N., Zare, S., Mikaili, P., & Panahi, F. (2014). Protective effects of *Cornus mas* fruit extract on carbon tetrachloride induced nephrotoxicity in rats. *Indian Journal of Nephrology*, 24(5), 291.

Hannum, S. M. (2004). Potential impact of strawberries on human health: a review of the science. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44(1), 1-17.

Hassanpour, H., Yousef, H., Jafar, H., & Mohammad, A. (2011). Antioxidant capacity and phytochemical properties of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) genotypes in Iran. *Scientia Horticulturae*, 129(3), 459-463.

Hathazi, D., Mot, A. C., Vaida, A., Scurtu, F., Lupan, I., Fischer-Fodor, E., ... & Silaghi-Dumitrescu, R. (2014). Oxidative protection of hemoglobin and hemerythrin by cross-linking

with a nonheme iron peroxidase: potentially improved oxygen carriers for use in blood substitutes. *Biomacromolecules*, 15(5), 1920-1927.

Hemcinschi-Lungu, A. & Hancianu, M. (2007). Contribuții la studiul chimic al unor populații spontane de *Galium verum* L. *Romanian Biological Sciences*, 5 (1-2), 62-64.

Henry, D. E., Chiodo, A. E., & Yang, W. (2011). Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review. *PM&R*, 3(12), 1116-1125.

Hewlings, S., & Kalman, D. (2017). Curcumin: a review of its' effects on human health. *Foods*, 6(10), 92.

Ho, S.C. & Su, M.S. (2014). Evaluating the anti-neuroinflammatory capacity of raw and steamed garlic as well as five organosulfur compounds. *Molecules*, 19, 17697-17714.

Holt, M.K, Trapp S. (2016). The physiological role of the brain GLP-1 system in stress. *Cogent Biology*, 2(1), 1229086.

Hossain, M. A., Salehuddin, S. M., Kabir, M. J., Rahman, S. M. M., & Rupasinghe, H. V. (2009). Sinensetin, rutin, 3'-hydroxy-5, 6, 7, 4'-tetramethoxyflavone and rosmarinic acid contents and antioxidative effect of the skin of apple fruit. *Food chemistry*, 113(1), 185-190.

Houghton, D. C., Hartnett, M., Campbell-Boswell, M., Porter, G., & Bennett, W. (1976). A light and electron microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats. *The American Journal of Pathology*, 82(3), 589.

Hove, E. L.; Hardin, J. O. (1951). Effect of vitamin E and CCL₄ on fat, respiration and choline oxidase of rat livers. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 78(3), 858-861.

Howell, A. B. (2002). Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 42(3), 273-278.

Huang, W., Yao, L., He, X., Wang, L., Li, M., Yang, Y., & Wan, C. (2018). Hypoglycemic activity and constituents analysis of blueberry (*Vaccinium corymbosum*) fruit extracts. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 11, 357.

Iacob, B., Deac, F., Cioloboc, D., Damian, G. & Silaghi-Dumitrescu, R. (2011). Hemoglobin-albumin Crosslinked Copolymers: Reduced Prooxidant Reactivity. *Artificial Cells, Blood Substitutes and Immobilization Biotechnologies*, 39(5), 293–7.

Ide, N., & Lau, B. H. (2001). Garlic compounds minimize intracellular oxidative stress and inhibit nuclear factor- κ B activation. *The Journal of Nutrition*, 131(3), 1020-1026.

Imaizumi, F., Asahina, I., Moriyama, T., Ishii, M., & Omura, K. (2004). Cultured mucosal cell sheet with a double layer of keratinocytes and fibroblasts on a collagen membrane. *Tissue Engineering*, 10 (5-6), 657-664.

Isacchi, B., Bergonzi, M. C., Carnevali, F., Van der Esch, S. A., Vincieri, F. F., & Bilia, A. R. (2007). Analysis and stability of the constituents of St. John's wort oils prepared with different methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45(5), 756-761.

Itoh, A.; Isoda, K.; Kondoh, M.; Kawase, M.; Watari, A.; Kobayashi, M.; Yagi, K. (2010). Hepatoprotective effect of syringic acid and vanillic acid on CCl₄-induced liver injury. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 33(6), 983-987.

Itoh, K., Chiba, T., Takahashi, S., Ishii, T., Igarashi, K., Katoh, Y., ... & Yamamoto, M. (1997). An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 236(2), 313-322.

Izol, V., Arıdoğan, I. A., Tansuğ, Z., Doran, F., Erdoğan, K. E., Kaplan, H. M., ... & Pazarci, P. (2019). *Hypericum perforatum* extract against oxidative stress, apoptosis and oedema in kidney induced by gentamicin. *Internațional Journal of Pharmacology*, 15, 66-73.

Jafari, R. A., Jalali, M. R., Ghorbanpoor, M., & Saraei, S. M. (2008). Effect of dietary garlic on immune response of broiler chicks to live Newcastle disease vaccine. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 11(14), 1848.

Jahr, J. S., Moallempour, M., & Lim, J. C. (2008). HBOC-201, hemoglobin glutamer-250 (bovine), Hemopure®(Biopure Corporation). *Expert opinion on biological therapy*, 8(9), 1425-1433.

Jameel, M. K., Joshi, A. R., Dawane, J., Padwal, M., Joshi, A. R., Pandit, V. A., & Melinkeri, R. R. (2014). Effect of various physical stress models on serum cortisol level in wistar rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(3), 181-183.

Jan, A. K., Anis, I., & Shah, M. R. (2015). Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of *Galium tricornutum* subsp. *longipedunculatum* from Pakistan. *Chemistry of Natural Compounds*, 51(1), 164-165.

Janbaz, K. H.; Saeed, S. A.; Gilani, A. H.: Protective effect of rutin on paracetamol- and CCl₄-induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia*, 73(7-8), 557-563, 2002.

Jansen, S., Dessein, S., Piesschaert, F., Robbrecht, E., & Smets, E. (2000). Aluminium accumulation in leaves of Rubiaceae: systematic and phylogenetic implications. *Annals of Botany*, 85(1), 91-101.

Jayanthi, M. K., Dhar, M., & Jayanthi, M. K. (2011). Anti-inflammatory effects of *Allium sativum* (Garlic) in experimental rats. *Biomedicine*, 31(1), 31, 84-89.

Jayaprakasam, B., Olson, L. K., Schutzki, R. E., Tai, M. H., & Nair, M. G. (2006). Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins

and ursolic acid in Cornelian cherry (*Cornus mas*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(1), 243-248.

Jiang, W. L., Fu, F. H., Zheng, S. G., Zhang, D. L., & Zhu, H. B. (2010). 8-O-acetyl shanzhiside methylester attenuates apoptosis and ameliorates mitochondrial energy metabolism in rat cortical neurons exposed to oxygen–glucose deprivation. *European Journal of Pharmacology*, 629(1-3), 20-24.

Jiang, W. L., Zhang, S. P., Zhu, H. B., & Hou, J. (2011). Effect of 8-O-acetyl Shanzhiside Methylester Increases Angiogenesis and Improves Functional Recovery after Stroke. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 108(1), 21-27.

Jin, S., Kurtz, D. M., Liu, Z. J., Rose, J., & Wang, B. C. (2002). X-ray crystal structures of reduced rubrerythrin and its azide adduct: a structure-based mechanism for a non-heme diiron peroxidase. *Journal of the American Chemical Society*, 124(33), 9845-9855.

Johnson, S.A., Wang, J.F., Sun, X., McEwen, B.S., Chattarji, S. & Young, L.T. (2009). Lithium treatment prevents stress-induced dendritic remodeling in the rodent amygdale. *Neuroscience*, 163, 34–39.

Jordö, E. D., Wermeling, F., Chen, Y., & Karlsson, M. C. (2011). Scavenger receptors as regulators of natural antibody responses and B cell activation in autoimmunity. *Molecular Immunology*, 48(11), 1307-1318.

Jurenka, J. S. (2009). Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*, 14(2), 141-153.

Jurica, K., Karačonji, I. B., Šegan, S., Opsenica, D. M., & Kremer, D. (2015). Quantitative analysis of arbutin and hydroquinone in strawberry tree (*Arbutus unedo* L., Ericaceae) leaves by gas chromatography-mass spectrometry/Kvantitativna analiza arbutina i hidrokinona u listovima obične planike (*Arbutus unedo* L., Ericaceae) plinskromatografskom metodom uz detekciju masenim spektrometrom. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 66(3), 197-202.

Kader, S. A. (2017). Effect of *Salvia aegyptiaca* Aqueous Extract on Some Neurohormonal Disorders Induced by Carbon Tetrachloride in Adult Male Albino Rats. *Arab Journal of Nuclear Sciences and Applications*, 50(3), 205-216.

Kajiwara, R., Sand, O., Kidokoro, Y., Barish, M. E., & Iijima, T. (1997). Functional organization of chromaffin cells and cholinergic synaptic transmission in rat adrenal medulla. *The Japanese Journal of Physiology*, 47(5), 449-464.

Kaminska, K., & Rogoz, Z. (2016). The antidepressant-and anxiolytic-like effects following co-treatment with escitalopram and risperidone in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 67(3), 471-480.

Kannan, M., Singh, A. R., Kumar, T. A., Jegatheswari, P., & Subburayalu, S. (2007). Studies on immuno-bioactivities of *Nyctanthes arbortristis* (Oleaceae). *African Journal of Microbiology Research*, 1(6), 88-91.

Katz, L. M., Manning, J. E., McCurdy, S., Pearce, L. B., Gawryl, M. S., Wang, Y., ... & Carolina Resuscitation Research Group. (2002). HBOC-201 improves survival in a swine model of hemorrhagic shock and liver injury. *Resuscitation*, 54(1), 77-87.

Kesner, R. P., Hunsaker, M. R., & Warthen, M. W. (2008). The CA3 subregion of the hippocampus is critical for episodic memory processing by means of relational encoding in rats. *Behavioral Neuroscience*, 122(6), 1217.

Kianbakht, S., Abasi, B., & Hashem Dabaghian, F. (2014). Improved lipid profile in hyperlipidemic patients taking *Vaccinium arctostaphylos* fruit hydroalcoholic extract: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 28(3), 432-436.

Kiasalari, Z., Baluchnejadmojarad, T., & Roghani, M. (2016). *Hypericum perforatum* hydroalcoholic extract mitigates motor dysfunction and is neuroprotective in intrastriatal 6-Hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 36(4), 521-530.

Kim, K. M., Chun, S. B., Koo, M. S., Choi, W. J., Kim, T. W., Kwon, Y. G., ... & Kim, Y. M. (2001). Differential regulation of NO availability from macrophages and endothelial cells by the garlic component S-allyl cysteine. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(7), 747-756.

Kim, Y. S., Kim, J. S., Cho, H. S., Rha, D. S., Kim, J. M., Park, J. D., ... & Kwon, I. H. (2008). Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhalation Toxicology*, 20(6), 575-583.

Kivalo, E., & Rinne, U. K. (1960). The relation between the hypothalamic neurosecretion and the corticotrophin release in experimental conditions. *European Journal of Endocrinology*, 34(1), 8-18.

Klusa, V., Germane, S., Nöldner, M., & Chatterjee, S. S. (2001). *Hypericum* extract and hyperforin: memory-enhancing properties in rodents. *Pharmacopsychiatry*, 34(Sup. 1), 61-69.

Kobayashi, A., Kang, M. I., Okawa, H., Ohtsuji, M., Zenke, Y., Chiba, T., ... & Yamamoto, M. (2004). Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2. *Molecular and Cellular Biology*, 24(16), 7130-7139.

Kondo, S., Tsuda, K., Muto, N., & Ueda, J. E. (2002). Antioxidative activity of apple skin or flesh extracts associated with fruit development on selected apple cultivars. *Scientia Horticulturae*, 96(1-4), 177-185.

Koshova, O.Y. (2015). The effect of the antidiabetic composition on the functional condition of the rat liver in the experimental diabetes. *Вісник фармації*, 1, 69-71.

Kramer, K., Rademaker, B., Rozendal, W. H. M., Timmerman, H., & Bast, A. (1986). Influence of lipid peroxidation on β -adrenoceptors. *FEBS Letters*, 198(1), 80-84.

Krolow, R., Arcego, D. M., Noschang, C., Weis, S. N., & Dalmaz, C. (2014). Oxidative imbalance and anxiety disorders. *Current Neuropharmacology*, 12(2), 193-204.

Kryvtsova, M., Trush, K., Eftimova, J., Kosova, J., & Spivak, M. (2019). Antimicrobial, antioxidant and some biochemical properties of *Vaccinium vitis-idaea* L.

Kuck, J. L., Dikalov, S. I., Fessel, J. P., Shaver, C. M., Bastarache, J. A., & Ware, L. (2016). Cell-free hemoglobin causes oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and increased endothelial permeability in human pulmonary microvascular endothelial cells. In *C28. The ties that bind: Basic studies in ali and barrier function* (pp. 4777-4777). American Thoracic Society.

Kumar, R., Kumar, S., Ali, M., Kumar, A., Lawewence, K. & Singh J.K. (2012). Impact of stress on histology and biochemical parameters of liver and kidney of mice. *Innovative Journal of Medical and Health Science*, 2, 63 – 66.

Kumar, S. (2015). Dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes by allicin. *Indian journal of pharmacology*, 47(4), 444.

Kunchandy, E., & Rao, M. N. A. (1990). Oxygen radical scavenging activity of curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*, 58(3), 237-240.

Kunnumakkara, A. B., Bordoloi, D., Padmavathi, G., Monisha, J., Roy, N. K., Prasad, S., & Aggarwal, B.B. (2017). Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1325-1348.

Kvetnansky, R., McCarty, R., Thoa, N. B., Lake, C. R., & Kopin, I. J. (1979). Sympatho-adrenal responses of spontaneously hypertensive rats to immobilization stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 236(3), 457-462.

Kwak, H. B. (2013). Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 9(2), 212.

Kwak, M. K., Itoh, K., Yamamoto, M., Sutter, T. R., & Kensler, T. W. (2001). Role of transcription factor Nrf2 in the induction of hepatic phase 2 and antioxidative enzymes in vivo by the cancer chemoprotective agent, 3H-1, 2-dithiole-3-thione. *Molecular Medicine*, 7(2), 135-145.

Labrecque, J., Bodet, C., Chandad, F., & Grenier, D. (2006). Effects of a high-molecular-weight cranberry fraction on growth, biofilm formation and adherence of *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(2), 439-443.

Lachey, J.L., D'Alessio, D.A., Rinaman, L., Elmquist, J.K., Drucker D.J. & Seeley, R.J. (2005). The role of central glucagon-like peptide-1 in mediating the effects of visceral illness: differential effects in rats and mice. *Endocrinology*, 146(1), 458-462.

Larsen, P.J., Tang-Christensen, M. & Jessop, D.S. (1997). Central administration of glucagon-like peptide-1 activates hypothalamic neuroendocrine neurons in the rat. *Endocrinology*, 138(10), 4445-4455.

Latimer, K. S. (Ed.). (2011). *Duncan and Prasse's veterinary laboratory medicine: clinical pathology*. John Wiley & Sons.p. 64-70, 177-81.

Ledüic, C., Birgel, I., Müller, R., & Leistner, E. (1997). Isochorismate hydroxymutase from a cell-suspension culture of *Galium mollugo* L. *Planta*, 202(2), 206-210.

Lee, C. C., Chen, Y. T., Chiu, C. C., Liao, W. T., Liu, Y. C., & Wang, H. M. D. (2015). Polygonum cuspidatum extracts as bioactive antioxiadaion, anti-tyrosinase, immune stimulation and anticancer agents. *Journal of bioscience and bioengineering*, 119(4), 464-469.

Leonard, B. E. (1990). Stress and the immune system: immunological aspects of depressive illness. *International Review of Psychiatry*, 2(3-4), 321-330.

Leskovac, A., Joksic, G., Jankovic, T., Savikin, K., & Menkovic, N. (2007). Radioprotective properties of the phytochemically characterized extracts of *Crataegus monogyna*, *Cornus mas* and *Gentianella austriaca* on human lymphocytes in vitro. *Planta medica*, 73(11), 1169-1175.

Li, R., Wang, P., Guo, Q. Q., & Wang, Z. Y. (2011). Anthocyanin composition and content of the *Vaccinium uliginosum* berry. *Food Chemistry*, 125(1), 116-120.

Li, X. H., Li, C. Y., Lu, J. M., Tian, R. B., & Wei, J. (2012). Allicin ameliorates cognitive deficits ageing-induced learning and memory deficits through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways. *Neuroscience Letters*, 514(1), 46-50.

Li, X. X., Du, L. D., & Du, G. H. (2018). Arbutin. In: *Natural Small Molecule Drugs from Plants* (pp. 667-670). Springer, Singapore.

Liu, K. L., Chen, H. W., Wang, R. Y., Lei, Y. P., Sheen, L. Y., & Lii, C. K. (2006). DATS reduces LPS-induced iNOS expression, NO production, oxidative stress, and NF-κB activation in RAW 264.7 macrophages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(9), 3472-3478.

Liu, S. G., Ren, P. Y., Wang, G. Y., Yao, S. X., & He, X. J. (2015). Allicin protects spinal cord neurons from glutamate-induced oxidative stress through regulating the heat shock protein 70/inducible nitric oxide synthase pathway. *Food & Function*, 6(1), 320-329.

Liu, Y., Black, M. A., Caron, L., & Camesano, T. A. (2006). Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering*, 93(2), 297-305.

Liu, Z. J., Li, Z. H., Liu, L., Tang, W. X., Wang, Y., Dong, M. R., & Xiao, C. (2016). Curcumin attenuates beta-amyloid-induced neuroinflammation via activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma function in a rat model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 261.

Lodish H., Berk A., Zipursky L.S., Matsudaira P., Baltimore D., Darnell J. (1999). *Molecular cell biology*. New York: Scientific American Books, 230-256.

Lopes, C. M. C., Lazzarini, J. R., Soares Júnior, J. M., & Baracat, E. C. (2018). Phytotherapy: yesterday, today, and forever?. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 64(9), 765-768.

Lund, T., Stokke, T., Olsen, Ø. E., & Fodstad, Ø. (2005). Garlic arrests MDA-MB-435 cancer cells in mitosis, phosphorylates the proapoptotic BH3-only protein Bim EL and induces apoptosis. *British Journal of Cancer*, 92(9), 1773-1781.

Madrigal, J.L., Olivenza, R., Moro, M.A., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Rodrigo, J. & Leza, J.C. (2001). Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 24, 420–29.

Magarin, A. M., & McEwen, B. S. (1995). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience*, 69(1), 83-88.

Magariños, A. M., McEwen, B. S., Flügge, G., & Fuchs, E. (1996). Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *Journal of Neuroscience*, 16(10), 3534-3540.

Magariños, A.M., Orchinik, M. & McEwen, B.S. (1998). Morphological changes in the hippocampal CA3 region induced by non-invasive glucocorticoid administration: a paradox. *Brain Research*, 809, 314-318.

Maheshwari, R. K., Singh, A. K., Gaddipati, J., & Srimal, R. C. (2006). Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sciences*, 78(18), 2081-2087.

Maisenbacher, P. & Kovar, K.A. (1992). Analysis and stability of *Hyperici oleum*. *Planta Medica*, 58, 351-354.

Maldonado, P.D., Barrera, D. & Rivero I. (2003). Antioxidant S-allylcysteine prevents gentamicin-induced oxidative stress and renal damage. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(3), 317–324.

Maldonado-Bouchard, S., Peters, K., Woller, S. A., Madahian, B., Faghihi, U., Patel, S., ... & Hook, M. A. (2016). Inflammation is increased with anxiety-and depression-like signs in a rat model of spinal cord injury. *Brain, Behavior, and Immunity*, 51, 176-195.

Marrelli, M., Statti, G., Conforti, F., & Menichini, F. (2016). New potential pharmaceutical applications of hypericum species. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 16(9), 710-720.

Martineau, C., Kevorkova, O., Brissette, L., & Moreau, R. (2014). Scavenger receptor class B, type I (Scarbl) deficiency promotes osteoblastogenesis but stunts terminal osteocyte differentiation. *Physiological reports*, 2(10), e12117.

Masood, A, Nadeem, A.S., Mustafa J.M., O'Donnell J. Reversal of oxidative stress-induced anxiety by inhibition of phosphodiesterase-2 in mice. (2008). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapies*, 326, 369-379.

Masuda, Y. (2006). Learning toxicology from carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Yakugakuzasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 126(10), 885-899.

Matkowski A. & Piotrowska I. (2006). Antioxidant and free radical scavenging activities of some medicinal plants from the Lamiaceae. *Fitoterapia*, 77(5), 346-353.

McDonald, C. R., Bauer, R. M., Grande, L., Gilmore, R., & Roper, S. (2001). The role of the frontal lobes in memory: Evidence from unilateral frontal resections for relief of intractable epilepsy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(6), 571-585.

Mcmillan, F. D. (2012). What dictionary are animal researchers using?. *Journal of Animal Ethics*, 2(1), 1-5.

Medina-Campos, O.N., Barrera, D. & Segoviano-Murillo, S. (2007). S-allylcysteine scavenges singlet oxygen and hypochlorous acid and protects LLC-PK1 cells of potassium dichromate-induced toxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 45(10), 2030–2039.

Meffert, M. K., Chang, J. M., Wiltgen, B. J., Fanselow, M. S., & Baltimore, D. (2003). NF- κ B functions in synaptic signaling and behavior. *Nature Neuroscience*, 6(10), 1072-1078.

Menon, V. P., & Sudheer, A. R. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. In *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease* (pp. 105-125). Springer, Boston, MA.

Mihailović, N. R.; Mihailović, V. B.; Kreft, S.; Ćirić, A. R.; Joksović, L. G.; Đurđević, P. T. (2018). Analysis of phenolics in the peel and pulp of wild apples (*Malus sylvestris* (L.) Mill.). *Journal of Food Composition and Analysis*, 67, 1-9.

Milenković-Anđelković, A. S., Anđelković, M. Z., Radovanović, A. N., Radovanović, B. C., & Nikolić, V. (2015). Phenol composition, DPPH radical scavenging and antimicrobial activity of Cornelian cherry (*Cornus mas*) fruit and leaf extracts. *Hemijaska Industrija*, 69(4), 331-337.

Milića, P.S., Rajkovića, K.M., Stamenkovićb, O.S. & Veljkovićb, V.B. (2013). Kinetic modeling and optimization of maceration and ultrasound-extraction of resinoid from the aerial parts of white lady's bedstraw (*Galium mollugo* L.). *Ultrasonics Sonochemistry*, 20(1), 525–534.

Mill, R.R., *Lamium* L. In: Davis, P.H. (Ed.), Flora of Turkey and the East Aegean Islands, vol. 7. Edinburgh University Press, Edinburgh, UK, pp. 126–148, 1982.

Mitic, V. D., Stankov-Jovanovic, V. P., Ilic, M. D., Vasiljevic, P. J., Zabar, A. L., & Stojanovic, G. S. (2014). The antioxidant, hemolytic and cholinesterase inhibition properties of *Galium verum* L. and *Tragopogon pratensis* subsp. *pratensis*. *Bulgarian Chemical Communications*, 46(2), 269-276.

Mohan, L., Rao, U. S. C., Gopalakrishna, H. N., & Nair, V. (2011). Evaluation of the anxiolytic activity of NR-ANX-C (a polyherbal formulation) in ethanol withdrawal-induced anxiety behavior in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1-7.

Moldovan, B., Filip, A., Clichici, S., Suharoschi, R., Bolfa, P., & David, L. (2016). Antioxidant activity of Cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruits extract and the in vivo evaluation of its anti-inflammatory effects. *Journal of Functional Foods*, 26, 77-87.

Monjan, A.A. & Collector, M.I. (1977). Stress-induced modulation of immune response. *Science*, 196, 307-308.

Moroz, G. A., Kriventsov, M. A., & Kutia, S. A. (2018). Morphofunctional changes in the adrenal glands of juvenile rats systematically exposed to hypergravity. *Russian Open Medical Journal*, 7(4), 1-8.

Moskova-Doumanova, V., Miteva, G., Dimitrova, M., Topouzova-Hristova, T. & Kapchina, V. (2012). Methanol and chloroform extracts from *Lamium album* L. affect cell properties of A549 cancer lung cell line. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 26(1), 120-125.

Mot, A. C., Roman, A., Lupan, I., Kurtz, D. M., & Silaghi-Dumitrescu, R. (2010). Towards the development of hemerythrin-based blood substitutes. *The Protein Journal*, 29(6), 387-393.

Moş, A.C., Bischin, C., Muresan, B., Parvu, M., Damian, G., Vlase, L. & Silaghi-Dumitrescu, R. (2015). Antioxidant activity evaluation by physiologically relevant assays based on haemoglobin peroxidase activity and cytochrome *c*-induced oxidation of liposomes, *Natural Product Research*, 30(11), 1315-1319.

Müller, W. E., Singer, A., Wonnemann, M., Hafner, U., Rolli, M., & Schäfer, C. (1998). Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract. *Pharmacopsychiatry*, 31(S1), 16-21.

Münster-Wandowski, A., Gómez-Lira, G. & Gutiérrez, R. (2013). Mixed neurotransmission in the hippocampal mossy fibers. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7(210), 1-19.

Mustafa, B., Hajdari, A., Pajazita, Q., Sylva, B., Quave, C. L., & Pieroni, A. (2012). An ethnobotanical survey of the Gollak region, Kosovo. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 59(5), 739-754.

Nabavi, S. M., Nabavi, S. F., Sureda, A., Caprioli, G., Iannarelli, R., Sokeng, A. J. T., ... & Daglia, M. (2018). The water extract of tutsan (*Hypericum androsaemum* L.) red berries exerts antidepressive-like effects and *in vivo* antioxidant activity in a mouse model of post-stroke depression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 290-298.

Nafie, E. H., Khater, E., Awwad, M., Zowail, M., & Hegazy, K. (2017). The ameliorative role of cranberry extract and bone marrow cells against chlorambucil cytotoxicity in rat fertility. *African Journal of Biotechnology*, 16(6), 274-279.

Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N., & Ho, C. Y. X. (2017). Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 210, 211-221.

Noorafshan, A., & Ashkani-Esfahani, S. (2013). A review of therapeutic effects of curcumin. *Current Pharmaceutical Design*, 19(11), 2032-2046.

Numagami Y. & Ohnishi S. T. (2001). S-allylcysteine inhibits free radical production, lipid peroxidation and neuronal damage in rat brain ischemia. *Journal of Nutrition*, 131(3), 1100S–1105.

Ohl, F., Michaelis, T., Vollmann-Honsdorf, G.K., Kirschbaum, C. & Fuchs, E., (2000). Effect of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot study in tree shrews. *Psychoneuroendocrinology*, 25(4), 357-363.

Olivera, A., Moore, T. W., Hu, F., Brown, A. P., Sun, A., Liotta, D. C., ... & Miller, A. H. (2012). Inhibition of the NF- κ B signaling pathway by the curcumin analog, 3, 5-Bis (2-

pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory and anti-cancer properties. *International Immunopharmacology*, 12(2), 368-377.

Opris, R., Toma, V., Olteanu, D., Baldea, I., Baciu, A. M., Lucaci, F. I., ... & David, L. (2019). Effects of silver nanoparticles functionalized with *Cornus mas* L. extract on architecture and apoptosis in rat testicle. *Nanomedicine*, 14(3), 275-299.

Orhan, N., Orhan, D. D., Aslan, M., Şüküroğlu, M., & Orhan, I. E. (2012). UPLC–TOF-MS analysis of *Galium spurium* towards its neuroprotective and anticonvulsant activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 220-227.

Oszmiański, J., Wojdyło, A., Lachowicz, S., Gorzelany, J., & Matłok, N. (2016). Comparison of bioactive potential of cranberry fruit and fruit-based products versus leaves. *Journal of Functional Foods*, 22, 232-242.

Ozaydin, S., Dirmenci, T., Tumen, G. & Baser, K.H.C. (2006). Plants used as analgesic in the folk medicine Turkey. In: Ertug, F. (Ed.), *Proceedings of the 4th International Congress of Ethnobotany* (ICEB 2005). Ege Publications, pp. 167–171.

Paduch, R., Matysik, G., Wójciak–Kosior, M., Kandefor–Szerszeń, M., Skalska–Kamińska, A., Nowak–Kryśka, M. & Niedziela, P. (2008). *Lamium album* extracts express free radical scavenging and cytotoxic activities. *Polish Journal of Environmental Studies*, 17(4), 569-580.

Pandit, A.; Sachdeva, T.; Bafna, P. (2012). Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(05), 233-243.

Parada, E., Buendia, I., Navarro, E., Avendaño, C., Egea, J., & López, M. G. (2015). Microglial HO-1 induction by curcumin provides antioxidant, antineuroinflammatory, and glioprotective effects. *Molecular nutrition & food research*, 59(9), 1690-1700.

Park, J.B. (2008). Isolation and characterization of N-feruloyltyramine as the P-selectin expression suppressor from garlic (*Allium ursinum*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 14, 8868–8872.

Pascu, M., Pascu, D. E., Cozea, A., Bunaciu, A. A., Miron, A. R., & Nechifor, C. A. (2015). Biologically active extracts with kidney affections applications. *Applied Surface Science*, 358, 647-654.

Pawlowska, A. M., Camangi, F., & Braca, A. (2010). Quali-quantitative analysis of flavonoids of *Cornus mas* L.(Cornaceae) fruits. *Food Chemistry*, 119(3), 1257-1261.

Peixoto, T. C., Moura, E. G., de Oliveira, E., Soares, P. N., Guarda, D. S., Bernardino, D. N., ... & Figueiredo, M. S. (2018). Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) extract treatment improves triglyceridemia, liver cholesterol, liver steatosis, oxidative damage and

corticosteronemia in rats rendered obese by high fat diet. *European Journal of Nutrition*, 57(5), 1829-1844.

Pereira, O.R., Domingues, M.R.M., Silva, A.M.S. & Cardoso, S.M. (2013a). Phenolic constituents of *Lamium album*: Focus on isoscutellarein derivatives. *Food Research International*, 48, 330–335.

Pereira, O.R., Macias, R.I.R., Perez, M.J., Marin, J.J.G. & Cardoso, S.M. (2013b). Protective effects of phenolic constituents from *Cytisus multiflorus*, *Lamium album* L. and *Thymus citriodorus* on liver cells. *Journal of Functional Foods*, 5, 1170-1179.

Petukhova, N. M., Buryakina, A. V., Avenirova, E. L., Burakova, M. A., & Drozhzhina, E. V. (2008). Studies of the biological activity of an oil extract of the snakeflower *Lamium album*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 42(6), 354-356.

Picuric-Jovanovic, K., Milovanovic, M., Budincevic, M., & Vrbaski, Z. (1997). Antioxydative Wirkung von *Lamium purpureum* als Nahrungsmittelzusatzstoff, *Acta of the Symposium "Vitamine und Zusatzstoffe"*, Viena, 24–25 Septembrie.

Pietraforte, D., Salzano, A. M., Marino, G., & Minetti, M. (2003). Peroxynitrite-dependent modifications of tyrosine residues in hemoglobin. Formation of tyrosyl radical (s) and 3-nitrotyrosine. *Amino Acids*, 25(3-4), 341-350.

Pilati, N., Barker, M., Panteleimonitis, S., Donga, R., & Hamann, M. (2008). A rapid method combining Golgi and Nissl staining to study neuronal morphology and cytoarchitecture. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 56(6), 539-550.

Pitman, D. L., Ottenweller, J. E., & Natelson, B. H. (1988). Plasma corticosterone levels during repeated presentation of two intensities of restraint stress: chronic stress and habituation. *Physiology & Behavior*, 43(1), 47-55.

Plinius (23-79 A.D.). The natural history. Book XXVI, Chapter LXXX. Cited after: Bostock J, Riley HT, editors. London: Taylor and Francis; 1855. The Perseus Digital Library.

Plüddemann, A., Neyen, C. & Gordon, S. (2007). Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands. *Methods*, 43, 207–217.

Popescu M, Milițiu I, Cireașă V. și colab. (1992). Pomicultura (generală și specială). Ed Didactică și Pedagogică, Bucuresti, 409-416.

Prokop, J., Lněničková, K., Cibiček, N., Kosina, P., Tománková, V., Jourová, L., ... & Zapletalová, I. (2019). Effect of bilberry extract (*Vaccinium myrtillus* L.) on drug-metabolizing enzymes in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 129, 382-390.

Pryor, W.A., Strickland, T. & Church, D.F. (1988). Comparisons of the efficiencies of several natural and synthetic antioxidants in aqueous sodium dodecyl sulfate micelle solutions. *Journal of American Chemistry Society*, 110, 2224-2229.

Pu, H.J., Cao, Y.F., He, R.R., Zhao, Z.L., Song, J.H., Jiang, B., ... & Kurihara, H. (2012). Correlation between antistress and hepatoprotective effects of schisandra lignans was related with its antioxidative actions in liver cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1-7.

Rabinkov, A., Miron, T., Mirelman, D., Wilchek, M., Glozman, S., Yavin, E., & Weiner, L. (2000). S-Allylmercaptogluthathione: the reaction product of allicin with glutathione possesses SH-modifying and antioxidant properties. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1499(1-2), 144-153.

Rahimi, S., Teymouri, Z. Z., Karimi, T. M., Omidbaigi, R., & Rokni, H. (2011). Effect of the three herbal extracts on growth performance, immune system, blood factors and intestinal selected bacterial population in broiler chickens. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 2011, 527-539.

Ramos-Gomez, M., Kwak, M.K., Dolan, P.M., Itoh, K., Yamamoto, M., Talalay, P. & Kensler, T.W. (2001). Sensitivity to carcinogenesis is increased and chemoprotective efficacy of enzyme inducers is lost in nrf2 transcription factor-deficient mice, *Proceedings of National Academy for Science USA*, 98, 3410–3415.

Rangasamy, T., Cho, C.Y., Thimmulappa, R.K., Zhen, L., Srisuma, S.S., Kensler, T.W., Yamamoto, M., Petrache, I., Tuder, R.M. & Biswal S. (2004). Genetic ablation of Nrf2 enhances susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice, *Journal of Clinical Investigations*, 114, 1248–1259.

Reagan, L.P., Rosell, D.R., Wood, G.E., Spedding, M., Muñoz, C. & Rothstein, J. (2004). Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: Reversal by tianeptine. *Proceedings of National Academy for Science USA*, 101(7), 2179–2184.

Reagan-Shaw, S., Nihal, M., & Ahmad, N. (2008). Dose translation from animal to human studies revisited. *The FASEB Journal*, 22(3), 659-661.

Reeder, B. J., & Wilson, M. T. (2005). Hemoglobin and myoglobin associated oxidative stress: from molecular mechanisms to disease states. *Current Medicinal Chemistry*, 12(23), 2741-2751.

Ren, Y. M., Ke, C. Q., Tang, C., Yao, S., & Ye, Y. (2017). Divaccinosides A–D, four rare iridoid glucosidic truxillate esters from the leaves of *Vaccinium bracteatum*. *Tetrahedron Letters*, 58(24), 2385-2388.

Ricardo da Silva, J.M., Darmon, N., Fernandez, Y. & Mitjavila, S. (1991). Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 39, 1549-1552.

Rifkind, J. M., Mohanty, J. G., & Nagababu, E. (2015). The pathophysiology of extracellular hemoglobin associated with enhanced oxidative reactions. *Frontiers in Physiology*, 5, 500.

Rink, C., & Khanna, S. (2011). Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke. *Antioxidants & redox signaling*, 14(10), 1889-1903.

Robak, J. & Gryglewski, R.J. (1988). Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem. Pharmacol.*, 37, 837-841.

Robinson, J. P., Harris, S. A., & Juniper, B. E. (2001). Taxonomy of the genus *Malus* Mill.(Rosaceae) with emphasis on the cultivated apple, *Malus domestica* Borkh. *Plant Systematics and Evolution*, 226(1-2), 35-58.

Roman, I., & Puică, C. (2013). Effects of anakinetic stress and *Galium verum* extract on the thyroid and ovary morphology in Wistar rats. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 70(1), 167-169.

Roman, I., Puica, C., & Toma, V. A. (2016). The effect of *Lamium album* and *Lamium purpureum* extracts on some blood parameters under anakinetic stress conditions in Wistar rats. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 73(1), 18-20.

Roman, I., Toma, V. A., & Farcaș, A. D. (2015). Protective effects of *Galium verum* L. extract on the hypothalamic--pituitary-adrenal axis under anakinetic stress conditions, in rats. Histological aspects. *Studia Universitatis Vasile Goldis Seria Stiintele Vietii (Life Sciences Series)*, 25(3), 207-214.

Roman, I., Puică, C., Toma, V., Necula, R., & Grigoraș, V. A. (2017). Effects of *Lamium album* and *Lamium purpureum* extracts administration on the liver function in anakinetic stress conditions. *Studii și Cercetări - Biology*, 20, 31-42.

Rop, O., Jurikova, T., Sochor, J., Mlcek, J., & Kramarova, D. (2011). Antioxidant capacity, scavenging radical activity and selected chemical composition of native apple cultivars from Central Europe. *Journal of Food Quality*, 34(3), 187-194.

Rostamkhani, F., Zardooz, H., Zahediasl, S. & Farrokhi, B. (2012). Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats. *Journal of Zhejiang University Science B*, 13 (11), 904–912.

Russmann, S.; Kullak-Ublick, G. A.; Grattagliano, I. (2009). Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Current Medicinal Chemistry*, 16(23), 3041-3053.

Sagor, A. T., Chowdhury, M. R. H., Tabassum, N., Hossain, H., Rahman, M. M., & Alam, M. A. (2015). Supplementation of fresh ucche (*Momordica charantia* L. var. *muricata* Willd)

prevented oxidative stress, fibrosis and hepatic damage in CCl₄ treated rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 115.

Şahin E., & Gümüşlü S. (2004). Alterations in brain antioxidant status, protein oxidation and lipid peroxidation in response to different stress models. *Behavior Brain Research*, 155, 241-48.

Şahin E., & Gümüşlü S. (2007). Immobilization stress in rat tissues: Alterations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 144, 342-47.

Sajdel-Sulkowska, E.M., Lipinski, B., Windom, H., Audhya, T. & McGinnis, W. (2008). Oxidative stress in autism: elevated cerebellar 3-nitrotyrosine levels. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 4 (2), 73-84.

Saleem, S., Khan, R., Kazmi, I., & Afzal, M. (2019). Medicinal Plants in the Treatment of Arthritis. In *Plant and Human Health, Volume 3* (pp. 101-137). Springer, Cham.

Salehi, B., Zucca, P., Orhan, I. E., Azzini, E., Adetunji, C. O., Mohammed, S. A., ... & Armstrong, L. (2019). Allicin and health: A comprehensive review. *Trends in Food Science & Technology*, 86, 502–512

Sankpal, U. T., Nagaraju, G. P., Gottipolu, S. R., Hurtado, M., Jordan, C. G., Simecka, J. W., ... & Basha, R. (2016). Combination of tolfenamic acid and curcumin induces colon cancer cell growth inhibition through modulating specific transcription factors and reactive oxygen species. *Oncotarget*, 7(3), 3186.

Sanoner, P., Bochar, V., Charissou, L., Lastique, B., Jacob, M., & Thomas, P. (2019). *U.S. Patent Application No. 16/144,246*.

Santana, D. G., Oliveira, A. S., Souza, M. T. D. S., Santos, J. T. D. C., Hassimotto, N. M. A., Grespan, R., & Camargo, E. A. (2018). *Vaccinium macrocarpon* aiton extract ameliorates inflammation and hyperalgesia through oxidative stress inhibition in experimental acute pancreatitis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 1-13.

Sarac, N. & Ugur, A., (2007). Antimicrobial activities and usage in folkloric medicine of some Lamiaceae species growing in Mugla, Turkey. *EurAsia Journal of BioSciences*, 4, 28-37.

Savchenko, T., Blackford, M., Sarker, S.D. & Dinan, L. (2001). Phytoecdysteroids from *Lamium* spp: identification and distribution within plants, *Biochemistry Systematics and Ecology*, 29(9), 891-900.

Šavikin, K., Zdunić, G., Janković, T., Stanojković, T., Juranić, Z., & Menković, N. (2009). In vitro cytotoxic and antioxidative activity of *Cornus mas* and *Cotinus coggygria*. *Natural Product Research*, 23(18), 1731-1739.

Schäfer, G., & H Kaschula, C. (2014). The immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic organosulfur compounds in cancer chemoprevention. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 14(2), 233-240.

Schäfer, G., Guler, R., Murray, G., Brombacher, F., & Brown, G. D. (2009). The role of scavenger receptor B1 in infection with *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *PLoS One*, 4(12).

Schempp, C.M., Lüdtke, R., Winghofer, B. & Simon JC. (2000). Effect of topical application of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) on skin sensitivity to solar simulated radiation. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*, 16, 125-128.

Schmidt, M., Polednik, C., Roller, J., & Hagen, R. (2014a). *Galium verum* aqueous extract strongly inhibits the motility of head and neck cancer cell lines and protects mucosal keratinocytes against toxic DNA damage. *Oncology Reports*, 32(3), 1296-1302.

Schmidt, M., Scholz, C. J., Gavril, G. L., Otto, C., Polednik, C., Roller, J., & Hagen, R. (2014b). Effect of *Galium verum* aqueous extract on growth, motility and gene expression in drug-sensitive and-resistant laryngeal carcinoma cell lines. *International Journal of Oncology*, 44(3), 745-760.

Schrepler, M. P., Moldovan, D. C., Berindan-Neagoe, I. Krausz, L. T., Mikláš, R., Fischer-Fodor, E., ... & Virag, P. (2015). Immunomodulatory potential of palladium (ii) complexes with (1e, 6e)-1, 7-bis (3, 4-dimethoxyphenyl) hepta-1, 6-diene-3, 5-dione. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai, Chemia*, 60(2), 93-100.

Schulz, V., Hänsel, R., & Tyler, V. E. (2001). Rational phytotherapy: a physician's guide to herbal medicine. *Psychology Press*, 1-10.

Scurtu, F., Zolog, O., Iacob, B., & Silaghi-Dumitrescu, R. (2014). Hemoglobin–albumin cross-linking with disuccinimidyl suberate (DSS) and/or glutaraldehyde for blood substitutes. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 42(1), 13-17.

Scurtu, V. F., Moş, A., & Silaghi-Dumitrescu, R. (2013). Protein-based blood substitutes: recent attempts at controlling pro-oxidant reactivity with and beyond hemoglobin. *Pharmaceuticals*, 6(7), 867-880.

Selim, A. M. (2019). Alleviation of age related biochemical and molecular changes in rat liver by supplementation of certain natural products. *CU Theses*, 1-15.

Sendl A., Elbl G., Steinke B., Redl K., Brey W. & Wagner H. (1992). Comparative pharmacological investigations of *Allium ursinum* and *Allium sativum*. *Planta Medica*, 58, 1–7.

Sevastre-Berghian, A. C., Toma, V. A., Sevastre, B., Hanganu, D., Vlase, L., Benedec, D., ... & Decea, N. (2018). Characterization and biological effects of *Hypericum* extracts on

experimentally-induced-anxiety, oxidative stress and inflammation in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 6(9), 789-800.

Sharma, V., & McNeill, J. H. (2009). To scale or not to scale: the principles of dose extrapolation. *British journal of Pharmacology*, 157(6), 907-921.

Simoni, J., Villanueva-Meyer, J., Simoni, G., Moeller, J. F., & Wesson, D. E. (2009). Control of oxidative reactions of hemoglobin in the design of blood substitutes: role of the ascorbate–glutathione antioxidant system. *Artificial organs*, 33(2), 115-126.

Sipes, I. G.; El Sisi, A. E.; Sim, W. W.; Mobley, S. A.; Earnest, D. L. (1991). Reactive oxygen species in the progression of CCl₄-induced liver injury. In *Biological Reactive Intermediates IV* (pp. 489-497), Springer, Boston, MA.

Sivaci, A. (2006). Seasonal changes of total carbohydrate contents in three varieties of apple (*Malus sylvestris* Miller) stem cuttings. *Scientia Horticulturae*, 109(3), 234-237.

Soltani, R., Gorji, A., Asgary, S., Sarrafzadegan, N., & Siavash, M. (2015). Evaluation of the effects of *Cornus mas* L. fruit extract on glycemic control and insulin level in type 2 diabetic adult patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1-5.

Spencer, J.P.E., Abd, El Mohsen, M.M. & Rice-Evans, C. (2004). Cellular uptake and metabolism of flavonoids and their metabolites: implications for their bioactivity. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 423, 148–161.

Spiers, J. G., Chen, H. J., Bradley, A. J., Anderson, S. T., Sernia, C., & Lavidis, N. A. (2013). Acute restraint stress induces rapid and prolonged changes in erythrocyte and hippocampal redox status. *Psychoneuroendocrinology*, 38(11), 2511-2519.

Standl, T., Freitag, M., Burmeister, M. A., Horn, E. P., Wilhelm, S., & am Esch, J. S. (2003). Hemoglobin-based oxygen carrier HBOC-201 provides higher and faster increase in oxygen tension in skeletal muscle of anemic dogs than do stored red blood cells. *Journal of Vascular Surgery*, 37(4), 859-865.

Stojiljković, D., Arsić, I., & Tadić, V. (2016). Extracts of wild apple fruit (*Malus sylvestris* (L.) Mill. *Rosaceae*) as a source of antioxidant substances for use in production of nutraceuticals and cosmeceuticals. *Industrial Crops and Products*, 80, 165-176.

Stratu A., Cărbunaru D.C., Murariu A., Costică N., Ecophysiological characteristics in species with medicinal value from Rediu forest (Botoșani county). *Analele științifice ale Universității „Al. I. Cuza” Iași*, LVII (2), s. II a. Biologie vegetală, 2011.

Strobel J., Hieke M., Gebauer E., Windi E. & Gröger D. (1990). The influence of organic and inorganic chemical factors on cell growth and anthraquinone formation in suspension cultures of *Galium verum*. *Journal of Plant Physiology*, 186,117-124.

Sugama, S., Fujita, M., Hashimoto, M., Conti, B., 2007. Stress induced morphological microglial activation in the rodent brain: involvement of interleukin-18. *Neuroscience*, 146, 1388–1399.

Sugama, S., Sekiyama, K., Kodama, T., Takamatsu, Y., Takenouchi, T., Hashimoto, M., ... & Kakinuma, Y. (2016). Chronic restraint stress triggers dopaminergic and noradrenergic neurodegeneration: possible role of chronic stress in the onset of Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 51, 39-46.

Sun, H.; Che, Q. M.; Zhao, X.; Pu, X. P. (2010). Antifibrotic effects of chronic baicalein administration in a CCl₄ liver fibrosis model in rats. *European Journal of Pharmacology*, 631(1-3), 53-60.

Sunanda, B.S., Shankaranarayana, R. & Raju, T.R. (2000). Restraint stress-induced alterations in the levels of niogenic amines, amino acids, and AChE activity in the hippocampus. *Neurochemical Research*, 25(12), 1547-1552.

Suzuki, Y.J., Tsuchiya, M., Packer, L. (1991). Thiocctic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species. *Free Radical Research and Communications*, 15, 255-263.

Svistunenko, D. A. (2005). Reaction of haem containing proteins and enzymes with hydroperoxides: the radical view. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1707(1), 127-155.

Świerczewska, A., Buchholz, T., Melzig, M. F., & Czerwińska, M. E. (2019). In vitro α -amylase and pancreatic lipase inhibitory activity of *Cornus mas* L. and *Cornus alba* L. fruit extracts. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(1), 249-258.

Szegedi, A., Kohlen, R., Dienel, A., & Kieser, M. (2005). Acute treatment of moderate to severe depression with *Hypericum* extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ*, 330(7490), 503.

Tagarelli, G., Tagarelli, A., Liguori, M., & Piro, A. (2013). Treating epilepsy in Italy between XIX and XX century. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(2), 608-613.

Tajima, K., Sakamoto, M., Okada, K., Mukai, K., Ishizu, K., Sakurai, H., & Mori, H. (1983). Reaction of biological phenolic antioxidants with superoxide generated by cytochrome P-450 model system. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 115(3), 1002-1008.

Tămaş M. & Stana D. (2006). Comparative phytochemical research of *Galium verum* L. and *Galium mollugo* L. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj*, 34, 18-20.

Tămaş M., (1971). Cercetări chemotaxonomice la Ericalele din RSR. *Revista Medicală (Tg. Mureş)* 17 (2), 202-207.

Tămaș M., (2005). Botanică farmaceutică. Ed. Medicală Universitară, "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 1-10.

Tămaș, M., Vlase, L., Toiu, A., Morar, R., Coste, A. & Oniga I. (2012). Specifications on the chemical composition and therapeutical properties of *Vaccinium vitis-idaea* L. Fruits. *Contribuții Botanice, XLVII*, 85-89.

Terris, M.K., Issa, M.M. & Tacker, J.R. (2001). Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology*, 57, 26–29.

Thakur, M., Gupta, H., Singh, D., Mohanty, I. R., Maheswari, U., Vanage, G., & Joshi, D. S. (2014). Histopathological and ultra structural effects of nanoparticles on rat testis following 90 days (Chronic study) of repeated oral administration. *Journal of Nanobiotechnology*, 12(1), 42, 1-13.

Thiele, B., Brink, I., & Ploch, M. (1994). Modulation of cytokine expression by hypericum extract. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 7(1), 60-62.

Toda, S., Miyase, T., Arichi, H., Tanizawa, H., & Takino, Y. (1985). Natural antioxidants. III. Antioxidative components isolated from rhizome of *Curcuma longa* L. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 33(4), 1725-1728.

Todorov, D., Dimitrova, M., Shishkova, K., Yordanova, Zh., Kapchina-Toteva, V. & Shishkov, S. (2013). Comparative anti-herpes effects of the chloroform in vitro and in vivo extracts, derived from *Lamium album* L. *Bulgarian Journal of Agricultural Sciences*, 2(19), 190-193,

Toma, V. A., Farcas, A. D., Parvu, M., Silaghi-Dumitrescu, R., & Roman, I. (2017). CA3 hippocampal field: cellular changes and its relation with blood nitro-oxidative stress reveal a balancing function of CA3 area in rats exposed to repeated restraint stress. *Brain Research Bulletin*, 130, 10-17.

Toma, V. A., Farcas, A. D., Roman, I., Sevastre, B., Hathazi, D., Scurtu, F., Damian, G., Silaghi-Dumitrescu, R. (2018). In vivo evaluation of hemerythrin-based oxygen carriers: Similarities with hemoglobin-based counterparts. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 1422-1427.

Toma, V. A., Farcaș, A. D., Roman, I., Sevastre, B., Hathazi, D., Scurtu, F., ... & Silaghi-Dumitrescu, R. (2016). Comparative in vivo effects of hemoglobin-based oxygen carriers (HBOC) with varying prooxidant and physiological reactivity. *PLoS One*, 11(4), 1-16.

Toma, V. A., Tigu, A. B., Farcaș, A. D., Sevastre, B., Taulescu, M., Gherman, A. M. R., ... & Pârnu, M. (2019). New Aspects Towards a Molecular Understanding of the Allicin Immunostimulatory Mechanism via Colec12, MARCO, and SCARB1 Receptors. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3627.

Topouzova-Hristova, T., Moskova-Doumanova, V., Keremidarska, M., Doumanov, J., Miteva, G., Petkova, B. & Kapchina-Toteva, V. (2012). Anticancer effect of plant extracts from *Lamium album* L. by induction of cell death *in vitro*. *Science and Technologies*, II(1), 1-5.

Trio, P. Z., You, S., He, X., He, J., Sakao, K., & Hou, D. X. (2014). Chemopreventive functions and molecular mechanisms of garlic organosulfur compounds. *Food & function*, 5(5), 833-844.

Turillazzi, E., Neri, M., Cerretani, D., Cantatore, S., Frati, P., Moltoni, L., ... & Fineschi, V. (2016). Lipid peroxidation and apoptotic response in rat brain areas induced by long-term administration of nandrolone: the mutual crosstalk between ROS and NF- κ B. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20(4), 601-612.

Tzianabos, A.O. (2000). Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(4), 523-533.

Uei, Y. (1988). Immunohistological study of Crooke's cells. *Pathology-Research and Practice*, 183(5), 636-637.

Ukkola, O., Erkkilä, P. H., Savolainen, M. J., & Kesäniemi, Y. A. (2001). Lack of association between polymorphisms of catalase, copper-zinc superoxide dismutase (SOD), extracellular SOD and endothelial nitric oxide synthase genes and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Internal Medicine*, 249(5), 451-459.

Uma, S., Kavimani, S., & Raman, K. V. (2010). Effect of Saraswatarishta on learning and memory. *International Journal of Phytopharmacology*, 1(1), 15-19.

Unsal, V. (2018). Natural phytotherapeutic antioxidants in the areatment of mercury intoxication-a review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 8(3), 365.

Urban, S., Zieseniss, S., Werder, M., Hauser, H., Budzinski, R. & Engelmann, B. (2000). Scavenger receptor BI transfers major lipoprotein-associated phospholipids into the cells. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 33409–33415.

Uurlink, B.H.J. (1997). *Response of glial cells to ischemia: roles of reactive oxygen species and glutathione*. *Neuroscience and Biobehavior Reviews*, 21(2), 151–166.

van Wyk BE, Wink M. Medicinal plants of the World: an Illustrated Scientific Guide to Important Medicinal Plants and their Uses. Portland, Oregon: Timber Press Inc. pp. 187; 362-363; 414, 2004.

Vandebroek, I., & Moerman, D. E. (2015). The anthropology of ethnopharmacology. *Ethnopharmacology*, 17, 17-28.

Vogelzangs, N., Beekman, A. T. F., De Jonge, P., & Penninx, B. W. J. H. (2013). Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort. *Translational Psychiatry*, 3, e249.

von Hundelshausen, P., & Weber, C. (2007). Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circulation Research*, *100*(1), 27-40.

Vostalova, J., Vidlar, A., Simanek, V., Galandakova, A., Kosina, P., Vacek, J., ... & Student, V. (2015). Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection?. *Phytotherapy Research*, *29*(10), 1559-1567.

Vyas, A., Mitra, R., Shankaranarayana-Rao, B.S. & Chattarji, S. (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons, *Journal of Neurosciences*, *22*, 6810–6818.

Wachstein, M., Meisel, E., & Niedzwiedz, A. (1960). Histochemical demonstration of mitochondrial adenosine triphosphatase with the lead-adenosine triphosphate technique. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *8*(5), 387-388.

Wagner, H., Kraus, S., & Jurcic, K. (1999). Search for potent immunostimulating agents from plants and other natural sources. In *Immunomodulatory agents from plants* (pp. 1-39). Birkhäuser, Basel.

Wang, J., Wang, H., Zhu, R., Liu, Q., Fei, J., & Wang, S. (2015). Anti-inflammatory activity of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles in IL-1 β transgenic mice subjected to the lipopolysaccharide-induced sepsis. *Biomaterials*, *53*, 475-483.

Wang, X., Zhang, C., Zheng, N., Ma, J., & Zhu, Y. F. (2016). Determination of arbutin in rat plasma using liquid chromatography–tandem mass spectrometry: application to a pharmacokinetic study after oral administration of the extract of *Vaccinium vitis-idaea*. *Journal of Chromatographic Science*, *54*(9), 1508-1513.

Warringa, R. A., Hoeben, R. C., Koper, J. W., Sykes, J. E., van Golde, L. M., & Lopes-Cardozo, M. (1987). Hydrocortisone stimulates the development of oligodendrocytes in primary glial cultures and affects glucose metabolism and lipid synthesis in these cultures. *Developmental Brain Research*, *34*(1), 79-86.

Wen, H., Dan, M., Yang, Y., Lyu, J., Shao, A., Cheng, X., ... & Xu, L. (2017). Acute toxicity and genotoxicity of silver nanoparticle in rats. *PLoS One*, *12*(9), 1-16.

Weng, G.R. & Goldon, M.H. (1992). Antioxidant activity of quinones extracted from tanshen (*Salvia miltiorrhiza* Bunge). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *40*, 1331-1336.

Wennström, M., Hellsten, J., Ekstrand, J., Lindgren, H. & Tingström, A., (2006). Corticosterone-induced inhibition of gliogenesis in rat hippocampus is counteracted by electroconvulsive seizures. *Biological Psychiatry*, *59*(2), 178-186.

West, J. B. (2005). Robert Boyle's landmark book of 1660 with the first experiments on rarified air. *Journal of Applied Physiology*, *98*(1), 31-39.

- Wheaton, B. (1985). Models for the stress-buffering functions of coping resources. *Journal of Health and Social Behavior*, 26(4), 352-364.
- Williamson, E. M., Okpako, D. T., & Evans, F. J. (1996). *Pharmacological methods in phytotherapy research: volume 1: Selection, preparation and pharmacological evaluation of plant material*. John Wiley & Sons Ltd.
- Wilson, T., Porcari, J.P. & Harbin, D. (1998). Cranberry extract inhibits low density lipoprotein oxidation. *Life Sciences*, 62, PL 381–PL 386,
- Wölfle, U., Seelinger, G., & Schempp, C. M. (2014). Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Medica*, 80(02/03), 109-120.
- Wu, M., Feng, K., Li, Q., Ma, H., Zhu, H., Xie, Y., ... & Yan, K. (2018). Glutaraldehyde-polymerized hemoglobin and tempol (PolyHb-tempol) has superoxide dismutase activity that can attenuate oxidative stress on endothelial cells induced by superoxide anion. *Artificial cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(1), 47-55.
- Xu, L., Yu, J., Zhai, D., Zhang, D., Shen, W., Bai, L., Cai, Z. & Yu, C. (2014). Role of JNK activation and mitochondrial Bax translocation in allicin-induced apoptosis in human ovarian cancer SKOV3. *Evid-Based in Complementary Alternative Medicine*, 2014, 1-6.
- XXX, Flora R.P. Română, vol. III, (1961). Ed. Acad. R.P.R., București, p. 549-589.
- y Cajal, Santiago Ramón. (2004). *Advice for a young investigator*. Mit Press, London, p. 10-13.
- Yalcin, FN, Kaya, D. (2006). Ethnobotany, pharmacology and phytochemistry of the genus *Lamium* (Lamiaceae). *Journal of Pharmaceutical Science*, 31, 43-52.
- Yang, H. & Chen, C. (2008). Cyclooxygenase-2 in synaptic signaling. *Current Pharmaceutical Design*, 14, 1443–1451.
- Yau, J.L.W., Noble, J. & Seckl, J.R. (2001). Acute restraint stress increases 5-HT7 receptor mRNA expression in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters*, 309(3), 141–144.
- Yeaman, M. R. (2014). Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. *Nature Reviews Microbiology*, 12(6), 426-437.
- Yuting, C., Rongliang, Z., Zhongjian, J., & Yong, J. (1990). Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 9(1), 19-21.
- Zagayko, A., Briukhanova, T., Lytkin, D., Kravchenko, A., & Fylymonenko, V. (2019). Prospects for Using the Natural Antioxidant Compounds in the Obesity Treatment. In *Antioxidants*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/books/antioxidants>
- Zhang, D.D., (2006). Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway, *Drug Metabolism Reviews*, 38, 769–789.

Zhang, H., Rothwangl, K., Mesecar, A.D., Sabahi, A., Rong, L.H.S. & Fong, H. (2009). Lamiridosins, hepatitis C virus entry inhibitors from *Lamium album*. *Journal of Natural Products*, 72, 2158-2162.

Zhang, H., Wang, P., Xue, Y., Liu, L., Li, Z., & Liu, Y. (2018). Allicin ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 mice via suppressing oxidative stress by blocking JNK signaling pathways. *Tissue and Cell*, 50, 89-95.

Zhang, J., Huang, X. Y., Ye, M. L., Luo, C. X., Wu, H. Y., Hu, Y., ... & Zhu, D. Y. (2010). Neuronal nitric oxide synthase alteration accounts for the role of 5-HT1A receptor in modulating anxiety-related behaviors. *Journal of Neuroscience*, 30(7), 2433-2441.

Zhou, T., Zu, G., Zhang, X., Wang, X., Li, S., Gong, X., ... & Zhao, J. (2016). Neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 through the Wnt/ β -catenin signaling pathway in both in vivo and in vitro models of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 101, 480-489.

Zhu Y.F., Li X.H., Yuan Z.P., Li C.Y., Tian R.B., Jia W. & Xiao Z.P. (2015). Allicin improves endoplasmic reticulum stress-related cognitive deficits via PERK/Nrf2 antioxidative signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*, 15, 1-28.

Zirak, N., Shafiee, M., Soltani, G., Mirzaei, M., & Sahebkar, A. (2019). *Hypericum perforatum* in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 8496-8508.

Zschucke, E., Renneberg, B., Dimeo, F., Wüstenberg, T., & Ströhle, A. (2015). The stress-buffering effect of acute exercise: Evidence for HPA axis negative feedback. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 414-425.

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Articole în reviste cotate ISI - autor principal

1) Toma, V. A., Tigu, A. B., Farcaș, A. D., Sevastre, B., Taulescu, M., Gherman, A. M. R., ... & Pârvu, M. New aspects towards a molecular understanding of the allicin immunostimulatory mechanism via Colec12, MARCO, and SCARB1 receptors. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(15), 2019, 3627 (<https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3627>) (**IF = 4.18, anul 2019**).

2) Toma, V. A., Farcas, A.D., Roman, I., Sevastre, B., Hathazi, D., Scurtu, F., Damian, G. & Silaghi-Dumitrescu, R. *In vivo* evaluation of hemerythrin-based oxygen carriers: similarities with hemoglobin-based counterparts. *Int. J. Biol.Macromol.*, S0141-8130(17), 2017, 31756-7. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813017317567>) (**IF = 3.90, anul 2017**)

3) Toma, V.A., Farcas, A, Parvu, M., Silaghi-Dumitrescu, R. & Roman, I. CA3 hippocampal field: Cellular changes and its relation with blood nitro-oxidative stress reveal a balancing function of CA3 area in rats exposed to repeated restraint stress. *Brain Res. Bull.*, 130, 2017, 10-17 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28013041>) (**IF = 3.44, anul 2017**)

4) **Toma, V.A.**, Farcaș, A., Roman, I., Sevastre, B., Hathazi, D., Scurtu, F., Damian, G. & Silaghi-Dumitrescu, R. Comparative *in vivo* effects of hemoglobin-based oxygen carriers (HBOC) with varying prooxidant and physiological reactivity. *PloS ONE*, 11(4), 2016, 1-16 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27097326>) (IF = 2.80, anul 2016)

5) **Toma, V.A.**, Farcaș, A. D., Roman, I., Scurtu-Deac, F. & Radu Silaghi-Dumitrescu. *In vivo* tests of cell-free hemoglobin-based blood substitutes candidates: histopathological characterization. *Rev. Romana Med. Lab. - Supliment* 24(1), 2016, 88-89 (http://www.rrml.ro/articole/2016/2016_1_supliment.pdf) (IF = 0.325, anul 2016)

Articole în reviste cotate ISI - coautor

1) Luput, L., Sesarman, A., Porfire, A., Achim, M., Muntean, D., Casian, T., Pătraș, L., Rauca, V.F., Drotar, D.M., Stejerean, I., Tomuta, I., Vlase, L., Dragoș, N., **Toma, V.A.**, Licărete, E. & Banciu, M. Liposomal simvastatin sensitizes C26 murine colon carcinoma to the antitumor effects of liposomal 5-fluorouracil *in vivo*. *Cancer Sci.*, 2020 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cas.14312>) (IF = 4.75, anul 2019).

2) Laszló, I. P., Laszló, M. R., **Toma, V.A.**, Baldea, I., Olteanu, D., David, L., ... & Kacso, G. The *in vivo* modulatory effects of *Cornus mas* extract on photodynamic therapy in experimental tumors. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2019, 101656 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572100020300089>) (IF = 2.59, anul 2019).

3) Opris, R., **Toma, V.A.**, Olteanu, D., Baldea, I., Baci, A. M., Lucaci, F. I., ... & David, L. Effects of silver nanoparticles functionalized with *Cornus mas* L. extract on architecture and apoptosis in rat testicle. *Nanomedicine*, 2019 (ahead of print) (<https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0193>) (IF = 4.71, anul 2019).

4) Farcaș, A. D., Moț, A. C., Pârvu, A. E., **Toma, V. A.**, Popa, M. A., Mihai, M. C., ... & Pârvu, M. (2019). *In vivo* pharmacological and anti-inflammatory evaluation of xerophyte *Plantago sempervirens* Crantz. *Oxid. Med. Cell. Long.*, 2019, 2019 (<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/5049643/abs/>) (IF = 4.86, anul 2019).

5) Sevastre-Berghian, A., **Toma, V.A.**, Sevastre, B., Hanganu, D., Vlase, L., Benedec, D., Oniga, I., Olteanu, D., Moldovan, R., Decea, N., Filip, G.A. & Clichici, S.V. Characterization and biological effects of *Hypericum* extracts on experimentally-induced – anxiety, oxidative stress and inflammation in rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 69(5), 2018 (http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/10_18/pdf/10.26402/jpp.2018.5.13.pdf) (IF = 2.54, anul 2018).

6) Farcaș, A.D., Mot, A.C., Zagrean-Tuza, C., **Toma, V.A.**, Cimpoiu, C., Hosu, A., Parvu, M., Roman, I. & Silaghi-Dumitrescu, R. Chemo-mapping and biochemical-modulatory and

antioxidant/prooxidant effect of *Galium verum* extract during acute restraint and dark stress in female rats. *PloS ONE*, 13(7), 2018, e0200022 (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0200022>) (IF = 2.77, anul 2018)

7) Sevastre-Berghian, A. C., Fagarasan, V., **Toma, V.A.**, Baldea I., Olteanu, D., Moldovan, R., Decea, N., Filip, G.A. & Clichici, S.V. Curcumin reverses the diazepam-induced cognitive impairment by modulation oxidative stress and ERK 1/2/NF-kB pathway in brain. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, Article ID 3037876, 1-17, 2017, 2017 (<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/3037876/>) (IF = 4.93, anul 2017)

Articole în reviste indexate BDI - autor principal

1) **Toma, V. A.**, Bucălie, E., Farcaș, A. D., Ciolpan, P., Roman, I., Mureșan, A. & Grosu, E. F. Dynamics of salivary cortisol and testosterone during competition stress in alpine skiing in adults and children. *Cogn. Brain Behav.*, 23(1), 2019, 29-41 (<https://search.proquest.com/docview/2227777974?pq-origsite=gscholar>).

2) **Toma, V.A.**, Dume, B.R., Farcas, A.D. & Roman, I. The antioxidants are not enough. *Malus sylvestris* (L.) Mill. extract enhances the carbon tetrachloride liver toxicity in albino rats. *Ann. RSCB*, 22(2), 2018, 26-33 (http://www.annalsofrscb.ro/numar%20in%20curs/22%202/vlad4_1.pdf).

3) **Toma, V. A.**, Farcasanu, A., Sevastre-Berghian, A., Barbu-Tudoran L., Tripon, S., Sevastre, B., Farcas, A.D., Roman, I., Simon, S. & Parvu, M. Behavior, MRI features and ultrastructural bases of the autism-like disorders induced in rats by prenatally exposed to sodium valproate, *Brain Disord. Ther.*, 6(3 Suppl), 56, 2017. DOI: [10.4172/2168-975X-C1-018](https://doi.org/10.4172/2168-975X-C1-018), (<https://www.omicsonline.org/proceedings/behavior-mri-features-and-ultrastructural-bases-of-the-autism-like-disorders-induced-in-rats-by-prenatally-exposed-to-sod-80010.html>).

4) **Toma, V.A.**, Filip, A., Farcaș, A., Mirescu, C.Ș. & Roșioru, C.L. Effect of hyoscine N-butylbromide on the skeletal muscle contraction in Wistar rat - a few physiological aspects, *Ann. Rom. Soc. Cell Biol.*, 18(2), 2013, 123-128 (<http://www.annalsofrscb.ro/numar%20in%20curs/18%202/18.pdf>).

Articole în reviste indexate BDI - coautor

1) Farcas, A.D., **Toma, V.A.**, Crisan, F., Dume, B.R. & Roman, I. The down-regulation outcome of wild European apple (*Malus sylvestris* (L.) Mill.) extract on a series of biochemical markers during oxidative stress. *Ann. RSCB*, 22(2), 2018, 34-41 (<http://www.annalsofrscb.ro/numar%20in%20curs/22%202/farcas5.pdf>)

2) Roman, I., Puică, C., **Toma, V.A.**, Necula, R. & Grigoraș, V. A. Effects of *Lamium album* and *Lamium purpureum* extracts administration on the liver function in anakinetic stress

conditions. *Studii și Cercetări - Biology*, **20**, 2017, 31-42 (<https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&hl=ro&cluster=5248588704320290008>).

3) Roman, I., Puica, C. & **Toma, V.A.** The effect of *Lamium album* and *Lamium purpureum* extracts on some blood parameters under anakinetic stress conditions in Wistar rats. *Bull. Univ. Agric. Sci. Vet. Med. Cluj-Napoca, Veterinary Medicine*, 73(1), 2016, 18-20 (<http://journals.usamvcluj.ro/index.php/veterinary/article/view/10902>).

4) Roman, I., **Toma, V.A.** & Farcas, A. Protective effects of *Gallium verum* L., extract on the hypothalamic – pituitary – adrenal axis under anakinetic stress conditions, in rats. Histological aspects. *Stud. Univ. "Vasile Goldiș"*, 25(3), 2015, 207-214 (<http://www.studiauniversitatis.ro/pdf/25-2015/25-3-2015/10-25-3-%20I.R.-%20207-%20214.pdf>).

5) Roman, I., Puică, C. & **Toma, V.A.** The effect of *Vaccinium vitis-idaea* L. extract on kidney structure and function in alcohol intoxicated rats. *Stud. Univ. "Vasile Goldiș"*, 24(4), 2014, 363-367 (<http://www.studiauniversitatis.ro/pdf/24-2014/24-4-2014/2-%20Roman%20I-%20363-367.pdf>).

CONFERINȚE (SELECȚIE):

- Biological models of autism spectrum disorders: valproate, oxidative stress and development, Conferința Interdisciplinară a Doctoranzilor UBB, Bar, iunie, 2016.
- Cellular and biochemical coordinates related to CA3 hippocampal field in repeated restraint stress, Conferința Națională Societății Române de Biologie Celulară, Oradea, iunie, 2016.
- Brain Electrophysiological Features of Autism-Spectrum Disorders (ASD): Experimental and Clinical Aspects Related to Valproic Acid Therapy, Conferința Națională de Biofizică, iunie, 2016.
- Coordinates of genetics of autism spectrum disorders. A review studies of the ASD-related genes in humans and lab animals, Conferința Internațională a Studenților Psihologi, mai, 2016.
- Valproic acid-induced autism spectrum disorders symptoms: theoretical, clinical and experimental coordinates, Neuroscience 2016 Virtual Conference, CA-USA, Section: Neuron Biology, martie, 2016.
- Hemoglobin based blood substitutes behavior in hemorrhagic conditions, Conferința Națională a Societății Române de Biologie Celulară, Baia-Mare, iunie, 2015.
- "Artificial Blood"- Newly developed blood substitutes tested on laboratory animals and cell cultures. Preliminary results, Conferința Internațională a Societății Române de Biologie Celulară, Târgu-Mureș România, June, 2014.

BURSE DE CERCETARE

SOE Scholarship (DAAD Stipendium), Universităt Leipzig 2015/2016, 6 luni.

World Federation of Scientist, Switzerland, 2014/2015, 12 luni

Bursă de Performanță Științifică, Universitatea Babeș-Bolyai, 2012/2013, 10 luni

CURSURI DE SPECIALIZARE

- *The Teen Brain: Insights from Neuroimaging*, Course, CME Consultants in association with LabRoots, Inc, CA, USA (2016)
- *Regulation and Function of Neurogenesis in the Adult Hippocampus*, Course, CME Consultants in association with LabRoots, Inc, CA, USA (2016)
- *The Neurobiology of Temperament and Mood*, Course, CME Consultants in association with LabRoots, Inc, CA, USA (2016)
- *Workshop în Știința Animalelor de Laborator*, organizat de Asociația Română pentru Animale de Laborator și Direcția Națională Sanitar-Veterinară și Siguranță Alimentară.

PROIECTE DE CERCETARE

PN-III-P1.2-PCCDI-2017-0387 "Emerging technologies for the industrial capitalization of 2D structures (graphene and nongraphenic)" (membru).

PN16-30 02 03 "Tehnologii avansate pentru producere, recuperare si stocare de energie (O1. Valorificarea potentialului de piata al rezultatelor CD din INCDTIM prin dezvoltarea de solutii inovative in domeniul energiilor alternative, tehnologiilor izotopice si al ingineriei Hi-Tech)" (membru).

PN09-440.213 „, Evaluarea biochimică și biofizică a unor proteine implicate metabolismul oxidativ, Faza I-2014/Fazele II-III-IV-2015, INCDTIM Cluj-Napoca (membru).

PN 09-360.202 "Studii morfologice, fitocenologice, biochimice și histochimice (histoenzimologice) a unor specii oficinale bogate în principii active, cu scopul obținerii unor produse farmaceutice" Faza III/2013, Faza II/2014 Faza II-2015, INCDSB București, ICB Cluj-Napoca (membru).

INDICE HIRSCH :

5 (la 19.03.2020) (Google Scholar)

NUMĂR DE CITĂRI

63 (Google Scholar) (la 19.03.2020)

FATOR DE IMPACT CUMULAT:

41.795 (la 19.03.2020)

ADRESA GOOGLE SCHOLAR:

<https://scholar.google.com/citations?user=kwF4GDUAAAAJ&hl=ro>

ACTIVITATE ADMINISTRATIVĂ:

07.2016 - prezent - Membru în Consiliul pentru Studiile Universitare de Doctorat (CSUD)

Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, Institutul de Studii Doctorale

Tipuri de activități: acreditarea Școlilor Doctorale, vot privind acceptarea în Școlile Doctorale a candidaților abilitați, etc.

12.01.2017 - prezent: Coordonator la Colegiul Studentesc de Performanță Academică al

Universității Babeș-Bolyai, prin decizia Rectorului nr. 426/12.01.2017

Tipuri de activități: creșterea calității, cercetare interdisciplinară, coordonare activități, organizare de competiții interne de proiecte în vederea finanțării acestora, evaluator, membru în comisiile de admitere.

MULȚUMIRI

Nihil sine Deo! Ajungerea în acest moment al evoluției academice și această Teză de Doctorat, nu ar fi fost posibile fără susținerea familiei, care, încă de la vârsta de 12 ani, mi-a îngăduit transformarea camerei într-un laborator de biologie și chimie, în interiorul căruia, cale de mai bine de 10 ani, am derulat activități atât de frumoase și creative. Mulțumesc mătușii pentru cărțile respectiv contactele oferite de-a lungul dezvoltării mele, cu laboratoare și instituții medicale care m-au inspirat. De aici mulțumesc personalului Laboratorului Clinic al S.J.U. Bistrița, doamnei Angela Socolean și domnului chim. Adrian Cop.

Profesorilor mei, doar celor care merită aprecieri, Geta Lăpuște, regretatei Leontina Rusan, Mariei Pop, Luciei Nagy, Cludiei Ladar și Monicăi Bojor, le mulțumesc pentru ceea ce au reușit să facă pentru dezvoltarea mea academică și socială.

Recunoștință și mulțumiri aduc colaboratorilor din Facultatea de Biologie și Geologie (Tehn. Lucia Boancă, Tehn. Anamaria Răbulea, Tehn. Septimiu Tripon, Conf. Dr. Lucian Barbu-Tudoran, Dr. Laura Pătraș, Lector dr. Emilia Licărete, Lector dr. Alina Sesărman, Conf. dr. habil. Manuela Banciu, Prof. dr. Doina Sandu, Acad. prof. dr. Octavian Popescu), care au avut încredere în ideile mele și au depus eforturi pentru evoluția mea.

Mulțumesc Catedrei de Fiziologie a UMF „Iuliu Hațieganu”, Lector dr. Alexandra Sevastre, Asist. dr. Ioana Bâldea și Prof. dr. Adriana Filip, alături de care am parte de experiențe academice deosebit de productive. De asemenea, aduc mulțumiri domnului Conf. dr. Adrian Florea, pentru deschiderea dovedită în raport cu interpretarea datelor experimentale și pentru colaborarea susținută.

Mulțumesc domnului Conf. dr. Bogdan Sevastre, de la USAMV Cluj-Napoca, Disciplina de Fiziopatologie, care, de la începuturile mele în cercetare, mi-a fost alături, m-a susținut științific și material, și continuă să rămână un colaborator apropiat.

De la Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică a UBB, voi avea recunoștină eternă pentru domnul Conf. dr. Radu Silaghi-Dumitrescu, cel care mi-a format viziunea asupra datelor experimentale, asupra firului roșu al unei cercetări și grație căruia, am dezvoltat cele mai multe conexiuni inter-instituționale și am realizat primele articole ISI.

Mulțumesc doamnei CS I Dr. Eva Fischer-Fodor de la Institutul Oncologic „Ion Chiricuță” din Cluj-Napoca, pentru necontenita dăruire pentru ideile mele și pentru susținerea acestora.

Mulțumesc domnului CS I Dr. Ioan Turcu de la INCDTIM Cluj-Napoca pentru susținerea fără echivoc al oricărui demers științific pe care l-am inițiat, pentru aprecierea pe care a dovedit-o față de mine, cât și pentru susținerea materială continuă, în toți acești ani.

Sunt recunoscător Societății Române de Biologie Celulară, doamnei Acad. Maya Simionescu și regretatului Prof. dr. Constantin Crăciun, care au identificat în cele prezentate de mine la congrese de-a lungul anilor, idei valoroase, după cum chiar domniile lor au spus.

Gratitudine și mulțumiri aduc Institutului de Cercetări Biologice din Cluj-Napoca, Laboratorului de Fiziologie Animală condus de doamna CS III Dr. Ioana Roman, care de la prima întâlnire, în vara anului 2013, a manifestat o deschidere și flexibilitate pentru colaborare, admirabile. Grație acestei colaborări, au fost posibile experimentele ale căror rezultate sunt expuse în această Teză de Doctorat. În Institutul de Cercetări Biologice, am avut parte de cea mai dinamică dezvoltare sub aspectul tehnicilor de laborator și a orientării spre un anumit subdomeniu al cercetării biomedicale, cel al Neurobiologiei, Histologiei și Imunohistochemiei, cu un interes deosebit în patologia stresului oxidativ cu implicații în neurodezvoltare. Mulțumesc de asemenea doamnei CS I Dr. Sorina Fărcaș, directorul Institutului de Cercetări Biologice din Cluj-Napoca, pentru înțelegerea acordată în toți acești ani, domnului Prof. dr. Nicolaie Dragoș, pentru discuțiile științifice deosebit de consistente pe care le-am purtat de-a lungul timpului precum și domnului CS I Dr. Martin Keul, pentru oferirea, acum 7 ani, a primului microscop de cercetare Carl-Zeiss, în cadrul Institutului de Cercetări Biologice Cluj-Napoca, cu ajutorul căruia am realizat primele imagini histologice proprii.

Mulțumesc colegilor, Drd. Anca Farcaș, Drd. Bogdan Țigu, Drd. Iasmina Moza, Drd. Raluca Gherman, Drd. Alexandru Farcașanu, Drd. Andrei Ștefancu, Drd. Cătălin Hădădea, Drd. Sorin Găină, Dr. Răzvan Opreș, Dr. Maxim Morariu, lui Bogdan Dume, Rareș Trâncă, Iuliana Petrescu, Andrei Dălălău, Veronica Isailă, Bianca Ionel, Cezara Zăgrean-Tuza, Florin Teleanu și altora ca ei, alături de care am lucrat sau am dezvoltat discuții care m-au inspirat.

Recunoștința și mulțumirile din partea mea se îndreaptă acum către domnul Prof. dr. Marcel Pârvu, coordonatorul meu pe parcursul stagiului doctoral, cel care a avut și are, o contribuție determinantă în orientarea mea în carieră. Încrederea reciprocă, perspicacitatea, gândirea anticipativă, admirația biunivocă, rigurozitatea științifică și climatul calm de care am avut parte, au contribuit la construcția mea ca om de știință independent.

Eius memoria numquam perdentur!

