

ANUL XV — NR.60 — OCTOMBRIE - DECEMBRIE 2025

EXEMPLAR TRIMESTRIAL GRATUIT

veterinaria



PUBLICAȚIE EDITATĂ DE COLEGIUL MEDICILOR VETERINARI DIN ROMÂNIA



*„Medicul uman salvează omul,
medicul veterinar salvează omenirea.“*

Louis Pasteur



Viitorul ameliorării pruritului

>10x mai selectiv
pentru JAK1*

Sigur pentru câini
și căței începând
cu vârsta de 6 luni



Soluție pentru
tratamentul pruritului
și inflamației,
cu administrare
o singură dată pe zi,
chiar din prima zi
de tratament

NUMELVI® (tablete cu atinvecitinib, pentru câini). În absența datelor disponibile, **NUMELVI®** nu ar trebui folosit la câinii cu vârsta mai mică de 6 luni. Se recomandă testarea și tratamentul afecțiunilor care determină complicații, precum infecțiile bacteriene, fungice sau parazitare (de ex. purici, acarieni *Demodex*), ca și al oricăror cauze (de ex. alergii la purici, alergii de contact, alergii la hrană), ce determină dermatită alergică și atopică. Nu utilizați produsul în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Siguranța produsului **NUMELVI®** nu a fost stabilită pentru perioada de gestație și lactație și nici pentru câinii de reproducție. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea produsului la aceste categorii de câini. Pentru informații complete, consultați Prospectul produsului.

* Față de alte enzime Janus kinază (JAK), în teste *in vitro*.

Referință: 1. European Medicines Agency. Numelvi: Public Assessment Report – Product Information. 2025.

Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, SUA și sucursalele sale. Toate drepturile rezervate. RO-NUM-250700002

Comisia Europeană salută acordul provizoriu privind noile norme pentru îmbunătățirea bunăstării câinilor și pisicilor

COMISIA EUROPEANĂ SALUTĂ ACORDUL DINTRE PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UE REFERITOR LA PRIMA LEGISLAȚIE A UE PRIVIND BUNĂSTAREA CÂINILOR ȘI PISICILOR, care va îmbunătăți semnificativ modul în care aceste animale sunt tratate atunci când sunt crescute, vândute sau adoptate în UE. Noile măsuri vor contribui, de asemenea, la combaterea comerțului ilegal cu animale către și în interiorul UE. Odată adoptată și implementată, această legislație va asigura că:

- Se vor aplica standarde uniforme de bunăstare în întreaga UE în ceea ce privește creșterea, adăpostirea și îngrijirea câinilor și pisicilor în unități profesionale. De exemplu, crescătorii, vânzătorii și adăposturile vor trebui să ofere acces exterior câinilor și nu vor putea ține câinii și pisicile în containere. De asemenea, sunt stabilite reguli privind spațiul minim permis pentru crescători și vânzători.
 - Îngrijitorii de animale din unitățile de creștere, vânzare sau adăposturi vor trebui să aibă suficiente competențe pentru a avea grijă de câini și pisici. Cel puțin un îngrijitor per unitate va trebui să urmeze o formare specifică aprobată de autoritățile competente.
 - Importurile comerciale vor fi supuse aceluiași standarde sau unor standarde echivalente de bunăstare a animalelor, iar unitatea de origine va trebui să fie aprobată de autoritățile competente ale țărilor din afara UE.
 - Deținerea responsabilă va fi promovată, inclusiv prin avertismente în publicitatea online.
 - Câinii și pisicile cu trăsături conformaționale extreme vor fi excluși de la reproducere și de la expunerea în expoziții și concursuri. Acest lucru se datorează impactului negativ asupra sănătății și bunăstării acestor trăsături extreme.
 - Se vor aplica cerințe de trasabilitate pentru a permite statelor membre să combată fraudele grave care au loc în prezent pe piața câinilor și pisicilor. Microciparea și înregistrarea în baze de date naționale interoperabile vor fi obligatorii pentru toți câinii și toate pisicile, pe baza unor sisteme naționale deja funcționale. Într-o primă etapă, acest lucru se va aplica oricărui câine sau pisică introdusă pe piață. După o perioadă de tranziție, orice proprietar de animal de companie rămas în posesia unui câine sau a unei pisici care nu a fost microcipată sau înregistrată va fi, de asemenea, obligat să facă acest lucru. Acest lucru va elimina orice lacună legală, deoarece comercianții ilegali se prefac adesea că sunt proprietari de animale de companie.
 - Va fi instituit un sistem de verificare pentru a permite potențialilor cumpărători să verifice dacă reclamele online nu sunt frauduloase.
 - Excepțiile sunt clar definite în cazurile în care cerințele mai stricte nu ar servi obiectivelor regulamentului (de exemplu, pentru fermierii care adăpostesc pisici în libertate în zonele rurale).
- Noul regulament trebuie adoptat oficial de Consiliu și de Parlamentul European. Acesta va fi publicat în Jurnalul Oficial în cursul anului 2026 și va începe să se aplice doi ani mai târziu (cu excepția cazului în care există dispoziții specifice, supuse unor perioade de tranziție).

Conf. univ. dr. Viorel Andronie

22

veterinaria

Director Editorial

Conf. Univ. Dr. Viorel Andronie

Editor Șef

Dr. Liviu Harbuz

Redactor Șef

Prof. Univ. Dr. Militaru Dumitru

Colectiv Redacțional

- Prof. Univ. Dr. Gheorghe Dărăbuș
- Prof. Univ. Dr. Romeo Cristina
- Prof. Univ. Dr. Dan Drugociu
- Prof. Univ. Dr. Gheorghe Solcan
- Prof. Univ. Dr. Liviu Bogdan
- Prof. Univ. Dr. Nechita Adrian Oros
- Prof. Univ. Dr. Mario Codreanu
- Prof. Univ. Dr. Laurențiu Tudor
- Prof. Univ. Dr. Iancu Morar
- Conf. Univ. Dr. Mihai Daneș
- Conf. Univ. Dr. Alexandru Diaconescu
- Lector Univ. Dr. Băcescu Bogdan
- Conf. Univ. Dr. Simion Violeta
- Dr. Cosmin Ghencioiu
- Dr. Călin Șerdean

Art Director / DTP

Ing. Sebastian Bob
sebastian@egrafica.ro

Autorii își asumă întreaga responsabilitate pentru ideile exprimate în articolele publicate în revistă, pentru documentarea invocată și sursele citate. Redacția/editorul nu își asumă responsabilitatea pentru opiniile exprimate de autori în articolele trimise spre publicare. Autorii au obligația de a respecta regulile cu privire la legea drepturilor de autor pentru conținutul articolelor publicate, inclusiv dar fără a se limita la imaginile conținute de acestea.

Publicație trimestrială editată
de Colegiul Medicilor Veterinari
din România



Tiraj: 5.000 exemplare

PRINT

ISSN 2247 – 4935

ISSN-L = ISSN 2247 – 4935

ONLINE

ISSN 2284 – 6026

ISSN-L = 2247 – 4935

26



4 Info CMV

- 4 Vaccinarea animalelor: un element socio-economic fundamental al sănătății animale și al rezilienței europene

8 Practică și cercetare

- 8 Orientări clinice în patologia iepurilor de companie
14 Hipotiroidismul la animalele de fermă și de companie
22 Boala virală Ebola – sursa animală de infecție
26 Farmacologia medicamentelor utilizate în dermatopatiile autoimune la pisici și câini: o analiză narativă

44 Istoria medicinei veterinare

- 44 Publicații de specialitate în zootehnie – partea a VI-a



Administrare în siguranță, începând cu vârsta de 6 luni: utilizarea atinvcitinib la căței cu dermatită alergică

Atinvcitinib este un inhibitor de Janus kinază (JAK) de generația a doua, care inhibă selectiv JAK1, diminuând semnalizarea citokinelor – proces implicat în prurit și în inflamația mediată alergic. La nivel celular, la câini, atinvcitinib a inhibat semnalizarea citokinelor dependente de JAK1 care sunt implicate în inflamație și alergii (IL-4 și IL-13), și prurit (IL-31). Selectivitatea sa ridicată minimizează efectele asupra hematopoiezei și mecanismelor imunității gazdei în care sunt implicate JAK2/JAK3/TYK2. Ca urmare a profilului de siguranță excelent, **atinvcitinib este unicul inhibitor JAK care poate fi administrat în siguranță la căței, începând cu vârsta de șase luni**^{1,2,3}.

Atinvcitinib a fost bine tolerat de toți cei 93 câini incluși în studiile preclinice (inclusiv provocare cu IL-31) și de farmacocinetică, care au primit doza de 0,8–1,2 mg/kg recomandată pentru tratament, o dată pe zi. Nu au fost înregistrate modificări corelate cu tratamentul privind greutatea corporală, consumul de hrană, tabloul clinic sau sănătatea generală^{2,3}.

Siguranța atinvcitinib a fost evaluată printr-un studiu de siguranță pe specia-țintă, efectuat pe o perioadă de 6 luni, la câini sănătoși din rasa Beagle (cu vârsta 24–27 săptămâni la începerea studiului). Patru grupuri a câte 8 câini au primit, după masă, placebo sau atinvcitinib, în doze de 1X, 3X sau 5X doza maximă de 1,2 mg/kg recomandată pentru tratament, o dată pe zi, pe cale orală, timp de 6 luni. Studiul a inclus observații clinice, examinări veterinare fizice și vizuale, evaluarea consumului zilnic de hrană, a greutății corporale, a hematologiei, biochimiei, analiza urinei, analiza fecalelor, citologia măduvei osoase, evaluarea macroscopică, evaluarea greutății organelor și histopatologiei. A concluzionat că **administrarea pe cale orală de atinvcitinib în doze de până la 5X doza maximă de 1,2mg/kg recomandată pentru tratament, o dată pe zi, timp de 6 luni, a fost bine tolerată la câini**³.

Posibilitatea de a folosi un inhibitor JAK puternic și sigur la vârsta de șase luni la pacienții canini cu dermatită alergică, inclusiv dermatită atopică, face ca atinvcitinib să reprezinte o opțiune de tratament care se diferențiază față de toți ceilalți inhibitori JAK și o variantă excelentă pentru toți medicii veterinari care abordează cazuri dermatologice.

Referințe:

1. Kowalski T., Dinverno S.: The Second-Generation Janus Kinase Inhibitor Atinvcitinib Is a Potent and Highly Selective Inhibitor of Jak1. Paper presented at the EUROPEAN VETERINARY DERMATOLOGY CONGRESS, Bilbao 2025
2. Kowalski T., Prohaczik A., Locke K., Samson C., Hope K.: The Second-Generation Janus Kinase Inhibitor Atinvcitinib Significantly Reduces Pruritus 2-4 Hours After Dosing Dogs in a Canine Interleukin-31 Model. Paper presented at the EUROPEAN VETERINARY DERMATOLOGY CONGRESS, Bilbao 2025
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/numelvi>



© 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA și filialele. Toate drepturile rezervate. Conținutul poate fi schimbat fără notificare. RO-NUM-251100005



Magdalena Kalwas, DVM, PhD
Manager Tehnic, MSD Animal Health



Vaccinarea animalelor: un element socio-economic fundamental al sănătății animale și al rezilienței europene

Adoptată în unanimitate la Adunarea Generală a FVE de la Limasol, Cipru, 14 Noiembrie 2025

Poziția FVE

În contextul amenințărilor crescânde reprezentate de bolile animalelor, provocările generate de schimbările climatice și rezistența la antimicrobiene, îmbunătățirea biosecurității, supravegherii și vaccinării reprezintă o investiție în viitorul nostru colectiv. Vaccinarea animalelor este un element fundamental pentru sănătatea, economia și sustenabilitatea Europei. Pentru a proteja sănătatea animalelor și a oamenilor și pentru a ne proteja economiile, trebuie să facilităm și **să încurajăm utilizarea pe deplin a instrumentelor veterinare**, care trebuie să includă vaccinarea.

Pentru a pregăti prevenirea bolilor pentru viitor, FVE îndeamnă factorii de decizie politică și întregul sector al sănătății animalelor să își schimbe mentalitatea și **să investească strategic în prevenirea bolilor**. Solicităm insistent tuturor să colaboreze pentru a acorda prioritate investiției în servicii veterinare consolidate și pentru a asigura strategii naționale armonizate și finanțate adecvat de prevenire, supraveghere, control și de vaccinare împotriva bolilor.

De asemenea, FVE solicită **stimularea inovării, dezvoltării și disponibilității vaccinurilor**, inclusiv a vaccinurilor compatibile cu metoda DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) [Diferențierea animalelor infectate de cele vaccinate], precum și **promovarea acceptării la nivel internațional a programelor de vaccinare împotriva bolilor listate, alături de o supraveghere strictă, pentru a reduce obstacolele din calea comerțului. FVE subliniază în mod esențial necesitatea urgentă de a evita, pe cât posibil, uciderea și eliminarea în masă a animalelor, prin consolidarea biosecurității, supravegherea pentru depistarea precoce și, în mod specific, vaccinarea**, ca elemente fundamentale ale prevenirii și controlului bolilor animalelor.

Context

Momentul este în plină ascensiune ca urmare a focarelor devastatoare de boli ale animalelor, care au crescut în frecvență și gravitate în ultimii ani. FVE susține recomandările în timp util ale Parlamentului European și ale Consiliului European, care subliniază necesitatea urgentă de a se evita, pe cât posibil, uciderea și eliminarea în masă a animalelor, **prin consolidarea biosecurității, supravegherii pentru detectare precoce și vaccinării**. Europa, în baza avizului științific al Autorității Euro-

pene pentru Siguranța Alimentară (EFSA), poartă discuții continue pe marginea acestui subiect, cum ar fi modificările Regulamentului (UE) 2023/361 privind vaccinarea împotriva anumitor boli. Această schimbare de paradigmă – de la reacție la prevenire – este esențială în cadrul abordării „**One Health**” [„**O singură sănătate**”] și este consacrată ca principiu general în legislația privind sănătatea animalelor. La nivel european și mondial, **Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor (WOAH)** a reiterat acest apel, adoptând comunicări, strategii și o rezoluție care promovează vaccinarea ca instrument strategic pentru combaterea bolilor, care nu trebuie să constituie un obstacol în calea comerțului.

Vaccinarea, însoțită de o supraveghere strictă, este necesară pentru a demonstra că aceasta nu interferează cu supravegherea bolilor în vederea detectării precoce a tulpinilor circulante la populațiile vaccinate și nevaccinate. Rezoluția WOAH îndeamnă la o mai mare transparență, la armonizarea standardelor și la consolidarea parteneriatelor publice-private pentru a îmbunătăți accesul la vaccinuri, în special în conformitate cu Declarația politică a ONU privind rezistența antimicrobiană (AMR), care solicită elaborarea de strategii naționale de vaccinare a animalelor până în 2030. Aceste apeluri sunt susținute și de părțile interesate din domeniul sănătății animalelor la nivel mondial și de Asociația Mondială a Medicilor Veterinari, care au subliniat în comun necesitatea urgentă a unei colaborări mai strânse în domeniul prevenirii bolilor zoonotice. FVE crede cu tărie că reglementările nu trebuie să descurajeze politicile de vaccinare pentru supraviețuire, pentru a preveni uciderea și eliminarea în masă inutilă a animalelor sănătoase doar pentru că statutul lor de vaccinare complică recunoașterea statutului de indemn de boală.

Dimensiunile socio-economice și comerciale

Bolile transfrontaliere ale animalelor – precum **gripa aviară** înalt patogenă (HPAI), **febra catarală (BTV)**, **febra aftoasă (FMD)** și **dermatoma nodulară contagioasă (LSD)** – reprezintă amenințări grave și tot mai mari în Europa și în lume, cu consecințe grave pentru animale, oameni și mediu. Aceste focare de infecție – adesea gestionate și controlate prin „eradicarea totală” a animalelor, care implică uciderea și eliminarea în masă a acestora – au costuri enorme pentru UE și statele sale membre, atât din punct de vedere financiar, cât și din alte puncte de ve-

dere, deoarece provoacă **perturbări economice** grave, afectează producția alimentară și duc la risipirea proteinelor animale, pun în pericol bunăstarea animalelor, provoacă ravagii în economia agricolă și au un impact negativ asupra echilibrului psihic al fermierilor și al medicilor veterinari. Consecințele depășesc cadrul fermei, afectând statele europene vecine și comunități întregi și **stănesc îngrijorări cu privire la sustenabilitatea pe termen lung**.

Câteva exemple sunt suficiente pentru a ilustra amploarea problemei. În 2025, focarele de febră aftoasă din UE au dus la sacrificarea a peste 18.000 de bovine și au cauzat pierderi economice de peste 1 miliard de euro, iar focarele de febră aftoasă din Regatul Unit în 2001 au fost estimate la peste 10 miliarde de lire sterline. De asemenea, în 2025, aproximativ 5 milioane de păsări de curte au fost sacrificate din cauza bolii Newcastle, iar UE a continuat să sacrifice anual milioane de păsări ca răspuns la HPAI – cu costuri care au atins sute de milioane de euro. Estimările focarelor anterioare demonstrează impactul economic considerabil asupra regiunilor afectate.

Prin urmare, frecvența focarelor de epizootii a depășit capacitățile bugetului UE între 2020 și 2022. Ca răspuns, ratele de cofinanțare pentru măsurile veterinare de urgență au fost reduse cu 60%, obligând statele membre să acopere o parte neașteptată a costurilor. Fără un sprijin coordonat și măsuri suplimentare, gestionarea focarelor de epizootii devine fragmentată, exacerbând inegalitățile regionale și slăbind sistemele de supraveghere.

Investițiile în îngrijirea preventivă, inclusiv în biosecuritate, supraveghere și vaccinare, oferă o soluție mai inteligentă și mai sustenabilă. Atunci când alte măsuri de control nu sunt suficiente, furnizarea de vaccinuri de calitate pentru imunizarea animalelor împotriva bolilor este cea mai bună metodă de prevenție pentru a opri răspândirea acestora. Aceasta reduce necesitatea unor măsuri drastice de intervenție în situații de urgență, protejează viața animalelor și economiile agricole și atenuează presiunea asupra bugetelor publice, limitând astfel necesitatea acordării de despăgubiri pe scară largă pentru animalele ucise și eliminate. De asemenea, vaccinarea reduce ponderea bolilor și, prin urmare, îmbunătățește bunăstarea animalelor, contribuie la menținerea lanțurilor de aprovizionare cu alimente și reduce impactul asupra mediului. Prin regionalizare, urmând o cale decizională, se consolidează comerțul în condiții de siguranță, permițând zonelor recunoscute ca fiind indemne de boli să continue exporturile în conformitate cu prevederile Acordului privind măsurile sanitare și fitosanitare (SPS), al Organizației Mondiale a Comerțului (OMC) și cu standardele Organizației Mondiale a Sănătății Animalelor (WOAH).

Reglementarea trebuie să țină pasul cu progresul tehnologic în domeniul vaccinurilor

Vaccinurile pot preveni bolile animalelor și pot proteja sănătatea publică (inclusiv prevenirea cazurilor de deces la om). Iată câteva exemple:

- **Vaccinarea împotriva HPAI** este considerată din ce în ce mai mult ca un instrument complementar în gestionarea bolii, având în vedere creșterea globală a numărului de focare și a diversificării genetice a tulpinilor virale circulante. Cu toate

că biosecuritatea, supravegherea și controlul deplasărilor rămân esențiale, vaccinarea poate completa aceste eforturi prin reducerea circulației virusului în cadrul efectivelor și între acestea, prin minimalizarea pierderilor economice și prin reducerea riscului de răspândire la animale sălbatice și oameni.

- **Vaccinarea împotriva pestei porcine clasice** a ajutat la eradicarea bolii din cadrul efectivelor domestice în multe țări ale UE. Vaccinurile orale sub formă de momeală au fost utilizate cu succes la populațiile de mistreți (de exemplu, Germania, Italia).

- De asemenea, vaccinurile **au jucat un rol crucial în controlul bolilor precum boala Newcastle** la păsările de curte.

- Campaniile de vaccinare în masă au ajutat la controlul focarelor de **febră catarală cu serotipul viral 8** în Europa de Nord (2006-2010). Mai recent, vaccinările de urgență și strategice au fost extrem de eficiente în ceea ce privește stoparea răspândirii, de exemplu, a virusului BTV-3 în 2024.

- În anii '90, programele de vaccinare contra **bolii Aujeszky** au permis eradicarea acestei boli în multe țări europene.

- Campania de vaccinare derulată între 2015 și 2018 împotriva **Virusului dermatozei nodulare contagioase (LSDV)** în sud-estul Europei a stopat răspândirea acestuia și a pus capăt epidemiei. Strategiile de combatere a focarelor din 2025 din Franța și Italia constau în principal în vaccinarea de urgență.

Progresele tehnologice au îmbunătățit în mod considerabil dezvoltarea și distribuția vaccinurilor, de exemplu, cele mai recente vaccinuri împotriva HPAI pot fi administrate prin metoda injectării în ou înainte de eclozare (“in-ovo”). Multe vaccinuri încorporează acum și tehnologia DIVA, permițând un control mai eficient al bolii și sprijinind în același timp o supraveghere și un comerț riguros, atunci când sunt utilizate împreună cu o monitorizare post-vaccinare ținută (de exemplu, teste serologice periodice, test PCR în cadrul grupurilor de risc). Prin urmare, este esențial ca **reglementările să permită și nu să limiteze inovarea și ca partenerii comerciali internaționali să se sprijine reciproc în punerea în aplicare a unor sisteme solide de vaccinare și supraveghere pentru a garanta comerțul mondial cu animale și cu produse de origine animală**.

Pregătirea, sănătatea publică și sustenabilitatea

Strategia Uniunii Europene privind pregătirea pentru situații de urgență solicită „pregătirea începând cu momentul conceperii” – o abordare proactivă care anticipează crize, în loc să reacționeze la acestea. **Vizitele preventive în domeniul sănătății animale, impuse de Legea privind sănătatea animală**, sunt un instrument esențial pentru a sprijini fermierii în depistarea precoce a bolilor și în punerea în aplicare a măsurilor preventive, inclusiv biosecuritatea, supravegherea pentru depistarea precoce și planificarea vaccinării. Cu toate acestea, FVE a arătat că aceste vizite rămân sub-utilizate, iar punerea lor în aplicare variază semnificativ de la un stat membru la altul, limitând potențialul lor de a ameliora sănătatea și bunăstarea animalelor, de a reduce utilizarea antibioticilor și de a consolida sustenabilitatea și eficiența economică.

FVE face apel la factorii de decizie europeni și naționali din Europa **să transforme în realitate principiul „prevenția este mai bună decât vindecarea”**. Acest lucru înseamnă îmbunătățirea

◀ cadrului de reglementare pentru politicile de vaccinare în caz de urgență, stimularea investițiilor și a stimulentele pentru aplicarea măsurilor preventive, **inclusiv prin asigurarea implementării corespunzătoare a vizitelor prevăzute de Legea privind sănătatea animalelor** în toate statele membre, precum și **valorificarea deplină a potențialului vaccinării.**

Consolidarea biosecurității, însoțită de consultanță veterinară și vaccinarea adecvată, pot reduce frecvența și gravitatea focarelor de boală, pot ameliora sănătatea și bunăstarea animalelor, siguranța alimentară și sănătatea publică, reducând în același timp costurile și impactul asupra mediului. Medicii veterinari se află în prima linie a implementării programelor de vaccinare, realizând legătura între asistența clinică și sănătatea publică. Responsabilitățile lor includ punerea în aplicare a sistemelor de supraveghere, a planurilor de biosecuritate și de vaccinare, fiind în același timp implicați activ în implementarea și respectarea măsurilor de gestionare și control. Toate programele de vaccinare, în special campaniile de vaccinare la scară mare sau cele de vaccinare rapidă "în inel", necesită lanțuri de aprovizionare securizate, stocuri de rezervă, o logistică rapidă de aprovizionare și de distribuție.

Ce trebuie să facă Europa acum

Pentru a asigura prevenirea bolilor în viitor, FVE solicită factorilor de decizie naționali, europeni și internaționali, partenerilor comerciali internaționali, companiilor farmaceutice, fermierilor și asociațiilor veterinare afiliate să colaboreze pentru a spori recunoașterea și stimularea măsurilor preventive, de exemplu prin creșterea biosecurității și a îngrijirii preventive prin **implementarea corespunzătoare a vizitelor veterinare preventive** în toate țările și sectoarele. În special, Europa trebuie să:

- Asigure **investiții strategice prioritare în serviciile veterinare și logistica** în toate țările, pentru a implementa și a permite **strategii de vaccinare armonizate**, asigurând finanțarea adecvată și stabilitatea bugetară în întreaga Europă;

- Promoveze acordurile internaționale și să accepte **programele de vaccinare împotriva bolilor listate** pentru a reduce barierele comerciale și a stabili un cadru juridic care să includă o strategie de vaccinare în caz de urgență, fără a afecta recunoașterea statutului de țară indemnă de boli;

- Sprijine și să asigure **disponibilitatea și inovarea vaccinurilor**, de exemplu prin bănci de antigene, constituirea de stocuri, o aprobare prioritară pentru întreaga Europă, inclusiv pentru vaccinurile compatibile cu tehnologia DIVA, și să pledeze în favoarea adoptării pe scară largă a acestora, precum și să elaboreze un **cadru juridic** care să încurajeze inovația și progresul științific în domeniul dezvoltării vaccinurilor.

Fve și membrii săi se angajează să lucreze împreună cu părțile interesate, comisia europeană, guvernele naționale, woah, profesioniștii din domeniul sănătății animale și agricultorii pentru a întări capacitatea de pregătire și reziliența europeii în fața bolilor animalelor.

În acord cu partenerii internaționali, insistăm asupra faptului că vaccinarea este o componentă esențială a setului de instrumente pentru sănătatea animală, alături de biosecuritate și de alte măsuri preventive, pentru a controla și a stopa în mod efectiv bolile. Investind în prevenire și valorificând pe deplin potențialul vaccinării, putem proteja sănătatea și bunăstarea animalelor, putem asigura mijloacele de trai, putem proteja societatea și putem construi un viitor mai rezilient și mai sustenabil, pregătit pentru provocările de mâine. ■



ID 249071522 © Serhii Hryshchychshen | Dream

OvaCyte™ Pet

Fără complicații, identificarea paraziților din fecale cu ajutorul Inteligenței Artificiale (AI)

OvaCyte Pet ajuta la identificare paraziților din fecale direct în clinică. Fără complicații, prepararea probelor se face în mai puțin de 2 minute, economisind timp. Complet automat, analiza digitală a probei cu ajutorul AI oferă siguranță în stabilirea unui tratament precis și de încredere.

Prepararea probelor fără bățăi de cap, doar încarci proba și începi analiza

OvaCyte Pet este ușor de folosit, prin acest sistem proba este gata pentru analizare în mai puțin de 2 minute. Nu este nevoie de cântărire, macerare și nu implică separare manuală prin centrifugare - fără miros, fără murdărie.

OvaCyte aduce calitatea rezultatelor de laborator, direct în clinica ta

OvaCyte Pet folosește o metodă nouă, complet automată de sucusiune, combinată cu o analiză digitală prin AI, oferind rezultate precise și de încredere.

Obține decizii informate și rapide cu privire la tratament

OvaCyte Pet oferă rezultate rapide în timpul consultației. OvaCyte Pet te ajută să iei decizii rapid, evitând tratamente care nu sunt necesare.



Rezultate de nivelul standardelor de laborator. Direct în clinică. În timp real.



HOOKWORM	ROUNDWORM	WHIPWORM	LUNGWORM	COCCIDIA	NEW! TAPEWORM	GIARDIA*
Canine and feline: <i>Ancylostoma</i> spp., <i>Uncinaria stenocephala</i>	Canine and feline: <i>Toxascaris leonina</i> Canine: <i>Toxascaris canis</i> Feline: <i>Toxascaris cati</i>	Canine: <i>Trichuris vulpis</i>	Canine and feline: <i>Capillaria aerophila</i>	Canine and feline: <i>Cystoisospora</i> spp.	Canine and feline: <i>Taenia</i>	

Pentru fiecare probă se oferă **GRATUIT** un test rapid imunocromatografic **GIARDIA Ag!**



Scanează codul QR pentru a obține mai multe informații despre OvaCyte Pet, pentru a programa un Demo sau pentru a primi oferta noastră exclusivă.

Distribuitor exclusiv pentru România

NGI NOVA GROUP INVESTMENT

NOVA GROUP INVESTMENT
Dragomirești Vale, Jud. Ilfov,
România

Intră în legătură cu specialiștii noștri: www.skyla.com.ro / www.welltest.ro

Email: vet@novagroup.ro

Telefon: +40 746 143 431 / +40 726 679 467 / +40 314 253 515



Orientări clinice în patologia iepurilor de companie

● **Adriana-Maria Dragomir, Laurențiu Tudor** – Facultatea de Medicină Veterinară București

Introducere

Iepurile domestice își are originea în *Oryctolagus cuniculus*, specie endemică Europei de Vest. Analizele paleontologice și datele istorice sugerează că forma ancestrală s-a diferențiat în zona Peninsulei Iberice, de unde s-a extins către regiunile mediteraneene. După retragerea calotelor glaciare pleistocene, aria de distribuție a iepurelui european s-a restrâns considerabil, fiind limitată la sudul Franței și Peninsula Iberică. În pofida contactului îndelungat cu populațiile umane, domesticirea sistematică a acestei specii este un fenomen relativ recent, datând din ultimele două secole.

Activitatea umană a modelat profund distribuția geografică a iepurelui. Comunitățile romane, cunoscute pentru introducerea deliberată a unor specii utile pe rutele maritime, au eliberat iepuri pe diverse insule, unde aceștia s-au înmulțit rapid, constituind rezerve alimentare accesibile. În zonele în care condițiile pedoclimatice au fost favorabile, populațiile introduse s-au

stabilit cu succes, transformând iepurile într-una dintre cele mai răspândite specii sinantropice. Un caz emblematic este cel al Australiei, unde introducerea în secolul al XIX-lea a condus la o explozie demografică necontrolată, în absența prădătorilor naturali. Consecințele ecologice și economice au impus intervenții radicale, precum utilizarea virusului mixomatozei ca metodă de control biologic.

În America de Nord, tentativele de aclimatizare a *O. cuniculus* nu au produs efecte similare. Condițiile de mediu, competiția cu speciile locale și presiunea prădătorilor specifici ecosistemului nord-american au împiedicat formarea unor populații stabile. Fauna autohtonă de lagomorfe este compusă în principal din speciile *Sylvilagus floridanus* și *S. bachmani*, iar așa-numitul „jackrabbit”, *Lepus californicus*, aparține unui gen distinct, caracteristic iepurilor de câmp.

Din punct de vedere taxonomic, iepurii sunt încadrați în ordinul *Lagomorpha*, distingându-se prin prezența unui al doilea set de incisivi superiori, situați

posterior celor principali. Lagomorfele au fost mult timp considerate apropiate de rozătoare, însă analizele anatomo-funcționale și studiile serologice moderne indică o relație evolutivă mai strânsă cu ungulatele, în special cu *Artiodactyla*. Ordinul include, pe lângă iepuri, și iepurii de câmp (hares) și pika, toate aceste specii având un regim alimentar exclusiv vegetal și un stil de viață predominant terestru.

Având în vedere că iepurile domestice reprezintă o specie tot mai frecvent întâlnită în medicina veterinară exotică, iar cererea pentru servicii clinice specializate se intensifică odată cu recunoașterea specificității patologice ce le afectează sănătatea.

Managementul clinic al acestor animale ridică provocări semnificative, în special datorită predispoziției lor la dismetabolii, boli stomatologice, afecțiuni gastrointestinale și patologii infectioase.

Un domeniu critic este reprezentat de dismetaboliile osoase, în special bolile metabolice ale oaselor, care pot contribui



Figura 1 – Formă avansată cu afectarea rădăcinilor dentare mandibulare, formarea unui abces submandibular cu dimensiuni medii (foto original) formarea unui abces submandibular cu dimensiuni medii

la apariția bolilor dentare. Deficiențele de calciu sau vitamina D, împreună cu o uzură dentară insuficientă, au fost identificate drept factori etiologici în remodelarea anormală a dinților și formarea abceselor odontogene la iepurii domestici. Aceste dezechilibre metabolice impun o abordare preventivă și terapeutică adaptată, inclusiv monitorizarea mineralelor serice și optimizarea nutriției.

Afecțiunile stomatologice, și în special abcesele odontogene, sunt printre cele mai frecvente probleme clinice la iepurii de companie. Studiile recente au evidențiat că aceste leziuni sunt adesea multifactoriale, implicând factori ereditari (predispoziție genetică), dietă neadecvată și microbiologie complexă. Tehnicile imagistice, precum tomografia computerizată (CT) și cone-beam CT (CBCT), împreună cu terapii localizate sunt tot mai utilizate pentru diagnostic și tratament. În plus, înțelegerea homeostaziei calciului la iepure este esențială pentru a elucida mecanismele patogenetice implicate în boala dentară.

Sistemul digestiv al iepurilor de companie prezintă particularități fiziologice importante, fiind fermentatori în segmentul posterior al tubului digestiv și cecotrofi, fiind susceptibil la tulburări severe. Disbioza intestinală, prin dereglarea microbiotei cecale, este considerată un factor major de risc pentru enterite și sindromul complex cunoscut sub denumirea de „rabbit enteritis complex” (REC). Simptomele pot varia de la stază gastrointestinală și obstrucție până la diaree severă, ceea ce subliniază nevoia unor strategii clinice de diagnostic rapid și tratament.

Pe de altă parte, bolile infecțioase reprezintă un alt pilon al patologiei iepurilor de companie. Studiile microbiologice recente au evidențiat o diversitate bacteriană importantă, inclusiv specii potențial zoonotice și rezistență la antibiotice. Printre cele mai semnificative se numără abcesele dentare cauzate de bacterii precum *Staphylococcus spp.* sau *E. coli*. De asemenea, paraziți intracelulari precum *Encephalitozoon cuniculi* pot provoca afecțiuni neurologice, renale și oftalmo-

logice, fiind frecvent întâlniți în populațiile de iepuri de companie și reprezentând o provocare în stabilirea diagnosticului.

Având în vedere complexitatea acestor patologii și impactul lor asupra bunăstării iepurilor, este necesar să sintetizăm orientările clinice actuale și să le integrăm într-un cadru practic.

Patologia dentară la iepurii de companie

Iepurii prezintă dinți elodonți, care cresc continuu pe întreaga durată a vieții, adaptare esențială pentru procesarea materialului vegetal fibros. Formula dentară este: $2 \times (I \ 2/1, C \ 0/0, P \ 3/2, M \ 3/3)$. Fiecare dinte dispune de o coroană de rezervă subgingivală și o coroană vizibilă, în timp ce incisivii superiori includ o pereche suplimentară, situată posterior incisivilor principali.

Premolarii și molarii, responsabili pentru măcinarea fibrelor vegetale, funcționează într-un sistem incomplet aliniat, cu activitate masticatorie parțială și mișcări laterale alternante. Dieta bogată în silice accelerează uzura dentară, motiv pentru care rata de creștere a dinților, estimată la aproximativ 3 mm/lună, este critică pentru menținerea ocluziei și sănătății orale.

Bolile dentare la iepuri pot fi clasificate în două mari categorii: afecțiuni dentare congenitale și afecțiuni dentare dobândite. Deși formele congenitale, precum malformațiile moștenite ale maxilarului sau aliniamente dentare anormale, pot apărea, acestea sunt relativ rare la iepurii de companie. În schimb, afecțiunile dentare dobândite reprezintă cea mai frecventă formă clinic diagnosticată și constituie principala preocupare stomatologică în practica veterinară. Această diferențiere evidențiază importanța prevenției și a intervenției precoce, întrucât majoritatea problemelor dentare pot fi evitate prin management corespunzător și supraveghere regulată.

Afecțiunile dentare congenitale sunt determinate de anomalii de dezvoltare, incluzând prognatismul (mandibulă suprapusă), brachignatismul (mandibulă subdezvoltată), hipodontia și malformațiile generalizate. Unele studii sugerează o predispoziție genetică, cu exemplul iepurilor pitici cu urechi lop

◀ care sunt mai susceptibili la malocluzie dobândită, deși alte cercetări nu au demonstrat o corelație semnificativă între conformația craniană și apariția anomaliilor dentare, indicând necesitatea unor investigații suplimentare.

Afecțiunile dentare dobândite contribuie la apariția abceselor dentare prin diverse mecanisme, inclusiv lărgirea spațiului ligamentului periodontal, traumatisme, prezența corpurilor străini, factori dietetici, osteodistrofii metabolice, tumori sau cauze iatrogene. În timp, afecțiunile dentare dobândite evoluează spre un sindrom progresiv (PSADD – *Progressive Syndrome of Acquired Dental Disease*), în care forma, structura și poziția dinților se modifică treptat. În faza inițială, apare alungirea apicală, ce exercită presiune asupra nervilor și structurilor adiacente. Un semn clinic clasic este epifora, determinată de obstrucția ductului nazo-lacrimon, cauzată fie de alungirea apicală a incisivilor maxilari, fie de rădăcinile premolarilor maxilari. Aceste modificări pot fi detectate prin examinare clinică, dar adesea nu sunt observabile de proprietari.

Ulterior, se manifestă pierderea smalțului, cu apariția unor creste orizontale, în special la incisivi superiori. Diferențele în duritatea dentară duc la uzură inegală, modificând forma și poziția relativă a dinților și alterând tiparul ocluzal între arcadele dentare. Aceste schimbări conduc la malocluzie, care progresează odată cu deformarea și deplasarea dinților, afectând funcția masticatorie. În stadiile avansate, țesutul germinal este compromis, cavitățile pulpare se reduc până la închiderea completă, oprind creșterea dentară.

Factorii dietetici joacă un rol major în dezvoltarea bolilor dentare la iepurii de companie. Dietele bogate în carbohidrați și sărace în fibre reduc abraziunea dentară, favorizând malocluzia molarilor. Uzura insuficientă duce la alungirea coroanelor dentare, curbura dentară și formarea de piteni, perturbând ocluzia normală și provocând suprad dezvoltarea incisivilor și aliniamente dentare anormale. Deficiențele de calciu pot determina resorbția osului alveolar, instabilitatea dinților și accelerarea



Figura 2 – Formă incipientă cu afectarea rădăcinilor dentare mandibulare, clinic manifesta rinoree și epiforă pasageră (foto original)

progresiei resorbției dentare. Alimentele moi sau slab abrazive (fructe moi, legume, granule comerciale) contribuie la aceste modificări, reducând activitatea masticatorie și favorizând elongarea coroanelor dentare.

Osteodistrofiile metabolice (MBD) joacă, de asemenea, un rol semnificativ în etiopatogeneza bolilor dentare, de obicei prin deficiențe nutriționale de calciu sau vitamina D, mai rar prin cauze renale. Metabolismul calciului la iepuri este unic: absorbția intestinală este aproape totală, iar excesul se elimină renal. Această adaptare, necesară pentru creșterea continuă a dinților, îi face susceptibili la dezechilibre dietetice. Dietele sărace în calciu pot compromite densitatea și mineralizarea osoasă, favorizând malocluzia și bolile odontogene.

Lărgirea spațiului ligamentului periodontal reprezintă un semn precoce al afecțiunilor dentare dobândite. Inflamația rapidă a ligamentului periodontal poate forma buzunare colonizate de bacterii, crescând riscul de abces dentar și osteomieliță. Studiile CT și cone-beam CT au raportat frecvențe ridicate ale acestei leziuni în rândul iepurilor cu suspiciune de boală dentară dobândită.

Traumatismele reprezintă o cauză frecventă a abceselor odontogene,

incluzând fracturi dentare sau osoase, luxații temporomandibulare și pătrunderea de corpuri străine (semințe, spicule de fân). Cauzele iatrogene, precum tăierea incorectă a dinților, pot genera de asemenea abcese dentare.

Afecțiunea dentară dobândită este mai frecventă la iepurii geriatrici, iar datele sugerează o predispoziție ușoară la masculi și la iepurii castrați, posibil reflectând monitorizarea mai atentă de către proprietari. Abcesele odontogene sunt, în general, polimicrobiene, implicând atât bacterii aerobe, cât și anaerobe, iar spectrul bacterian identificat include: *Pasteurella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* și altele. Cunoașterea acestor agenți este esențială pentru ghidarea terapiei antimicrobiene timpurii.

Un abces reprezintă o colecție delimitată de puroi, acumulată în țesuturi, organe sau spații anatomice. În centrul său se găsește un exsudat inflamator acut, în timp ce la periferie se dezvoltă treptat o capsulă fibroasă, pe măsură ce abcesul evoluează.

La iepuri, procesul de formare și evoluție a abceselor prezintă caracteristici distincte față de alte specii. Acest lucru se datorează lipsei enzimelor lizozomiale capabile să degradeze celulele necrotice și să transforme conținutul într-un lichid.



Figura 3 – Formă avansată de pasteureloză, suprainfectată, cu afectarea formațiunilor oculare (foto original)

Neutrofilele iepurilor au niveluri foarte scăzute de mieloperoxidază comparativ cu alte animale. În plus, puroiul în cazul iepurilor are tendința de a reabsorbi apa, ceea ce încetinește procesul de lichifiere și digestie a exsudatului, rezultând un material dens și vâscos.

Examinarea citologică a exsudatului purulent evidențiază frecvent prezența sângelui, heterofilelor degenerative, macrofagelor, cu mai puține limfocite și celule plasmatiche, precum și bacterii intra- și extracelulare. Abcesele sunt, de regulă, înconjurate de o capsulă fibroasă groasă și bine dezvoltată, care poate afecta progresiv țesutul osos adiacent și poate conduce la formarea de tracturi fistuloase. Capsula este alcătuită din fibre de collagen, fibroblaste, vase de sânge și celule inflamatorii.

Afecțiuni gastrointestinale

Toxicitatea antibiotică și enterotoxemia reprezintă complicații frecvente ale administrării orale a anumitor antibiotice (peniciline, ampicilină, amoxicilină, clindamicină, lincomicină, cefalosporine, eritromicină), cu excepția fluorochinolonelor și sulfonamidelor potențate. Semnele clinice includ: diaree apoasă sau maronie, deshidratare, hipotermie și colaps. Diagnosticul se bazează pe istoricul de administrare și, rar, pe cultură fecală și

testarea toxinelor.

Coccidioza, cauzată de *Eimeria spp.*, se manifestă prin diaree, anorexie, scădere în greutate, icter și, în cazul puilor, mortalitate ridicată. Diagnosticul se bazează pe examinarea microscopică a fecalelor pentru identificarea ouălor și, ocazional, necropsie.

Hipomotilitatea gastrointestinală, impactarea cecală sau ileusul apar frecvent ca urmare a dietelor sărace în fibre, stresului sau postoperator. Semnele clinice includ: anorexie, oligoschizie, distensie abdominală și pierdere în greutate.

Disautonomia, o afecțiune degenerativă a ganglionilor autonomi de etiologie necunoscută, se manifestă prin diaree mucoasă, stază gastrointestinală, impactare cecală, anorexie și deces.

Afecțiuni respiratorii și oculare

Pasteureloza, cauzată de *Pasteurella multocida*, afectează căile respiratorii, globii oculari și sistemul nervos central. Semnele clinice includ: rinoree, strănut, conjunctivită, dacriocistită, bronhopneumonie și abcese. Diagnosticul implică cultură bacteriană, serologie și imagistică toracică.

Rinita sau bronșita alergică/iritantă, determinată de expunerea la alergenii, se manifestă prin strănut, dispnee și secreții nazale.

Dacriocistita secundară afecțiunilor dentare se traduce prin epiforă și secreții purulente.

Diagnosticul implică cultură bacteriană și examinare dentară.

Afecțiuni tegumentare și parazitare

Dermatoftoza, frecvent cauzată de *Trichophyton mentagrophytes*, se manifestă prin alopecie, descumare și cruste. Diagnosticul presupune cultură fungică sau biopsie cutanată.

Otocarioza (*Psoroptes cuniculi*) și acarienii de blană (*Cheyletiella parasitovorax*, *Listrophorus gibbus*) determină prurit, cruste auriculare și alopecie. Diagnosticul de confirmare se face prin examen microscopic, fiind necesar diagnosticul diferențial de dermatita cu *Leporacarus gibbus* și dermatita sarcopitică. În acaroza cu *L. gibbus* alopecia apare extins pe zona dorsală și pe abdomen având aceleași caracteristici, fără prurit sau cu disconfort redus, însă pilozitatea se reface greoi și nu are sezonabilitate. Dermatita cu *Sarcoptes scabiei* se manifestă prin alopecie extinsă, hiperkeratoză și pigmentare, prurit intens care determină grataj violent. Se constată leziuni extinse pe bot, periocular, gât și abdomen. Diagnosticul diferențial trebuie făcut față de răia psoroptică (*Psoroptes cuniculi*) care produce răia auriculară, însă în cazurile cronice (netratate sau tratate incorect) apar extinderi extra-auriculare și în regiunea capului.

Pododermatita plantară („sore hocks”) este frecvent asociată cu condiții de îngrijire precară (ex. așternut murdar/umed), obezitate, inactivitate, factori genetici (ex. rasa Rex); frecvent implicare bacteriană (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*). Semnele clinice includ: ulceratii plantare, eritem și șchiopătură. Diagnosticul se bazează pe examinare clinică și examen radiografic pentru osteomieliță.

Afecțiuni urogenitale și reproductive

Cistita și urolitiaza se manifestă prin hematurie, disurie și dermatită perineală. Diagnosticul presupune analiza urinei, examen radiografic sau ecografic.

Hiperplazia endometrială și adenocarcinomul uterin sunt afecțiuni ▶



Figura 4 – Dermatită cu *Cheyletiella parasitovorax* formă cronică asociată cu *Microsporium* sp. (foto original) asociată cu *Microsporium* sp.



Figura 5 – Dermatită cu *Cheyletiella parasitovorax* formă cronică (foto original)

◀ frecvent întâlnite la femelele nemontate de vârstă mijlocie-înaintată. Semnele clinice includ: hematuria și scurgeri vaginale hemoragice. Diagnosticul implică examen ecografic și chirurgie exploratorie.

Lipidoza hepatică sau toxiemia de gestație afectează iepurii supraponderali, mai ales femelele gestante, cu pseudo-gestație sau post-partum. Semnele clinice includ: anorexie, depresie, colaps, semne neurologice, dispnee și colaps. Diagnosticul

se realizează prin examinare clinică, sumar de urină (acidurie, cetonurie), ecografie abdominală și analize de laborator.

Afecțiuni sistemice și virale

Mixomatoza și boala hemoragică virală (VHD) sunt afecțiuni virale severe. Mixomatoza, transmisă prin insecte hematofage, se manifestă prin edem facial/genital, noduli subcutanați, conjunctivită, blefarită, secreții oculare/nazale, febră și

depresie. Boala hemoragică virală, cauzată de calicivirus, determină mortalitate subită și hemoragii. Diagnosticul se bazează pe semne clinice și examinare post-mortem, iar prevenția se realizează prin vaccinare.

Boala hemoragică virală este cauzată de un calicivirus. Semnele clinice includ: febră, depresie, hemoragii nazale/oculare și moarte subită. Diagnosticul se bazează pe examinarea post-mortem și prin izolare virală. ■



synevovet



Laborator Analize Veterinare

DIAGNOSTIC SIGUR ȘI RAPID

www.synevovet.ro



Bibliografie

1. Cheeke PR. Rabbit feeding and nutrition. *Orlando: Academic Press*; 1987: 106-111, 144-145, 336.
2. Crăciun, S., & Nadăș, G. C. (2025). Odontogenic Abscesses in Pet Rabbits: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Advances. *Animals*, 15(13), 1994.
3. Gilsanz, V., Roe, T. F., Antunes, J., Carlson, M., Duarte, M. L., & Goodman, W. G. (1991). Effect of dietary calcium on bone density in growing rabbits. *The American journal of physiology*, 260(3 Pt 1), E471-E476.
4. Jekl, V., & Redrobe, S. (2013). Rabbit dental disease and calcium metabolism – the science behind divided opinions. *Journal of Small Animal Practice*, 54(9), 481-490.
5. Johnson, D. (2009). Rabbit calcium metabolism, "bladder sludge," and urolithiasis (Proceedings). *dvm360*.
6. Kylie, J., Weese, J. S., & Turner, P. V. (2018). Comparison of the fecal microbiota of domestic commercial meat, laboratory, companion, and shelter rabbits (*Oryctolagus cuniculi*). *BMC veterinary research*, 14(1), 143.
7. Lebas, F., Coudert, P., de Rochambeau, H., & Thébault, R. G. (1997). The rabbit: Husbandry, health and production (New rev. ed.; FAO Animal Production and Health Series No. 21). Food and Agriculture Organization of the United Nations.
8. Norris, S. A., Pettifor, J. M., Gray, D. A., & Buffenstein, R. (2001). Calcium metabolism and bone mass in female rabbits during skeletal maturation: effects of dietary calcium intake. *Bone*, 29(1), 62-69.
9. Norris, S. A., Pettifor, J. M., Gray, D. A., & Buffenstein, R. (2001). Calcium metabolism and bone mass in female rabbits during skeletal maturation: effects of dietary calcium intake. *Bone*, 29(1), 62-69.
10. Pare JA, Paul-Murphy J. Disorders of reproductive and urinary systems. In: Quesenberry KE, Carpenter JW editors. *Ferrets, rabbits and rodents: Clinical medicine and surgery*, second edition. Philadelphia, WB Saunders, 2003; 183-193.
11. Toofanian, F., & Hamar, D. W. (1986). Cecal short-chain fatty acids in experimental rabbit mucoid enteropathy. *American journal of veterinary research*, 47(11), 2423-2425.
12. Varga M. (2014). *Rabbit Basic Science. Textbook of Rabbit Medicine*, 3-108.



Hipotiroidismul la animalele de fermă și de companie

• Gheorghe Solcan, Ioana Ștefania Cucos – Facultatea de Medicină Veterinară Iași

Rezumat

Hormonii tiroidieni reglează metabolismul bazal (consumul de energie pentru menținerea funcțiilor vitale), dar au acțiune fiziologică complexă. La animalele de fermă este descris hipotiroidismul primar (datorat aportului deficitar de iod) și secundar (consecință a dereglării metabolismului iodului ca urmare a intervenției factorilor gușogeni (goitrogeni), chiar în cazul unui aport exogen normal de iod. Clinic, nou-născuții sunt neviabili, lipsiți de tonus neuromuscular, uneori glabri, cu regiunea tiroidiană hipertrofiată și mixedem. La adulte se poate sesiza uneori gușa, alopecia, dar cele mai importante sunt tulburările de reproducție. La animalele de companie, pe lângă carența

în iod în zonele endemice este descris hipotiroidismul primar datorat leziunilor glandei tiroide, tiroidectomiei sau administrării de medicamente antitiroidiene. Tiroidita idiopatică imunomediata și disgenezia genetică a tiroidei sunt similare celei de la om. Predomină semnele cutanate, neuromusculare și tulburările de reproducție. Preventiv și curativ se impune suplimentarea aportului în iod în zonele goitrogene sau în condițiile administrării de plante ce conțin factori goitrogeni. La animalele de companie și cabaline se pot utiliza preparate hormonale (levotiroxină).

Glanda tiroidă este dispusă caudolateral de laringe, în contact direct, în funcție de specie, cu primele 1-10

inele traheale, dorsal fiind mulată pe trahee, iar ventral vine în contact cu terminațiile mușchilor sternotiroidieni.

Hormonii tiroidieni elaborați de glandă și deversați în sânge și limfă sunt: tiroxina (T₄), triiodtironina (T₃) sintetizați de celulele foliculilor tiroidieni și calcitonina (sau tirocalcitonina), sintetizată de celulele parafoliculare (celulele D).

Acțiunea hormonilor tiroidieni T₄ și T₃, precum și participarea lor la reglarea multor mecanisme fiziologice este complexă:

- în hipotiroidism și tiroidectomie, metabolismul bazal este redus, iar în hipertiroidism este intensificat;
- metabolismul mineral este alterat în hipotiroidism (retenție de săruri

minerale și apă-mixedem), în timp ce în hipertiroidism nu este afectat;

- crește colesterolemia în hipotiroidism și scade în hipertiroidism;
- crește absorbția glucozei;
- asupra metabolismului protidic, hormonii tiroidieni au efect anabolic;
- hipotiroidismul determină o activitate nervoasă superioară scăzută, adinamie, retardare mentală și mielinizarea nervilor este deficitară;
- hipotiroidismul generează hipogonadism, întârzierea estrului (cu toate că ovulația are loc în mod normal), imposibilitatea formării hormonului luteinizant hipofizar, în general, subestru sau anestru la femele și, anafrodizie la masculi;
- în hipotiroidism apare alopecie, piele uscată, solzoasă, rece și cu păr rar și uneori mixedem (4, 9).

Hipotiroidismul la bovine Etiopatogeneza. La animalele de fermă este descris hipotiroidismul primar (datorat aportului deficitar de iod), și secundar (consecință a dereglării

metabolismului iodului ca urmare a intervenției factorilor gușogeni (goitrogeni), chiar în cazul unui aport exogen normal de iod.

Hipotiroidismul primar presupune un aport alimentar deficitar de iod, endemic în anumite zone geografice în care solul și apa sunt sărace în iod (zone în care evoluează și gușa endemică la om). În aceste regiuni pot fi afectate toate speciile de animale. În țara noastră unele zone montane și submontane par a fi endemice.

Hipotiroidismul secundar este consecința consumului de furaje ce conțin factori goitrogeni. Factorii goitrogeni sunt de două tipuri:

- de tip tiocianat, care inhibă captarea iodului de către tiroidă, putând fi contracarați prin administrarea simultană de iod. Se găsesc în cantități mari în plante din familia Crucifere (rapiță, varză, muștar, ridiche sălbatică etc.), dar și în semințe de soia, mazăre, linte, bumbac, trifoi alb (1);
- de tip tiouracil, care interferează legarea organică a iodului în tiroidă,

fiind contracarați numai prin administrarea hormonilor tiroidieni fiind, în principal, reprezentați de metiltiouracil (4).

Ca substanțe antitiroidiene mai pot fi menționate: perclorații, sulfamidele (inhibă sinteza hormonilor tiroidieni, iar sulfaguanidina inhibă iodocaptarea), nitrații (îngrășămintele azotate).

Hipotiroidismul mai poate fi secundar excesului de calciu în hrană (inhibă absorbția digestivă a iodului), subnutriției, când prin hipoglicemie este inhibată și sinteza hormonilor tiroidieni, a deficitului de aminoacizi esențiali (mai ales fenilalanină), hipovitaminozei A, a ingestiei excesive de nitrați, hipovitaminozei E, stărilor de stres. Amendamentele solului pe bază de carbonat de calciu sau/și nitrați reduc absorbția iodului de către plantele furajere. Apele pluviale spală iodul din sol, cu atât mai mult cu cât acesta este sărac în humus.

Clinic, nou-născuții sunt neviabili, lipsiți de tonus neuromuscular, uneori glabri (fără păr), cu regiunea

◀ tiroidiană hipertrofiată și mixedem în regiunea cervicală și la membrele anterioare. La vițelii nou-născuți hipotiroidismul mai este implicat în mortalitatea perinatală prin insuficiență respiratorie acută (fătare prematură, surfactant pulmonar de proastă calitate, care nu poate menține alveolele deschise după primele inspirații (12, 13).

La adulte se poate sesiza uneori gușa, însă mai importante sunt tulburările de reproducție: retenții placentare, infertilitate (mai ales prin subestru), endometrite catarale, chiști ovarieni, precum și producția scăzută de lapte, cu procent redus de grăsime.

Diagnosticul se suspicionează pe baza semnelor clinice și se confirmă prin dozarea iodului din lapte și prin examen histologic al tiroidei (aspect de epiteliu folicular cilindric, coloid redus, vacuolat).

După Ghergariu (1995), interpretarea concentrației de iod din lapte este următoarea:

- sub 20 micrograme /l: deficit de iod;
- între 20-30 micrograme/l: carență marginală;
- între 30-150 micrograme/l: suficiență;
- peste 150 micrograme/l: exces de iod.

Profilaxia și tratamentul

vizează evitarea factorilor cauzali, suplimentarea aportului de iod sub formă de săruri iodate în forma primară și de hormoni tiroidieni în cazul hipotiroidismului secundar. Necesarul de iod nu este bine precizat, el situându-se între 400-800 $\mu\text{g}/\text{zi}$ /animal. Se recomandă administrarea săptămânală a 350 mg KI/animal sau administrarea lunară a câte 1,5 g KI /animal în hrană în vederea reducerii infertilității, a avorturilor și a mortalității (8).

Hipotiroidismul la cabaline

La cabaline funcția tiroidiană este afectată permanent, atât în cazul unui în cazul unui aport deficitar de iod, ceea ce duce la hipotiroidism congenital, cât și în cazul aportului crescut. Necesarul zilnic de iod pentru un cal mediu este de 1 mg. Utilizarea repetată a soluțiilor antiseptice pe bază de iod poate fi un factor de risc (11).

Starea eutiroidă nu este absolut necesară pentru menținerea unei funcții relativ normale la calul adult, dar este crucială la făt și la nou-născut pentru dezvoltarea normală a scheletului și a sistemului nervos. Astfel, efectele hipotiroidismului la mânzul în dezvoltare sunt mult mai severe decât cele observate la adulte. Acest lucru se datorează faptului că glanda tiroidă la un adult sănătos are capacitatea de a se autoregla atunci când este expusă la concentrații anormal de ridicate de iod, în timp ce tiroida fetală nu se autoreglează.

Ieșele gestante hrănite cu o dietă deficitară în iod vor da naștere la **mânji slabi, cu gușă și alopecie** sau morți. Gușa și hipotiroidismul apar la mânji și dacă mama ingerează niveluri ridicate de iod în dietă (11).

Dacă se administrează un produs cu conținut ridicat de iod, cum ar fi extractul natural de alge marine, trebuie efectuată o analiză a hranei care să determine concentrația totală de iod din dietă.

Asocierea dintre poluarea furajelor și a apei cu nitrați/nitriți și nivelurile scăzute de iod din furaje poate fi responsabilă pentru hipotiroidism (4).

Semne clinice. La mânji se descriu două sindroame: **hiperplazia tiroidiană asociată cu deformări musculo-scheletice** (*Thyroid hyperplasia and musculoskeletal deformity* - TH-MSD) și hipotiroidismul prin carență în iod (5, 11).

Cele mai frecvente semne clinice ale hipotiroidismului la mânji includ gușă (mărirea glandei tiroide), ruperea tendonului extensor digital comun, neosificarea oaselor cuboidale ale carpului și tarsului și prognatism mandibular (3, 5, 11).

Mânjii afectați se nasc după o gestație prelungită (340-400 de zile). În ciuda gestației prelungite, mânjii sunt imaturi, cu blană scurtă și mătăsoasă, urechi flexibile, slăbiciune musculară și dezvoltare scheletică incompletă (3, 11).

Semnele clinice mai puțin frecvente includ blană uscată, reflex de supt slab, deformări ale aplomburilor, temperatură corporală scăzută, **anemie**,

lipemie persistentă și apatie. Mânjii au adesea nevoie de ajutor pentru a se ridica și a suga. Slăbiciunea musculară mai poate duce la dificultăți respiratorii, **fără alte semne clinice.**

Diagnostic. Histopatologia glandei tiroide la mânji relevă gușă coloidală cu o variație mare a dimensiunii foliculilor sau hiperplazie tiroidiană cu foliculi mici, aglomerati și neregulați.

Concentrațiile sanguine circulante ale T3 și T4 totale și libere sunt destul de ridicate la mânjii nou-născuți normali în comparație cu caii adulți ($T3=7,3 - 12,1 \text{ nmol/L}$, $T4= 71,9 - 119,8 \text{ nmol/L}$) și pot fi de până la zece ori mai mari decât valorile normale la adulți. Nivelurile serice de tiroxină (T4) ating valorile adulților la vârsta de 16 zile, dar T4 și T3 libere și T3 totală rămân peste nivelurile adulților până la vârsta de 3 luni. Nivelul seric de T3 crește în primele ore după naștere, pe măsură ce nivelul T4 scade, sugerând că T4 este convertit în T3 (11). Nevoia mânjilor de termogenează ridicată și de creștere rapidă a oaselor și a sistemului nervos a fost considerată ca motiv pentru creșterea valorilor hormonilor tiroidieni. Datorită concentrațiilor ridicate de T3 și T4 circulante la nou-născuți și scăderii rapide a acestor valori după naștere, este important să se cunoască vârsta exactă a mânzului atunci când se evaluează valorile hormonilor din sânge.

Rezultatele testelor funcției tiroidiene diferă între nou-născuți și caii adulți. La adulți T3 și T4 scad după cursele de anduranță, revenind la normal după 24 ore (3). T3 crește după administrarea hormonului tireostimulator hipofizar (TSH) la mânji în vârstă de o zi, în timp ce răspunsul T4 este variabil. Acest lucru sugerează că o creștere a concentrațiilor de T3 relevă mai bine funcția tiroidiană decât T4 la nou-născuți. Determinarea concentrațiilor de hormoni tiroidieni la subiecții sănătoși de aceeași vârstă poate ajuta la evaluarea rezultatelor testelor. În sindromul TH-MSD s-au identificat valori scăzute ale T3 și T4 ($1,0 \text{ nmol/L}$ și respectiv 63 nmol/L).

Leziunile musculo-scheletice caracteristice pot fi detectate prin



Figura 1 - Alopecie difuză la capră cu hipotiroidism (2)



Figura 2 - Alopecie difuză la capră cu hipotiroidism (2)

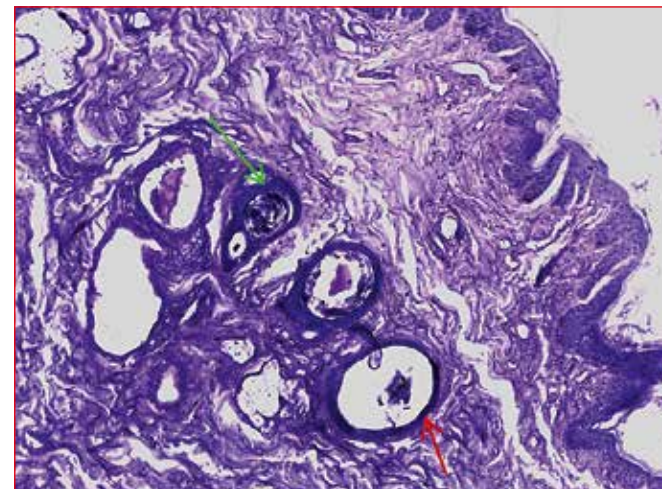


Figura 3 - Infiltrarea cu mucopolizaharide a țesutului conjunctiv subcutanat (mixedem). Atrofia foliculilor de păr și ectazie a glandelor sudoripare (săgeată). Col HEA x 100 (2)

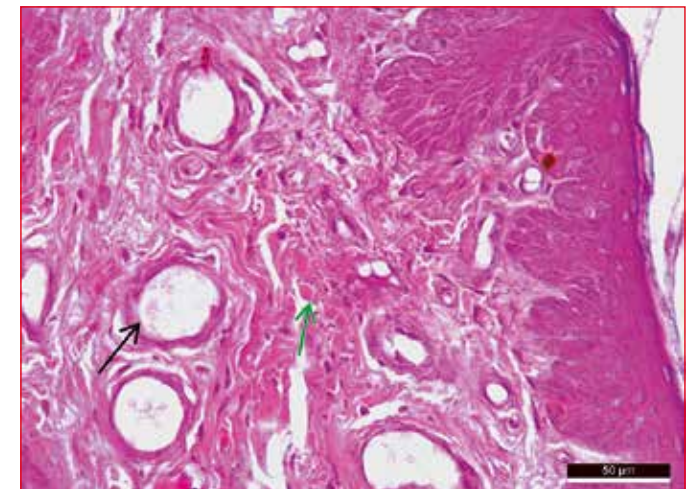


Figura 4 - Infiltrarea cu mucopolizaharide a țesutului conjunctiv subcutanat (mixedem) (săgeată verde). Atrofia foliculilor piloși (săgeată neagră). Parakeratoza epidermică. Col.PAS x100 (2)

examinare fizică atentă și radiografie. Radiografia regiunilor carpiene și tarsiene va revela lipsa caracteristică de calcifiere a oaselor cuboidale.

Diagnosticul diferențial pentru slăbiciune și ventilație pulmonară deficitară include: prematuritatea, insuficiența placentară, infecții bacteriene sau virale.

Tratament. În sindromul TH-MSD tratamentul nu dă rezultate, mânjii rămânând cu defecte de aplomb permanente.

La mânjii care suferă de hipotiroidism din alte cauze se recomandă suplimentarea adecvată cu tiroxină (**în doză de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$**) și **corectarea nivelurilor de iod din dietă.**

Profilaxie. Dieta iepelor gestante

trebuie evaluată pentru a se asigura că se furnizează o cantitate adecvată de iod și că nu există un nivel excesiv de nitrați.

Se recomandă și evitarea excesului de iod. Iodul este concentrat în laptele iepii, astfel încât ieșele care alăptează trebuie să aibă niveluri adecvate de iod în dieta lor pentru a evita expunerea mânzului la niveluri ridicate ale acestui element.

Hipotiroidismul la ovine și caprine

Poate fi ereditar (urmare a unei gene recesive autozomale, implicată în producția de tireoglobulină) și câștigat, consecință a consumului de furaje provenite de pe soluri fertilizate masiv cu superfosfați sau nitrați, precum

și în urma consumului excesiv de varză (*Brassica oleracea*) în perioada gestației.

Ca și la om, la capre este semnalată o tiroidită limfoplasmocitară, cu evoluție către fibroza glandei (3).

Clinic se evidențiază gușă congenitală la miei și iezi și mortalitate. Mihai (2017) semnalează un episod sever de hipotiroidism la o microfermă de capre, ca urmare a hrănirii excesive cu varză în perioada de gestație. Boala s-a manifestat prin avort la 20% din efectiv, mortalitate neonatală ridicată, iar ieșii fătați vii prezentau gușă și prognatism inferior.

Radiologic se constată deficitul de mineralizare a epifizelor oaselor



Figura 5 – Hipotiroidism la câine (aspect de „coadă de șobolan”)

◀ lungi, corpurilor vertebrale, iar examenul regiunilor carpiene și tarsiene va revela lipsa caracteristică de calcifiere a oaselor cuboidale (3).

La caprele adulte din zonă endemică de hipotiroidie s-a mai constatat alopecie simetrică bilaterală (Fig. 1, 2), similară celei descrise la câini (2).

La examenul histologic al pielii s-a constatat infiltrarea cu mucopolizaharide a țesutului conjunctiv subcutanat (mixedem), atrofia foliculilor piloși și parakeratoza epidermică (Fig. 3,4).

Preventiv, se impune suplimentarea aportului în iod, mai ales în condițiile administrării de plante ce conțin factori goitrogeni: 280-360 mg KI la începutul lunilor IV și V de gestație în hrană și punerea la dispoziție de sare iodată. La miei și iezi se poate administra 20 mg KI o singură dată, per os (3).

Hipotiroidismul la suine

Etiologie. Hipotiroidismul la suine, cel mai frecvent este consecința consumului matern de goitrogeni în timpul gestației, furaje sau apă cu conținut crescut de nitrați, făină de soia sau șrot de rapiță sau în care conțin glucozinolat.

Tabloul clinic. La naștere, purceii au aspect de „purcei grași” datorită mixedemului. Sunt somnolenți, cu reflexul de supt diminuat sau absent, ceea ce conduce la moarte prin



Figura 6 – Hipotiroidism la câine. Alopecie și piodermită superficială recidivantă

hipoglicemie sau inaniție. Se mai remarcă alopecie generalizată sau localizată, perioculară și pe membre, guițat slab la contenție. Mersul este dificil, datorită laxității ligamentelor și articulațiilor. Ritmul de creștere este redus (3). În formele avansate se evidențiază nanism disarmonic (cap mare, membre scurte).

Tiroida este mărită în volum, dar nu suficient încât să determine gușă, iar histopatologic are aspect de strumă nodoasă, cu epiteliul cilindric, care anulează din loc în loc lumenul foliculului tiroidian, cu vacuole de resorbție în coloid.

Profilaxia constă în asigurarea necesarului de iod, în ultima treime de gestație, fie prin sare iodată în hrană, fie prin administrarea a câte 200 mg KI în sol. 10% (i.m.), săptămânal scroafelor, de 4 ori la primipare sau de 3 ori la multipare. Rezultate bune se pot obține și cu sol. Lugol în apa de băut (30 ml pentru 25 de scroafe).

Hipotiroidismul la câine și pisică

La câini, este considerată principala disendocrinie, urmată de diabetul zaharat și de hiper corticism.

Etiopatogen. La animalele de companie este descris hipotiroidismul primar datorat leziunilor glandei tiroide, tiroidectomiei sau administrării de medicamente antitiroidiene. Este descrisă și tiroidita idiopatică

imunomediata, caracterizată prin infiltrat difuz cu limfocite, plasmocite și macrofage, în etiologia căreia este incriminată predispoziția genetică, precum și atrofia idiopatică a glandei caracterizată prin distrugerea parenchimului. Aceasta din urmă poate evolua ca boală degenerativă sau reprezintă stadiul final al tiroiditei autoimune.

Noi am întâlnit hipotiroidie prin carență în iod, la câini din zone de gușă endemică.

Hipotiroidismul secundar se datorează hipotrofiei adenohipofizei (deficienței de hormoni tireotropi TSH) sau supresiei funcției TSH de către unele produse hormonale administrate animalului (cel mai frecvent corticoizi).

Hipotiroidismul terțiar se datorează hiposecreției factorului de eliberare a TSH (TRH) la nivelul nucleilor supraoptici și paraventricular din hipotalamus.

Apare mai frecvent la câinii de talie mijlocie și mare (Doberman, Seter irlandez, Pinscher, Pomeranian, Spaniel, Golden Retriever), cu incidență maximă la vârsta cuprinsă între 4-6 ani (mai rar sub 2 ani) și fără predispoziție de rasă.

Tabloul clinic. La carnivore manifestările clinice ale hipotiroidiei depind de vârsta la care debutează boala, precum și de rasă. Acestea trădează reducerea metabolismului bazal și a cunoștinței, hiporeactivitate, obezitate sau slăbire.



Figura 7 – Hipotiroidism la câine. Gușă

Predomină semnele cutanate, neuromusculare și tulburările de reproducție. Semnele cutanate sunt în mare parte comune dermatozelor endocrine fiind traduse prin: alopecie simetrică bilaterală, nepruriginoasă. Cel mai adesea alopecia debutează pe zonele expuse microtraumatismelor: laturile trunchiului, gât (zona de contact cu zgarda) și se extinde pe cap și extremități (4, 9). Uneori este afectată numai coada apărând aspectul de „coadă de șobolan” (Fig. 5).

Părul este murdar, fără luciu, uscat și se smulge ușor. Adesea se asociază seboreea (uscată sau uleioasă), piodermita secundară (Fig. 6), care determină prurit, precum



Figura 8 – Mixedem (după Panciera, 2013)

și hiperpigmentarea. Apariția de piodermite recidivante, superficiale sau profunde la vârsta adultă (eventual asocierea demodicozei) poate avea valoare orientativă pentru diagnostic. Se mai asociază frecvent otita externă. Uneori se poate observa gușa (fig. 7)

În formele grave se întâlnește **mixedemul caracteristic, tradus prin îngroșarea pronunțată a pielii, ca urmare a acumulărilor excesive de mucopolizaharide acide și neutre în derm, care rețin apa. Mixedemul este localizat predominant pe membrele anterioare și în regiunea feței, exprimat prin îngroșarea pliurilor faciale și coborârea pleoapelor, impunând animalului un facies trist (Fig. 8).**

Semnele neuromusculare se datorează demielinizării și axonopatiei, acumulării de mucopolizaharide în perineurium și endoneurium, aterosclerozei și hiperlipemiei.

Semnele nervoase centrale se traduc prin ataxie, mers în cerc, uneori sindrom vestibular, strabism. Uneori se pot întâlni tulburări comportamentale (agresivitate).

Neuropatia periferică se manifestă prin paralizii nervului facial, slăbiciune musculară cu târârea membrelor în mers (Fig. 9) și uneori mialgii, schiopături.

Tulburările de reproducție se traduc la masculi prin atrofie testiculară, oligospermie și azoospermie, iar la femele prin perturbarea ciclului sexual: călduri „liniștite”, prelungirea anestrului, prelungirea sângerării în timpul estrului (hipocoagulabilitate sanguină), uneori galactoree și ginecomastie.

Alte semne, întâlnite mai rar sunt:

- afecțiuni **oculare** distrofie lipidică a corneei, ulcer cornean, keratoconjunctivită uscată, uveită anterioară, diverse retinopatii (10);

- simptome **cardiovasculare:** scăderea amplitudinii undei R pe electrocardiogramă; bradicardie și bloc atrioventricular, chiar fibrilație atrială, incidență crescută a tromboemboliilor, rareori hipertensiune arterială (14);
- gastrointestinale- constipație cronică.

Dacă boala debutează la vârstă ▶





Figura 9 – Hipotiroidism la câine. Neuropatie periferică. Slăbiciune musculară a membrilor posterioare

◀ tânăra, principala manifestare clinică este **nanismul tiroidian, dizarmonic: capul mare, grosolan, protruția limbii, trunchiul larg și picioarele scurte, însoțit de cretinism. Se asociază persistența prelungită a părului de cățel, alopecia, întârzierea erupției dentare și uneori gușa.**

În tiroidita autoimună pe lângă hipotiroidie se mai întâlnesc și disfuncții ale celorlalte glande endocrine: hipo-funcția adenohipofizei și diabet de tip I.

La pisici hipotiroidismul este mai rar. Pisicile afectate tind să manifeste o creștere semnificativă în greutate, letargie, inapetență și, ocazional, hipotermie și bradicardie. Modificările cutanate pot include blana mată, uscată, neîngrijită, cu seboree, iar pisicile afectate pot dezvolta alopecie a pavilionului auricular, care în unele cazuri poate afecta și punctele de presiune, baza cozii și flancurile. Regenerarea înceată a blănii după tuns poate fi un semn orientativ. Deoarece hipotiroidismul dobândit predispune la insuficiență renală, pot apărea și poliurie și polidipsie.

Pisoii afectați congenital par de obicei normali la naștere, dar la vârsta de 4-8 săptămâni ritmul lor de creștere încetinește. Semnele de

nanism dizarmonic se dezvoltă până când pisoii ajung la vârsta de 6-9 luni. Acesta se caracterizează prin membre scurte, corp rotund și cap larg și mărit în volum.

Pisoii afectați sunt, în general, apatici și letargici, hipotermici și bradicardici și pot suferi episoade recurente de constipație severă. Dinții de lapte sunt păstrați până la vârsta de 12-18 luni, iar blana păstrează părul secundar, fără luciu, zburliț. Ocazional, au fost observate convulsii. Gușa poate fi evidentă de la vârsta de 6 luni (7).

Diagnosticul de bazăază pe semnele clinice, coroborate cu examenul sângelui și teste funcționale specifice.

La examenul sângelui se constată hipercolesterolemie la circa 75% din cazuri (colesterolul poate depăși 1000 mg/dl) și hiperlipemie, ușoară creștere a transaminazelor (ALT, AST), a LDH, creatinkinazei, anemie normocromă, neregenerativă.

La examenul morfologic al hematiilor se semnalează creșterea numărului de leptocite (celule țintă) ca urmare a încălcării cu colesterol a membranei acestora.

Testarea funcțională a tiroidei se bazează pe dozarea hormonilor

tiroidieni: tiroxina (T4) totală și liberă (fT4), triiodtironina (T3) totală și liberă, precum și a hormonului tireotrop (TSH). Se suspectează hipotiroidismul când concentrația serică a T4 este sub 1 μg/dl, iar a T4 liberă sub 0,8 μg/dl. Diagnosticul este cert dacă valorile sunt sub 0,5 μg/dl T4 și sub 0,5 μg/dl T4 liberă.

Testele de stimulare a activității tiroidei cu TSH sau TRH se pot utiliza pentru diagnosticul hipotiroidei secundare și terțiare dar sunt costisitoare.

Se poate diferenția de asemenea, hipofuncția tiroidiană secundară unor boli generale (euthyroid sick syndrome), precum cardiopatii, anemii etc. în care după stimulare nivelul T4 și T3 poate reveni la normal, deși dacă boala sistemică este gravă, valorile acestor hormoni se mențin sub limita normală (9).

Concentrația T4 și T3 trebuie însă interpretată cu atenție, în coroborare cu semnele clinice întrucât aceasta mai poate fi redusă în unele boli sistemice, slăbire, vârstă înaintată precum și de anumite medicamente: anestezice generale, antiinflamatoare nesteroidice (carprofen, fenilbutazonă), corticoizi progestageni, furosemid, citostatice (propiltiouracil), sulfamide. Dimpotrivă, concentrația T4 este crescută la tineretul sub 3 luni, la animale obeze sau gestante și după efort intens.

În cazul tiroiditei autoimune se pot determina anticorpii anti-tireoglobulină, anti-T3 sau T4.

Examenul histopatologic poate fi edificator (aspect de epiteliu folicular cilindric, coloid redus, vacuolat).

Tratamentul se face cu tiroxină de sinteză (levotiroxină), în doză inițială de 0,02 mg/kg de 2 ori pe zi, la câine și de 0,05-0,1 mg/kg/zi la pisică, timp de 6-8 săptămâni, necesitând monitorizarea răspunsului (dozarea T4 și T3) și adaptarea ulterioară a dozei.

Ameliorarea semnelor cutanate este evidentă în circa 1 lună, iar a semnelor nervoase începe după 1-2 săptămâni, dar poate dura 3-6 luni.

Determinarea T4 se face la 4-6 ore după administrarea levotiroxinei și concentrația trebuie să fie de 2,5-4 μg/dl.



Dacă aceasta depășește 6 μg/dl se recomandă reducerea dozei.

Lipsa de răspuns la levotiroxină (în decurs de 8 săptămâni) se poate datora:

- confuziei cu hipercorticismul cu care hipotiroidismul se poate asocia, datorită efectului supresor al corticoidilor asupra

secreției hormonilor tiroidieni;

- confuziei cu alte boli sistemice care se pot asocia și se ameliorează la tratamentul cu hormoni tiroidieni (de ex. dermatite alergice);
- administrării incorecte a tratamentului (4).

Apariția semnelor de tireotoxicoză, manifestate prin agitație, agresivitate, poliurie, polidipsie, polifagie și slăbire sugerează reducerea dozei.

Hipotiroidismul mai este semnalat la iepuri, păsări și chiar reptile de companie (11). ■

Bibliografie

1. Beșchea Chiriac S.I., Solcan Gh., 2024, Toxicologie clinică veterinară, Editura Ion Ionescu de la Brad, Iași
2. Buiuc Miruna Andreea, Solcan Carmen, Solcan G., 2022, Endocrine alopecia associated with hypothyroidism in goats. Case study, Rev. Rom. Med. Vet., 32, 4, 23-26
3. Constable D. P., Kenneth W. H., Stanley H. D., Grunberg W.(2017), Metabolic and Endocrine Diseases in „Veterinary Medicine” vol.I, ed. 11, Missouri, pag.1662-1757
4. Falcă C., Solcan G., Moț T., Morar D., Papuc I., Vulpe V., Pop C., Vlăgioiu C., Giurgiu G., Mircean M., Brăslășu C.M., 2011, Medicina internă a animalelor, vol. 2, Ed. Eurostampa, Timișoara
5. Gawrylash S.K., 2004, Thyroid hyperplasia and musculoskeletal deformity in a standardbred filly in Ontario, Can. Vet. J., May;45(5):424-426
6. Ghergariu, S., 1995, Bazele patologiei medicale a animalelor, (vol. II), Ed. All, București.
7. Gunn-Moore D., 2013, Hypothyroidism in Cats, in *Clinical Endocrinology of Companion Animals, First Edition. Edited by J. Rand, John Wiley & Sons, Inc., 273-277*
8. Mihai I., Tipisca M., Ursache G., Tanase O.I., Velescu E., 2017, Kids goitre: case study, *Lucrări Științifice USAMV Iași – seria Medicină Veterinară*, 60(19):449-453
9. Mot, T., Petruse Cristina, 2009 – *Patologie medicală veterinară*, Ed. Eurobit, Timișoara
10. Panciera D.,2013, Hypothyroidism in Dogs in *Clinical Endocrinology of Companion Animals, First Edition. Edited by J. Rand, John Wiley & Sons, Inc., 263-272*
11. Sojka Kritchevsky J., 2013, Hypothyroidism in Other Species, in *Clinical Endocrinology of Companion Animals, First Edition. Edited by J. Rand, John Wiley & Sons, Inc., 278-290*
12. Solcan G., Anton A., 2022, Insuficiența respiratorie acută – cauză a mortalității neonatale la viței, *Veterinaria*, vol 12, nr 48 (oct.-dec. 2022), pag 10-13
13. Solcan Gh., Boghian V., Rollin F., 2005– *Patologie și clinica medicală veterinară*, Ed. "Ion Ionescu de la Brad", Iasi
14. Tarek C.G., Fares S., Anton A., Solcan G., 2019, Arterial hypertension in dogs with hypothyroidism. Case study, Rev. Rom.Med. Vet., 29, 1, 33-36



Boala virală Ebola – sursa animală de infecție

● Academia de Științe Agricole și Silvice – Secția de Medicină Veterinară

Boala virală Ebola (BVE), cunoscută anterior sub numele de Febra hemoragică Ebola (FHE), este o boală infecțioasă produsă de virusul Ebola (VE), care produce la oameni o boală deosebit de gravă, soldată cu letalitate în proporție de 50 – 90 % din cazurile de îmbolnăvire. Sursa de infecție a noilor izbucniri epidemice la om este reprezentată fie de persoanele infectate care se deplasează în zonele indemne, fie de anumite specii de animale, în mod deosebit de anumite specii de lilieci, de „bush meat” (o gamă largă de specii de

animale sălbatice din pădurile tropicale, vâdate de localnici pentru consum) sau de mamifere din ordinul primate. De la animale la om infecția trece relativ rar, dar după ce au apărut circumstanțele necesare transmiterii infecției la una sau câteva persoane, mai departe boala se propagă cu mult mai mare ușurință, prin transmitere interumană. Ca urmare a evoluției infecției cu VE, animalele receptive la această infecție, din punct de vedere epidemiologic se pot clasifica în trei categorii:

1. Animale considerate gazde accidentale care, ca și omul, fac o boală

gravă, adesea fatală. Acestea pot fi surse de infecție pentru alte animale sau pentru om pe toată durata bolii, plus perioada de convaleșcență, – dacă aceasta survine. Cadavrele de asemenea sunt infectante.

2. Animale considerate gazde facultative, sunt animalele din anumite specii, care pot contracta infecția dar nu fac boala și nu o transmit mai departe.

3. Unele specii de animale sunt receptive la infecție, după care, indiferent dacă fac sau nu boala, sunt capabile să întrețină la infinit infecția în populația respectivă de animale, prin contagiu in-

traspecific. Acestea din urmă reprezintă gazdele naturale și rezervorul de virus în natură.

Din 1976, când a fost semnalată pentru prima dată, simultan în Sudan și Republica Democratică Congo, și până în prezent, BVE a apărut, cu o oarecare intermitență, sub formă de focare endemice sau epidemice, cu prevalență mai mare sau mai mică, în special în unele țări din Africa Centrală Subsahariană, însă epidemia cea mai gravă, care a cuprins simultan mai multe țări și cel mai mare număr de cazuri, creind o mare îngrijorare în toată lumea, este fără îndoială cea actuală, care a evoluat pe toată durata anului 2014, până în prezent (7, 8, 9).

Etiologie

Boala virală Ebola (BVE), cunoscută inițial sub denumirea de Febra hemoragică Ebola, este produsă de viru-

suri din genul **Ebolavirus**, care face parte din familia **Filoviridae**, împreună cu genurile **Marburgvirus** și **Cuevavirus**. Până în prezent au fost identificate 5 specii încadrate în genul **Ebolavirus**, a căror denumiri sunt legate de locul izolării (7,8):

1. **Zaire ebolavirus (EBOV)**
2. **Sudan ebolavirus (SUDV)**
3. **Bundibugyo ebolavirus (BDBV)**
4. **Reston ebolavirus (RESTV)**
5. **Tai Forest ebolavirus (TAFV)**

Particulele virale complete sunt pleomorfe, de obicei sub formă de filamente lungi de până la 14000 nanometri, cu diametru de 80 nanometri, fiecare virion fiind compus dintr-o singură moleculă de ARN, anvelopată într-o membrană lipidică. Alteori se prezintă sub formă de filamente scurte, curbate sub forma literelor o, u sau a cifrei 6 (9). Temperaturile ridicate și afumarea distrug virusurile Ebola, iar frigul le conservă (4).

Nu se știe dacă boala a apărut pentru prima dată în anul 1976, când a fost descrisă pentru prima dată, ca urmare a unor mutații genetice în populațiile virale ce infectau din timpuri ancestrale unele specii de animale, sau dacă boala exista mai demult ca atare în unele comunități umane mai izolate, dar fără a fi fost semnalată, identificată și recunoscută. Nu este exclus să fi apărut ca mutantă în populația virală a genului Marburg, identificat mai demult și cu care se înrudește.

Istoric

La om, BVE a fost descrisă pentru prima dată în Sudan, în anul 1976, când au fost înregistrate 284 de cazuri de boală, dintre care 151 (53%) au decedat. Câteva luni mai târziu, o nouă epidemie, mai gravă, a izbucnit în statul vecin Zair (actuala Republică Democrată Congo), unde s-au înregistrat 318 cazuri de boală, cu 280 decese (88 %). Denumirea boli a fost dată după numele râului care curge prin apropierea localității în care au fost diagnosticate primele cazuri de boală din Zair. În anul 1979, boala și-a făcut apariția în Sudan, cu 34 de cazuri, dintre care 65% au decedat. Așa după 15 ani (1994), BVE a fost diagnosticată în cea de a treia țară africană – Gabon, pe 52 cazuri cu 60% mortalitate și în Coasta

De Fildeș – un singur caz, apoi din nou în Republica Democrată Congo în 1995, cu 315 cazuri, din care 254 (81%) decese (8). În afară de acestea, în anii care au urmat BVE a mai fost diagnosticată, la anumite intervale de timp, în Uganda și Republica Congo (țara vecină cu Republica Democrată Congo). Din 1976 și până în anul 2012, BVE a produs în total, în 7 țări africane, 2439 de îmbolnăviri umane, cu 1590 de decese, respectiv 65% (8, 9). Actuala epidemie însă, care a debutat în ultimele zile ale anului 2013, este de departe cea mai importantă, prin amploare și gravitate. Până la mijlocul lunii septembrie a acestui an (2014), conform unui bilanț al O.M.S., BVE a cuprins 4 țări africane (Guineea, Liberia, Sierra Leone și Nigeria) cu 4985 cazuri de îmbolnăvire (confirmate, suspecte sau probabile), dintre care 2461 (49,36%) s-au soldat deja cu deces. După cum arăta Dr. Bruce Aylward – Assist. Dir-Gen. în WHO- la conferința ținută în 28.08.2014 la Geneva, incidența noilor cazuri de BVE este în creștere.

Referindu-ne la epidemia umană denumită Boala virală Ebola, nu este clar dacă suntem în fața unei noi maladii, survenită ca urmare a apariției unei mutante virale, cu vreo 38 de ani în urmă, sau dacă este vorba despre o infecție mai demult existentă, fie în lumea animală, fie în populații umane din zone mai izolate, dar confundată multă vreme cu alte maladii, cu care prezintă unele asemănări și de care se poate deosebi cu certitudine numai prin examene de laborator laborioase. Nu este clar nici cum ar fi ajuns actuala epidemie din centrul Africii, la mii de kilometri, în vestul Africii (dacă aceasta este originea). Nici explicația pentru faptul că, în această epidemie, majoritatea victimelor nu mai sunt persoane din populațiile rurale, ci locuitori ai aglomerațiilor urbane, nu a putut fi dată (8). Pentru evitarea eventualelor confuzii cu alte maladii în care simptomatologia este dominată de febră și septicemie hemoragică, s-a decis schimbarea denumirii bolii din Febra hemoragică Ebola în Boala virală Ebola. Pentru exemplificarea posibilităților de confuzii terminologice posibile, menționez că numai în tratatul de *Boli virotice și prionice ale animalelor* (6), au fost enumerate nu mai puțin de 13 ▶

◀ boli virale ale animalelor, majoritatea comune și omului, produse de tot atâtea specii virale, aparținând familiilor *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae* și *Arenaviridae*, care includ în titlul lor denumirea sindromului de febră hemoragică, urmată de un termen care desemnează originea (...argentiniană, braziliană, venezueleană etc.) sau alte particularități. Tocmai pentru evitarea confuziei cu acestea s-a decis schimbarea denumirii afecțiunii produse de virusul Ebola din **Febra hemoragică Ebola** în **Boala virală Ebola**.

La animale, virusul BVE – specia RESTV – a fost pentru prima dată izolat și identificat în anul 1989 în SUA și în 1992 în Italia, la maimuțe importate din Filipine, unde se știe că evoluase anterior o epidemie severă de febră hemoragică. În 1994, Ebolavirus TAFV a fost identificat la cimpanzei, într-o rezervație din Coasta De Fildeș când, dintre cei 43 de cimpanzei din rezervație, 25 au murit cu diagnosticul de BVE – specia *Tai Forest*. S-a îmbolnăvit și un medic veterinar care efectuase autopsia unui cimpanzeu, dar acesta a supraviețuit (8).

După anul 2000 numeroase focare de boală au apărut la oameni în Gabon și Republica Congo cu BVE– sp.EBOV. Cercetările epidemiologice au relevat în mod cert legătura dintre toate aceste focare și carcasele de gorile, cimpanzei și duikersi (o specie de antilope de pădure din fam. Bovidae, care trăiesc numai în Africa), care fuseseră decimate cam în aceeași perioadă și aceeași arie geografică, din cauze necunoscute, fără a se fi putut aduce vreo dovadă concretă privind posibila legătură dintre epidemia umană și cea animală. Coincidențe similare au fost observate, în timp și spațiu, și între mai multe alte epidemii apărute la om, gorile și cimpanzei în unele regiuni din Africa de Vest (9).

Realitatea este că studiile privind sursa animală de virus sunt destul de numeroase, dar acestea se bazează în majoritate doar pe observații epidemiologice și numai foarte puține vin cu investigații virusologice. Aceasta mai ales din cauza dificultăților pe care le comportă observarea și abordarea practică a animalelor în habitatul lor silvatic. Astfel că suntem încă departe de a beneficia de o listă destul de

cuprinzătoare a speciilor de animale din Africa receptivă și ne receptivă la infecția cu VE, și cu atât mai puțin a celor din alte zone geografice, la ora actuală încă indemne dar tot mai mult amenințate de acest flagel, precum și a rolului potențial pe care diversele specii de animale de pe celelalte continente l-ar putea juca în epidemiologia bolii: susceptibilitate, patogeneză, evoluție clinică sau subclinică, portaj etc. Cunoașterea acestora ar fi totuși necesară, mai ales atunci când se întocmește un plan de măsuri de prevenire și combatere a bolii în țările sau regiunile încă indemne, deoarece toate observațiile actuale vorbesc despre tendința evidentă de expansiune a BVE spre noi teritorii și noi specii de animale.

Specii de animale receptivă

Cunoașterea speciilor de animale receptivă la BVE, capabile să conserve sau să transmită infecția la om este esențială pentru prevenirea răspândirii bolii (2)

Primele trei specii de virus din enumerarea de mai sus (EBOV, SUDV, BDBV), au fost identificate ca agenți etiologici ai unor focare de boală clinică la om, în câteva țări din Africa, în timp ce ultimele două (RESTV, TAFV) au fost identificate la oameni numai ca agenți etiologici ai unor infecții asimptomatice, în Filipine și respectiv China (8).

RESTV a fost izolat din episoade de boală clinică mortală la maimuțe (*Macaca fascicularis*) în Filipine și la porcine, în Filipine și China. La porci, infecția cu EV specia RESTV a fost semnalată de mai multe ori în China și Filipine, după anul 2008 (8). Urmare a acestora, a fost constatată prezența infecțiilor și la oameni, dar cu evoluție numai asimptomatică. Se crede că RESTV este singurul filovirus care nu produce îmbolnăviri severe la oameni (4)

Speciile EBOV și TAFV au fost izolate și din focare de boală la cimpanzei și gorile. Jenna Iacurci(10) afirmă că EVD se pare că este prezentă și la multe alte specii de animale, decât primatele la care fuseseră identificate inițial. Pe lângă om, cimpanzei, gorile și alte mamifere primat, infecția virală Ebola a mai fost identificată la antilope, porcul spinos (un rozător ierbivor), alte rozătoare, câini și

porci, dar un rol aparte în epidemiologia bolii se atribuie lilieciilor fructivori din familia Pteropodidae, în special celor aparținând speciilor *Hypsignatus monstrosus*, *Epomops franqueti* și *Myonycteris torquata*, considerați gazde naturale și rezervor de virus în natură pentru ebolavirusuri, a căror răspândire geografică se suprapune cu suprafața țărilor africane în care BVD este endemică (3,10), deși proporția izolării de ebolavirusuri a fost mult mai mare în cazul cadavrelor de gorile și cimpanzei decât a celor de lilieci fructivori, prelevate aleator din pădurile tropicale (2). Totuși, primatele antropoide nu sunt considerate rezervor natural de virus, deoarece acestea nu supraviețuiesc infecției, devenind purtători asimptomatici. Această alegație nu trebuie însă, totuși, invocată cu titlu definitiv.

Transmiterea la om a virusului de la lilieci fructivori este posibilă datorită obiceiului populațiilor din zonele respective de a vâna și consuma aceste animale – foarte apreciate pentru carnea lor –, la care BVE produce, după câte se crede, doar forme asimptomatice. Tocmai pentru că la aceste animale infecția de regulă nu este mortală, se apreciază că sunt capabile să întrețină virusul la infinit intraspecific, din care cauză sunt considerate cel mai important rezervor natural de virus cunoscut până în prezent, dar nu și singurul(4).

Surse de infecție și transmiterea

Sursele de infecție și modul de transmitere a bolii la animale nu au fost în toate cazurile elucidate. În general se admite că sursele de infecție și modul de transmitere a infecției nu diferă esențial la animale față de ce se cunoaște că se întâmplă la om. Evoluția și manifestările anatomo-clinice ale BVE la specia umană de asemenea sunt aspecte relativ bine cunoscute în prezent, și care continuă să fie studiate, dar despre multiplele aspecte ale epidemiologiei infecției la animale se cunoaște prea puțin. Predomină observațiile aleatoare făcute la animale cu ocazia diverselor episoade de BVE la oameni, dar lipsesc studiile sistematice ample asupra bolii la animale. De exemplu, dacă se cunosc totuși unele lucruri cu privire la receptivitatea și mo-

dul de manifestare a infecției la diversele specii de animale care compun fauna din ecosistemele în care a evoluat deja boala la oameni, aceleași aspecte, respectiv receptivitatea, modul de manifestare a infecției și posibilul rol epidemiologic al altor specii, care compun fauna proprie altor regiuni geografice, în care BVE nu a fost încă semnalată, – dar ar putea fi oricând, în viitor –, nu sunt cunoscute aproape deloc. **De la un animal la altul, în cadrul aceleiași specii sau interspecific, infecția cu virusul Ebola se transmite prin contactul direct cu animalul infectat, respectiv cu fluidele acestuia (sânge, secreții, puroi, spermă), fie cu locul contaminat de acestea. Contaminante sunt și cadavrele acestora, toate țesuturile lor fiind infectate, deoarece sângele care le irigă este infectat.** Mediul ambiant din proximitatea animalelor bolnave și a cadavrelor acestora pot fi surse de infecție pentru alte animale sau pentru oameni. Transmiterea bolii se realizează însă cel mai ușor prin contactul direct cu sângele și alte fluide sau țesuturi provenite dintr-un organism infectat. Transmiterea prin aerosoli contaminați pare puțin probabilă, cu excepția – poate – a condițiilor din laboratoare (4).

Transmiterea de la animale la om este relativ rară, dar după ce s-a realizat în cel puțin 1-2 cazuri, mai departe se propagă cu mai mare ușurință, prin transmitere interumană. În Africa, în afară de obiceiul unor populații de a vâna și consuma lilieci fructivori, unele specii de maimuțe, de antilope, de alte animale sălbatice, se adaugă sacrificarea, tranșarea și consumul, unor specii de rozătoare, cum este porcul spinos, porcii sălbatici și chiar cei domestici, crescuți în ferme (1,7). ■



Bibliografie

- 1) Abby Phillip. Why West Africans keep hunting and eating bush meat despite Ebola concerns. The Washington Post. 05.08.2014
- 2) Brian Stallard. Hunting Down Ebola's Origins: Too Little Too Late ? Nature World News. 20. Aug. 2014
- 3) Jennifer, Viegas. Ebola's Deadly Jump From Animal to Animal. Discovery News. 30.07.2014.
- 4) Meghan, Keneally. How Ebola Emerged Out of the Jungle. ABC News. 28. Iul. 2014.
- 5) NCEZID. VHF caused by Filoviruses. April 2014
- 6) Radu Moga Manzat (sub redacția). Boli Virotice și Prionice ale Animalelor. Ed. Brumar. 2005
- 7) Tina Hesman Saey. Animal Source of Ebola outbreak eludes scientists. Science News. 11.Aug. 2014
- 8) World Health Organization. Media Centre. Ebola virus disease. 2014
- 9) XXX. Facts on Ebola virus : human and animal outbreaks. 28 Aug. 2007
- 10) Jenna Iacurci. Ebola May be Present in More Animals than Previously Thought. www.natureworldnews.com 31.07.2014

Farmacologia medicamentelor utilizate în dermatopatiile autoimune la pisici și câini: o analiză narativă

• Conf. univ. Dr. Viorel Andronie – FMV Spiru Haret

Dermatozele autoimune sunt mai puțin frecvente sau chiar rare la pisici și câini. De exemplu, pemfigusul foliaceu (PF) a fost diagnosticat la 26 din 9750 de câini între 1975 și 1984, într-o clinică universitară. Dermatopatiile autoimune reprezintă o provocare în ceea ce privește alegerea tratamentului pentru inducerea și menținerea remisiei clinice (CR). Acest lucru necesită utilizarea de medicamente imunosupresoare, fie în monoterapie, fie în terapie combinată, iar tratamentul este adesea necesar pe tot parcursul vieții. Medicii veterinari clinicieni trebuie să înțeleagă farmacologia imunosupresoarelor pentru a facilita luarea deciziilor privind eficacitatea tratamentului și efectele adverse ale acestuia. **Această analiză se va concentra asupra mecanismului de acțiune (MoA), farmacocineticii și farmacodinamicii medicamentelor imunosupresoare utilizate pentru tratarea bolilor autoimune ale pielii la pisici și câini, incluzând utilizările în afara indicațiilor autorizate. Informațiile din această analiză se bazează pe dovezi publicate.**

Corticoizi

Glucocorticoizii (GC) sunt sintetizați din colesterol prin steroidogeneză, în principal în cortexul suprarenal, deși s-a raportat și producția locală de GC în plămâni, intestine și piele. Producția de GC suprarenali este controlată de axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA), care este activată de semnale fiziologice (de exemplu, ciclurile circadiene), fizice (de exemplu, inflamația) și/sau psihologice (de exemplu, stresul).

GC sintetici (adică prednison, triamcinolonă și dexametazonă) sunt agenți imunosupresori și imunoregulatori mai puternici decât cortizolul

endogen, GC sintetici având o activitate mineralocorticoidă relativ minimă.

Mecanismul de acțiune

Glucocorticoizii sunt lipofili și se difuzează ușor prin membranele celulare. Odată ajunși în citosolul celular, aceștia se leagă de receptorii glucocorticoizi (GR) și se translocă în nucleu sub formă de complexe GC-GR prin legarea de proteine cunoscute sub numele de importine. În nucleu, GR interacționează cu ADN-ul și proteinele pentru a modifica exprimarea genelor. (Figura 1).

Efectele genomice ale GC se produc prin mai multe mecanisme: legarea directă a receptorului glucocorticoid (GR) legat de ligand la ADN prin intermediul elementelor de răspuns glucocorticoid pozitiv (+GRE) sau negativ (nGRE) și interacțiunea fizică cu un alt factor de transcripție fără contact direct cu ADN-ul (numit „tethering”). Legarea directă la +GRE induce transcripția genelor care au proprietăți antiinflamatorii și imunomodulatoare, cum ar fi anexina-A1 (ANAX1, cunoscută și sub denumirea de lipocortină 1), „fermoar de leucină indus de GC” (GLIZ) și proteina kinază fosfatază 1 activată de mitogen (MPK1). În schimb, legarea la nGRE inhibă transcripția genelor, cum ar fi cele asociate cu hormonul de eliberare a corticotropinei, hormonul stimulator al melanocitelor și β-endorfină.

Procesul de „conectare” interferează cu NF-κB și proteina activatoare-1 (AP-1) – doi activatori transcripționali care produc un repertoriu de citokine inflamatorii, chemokine și molecule de adeziune implicate în majoritatea, dacă nu în toate, dermatozele inflamatorii și autoimune. De asemenea, interferează cu factorii cheie de transcripție proinflamatori din membrii traductorului de semnal și activator (STAT) și factorului nuclear al celulelor T activate (NFAT). În cele din urmă, GR se poate lega

atât de ADN, cât și de proteine (legare compozită GRE), rezultând efectele antiinflamatorii și imunosupresoare menționate anterior.

Înțelegerea noastră despre efectele GC asupra celulelor B și a producției de anticorpi rămâne incompletă. S-a sugerat că GC au efecte asupra selecției celulelor B, deoarece celulele B exprimă GR pe tot parcursul dezvoltării, iar celulele B imature sunt mai sensibile la apoptoză. Utilizarea cronică a GC este, de asemenea, asociată cu inhibarea producției de anticorpi în celulele B.

De asemenea, glucocorticoizii își pot exercita efectele și printr-un mecanism nongenomic mai rapid (în câteva minute) decât mecanismul genomic, care poate dura de la câteva ore la câteva zile. În calea nongenomică, interacțiunea GC cu GR specifici membranei, GR citosolici (care duce la eliberarea unei varietăți de proteine fără a fi necesară translocarea în nucleu) și interacțiunile nespecifice cu membranele celulare duc la modificarea curenților transmembranari, a transducției semnalului și a nivelurilor de calciu intracelular – toate aceste mecanisme având efecte antiinflamatorii.

Farmacocinetică și farmacodinamică

Farmacocinetica (PK) glucocorticoizilor (GCs) la câini și pisici este rar raportată, posibil pentru că efectele GCs nu se corelează neapărat cu timpul, acestea fiind detectabile în plasmă. Prin urmare, dozele sunt adesea derivate din utilizarea umană sau se bazează pe răspunsul farmacodinamic (clinic) la animalul individual. Literatura actuală privind prednisonul, prednisolonul și dexametazona este rezumată în cele ce urmează, cu accent pe utilizarea acestora ca agenți imunosupresori. În prezent, în literatura de specialitate nu există publicații relevante privind farmacocinetica triamcinolonului.

Prednisonul este utilizat clinic la câini datorită capacității acestora de a absorbi rapid medicamentul și de a-l metaboliza eficient în prednisolon. După administrarea orală de prednison, concentrațiile de prednisolon din plasma câinilor sănătoși sunt de aproximativ șase ori mai mari decât concentrațiile de prednison. Într-un interval de doze cuprins între 0,5–4,0 mg/kg, cinetica prednisonului și prednisolonului nu a fost liniară, pe baza unei creșteri disproporționate a expunerii la medicament la doza de 1 mg/kg utilizând aria de sub curbă (AUC), care este o măsură a expunerii globale la medicament. S-au observat creșteri relativ proporționale ale concentrațiilor maxime, iar timpul de înjumătățire plasmatică a rămas constant. Această constatare este în concordanță cu datele obținute la alte specii și se consideră că se datorează legării de proteine dependente de concentrație.

La om și la animalele de laborator, prednisonul este convertit în prednisolon în ficat prin intermediul enzimei hepatice 11-β-hidroxisteroid dehidrogenază tip 1. Studiile efectuate pe pisici arată că această enzimă, deși este prezentă într-o anumită măsură în ficat, nu este capabilă de activitate de dehidrogenază atunci când este evaluată în contextul capacității de a converti cortizolul în cortizon. Acest lucru ar putea explica conversia scăzută a prednisonului în prednisolon la pisici. După administrarea de prednison, doar aproximativ 20% din medicament este convertit în prednisolon. Aria de sub curbă (AUC) a prednisolonului după administrarea de prednison este raportată ca fiind de 3230,6 ng/ml/oră față de 672,63 ng/ml/oră după administrarea de prednison. Aceste diferențe pot reprezenta o incapacitate a ficatului de a converti medicamentul în prednisolon, dar ar putea fi și rezultatul unei absorbții orale mai scăzute a prednisonului. Din acest motiv, se recomandă utilizarea prednisolonului la pisici în locul prednisonului.

Prednisolonul are o absorbție orală excelentă atât la câini, cât și la pisici și poate fi utilizat pentru administrare pe termen lung la ambele specii. După cum s-a discutat, este preferat prednisonului la pisici și ar trebui utilizat la câinii cu funcția hepatică alterată, unde me-

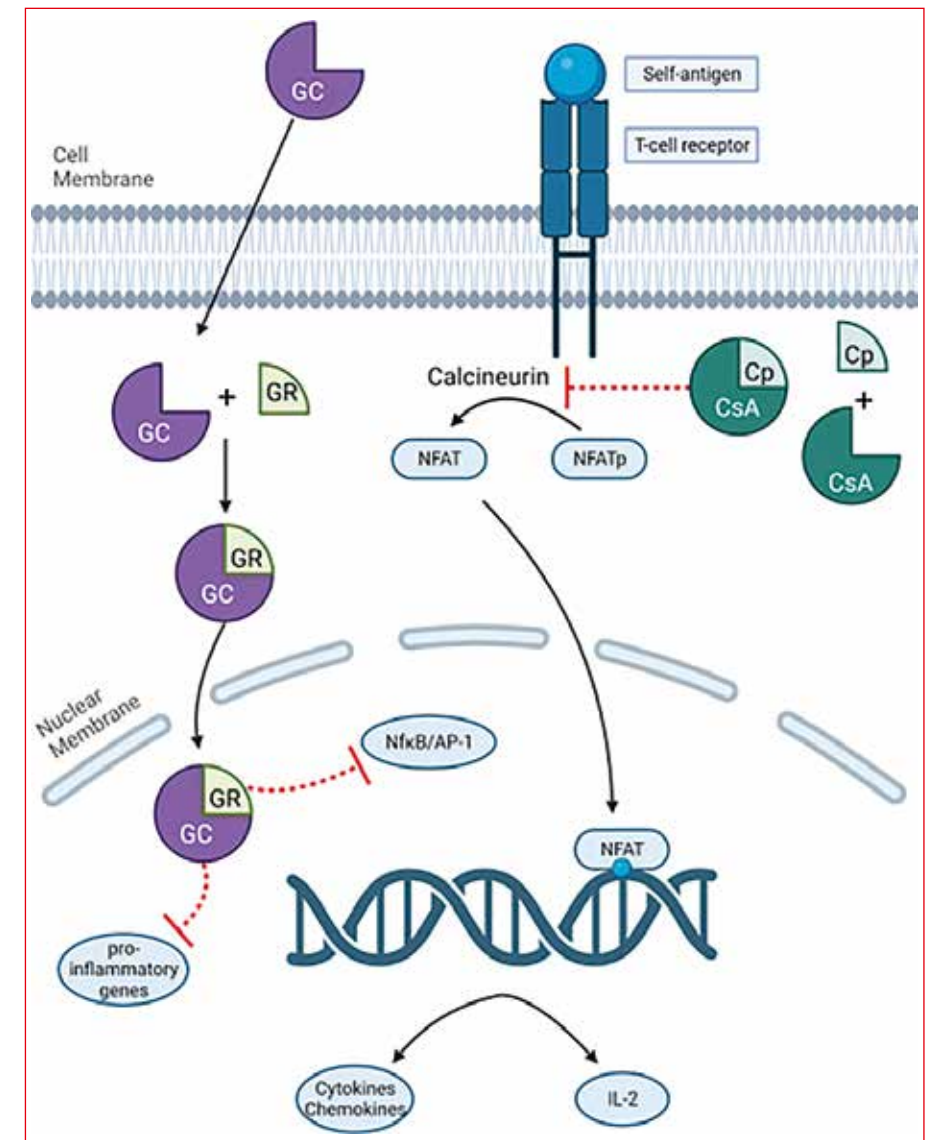


Figura 1 – Reprezentare schematică a mecanismului de acțiune al glucocorticoizilor și ciclosporinei. A, AP-1, Proteina Activatoare-1; Cp, Ciclofilină; CsA, Ciclosporină A; GC, Glucocorticoid; GR, Receptor Glucocorticoid; IL-2, Interleukina-2; NFAT, Factorul Nuclear al Celulelor T Activate; NFκB, Factorul Nuclear-κB, Nuclear Membrane, Membrana nucleară; T-cell receptor, Receptorul celulei T

tabolizarea prednisonului în prednisolon poate fi diminuată. La pisicile supraponderale [scorul stării corporale (BCS) de 4-5 din 5], concentrațiile plasmatice de prednisolon au fost, în medie, de două ori mai mari decât concentrațiile la pisicile normale (BCS 3-3,5 din 5), ceea ce sugerează că medicamentul ar putea fi mai bine dozat în funcție de masa corporală slabă.

Datele privind farmacocinetica dexametazonei la câini și pisici sunt și mai puține. Câinii cărora li s-a administrat

1 mg/kg de dexametazonă în alcool (intravenos) sau sub formă de izonicotinat (intramuscular) au prezentat un nivel detectabil al medicamentului timp de 10 ore după administrare. Folosind un test foarte sensibil, dexametazona a fost detectată în plasma câinilor Greyhound timp de ≤96 de ore după administrarea a aproximativ 0,05 mg/kg de dexametazonă sodică. În ciuda timpului lung de detectare, supresia producției endogene de cortizol de către dexametazonă nu a fost semnificativă după 24 de ore. Farmacocinetica dexametazonei la câini și pisici este și mai puțin cunoscută.

◀ tazonei orale la câini nu este publicată. Există studii disponibile care raportează farmacocinetica dexametazonei orale la pisici în urma unei singure doze injectabile de dexametazonă fosfat de sodiu administrată la 0,05 sau 0,2 mg/kg. Absorbția orală este adecvată, deși variabilă la pisici. De asemenea, Willis-Goulet și colab. (2003) au examinat absorbția transdermică a dexametazonei la pisici. În urma administrării transdermice, concentrațiile plasmatice au fost scăzute până la nedetectabile; această cale nu trebuie utilizată.

În general, dozele imunosupresoare de GCs sunt mai mari și necesită o administrare mai frecventă decât dozele antiinflamatorii. De exemplu, la câini, concentrațiile plasmatice de prednisolon necesare pentru a suprima răspunsurile cortizolului, neutrofilelor și al limfocitelor sunt de 0,04, 10 și respectiv 22,5 ng/ml. La 1 mg/kg de prednisolon administrat intravenos, numărul plasmatic de neutrofile a crescut și numărul de limfocite a scăzut, revenind la valorile inițiale în intervalul de dozare sugerat de 24 de ore.

De asemenea, trebuie luate în considerare diferențele dintre specii în ceea ce privește reactivitatea la glucocorticoizi. Pisicile sunt mai puțin receptive la efectele antiinflamatorii, imunosupresoare și adverse ale GCs în comparație cu câinii. Acest lucru se datorează unui număr redus de GR în pielea și ficatul pisicilor în comparație cu câinii. Acei receptori prezenți sunt, de asemenea, receptori cu afinitate mai mică la pisici. Prin urmare, dozele de GCs utilizate la pisici sunt mai mari decât cele utilizate la câini.

Rezistența la glucocorticoizi (adică absența răspunsului clinic la doza optimă de GCs) a fost raportată la oameni cu afecțiuni precum astmul, sindromul nefrotic și colita ulcerativă. La animale, rezistența la GC a fost recunoscută în mai multe boli, cum ar fi mastocitomul canin, limfomul felin și enteropatia canină cu pierdere de proteine. La animale, mecanismul patogen exact al rezistenței la GC nu este bine înțeles, totuși a fost sugerată o expresie scăzută a GR și modificări ale căilor metabolice. Deși în dermatozele autoimune feline și canine nu a fost raportată rezistența la GC, există această posibilitate, în special dacă există

un răspuns slab la terapia cu GC în timpul fazei de inducție.

Utilizare în dermatoziile autoimune la câini și pisici

Dozele imunosupresoare de GCs sistemici, fie în monoterapie, fie în combinație cu alte imunosupresoare/ imunomodulatoare, reprezintă terapia principală și adesea de primă linie pentru multe dermatoze autoimune la pisici și câini. GC este considerat tratamentul standard de primă linie pentru faza de inducție a terapiei la toți pacienții netratați cu boală activă, cu excepția pacienților pentru care GCs sunt contraindicați. Pemfigusul foliaceu, dermatozele autoimune subepidermice buloase (AISBD) [de exemplu, pemfigoidul membranei mucoase (MMP) și epidermoliza buloasă dobândită (EBA)], lupusul eritematos cutanat (CLE) și pemfigusul vulgar (PV) sunt exemple de dermatoze autoimune care sunt tratate cu GC sistemici. Schemele de dozare variază și este probabil necesar să fie adaptate la fiecare pacient în parte. Într-un studiu comparativ, câinii cu PF tratați cu terapie orală cu GC în puls (10 mg/kg o dată pe zi timp de trei zile, consecutiv, urmată de o doză de <2 mg/kg/zi între pulsuri) au avut proporții mai mari de remisie clinică (CR) în primele trei luni și o doză medie maximă orală de GC mai mică, administrată între pulsuri. Beneficiul terapiei cu puls față de administrarea zilnică convențională de GC nu a fost evident într-o serie mică de cazuri de 12 pisici cu PF. Într-un studiu critic privind dozajul de prednison sau prednisolon pentru tratamentul PF canin, nu au existat dovezi convingătoare că prednisonul oral sau prednisolonul în doza de 2 mg/kg/zi au fost eficiente în inducerea și/sau menținerea RC, iar autorii au sugerat că o doză mai mare este mai probabil să fie asociată cu RC. De asemenea, doze mari de GC orali (>3 mg/kg/zi pentru câini și <3 mg/kg de două ori pe zi pentru pisici) – adesea în combinație cu un alt imunosupresor – au fost recomandate în tratamentul PV canin și felin, și al sindromului uveodermatologic canin (UDS). La pisicile cu PF, monoterapia cu GC a fost cel mai frecvent tratament aplicat în cazul RC.

Efecte adverse

Datorită distribuției largi a GR în toate celulele nucleate, utilizarea cronică a GC

are ca rezultat numeroase efecte adverse sistemice. Printre acestea se numără hiperadrenocorticismul iatrogen, ulcerările gastrointestinale, atrofia cutanată, diabetul zaharat rezultat din rezistența la insulină, infecțiile oportuniste și cicatrizarea întârziată a rănilor. Administrarea cronică de GC la pisici poate avea efecte adverse dermatologice diferite de cele observate la câini; pisicile tind să dezvolte o subțiere extremă a epidermei, cu posibile rupturi și ondulări ale pavilionului auricular cauzate de atenuarea cartilajului, în timp ce câinii dezvoltă în mod singular o calcinoză cutanată. Metilprednisolonul asociat cu acțiune îndelungată a fost asociat cu inducerea insuficienței cardiace congestive la pisici. Se crede că aceasta este consecința unei schimbări în lichidele organismului, care duce la o creștere a volumului plasmatic secundar hiperglicemiei induse de glucocorticoid; este de remarcat faptul că această concluzie provine dintr-un studiu care a fost realizat pe o perioadă de 24 de zile și, prin urmare, mecanismul patologic menționat anterior ar putea fi un efect advers pe termen scurt. Cu toate că doza antiinflamatoare de prednisolon cu acțiune intermediară (1–2 mg/kg/zi, per os) administrată pisicilor sănătoase cu dermatită alergică timp de 14 zile nu a determinat modificări hemodinamice și ecocardiografice semnificative, aceste rezultate nu trebuie extrapolate la pisicile care necesită doze imunosupresoare de GC pentru tratamentul pe termen lung al dermatozelor autoimune.

Efectele adverse ale administrării de corticosteroizi sunt legate atât de doza utilizată, cât și de durata tratamentului. La om, doza cumulativă administrată este adesea calculată pentru a determina riscul producerii de efecte adverse. Un studiu efectuat pe pacienți tratați cu steroizi a arătat că riscul de apariție a complicațiilor a crescut cu 3%–8% pentru fiecare 1 g de steroid administrat cumulativ (cel mai frecvent prednison sau prednisolon). Potrivit dovezilor, nu există date similare disponibile pentru speciile de animale, însă cronicitatea administrării trebuie luată în considerare la determinarea riscului de apariție a efectelor adverse. O strategie care poate reduce riscul de apariție a efectelor adverse este administrarea unei doze pe bază de mg/m², în ▶

Un ajutor pe care te poți baza
în diagnosticul bolilor
la animalele de companie

Testele rapide WELL TEST

Fast and Accurate:

Erlichia - Lyme - Anaplasma - Heartworm

Erlichia - Babesia Gibsoni - Anaplasma - Heartworm

Babesia Canis - Babesia Gibsoni

Parvo - Corona - Giardia

Panleucopenie - Corona - Giardia

* Panelul complet de teste rapide
de uz veterinar poate fi accesat pe
www.welltest.ro



Vă așteptăm să ne contactați pentru orice test
de diagnostic necesar în activitatea clinicii
dumneavoastră, la următoarele coordonate:

☎ 0788.566.836

✉ comenzi@welltest.ro

🌐 www.welltest.ro



◀ loc de mg/kg. Câinii de talie mare au prezentat valori mai mari ale Cmax și AUC atunci când au fost tratați cu prednisolon în doză de 2 mg/kg, comparativ cu 40 mg/m², și cu câinii de talie mică tratați cu 2 mg/kg. Schemele de dozare optime necesită încă studii suplimentare.

CICLOSPORINA A

Ciclosporina A (CsA) este derivată din ciuperca de sol *Beauveria nivea*. În medicina veterinară, ciclosporina orală este formulată într-un preparat ultra-micronizat (microemulsionat), în care absorbția este mai consistentă și mai previzibilă. Cu toate că ciclosporina microemulsionată orală este aprobată numai pentru terapia dermatitei atopice canine (AD) și a sindromului cutanat atopic felin, aceasta a fost folosită pentru tratarea multor dermatoze autoimune și mediate imunitar. Acest lucru se datorează efectelor sale imunomodulatoare și imunosupresive.

Mecanism de acțiune

Ciclosporina A este clasificată ca inhibitor al calcineurinei; efectul său imunosupresiv principal îl reprezintă inhibarea funcției limfocitelor T. Calcineurina este o proteină intracelulară care activează factorii de transcripție a genelor prin defosforilare. Când un antigen (de exemplu, autoantigenul sau self antigenul) se leagă de receptorul celulelor T (TCR), acesta declanșează eliberarea ionilor de calciu din reticulul endoplasmatic. Creșterea ionilor de calciu intracelulari determină activarea mai multor agenți de semnalizare în aval, cum ar fi proteinele kinaze activate de mitogen (MAP), proteina kinază C (PKC) și calcineurina. Calcineurina activată defosforilează factorul nuclear al celulelor T activate (NFAT), permițând astfel translocarea acestuia în nucleu, care ulterior suprareglează transcripția genelor importante pentru imunitatea innăscută și adaptativă, cum ar fi interleukina (IL)-2, IL-4, factorul de necroză tumorală (TNF)-α și TNF-γ. Interleukina-2, în special, este un stimulator puternic al limfocitelor T: induce proliferarea și diferențierea celulelor T CD8+ naive în celule T efectoare prin promovarea secreției de granzimă B și perforine; stimulează activitatea proinflamatorie a celulelor B dependente de limfocitele T helper (Th),

a celulelor prezentatoare de antigen, a mastocitelor, a bazofililor și a eozinofilelor și influențează diferențierea celulelor T CD4+ în Th1 sau Th2, și ulterior afectează proliferarea și diferențierea celulelor natural killer (NK) și a celulelor B.

Ciclosporina A acționează prin legarea de ciclofilina intracelulară, care creează un complex cu afinitate ridicată pentru calcineurină. Legarea complexului ciclosporină-ciclofilină de calcineurină inhibă funcția acesteia de defosforilare a NFAT și, astfel, împiedică translocarea NFAT în nucleu. Fără NFAT în nucleu, citokinele inflamatorii menționate anterior nu sunt transcrise și activarea completă a limfocitelor T este împiedicată (Figura 1).

Farmacocinetică și farmacodinamică

Farmacocinetica și farmacodinamica CsA au fost studiate extensiv la câini și, într-o măsură mai mică, la pisici. Formularea este importantă și trebuie utilizate formulările aprobate de FDA pentru câini și pisici. S-a demonstrat că utilizarea formulărilor generice pentru oameni la câini duce la o variabilitate de trei ori mai mare în absorbția medicamentului de la o formulare la alta; de asemenea, formulările compuse nu sunt recomandate. Cu o formulare microemulsionată (Atopica), biodisponibilitatea CsA la pisici și câini, atunci când este administrată pe cale orală, a fost raportată a fi de 25%–29% și, respectiv, 35%. Este disponibilă și o soluție orală (Cyclavance), care s-a dovedit a fi bioechivalentă cu Atopica la câini, cu o bioechivalență relativă de aproximativ 101%. Administrarea alimentelor împreună cu CsA reduce biodisponibilitatea medie cu 22% la câini, deși acest lucru nu a afectat rezultatul clinic la 15 câini tratați pentru AD. Cu toate acestea, acest rezultat nu poate fi extrapolat la tratarea pisicilor sau a câinilor cu dermatoze autoimune, deoarece în prezent nu sunt disponibile informații în acest sens. Alte căi de administrare a CsA includ administrarea pe cale transdermică și pe cale subcutanată. Un studiu care a implicat șase pisici sănătoase a raportat că absorbția CsA aplicată transdermic la majoritatea pisicilor este slabă. Concentrațiile medii din acel studiu, după șapte zile de administrare orală, au fost de 2208 ng/ml la două ore după administrare, comparativ cu 37 ng/ml la două ore după aplicarea

transdermică a unor doze echivalente.

Ciclosporina este metabolizată în primul rând în ficat de către familia de enzime metabolizante citocrom P450 3A (CPY3A). Mai multe medicamente care sunt, de asemenea, metabolizate de această enzimă vor afecta concentrația sanguină de CsA dacă sunt administrate concomitent. Dintre aceste medicamente, antifungicele azolice (de exemplu, ketoconazolul și fluconazolul) sunt adesea utilizate împreună cu CsA (în special la câinii de talie mare), deoarece reduc metabolizarea CsA și, prin urmare, cresc concentrațiile sanguine și cutanate de CsA. Acest lucru permite o scădere a dozei de CsA cu 50%–70%, ceea ce reduce costul total al terapiei. Ciclosporina este, de asemenea, un substrat pentru pompele de eflux reprezentată de glicoproteina P, ceea ce poate determina alte interacțiuni medicamentoase semnificative. Acest lucru implică, de asemenea, că trebuie să se manifeste precauție la administrarea CsA la câinii cu mutația MDR1 (ABCB1-1Δ). Animalele heterozigote pentru această mutație pot dezvolta imunosupresie excesivă la doze mai mici decât cele preconizate, ceea ce poate determina infecții severe. Deoarece o mutație similară a fost identificată la pisici, această precauție se poate extinde și la pacienții felini afectați.

Stările patologice pot afecta, de asemenea, farmacocinetica CsA. Într-un model experimental pe câini diabetici, expunerea totală la medicament (măsurată prin AUC) a scăzut cu 52%, clearance-ul a crescut semnificativ și, ulterior, timpul de înjumătățire a scăzut semnificativ (9,32 ore față de 22,56 ore) în raport cu câinii sănătoși. Mecanismul care stă la baza acestui fenomen nu este pe deplin înțeles, deși s-a speculat că ar fi cauzat de creșterea clearance-ului secundar hiperglicemiei sau de modificări ale profilului lipidic al acestor câini. Modificări similare ale PK au fost raportate la pacienții diabetici umani transplantați tratați cu CsA și s-ar presupune că un fenomen similar ar putea fi observat și la pisicile diabetice.

Pentru a determina eficacitatea CsA la câini, există două tipuri de teste: monitorizarea terapeutică a medicamentelor (TDM) și reacția în lanț a polimerazei cu transcripție inversă cantitativă (qRT-PCR). Cu toate acestea, există o corelație

Tabelul 1 – Răspunsul la ciclosporină A al câinilor cu dermatoze autoimune^a

Boli (numărul de câini evaluați)	Tipul de studiu	Răspunsuri Remisie completă	Remisie parțială	Diverse	Utilizarea concomi-tentă a GC oral atunci când s-a obținut CR (nr. de câini)	Terapie de întreținere	Referințe bibliografice
Pemfigus foliaceu							
n = 11	Retrospectiv	9/11		2/11 (răspuns slab)	Da (n = 11)	CsA monoRx: 5/9 CsA/GC: 4/9	Chong et al. (2022)
n = 41	Retrospectiv	28/41	Neraportat		Da (13/28)	Neraportat	Zhou et al. (2021)
n = 1	Raport de caz		1 (>90% ameliorare)		Nu, dar câinele primea concomitent AZA	CsA/AZA ^b	Yun et al. (2020)
n = 3	Serie de cazuri	3/3		2/3 câini tratați cu CsA	Da (n = 2) ^c	Similar cu Rx de inducție	Simpson et al. (2019)
n = 5	Prospectiv deschis			5/5 câini: niciun răspuns	Nu	NA	Olivry et al. (2003)
VCLE							
n = 11	Retrospectiv	8/11			Da (6/8)	CsA monoRx: 4/8 CsA/topic CI: 4/8	
			3/11	2/3 câini tratați cu CsA	Da (1/3)	CsA monoRx: 2/3 AZA monoRx: 1/3	
n = 1	Raport de caz	1			Da	CsA monoRx	
GDLE							
n = 10	Retrospectiv	5/10		5/2 câini tratați cu CsA	Da (n = 2)	Neraportat	Banovic et al. (2016)
			5/10	4/5 câini tratați cu CsA	Da (n = 4)	Neraportat	
ECLE							
n = 4	Serie de cazuri	Nici unul		CsA monoRx îmbunătățește temporar semnele clinice		NA	Mauldin et al. (2010)
MMP							
n = 11	Retrospectiv	10/11		1/11	Da (n = 1)	Neraportat	Tham et al.
				1/11 câini tratați cu CsA/KTZ	Nu (n = 1)		(2016)
PF/GDLE							
	Raport de caz	2/2			Da (n = 2)	CsA monoRx: 2/2 câini	Levy et al. (2020)

Abrevieri: AZA, azatioprină; CI, inhibitor de calcineurină; CR, remisie completă; CsA, ciclosporina A; ECLE, lupus eritematos cutanat exfoliativ; GC, glu-cocorticoizi; GDLE, lupus eritematos discoid generalizat; KTZ, ketoconazol; Misc, Diverse; MMP, pemfigoidul membranei mucoase; NA, nu se aplică; PF/GDLE, pemfigus foliaceus–GDLE; PSGAG, glicozaminoglican polisulfat; Rx, terapie; VCLE, lupus eritematos cutanat vezicular
a Pe baza dovezilor justificative publicate, utilizând următoarea strategie de căutare (PubMed, Web of Science and CAB Abstract):(pisică SAU pisici SAU felină SAU câine SAU câini SAU canin) ȘI (pemfigus SAU pemfigoid SAU piele autoimună SAU lupus eritematos) efectuată pe 27 octombrie 2023; sunt incluse doar înregistrările în limba engleză; au fost excluse publicațiile de sinteză fără informații specifice despre cazurile clinice, înregistrările nepublicate în limba engleză, rapoartele și rezumatele.
b Remisia clinică s-a menținut până în ziua a 99-a, după care o recidivă a PF a dus la schimbarea tratamentului cu cel cu micofenolat de mofetil.
c La un câine, PSGAG a fost administrat concomitent; la celălalt câine, au fost administrate concomitant PSGAG și AZA.

slabă între concentrația de CsA în sânge și răspunsul clinic la câinii cu AD și, prin urmare, TDM trebuie interpretată numai împreună cu evaluarea clinică a leziunilor și semnelor cutanate. Cu toate că nu există date privind această corelație

la câini sau pisici cu dermatoze autoimune, este rezonabil să se sugereze că răspunsul clinic plus TDM este superior TDM-ului singur atunci când se utilizează CsA oral ca tratament. O modalitate alternativă de a determina efectul

dozării CsA la un anumit animal este prin intermediul unui test farmacodinamic care măsoară expresia genică a citokinei (IL-2) utilizând tehnologia qRT-PCR pentru a detecta procentul de supresie la animal. ▶

Tabel 2 – Răspunsul la ciclosporină A a pisicilor cu dermatoze autoimune^a

Boli (numărul de pisici evaluate)	Tipul de studiu	Răspunsuri		Utilizarea concomitentă a GC oral atunci când s-a obținut CR (nr. de câini)	Terapie de întreținere	Referințe bibliografice
		Remisie completă	Număr de pisici tratate cu CsA			
n = 45	Retrospectiv	33/45	4	Da (n = 4)	Neraportat	Jordan et al. (2019)
n = 35	Retrospectiv	31/35	4	Da (n=4)	CsA monoRx: 3/4 pisici CsA/GC: 1/4 pisici	Bizikova et al.(2019)
n = 40	Retrospectiv	36/40	11; CR obținută la 8/11 pisici	Da (n = 11)	CsA monoRx: 7/28 pisici CsA/GC: 5/28 pisici	Coyner et al. (2018)
n = 15	Retrospectiv	15/15	8	Da (n = 6) Nu (n = 2)	CsA monoRx: 6/8 pisici CsA/GC: 1/8 pisici	Irwin et al. (2012)

Abrevieri: CR, remisie completă; CsA, ciclosporina A; GC, glucocorticoizi; Rx, terapie.

a Pe baza dovezilor justificative publicate, utilizând următoarea strategie de căutare (PubMed, Web of Science and CAB Abstract): (pisică SAU pisici SAU felină SAU câine SAU câini SAU canin) ȘI (pemfigus SAU pemfigoid SAU piele autoimună SAU lupus eritematos) efectuată pe 27 octombrie 2023; sunt incluse doar înregistrările în limba engleză; au fost excluse publicațiile de sinteză fără informații specifice despre cazurile clinice, înregistrările nepublicate în limba engleză, rapoartele și rezumatele.

b Au fost incluse doar cazurile în care boala a ajuns la remisie completă.

Utilizare în dermatopatiile autoimune la pisici și câini

Ciclosporina A este utilizată pentru tratarea multor dermatoze autoimune la pisici și câini; printre acestea numărându-se, fără a se limita la acestea, PF, CLE, PV, UDS, fistula perianală, adenita sebacee și dermatopatiile ischemice. Eficacitatea CsA orală în tratamentul variantelor dis-coide și veziculare generalizate ale CLE a fost raportată într-o recenzie exhaustivă. Într-un studiu retrospectiv recent, CR al PF a fost obținut la nouă din 11 câini tratați oral cu CsA împreună cu GC oral; dintre aceștia, la cinci câini, boala a fost menținută în CR cu monoterapie cu CsA oral în doze descrescătoare. Autorii studiului au sugerat că eficacitatea CSA în aceste cazuri poate fi asociată cu inhibarea activării celulelor B (prin inhibarea funcției celulelor Th), reducerea expresiei metaloproteinazei-9 și blocarea căilor de semnalizare c-Jun N-terminal kinase (JNK) și p38, implicate în patogeneza pemfigusului. Ciclosporina A poate fi eficientă ca monoterapie pentru dermatozele autoimune mediate celular, cum ar fi lupusul eritematos cronic cutanat și adenita sebacee, întrucât studiile au

arătat că acestea sunt asociate cu autoimunitatea mediată celular, implicând o expresie ridicată a limfocitelor T în epidermă și derm, respectiv, în glandele sebacee. Totuși, în cazul PF canin și felin, utilizarea CsA ca singurul imunosupresor pentru terapia de întreținere poate să nu fie suficientă pentru toți pacienții, dar este totuși valoroasă ca agent de economisire a steroizilor. Tabelele 1 și 2 sintetizează răspunsul la CsA în cazul anumitor dermatoze autoimune la pisici și câini. Medicii veterinari trebuie să fie conștienți de faptul că tratamentul dermatozelor autoimune prin administrarea de CsA este considerat o utilizare neconformă cu indicațiile din prospect la pisici și câini.

Datorită diferenței dintre MoAs, combinația dintre CSA și azatioprină (AZA) ca agenți imunosupresori a fost utilizată cu succes pentru tratarea câinilor diagnosticați cu PF, PF cu trombocitopenie imunomediată concomitentă și pancitopenie aplastică idiopatică. Deoarece CSA și AZA vizează căi diferite, riscul de mielosupresie din combinație nu poate fi mai mare decât cel din monoterapia cu AZA, însă nu există încă date disponibile pentru a trage această

concluzie și, în continuare poate surveni o imunosupresie severă. Prin urmare, administrarea acestor combinații trebuie luată în considerare cu atenție.

Efecte adverse

Cel mai frecvent efect advers raportat în cazul CsA este tulburarea gastrointestinală (GI), voma (28%) și diareea (14%) fiind cele mai frecvente semne clinice raportate la câini.Tulburarea gastrointestinală este de obicei tranzitorie și se rezolvă odată cu reducerea dozei. Conform unor relatări fără dovezi științifice, păstrarea capsulelor de CsA (Atopica) în congelator timp de 30–60 de minute înainte de administrarea orală reduce incidența vomei, iar autorul a constatat că acest lucru este benefic în prevenirea vărsăturilor la unii câini. Când este păstrat într-un congelator la -20 °C timp de o lună, stabilitatea și absorbția CsA la câini nu sunt afectate. Alte efecte adverse includ hiperplazia gingivală, papilomatoza cutanată și infecții oportuniste. Au fost raportate infecții bacteriene oportuniste (*Nocardia* spp., complexul *Burkholderia cepacian*) și fungice (*Alternaria* spp., *Curvularia* spp. și *Aspergillus* spp.) la câinii tratați cu

CsA, în special atunci când se utilizează în combinație cu GC.

Similar cu cazul câinilor, cele mai frecvente efecte adverse ale CsA administrate oral la pisici sunt diareea și voma. La pisicile care au fost infectate anterior cu virusul herpetic felin-1 (FHV-1), administrarea CsA pe cale orală în doză de 7 mg/kg/zi timp de 42 de zile ar putea duce la reactivarea FHV-1, însă semnele clinice au fost ușoare și autolimitate. Toxoplasmoza acută fatală secundară terapiei cu CsA a fost raportată la pisici, dar este încă considerată rară. Într-un studiu realizat de Lappin et al., pisicile care au beneficiat de CsA oral timp de 42 de zile după infectarea experimentală cu *Toxoplasma gondii* nu au prezentat reactivarea toxoplasmozei și eliminarea oocisturilor. Este puțin probabil ca pisicile care nu au fost expuse la toxoplasma să fie afectate de toxoplasmoză clinică indusă de CsA orală în doză de 7 mg/kg/zi, însă proprietarilor de pisici trebuie să li se recomande insistent măsuri de reducere a riscului de expunere (de exemplu, să împiedice vânătoarea și consumul de carne crudă). În cele din urmă, CsA (50 mg/ml injecție USP; Sandimmune, Novartis) a fost administrată subcutanat la 11 pisici cu dermatită alergică nesezonieră; deși toate pisicile au prezentat o scădere semnificativă a scorurilor FeDESI (Feline Dermatitis Extent and Severity Index) [Indicele de extindere și gravitate al dermatitei Feline] și PVAS (Pruritus Visual Analog Scale) [Scala vizuală analogică a pruritului], cinci pisici au fost retrase din studiu; motivele retragerii au inclus modificări comportamentale și lipsa de eficacitate percepută de proprietari (n = 1), reacții adverse la locul injectării (n = 2) și disconfortul proprietarilor în administrarea injecțiilor subcutanate (n = 2). Pisicile care au beneficiat de doze cronice mari de CsA după transplanturi renale au prezentat o incidență mai mare a neoplaziei în comparație cu populațiile de control de pisici care nu au beneficiat de transplanturi.

Azatioprina

Azatioprina este un medicament care a fost utilizat inițial pentru a reduce riscul de respingere a transplantului

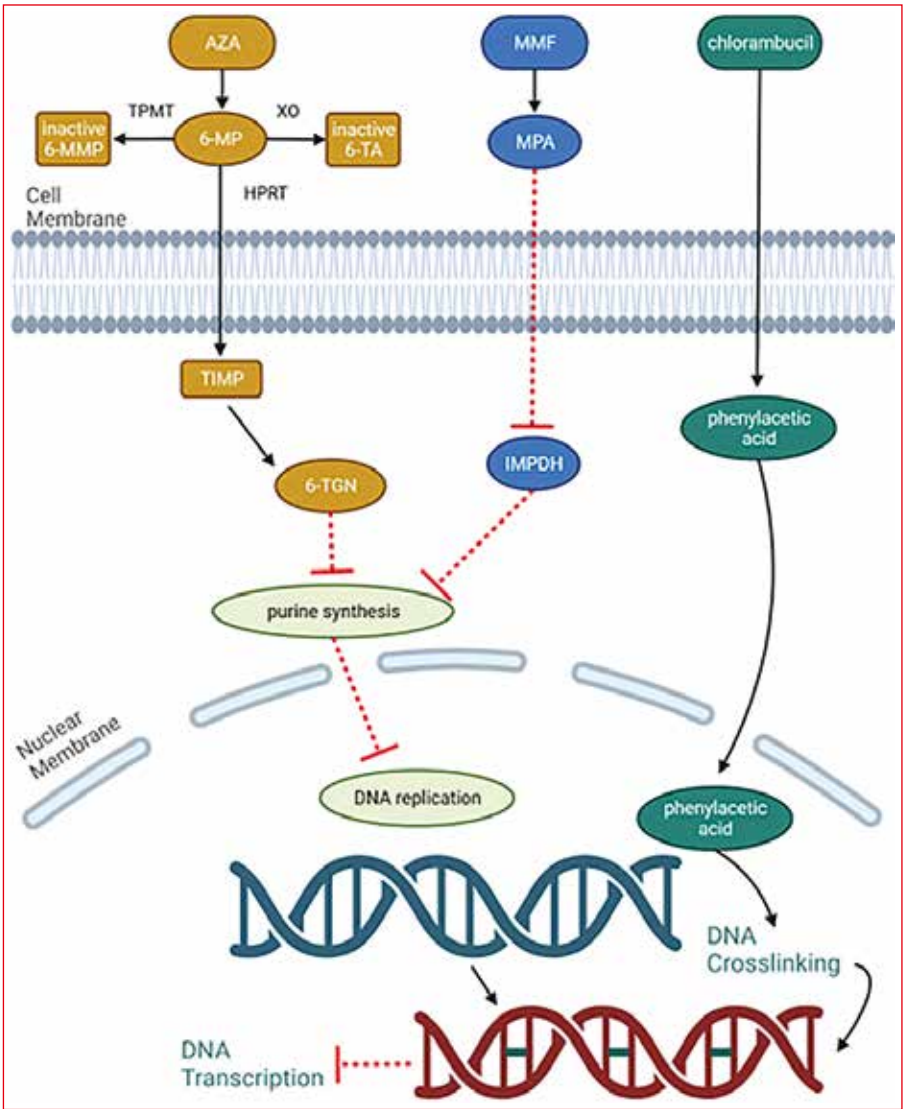


Figura 2 – Schema mecanismului de acțiune al azatioprinei, al micofenolatului de mofetil și al clorambucilului. 6-MMP, 6-metilmercaptapurină; 6-MP, 6-mercaptapurină; 6-TA, acid 6-tiouric; 6-TGN, 6-tioguanină; AZA, azatioprină; HPRT, hipoxantin-guanin fosforiboziltransferază; IMPDH, inozină monofosfat dehidrogenază; MMF, micofenolat de mofetil; MPA, acid micofenolic; TIMP, 6-tioinozină monofosfat; TPMT, tiopurină S-metiltransferază; XO, xantină oxidază

de organe. Este un promedicament al 6-mercaptopurinei (6-MP) care își exercită efectele imunosupresive prin interferarea cu sinteza nucleotidelor. Pe lângă utilizarea sa ca medicament pentru prevenirea respingerii transplantului, AZA este utilizată pentru tratarea bolii Crohn, a colitei ulcerative și a AD la om; în acest din urmă caz fiind utilizat în afara indicațiilor aprobate pentru formele moderate până la severe de AD care nu răspund la CsA. La câini, un studiu pilot privind administrarea AZA în cazul AD

canin a concluzionat că acest medicament are o eficacitate insuficientă și prezintă un risc prea mare de efecte adverse (în comparație cu CsA) pentru a fi recomandat ca tratament.

Mecanismul de acțiune

După administrarea orală, AZA este absorbită în tractul intestinal. În peretele intestinal, ficat și eritrocite (RBC), AZA este transformată în 6-MP. Ulterior, 6-MP suferă o conversie suplimentară prin trei căi metabolice diferite, asociate cu

◀ (XO), tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT) și hipoxantina-guanina fosforiboziltransferaza (HPRT). Căile metabolice asociate cu XO și TPMT duc la formarea acidului 6-tiouric și, respectiv, a 6-metimecaptopurinei (6-MMP). Acești doi metaboliți au efecte imunosupresive minime sau inexistente. Cu toate acestea, calea metabolică care implică HPRT transformă 6-MP în nucleotidă 6-tioguanină (6-TGN), care are efecte citotoxice (Figura 2).

6-TGN-urile pot fi considerate nucleotide „false” (de exemplu, purine nefuncționale). În timpul ciclului celular normal, în faza S, ADN-ul este sintetizat din împerecherea nucleotidelor. Generarea de 6-TGN „furnizează” un rezervor de purină nefuncțională, care, atunci când este încorporată în ADN, are ca rezultat mutații și oprirea ulterioară a ciclului celular. Acest efect este cel mai profund în celulele care se divid activ, cum ar fi limfocitele (celulele B și T) și trombocitele. Enzimele amidotransferază și interconversia ribonucleotidelor purinice sunt, de asemenea, inhibitate de 6-TGNs, reducând astfel formarea nucleotidelor purinice. În cele din urmă, AZA și metaboliții săi toxici (activi) afectează migrația și aderența celulelor T și reduc supraviețuirea și proliferarea celulelor T prin inhibarea substratului 1 al toxinei botulinice C3 asociat cu RAS (RAC1) și/sau a limfomului cu celule B extra mari (BCL-XL). Efectele antiinflamatorii ale metaboliților din AZA se extind și la celulele nonimune, cum ar fi celulele endoteliale. De asemenea, s-a demonstrat că 6-MP inhibă funcția RAC1, care este importantă pentru formarea ICAM-1 și VCAM-1. Astfel, aderența leucocitelor la celulele endoteliale este afectată. Deoarece AZA este un medicament citotoxic, acesta trebuie utilizat cu precauție împreună cu alți agenți alchilanți care interferează cu sinteza ADN-ului (de exemplu, ciclofosfamida), deoarece poate provoca o mielosupresie profundă. Există unele dovezi că utilizarea concomitentă a GC și AZA poate crește riscul de pancreatită acută. Administrarea concomitentă de alopurinol cu AZA nu este recomandată, deoarece antagonismul xantinoxidazei poate interfera cu metabolismul AZA.

Farmacocinetică și farmacodinamică

În pofida unei istorii relativ îndelungate de utilizare a AZA în medicina veterinară, nu există studii farmacocinetice publicate nici la câini, nici la pisici. La om, efectele benefice ale azatioprinei pot apărea după câteva săptămâni sau luni.

Utilizare în dermatopatiile autoimune la pisici și câini

La câini, AZA este utilizată pentru tratarea mai multor boli autoimune cutanate, cum ar fi PF, PV, pemfigus vegetans, lupus eritematos cutanat vezicular (VCLE) și mai multe variante de dermatoze subepidermice autoimune (Tabelul 3), datorită efectului său asupra celulelor B și T.

AZA este adesea utilizată ca agent de economisire a steroizilor. Este interesant de menționat că AZA, împreună cu GC administrați oral, reprezintă cea mai frecventă terapie în timpul controlului optim al bolii în cazul PF canin, UDS și PV canin. La pisici, utilizarea AZA nu este recomandată din cauza riscului ridicat de mielosupresie (vezi secțiunea Efecte adverse de mai jos).

Efecte adverse

La oameni, activitatea TPMT este variabilă, fiind corelată cu rezultatele clinice și, prin urmare, măsurarea activității TPMT este folosită pentru a se evalua eficacitatea terapeutică și toxicitatea. Activitatea scăzută a TMPT crește riscul de mielosupresie la oameni. De asemenea, activitatea TPMT este detectată în eritrocitele câinilor, pisicilor și cailor și este foarte variabilă la câini. Un studiu a relevat că Schnauzerii uriași aveau o activitate a TPMT mult mai scăzută, în timp ce Malamuuții de Alaska aveau o activitate a TPMT mai ridicată în comparație cu alte rase de câini. Deși activitatea scăzută a TPMT poate influența dezvoltarea mielosupresiei la unii câini, ar putea fi implicate și alte căi de manifestare a mielosupresiei induse de AZA, deoarece unii câini care prezintă mielosupresie marcată nu prezentau o deficiență a activității TPMT. Un aspect și mai important este faptul că, până în prezent, măsurarea activității TPMT la câini s-a realizat pe baza eritrocitelor, fiind astfel necesară investigarea în continuare a corelației (dacă există) între activitatea TPMT din eritrocitele canine și alte organe

care sunt mai implicate în metabolismul AZA, cum ar fi ficatul.

În comparație cu câinii, activitatea TPMT din sânge la pisici este mult mai scăzută. Prin urmare, este rezonabil să se presupună că riscul de mielosupresie la pisici este semnificativ mai mare dacă sunt tratate cu AZA și acest medicament trebuie evitat la pisici.

Hepatotoxicitatea [definită ca o creștere de două ori a alanin aminotransferazei (ALT) peste limita superioară a intervalului de referință] este un alt efect advers al AZA la câini; aceasta poate fi idiosincronică sau dependentă de doză. Într-un studiu care a inclus 34 de câini, prevalența hepatotoxicității a fost de 15%, cu un timp mediu până la debutul simptomelor de 14 zile (între 13-22 zile). În schimb, într-un studiu mai recent, prevalența hepatotoxicității induse de AZA a fost de 5% când AZA a fost administrată o dată la două zile cu doze descrescătoare de GC. În consecință, se recomandă monitorizarea de rutină a enzimelor hepatice în primele 2-3 săptămâni de la începerea tratamentului cu AZA.

CLORAMBUCILUL

Clorambucilul este un medicament anticancerigen. Alte medicamente anticancerigene din această grupă includ melfalanul, ciclofosfamida și ifosfamida. La om, clorambucilul este folosit pe scară largă ca tratament chimioterapic al leucemiei limfocitare cronice și al limfomului Hodgkin. De asemenea, clorambucilul este utilizat cel mai frecvent pentru tratarea limfomului cu celule T de grad scăzut la pisici. Totuși, anumite boli imunomediatae și autoimune au fost tratate mai frecvent cu clorambucil la pisici decât la câini. Un exemplu în acest sens este reprezentat de boala inflamatorie intestinală la pisici.

Mecanismul de acțiune

Clorambucilul este clasificat ca un agent alchilant. În ficat, clorambucilul este convertit în metabolitul său activ, fenilacetic, iar efectele sale citotoxice se bazează pe abilitatea sa de a alchila porțiunea nucleofilă a unei molecule de ADN prin formarea de legături covalente. Clorambucilul provoacă legături încrucișate „nedorite” ale ADN-ului, prin formarea de aducți la poziția guanină-N7.Aceste legături încrucișate

Tabel 3 – Răspunsul la azatioprină al câinilor cu dermatoze autoimune^a.

Boli (numărul de câini evaluați)	Tipul de studiu	Răspunsuri			Utilizarea concomitentă a GC oral atunci când s-a obținut CR (nr. de câini)	Terapie de întreținere	Referințe bibliografice
		Remisie completă	Remisie parțială	Diverse			
Pemfigus foliaceu							
n = 15	Retrospectiv	5/15	8/15	2/15 (răspuns slab)	Da (n = 15)	AZA monoRx: 1/15 câini AZA/GC: 14/15 câini	Hernandez-Bures et al. (2023)
n = 1	Raport de caz	1 ^b			Nu	AZA	Yun et al. (2020)
n = 3	Raport de caz	3/3		1/3 câini tratați cu AZA	Da (n = 1) ^c	Similară cu Rx de inducție	Simpson et al. (2019)
n = 1	Raport de caz	1			Da	AZA/GC	Sung et al. (2017)
n = 3	Serie de cazuri	2/3		1 câine eutanasiat 1/2 câini tratați cu AZA	Da (n = 1)	Neraportată	Bizikova et al. (2015)
n = 22	Retrospectiv	Localizată: 8/8 Generalizată: 10/13		2 câini tratați cu AZA Rx neraportată pentru10 câini	Da	Neraportată	Oberkirchner et al. (2011)
n = 37	Retrospectiv	28/37	5/37	11/28 câini tratați cu AZA	Da	AZA/GC: 7/11 câini	Vaughan et al. (2010)
n = 88	Retrospectiv	46/88		33/46 câini tratați cu AZA	Da	AZA/GC 31/80 câini AZA monoRx:9/8o câini	Mueller et al. (2006)
n = 1	Raport de caz ^d	1			Da	AZA/GC	Gonsalves-Hubers et al, (2016)
n = 6	Serie de cazuri	6/6		5/6 câini tratați cu AZA	Da (n = 5)	AZA/GC timp de șase luni, apoi oprită	Olivry et al. (2004)
n = 1	Serie de cazurie	1			Nu	AZA oprită după patru luni	White et al. (2002)
n = 24	Retrospectiv	24/24		1/24 câini tratați cu AZA/GC 2/24 câini tratați cu AZA monoRx	Da (n = 1)	Similară cu Rx de inducție	Scott et al. (1987)
n = 1	Serie de cazuri ^e	1			Da	Neraportată	White et al. (1987)
n = 34	Retrospectiv	18/34		2/18 câini tratați cu AZA	Da (n = 2)	AZA/GC: 2 câini	Irhke et al. (1985)
Pemfigus vulgar							
n = 1	Raport de caz	1			Da	AZA/GC oprită după cinci luni	Rybnicek et al. (2007)
n = 1	Serie de cazuri ^e	1			Da	Neraportată	White et al. (1987)
n = 10	Retrospectiv	24/24		1/24 câini tratați cu AZA/GC 2/24 câini tratați cu AZA monoRx	Da (n = 1)	Similară cu Rx de inducție	Scott et al. (1987)
Pemfigus vegetant							
n = 1	Raport de caz	1			Da	AZA/GC	Heimann et al. (1987)
ECLE							
n = 25	Retrospectiv	5/25		1/5 câini tratați cu AZA	Da	Neraportată	Bryden et al. (2005)
			2/25				
VCLE							
n = 10	Retrospectiv	4/10		1/4 câini tratați cu AZA	Da	AZA/GC	Jackson et al. (2004)
			4/10	4/4 câini tratați cu AZA	Da	AZA/GC	
EBA							
n = 20	Retrospectiv	14/20		8/14 câini tratați cu AZA	Da (n= 8)	AZA monoRx: un câine	Bizikova et al. (2015)
n = 1	Raport de caz	1			Da	AZA/GC	Hill et al. (2008)
MMP							
n = 11	Retrospectiv	10/11		1/10 câini tratați cu AZA	Da	Neraportă	Tham et al. (2016)
AISBD ^f							
n = 9	Retrospectiv	6/9		2/6 câini tratați cu AZA	Da	Neraportă	Olivry et al. (2010)
			3/9	1/3 câini tratați cu AZA	Da	Neraportă	
BP							
n = 1	Raport de caz	1		6-MP utilizată ca Rx	Da		White et al. (1984)

Abrevieri: 6-MP, 6-mercaptopurină; AISBD, dermatoză veziculară subepidermică autoimună; AZA, azatioprină; BP, pemfigoid bulos; CsA, ciclosporina A; EBA, epidermoliza buloasă dobândită; ECLE, lupus eritematos cutanat exfoliativ; GC, glucocorticoid; MMP, pemfigoidul membranei mucoase; Rx, terapie.; VCLE, lupus eritematos cutanat vezicular. **a** Pe baza dovezilor justificative publicate, utilizând următoarea strategie de căutare (PubMed, Web of Science and CAB Abstract): (pisică SAU pisici SAU felină SAU câine SAU câini SAU canin) ȘI (pemfigus SAU pemfigoid SAU piele autoimună SAU lupus eritematos) efectuată pe 27 octombrie 2023; sunt incluse doar înregistrările în limba engleză; au fost excluse publicațiile de sinteză fără informații specifice despre cazurile clinice, înregistrările nepublicate în limba engleză, rapoartele și rezumatele. **b** Definită ca o ameliorare cu peste 90% a numărului de cruste și de eriteme. **c** Câinele a beneficiat, de asemenea, de tratament concomitent cu PSGAG și CsA. **d** Câinele prezintă pemfigus foliaceus, deoarece nu s-a raportat implicarea celulelor bazale. **e** Numai un singur câine a fost tratat cu AZA. **f** Nu a fost determinat fenotipul clinic.

◀ „nedorite” pot apărea în cadrul aceleuiași catenă de ADN (adică legături încrucișate intracatenare) sau cu catenă de ADN opusă (adică legături încrucișate intercatenare). Acest lucru duce la un defect al ADN-ului (de exemplu, mutație), care va duce apoi la moartea celulei. Legăturile încrucișate intercatenare sunt cele mai citotoxice, deoarece generează rupturi dublu-catenare. Clorambucilul are o activitate ridicată împotriva celulelor limfoide (de exemplu, celulele B) și este considerat un medicament cu acțiune lentă (poate dura ≤2 săptămâni până când efectele sale terapeutice devin vizibile). Clorambucilul este un agent citotoxic și, prin urmare, va potența alte medicamente imunosupresoare, cum ar fi vincristina, doxorubicina și cisplatina. Acest lucru poate cauza mielosupresie severă dacă sunt administrate împreună.

Farmacocinetică și farmacodinamică

În literatura de specialitate nu există studii farmacocinetice (PK) privind clorambucilul la câini și există numai un singur studiu farmacocinetic populațional publicat pentru pisici. La pisici, medicamentul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal, atingând o concentrație plasmatică maximă de 170 ng/ml în 15 minute de la administrarea orală, deși s-a înregistrat și un mic vârf secundar la patru ore. La o doză de 2 mg/pisică (0,28-0,74 mg/kg), timpul de înjumătățire terminal a fost de 1,8 ore, fără acumulare de medicament după două săptămâni de administrare din două în două zile. Farmacocinetica clorambucilului la pisicile cu dermatoze mediate imunitar poate diferi de cel raportat în acest studiu, deoarece pisicile din analiza farmacocinetică a populației erau tratate pentru afecțiuni maligne limfoproliferative, incluzând afectarea tractului gastro-intestinal, ceea ce ar fi putut afecta absorbția. Concentrația terapeutică a clorambucilului la pisici nu este cunoscută și sunt necesare informații suplimentare despre acest medicament.

Utilizare în dermatopatiile autoimune la pisici și câini

La pisici, la fel ca în cazul CsA, clorambucilul este utilizat cel mai adesea ca adjuvant sau agent de economisire a steroizilor pentru tratamentul PF. Într-adevăr, în două studii retrospective,

terapia combinată cu clorambucil și GC este adesea necesară pentru a menține CR. Clorambucilul este utilizat mai rar la câini pentru tratarea dermatozelor autoimune. Există două rapoarte de caz privind utilizarea clorambucilului la câini pentru tratarea dermatopatiei ischemice induse de vaccin și a granulomului eozinofilic canin, ambele necesitând terapie simultană cu ciclosporină și prednisolon oral. Tabelul 4 sintetizează utilitatea clorambucilului pentru anumite dermatoze autoimune la pisici și câini.

Efecte adverse

Clorambucilul este, în general, bine tolerat de pisici și câini, deși pot apărea efecte gastrointestinale, cum ar fi inapetență, vărsături și diaree. Cu toate acestea, mielosupresia citotoxică poate apărea la 7-14 zile după începerea tratamentului. Alte efecte adverse mai puțin frecvente includ mioclonia reversibilă și sindromul Fanconi, ambele raportate numai la pisici.

MICOFENOLATUL DE MOFETIL

Micofenolatul de mofetil (MMF) este un promedicament care se transformă în acid micofenolic (MPA), unde își exercită activitatea farmacologică. Interesant este faptul că MPA a fost izolat pentru prima dată din *Penicillium stonoliferum* în 1913, când s-a descoperit că are proprietăți antibiotice, antivirale și antiinflamatoare. La începutul anilor 1970, proprietățile antiinflamatoare ale MPA au fost valorificate pentru tratarea psoriazisului moderat până la grav la om, deși provoacă tulburări gastrointestinale nedorite. Acest proces a dus la producerea MMF, care prezintă o biodisponibilitate orală mai mare și are mai puține efecte adverse gastrointestinale. În medicina veterinară, utilizarea MMF ca medicament imunosupresor pentru tratarea diverselor boli autoimune la câini (și într-o măsură mai mică la pisici) a câștigat popularitate în ultimul deceniu. Exemple de astfel de boli includ anemia hemolitică imunomediată, trombocitopenia și poliartrita, glomerulonefrita imunocomplexă, meningoencefalita și mai multe dermatoze autoimune/imunomediatae.

Mecanismul de acțiune

Micofenolatul de mofetil exercită efectul său imunosupresor prin inhibarea procesului de formare a nucleotidelor

guaninice. Guanina este una dintre cele patru baze nucleotidice necesare pentru formarea ADN-ului. Nucleotida guaninică este generată prin două căi distincte: calea de novo și calea de recuperare. Pe calea de novo, generarea nucleotidelor guaninice necesită enzima inozin-monofosfat-dehidrogenază (IMPDH). Micofenolatul de mofetil, prin metabolitul său activ MPA, inhibă activitatea IMPDH, reducând prin urmare numărul de formațiuni de nucleotide guaninice necesare replicării ADN-ului. Limfocitele sunt afectate în mod special de acest medicament, deoarece ele utilizează exclusiv calea de novo pentru sinteza nucleotidelor guaninice. Rezultatul este scăderea producției de ADN și stoparea proliferării limfocitelor T și B activate, care ulterior opresc producerea de autoanticorpi.

Micofenolatul de mofetil afectează și alte celule nonlimfocitare. S-a demonstrat că acesta inhibă proliferarea fibroblastelor, expresia citokinelor și a receptorilor co-stimulatori, precum și a diverselor molecule de adeziune necesare pentru chimiotaxia leucocitelor și mobilizarea acestora către celulele țintă.

Farmacocinetică și farmacodinamică

La câini, farmacocinetica MPA a fost raportată și a demonstrat că absorbția orală este foarte variabilă, cu concentrații maxime cuprinse între 380 și 5040 ng/ml, care apar la 45 de minute după administrarea, per os, a unei doze de 10 mg/kg MMF. Concentrațiile plasmatice ale MPA au scăzut cu 80% în decurs de opt ore de la administrare, ceea ce sugerează un clearance relativ ridicat și un timp de înjumătățire scurt. La oameni și, probabil, la câini, eliminarea MPA se face în principal sub formă de conjugat glucuronidic. Deoarece pisicile prezintă o deficiență a enzimelor glucuronil transferază responsabile de această reacție, a existat îngrijorarea că medicamentul nu va putea fi utilizat în siguranță la această specie. Totuși, există mai multe rapoarte privind farmacocinetica MPA ca urmare a administrării MMF, publicate în prezent pentru pisici. La fel ca și în cazul câinilor, absorbția orală este variabilă, însă, spre deosebire de alte specii, principala cale metabolică pare să fie glicozidarea. Utilizând un model de perfuzie intravenoasă de două ore, conversia MMF

Tabel 4 – Răspunsul la clorambucil a pisicilor și câinilor cu dermatoze autoimune^a

Boli (numărul de animale evaluate)	Tipul de studiu	Răspunsuri Remisie completă	Nr. de animale tratate cu CHL atunci când s-a obținut CR	Utilizarea concomitentă a GC orali atunci când s-a obți-nut CR (nr. de câini)	Terapie de întreținere	Referințe bibliografice
Pemfigus foliaceu						
Pisici						
n = 45	Retrospectiv	33/45	3	Da (n=3)	Neraportat	Jordan et al. (2019)
n = 35	Retrospectiv	31/35	2	Da (n = 1)	CHL monoRx: 2 pisici CHL/GC: 3 pisici	Bizikova et al. (2019)
n = 37	Retrospectiv	37/37	1	Da	CHL monoRx: 2 pisici CHL/GC: 4 pisici	Simpson et al. (2013)
n =15	Retrospectiv ^b	15/15	8/8	Da (n = 8)	CHL monoRx: 1/8 pisici CHL/GC: 6/8 pisici Oprită: 1/8 pisici	Irwin et al. (2012)
n = 44	Retrospectiv	37/44	0/13	Da	CHL monoRx: 3 pisici CHL/GC: 6 pisici CHL/topical GC: 1 pisică	Preziosi et al. (2003)
Câini						
n = 41	Retrospectiv	28/41	3	Da	Neraportat	Zhou et al. (2021)
AISBD Câini						
n = 1	Raport de caz	1	0 ^c	Da		Griffin et al. (1981)

Abrevieri: AISBD, dermatoză veziculară subepidermică autoimună; CR, remisie completă; CsA, ciclosporina A; GC, glucocorticoizi; Rx, terapie.

a Pe baza dovezilor justificative publicate, utilizând următoarea strategie de căutare (PubMed, Web of Science and CAB Abstract):(*pisică* SAU *pisici* SAU *felină* SAU *câine* SAU *câini* SAU *canin*) și (*pemfigus* SAU *pemfigoid* SAU *piele autoimună* SAU *lupus eritematos*) efectuată pe 27 octombrie 2023; sunt incluse doar înregistrările în limba engleză; au fost excluse publicațiile de sinteză fără informații specifice despre cazurile clinice, înregistrările nepublicate în limba engleză, rapoartele și rezumatele.

b Au fost incluse doar cazurile în care boala a ajuns la remisie completă.

c Remisia completă (RC) a fost obținută cu terapie orală cu ciclofosamidă și GC, dar a fost schimbată cu o terapie cu CHL-GC oral ca terapie de întreținere din cauza cistitei hemoragice.

în MPA pare să fie relativ lentă la pisici, iar concentrațiile maxime de MPA nu apar decât după 0,75-1,5 ore de la oprirea perfuziei cu MMF. Acest lucru este sugerat ca un posibil motiv pentru variabilitatea intra și interindividuală ridicată a farmacocineticii MPA observată la pisici, chiar și în cazul administrării intravenoase. Folosind un test de stimulare mitogenă ex vivo la câini, o concentrație terapeutică țintă propusă între 600 și 1000 ng/ml ar duce la o inhibare în proporție de 50% a proliferării celulelor T. Aceste efecte nu cresc liniar la concentrații plasmatice mai mari de MPA, însă administrarea prelungită (>14 zile) pare să aibă un efect cumulativ, cu o durată mai lungă a inhibării în timpul intervalului de

administrare. Administrarea prelungită (la fiecare 8-12 ore timp de opt zile pe cale orală sau perfuzie intravenoasă de două ore la fiecare 12 ore timp de trei zile) la pisici nu a modificat numărul total de celule mononucleare din sângele periferic și nici numărul de celule CD4+ sau CD8+. Sunt necesare mai multe informații privind farmacodinamica acestui medicament la pisici, inclusiv siguranța și eficacitatea administrării pe termen lung. La momentul redactării acestui articol, TDM este disponibil în cazul MMF, MPA și al altor metaboliți, utilizând un test imunologic. Momentele recomandate pentru prelevarea probelor cuprind concentrațiile maxime (1-2 ore după administrare) și minime.

La om, administrarea concomitentă de CsA, medicamente antiacide (de exemplu, omeprazol) și anumite antibiotice (de exemplu, ciprofloxacină și amoxicilină/ acid clavulanic) cu MMF reduce biodisponibilitatea orală a MMF, însă acest aspect nu a fost constatat și la animale.

Utilizare în dermatopatiile autoimune la pisici și câini

Micofenolatul de mofetil a fost folosit pentru tratarea PF canin, a lupusului eritematos cutanat exfoliativ (ECLE), a epidermolizei buloase dobândite, a VCLE și a MCLE. În toate cazurile, cu excepția celui al câinelui care prezenta ECLE, MMF a fost administrat ca terapie adjuvantă împreună cu GC,CsA și GC combinat cu tacrolimus topic. Printre aceste ▶

◀ dermatoze autoimune, de departe, majoritatea câinilor tratați cu MMF erau câinii care prezentau PF. Într-un studiu retrospectiv anterior, șase și respective doi dintre cei nouă câini diagnosticați cu PF au realizat, CR și respectiv PR. În schimb, într-un studiu retrospectiv mai recent, rezultatul tratamentului care a utilizat terapia combinată cu MMF și GC pentru PF canin nu a fost la fel de bun, CR și PR fiind obținute doar la doi și respectiv patru dintre cei unsprezece câini, iar niciunul dintre cei unsprezece câini nu a reușit să mențină CR prin administrarea monoterapiei cu MMF. La câinele afectat de ECLE, monoterapia cu MMF a dus la o îmbunătățire semnificativă în decurs de trei săptămâni. Răspunsul variabil la administrarea orală de MMF la câini se datorează unui indice terapeutic redus și unei variabilități inter și intra-farmacinetice ridicate. Acest lucru complică și mai mult utilizarea administrării orale de MMF pentru tratarea câinilor cu boli mediate imunitar, din cauza lipsei de date care să definească nivelurile terapeutice de MFF la câini. Există prea puține date disponibile pentru a trage concluzii cu privire la utilitatea MMF, în comparație cu alte imunosupresoare, în tratamentul diverselor dermatoze autoimune. Totuși, pe baza informațiilor disponibile (Tabel 5), MMF poate oferi rezultate clinice mai bune ca agent de economisire a steroizilor, în comparație cu utilizarea sa ca terapie unică.

Efecte adverse

Cel mai frecvent efect advers raportat la câinii tratați cu MMF este tulburarea gastrointestinală, în special diareea. Într-un studiu retrospectiv recent care a inclus 127 de câini, 24% dintre câini (n = 31) au prezentat efecte adverse gastrointestinale, dintre care diareea a fost raportată la 23 de câini. La majoritatea câinilor, aceste efecte adverse gastrointestinale dispar odată cu întreruperea tratamentului sau cu reducerea dozei de MMF. La pisici, dozele de 10 mg/kg administrate pe cale orală la fiecare 12 ore au fost bine tolerate, în schimb, 15 mg/kg pe cale orală la fiecare 12 ore au provocat diaree ușoară și autolimitată la unele pisici, iar 15 mg/kg administrate pe cale orală la fiecare opt

ore au provocat tulburări gastrointestinale mai puternice la toate pisicile tratate.

OCLACITINIBUL

Oclacitinibul este un inhibitor al Janus kinazei (JAKi) care a fost aprobat pentru tratamentul dermatitei alergice la câini. La doza aprobată pentru dermataergică, oclacitinibul are o afinitate ridicată pentru JAK1, care este implicat în patogeneza căii alergice. Medicamentul omolog pentru oameni, ruxolitinibul, a fost primul JAKi aprobat pentru tratamentul mielofibrozei și policitemiei vera. De atunci, mulți alți JAKi au fost aprobați pentru utilizarea la om, în principal pentru tratamentul artritei reumatoide (RA); aceștia includ tofacitinib, baricitinib, fedratinib și upadacitinib.

Mecanismul de acțiune

Janus kinazele (JAK) sunt tirozin kinaze intracelulare, fără receptor. Ele se localizează în citoplasma celulelor și sunt fixate de porțiunea intracelulară/proximală a receptorilor de citokine de tip I și II. Există patru membri ai familiei JAK: JAK1, JAK2, JAK3 și TYK2, care joacă un rol important în transducția semnalelor mediate de citokine prin intermediul căii JAK-STAT (transductori de semnal și activatori ai transcripției). În momentul legării unui ligand (de exemplu, citokine și factori de creștere) de receptor, JAK sunt activate și fosforilează domeniul intracelular al receptorului, creând astfel situsuri de ancorare pentru moleculele STAT, care sunt proteine de semnalizare. Odată ancorate, moleculele STAT sunt fosforilate în continuare de JAK și apoi eliberate înapoi în citoplasmă, unde acestea formează dimeri cu alte molecule STAT fosforilate. Moleculele STAT dimerizate se translocă în nucleu și se leagă de ADN pentru a transcrierea genelor care reglează imunitatea, inflamația și hematopoieza (Figura 3).

Receptorii citokinelor pot fi grupați în funcție de Janus kinazele asociate cu complexul receptorului. În timp ce citokinele implicate în alergii, inflamații și prurit se leagă de complexele receptorilor care utilizează JAK1, legarea altor citokine sau factori de creștere implicați în hematopoieză (de exemplu, eritropoietina) și imunitatea înăscută (de exemplu, IL-12) activează receptorii care

sunt asociați cu perechea JAK2/JAK2 sau JAK2/TYK2.

Dozele mai mari de oclacitinib decât cele indicate pe etichetă sunt asociate cu o activitate imunosupresivă. Celulele îmbogățite cu limfocite care au fost tratate cu 10 μM de oclacitinib (echivalentul a 3-4 mg/kg de două ori pe zi) au prezentat o reducere a secreției de IL-2, IL-15, IL-18 și IFN-γ, ceea ce inhibă proliferarea celulelor T. S-a demonstrat că doze mai mari de oclacitinib induc apoptoza celulelor T CD4+ și CD8+ canine in vitro. Într-un studiu mai recent, oclacitinibul a prevenit generarea (mai degrabă decât a indus depleția) celulelor T reglatoare și producția de IL-10, care sunt importante pentru menținerea toleranței imune. În ansamblu, dozele mai mari de oclacitinib sau dozele utilizate concomitent cu un alt medicament imunosupresor pot avea efecte imunosupresoare la nivelul sistemului imunitar.

Farmacocinetică și farmacodinamică

Farmacocinetica oclacitinibului la câini a fost publicată. Acesta se absoarbe rapid după administrarea orală, prezentând o biodisponibilitate de 89% și atingând o concentrație maximă de 259 ng/ml în decurs de o oră de la administrarea dozelor indicate (0,4-0,6 mg/kg o dată pe zi). Nu există efecte semnificative ale hrănirii, sexului sau rasei (Beagle versus rase metisate) asupra absorbției orale. Este important de menționat că PK a fost liniară într-un interval de 0,6-3,0 mg/kg, fiind raportate creșteri proporționale cu doza ale Cmax și AUC. Administrarea de două ori pe zi a unei doze de 0,6 mg/kg sau administrarea o dată pe zi a unei doze de 1,8 mg/kg, așa cum s-a procedat în tratamentul bolii mediate imun, menționat mai sus, a dus la concentrații maxime de 328 și, respectiv, 1030 ng/ml, după 21 de zile de administrare. Există un mic studiu farmacocinetic (PK) efectuat la pisici, care a confirmat valori similare cu cele găsite la câine, cu o biodisponibilitate excelentă (87%). Absorbția și eliminarea au fost însă mai rapide la pisici, comparativ cu câinii, iar concentrațiile au fost mai variabile.

Utilizare în dermatopatiile autoimune la pisici și câini

Prima utilizare raportată a oclacitinibului pentru tratamentul

Tabel 5 – Răspunsul la micofenolatul de mofetil al câinilor cu dermatoze autoimune^a

Boli (numărul de câini evaluați)	Tipul de studiu	Răspunsuri			Utilizarea concomitentă a GC orali atunci când s-a obținut CR/PR (număr de câini)	Terapie de întreținere	Referințe bibliografice
		Remisie completă (CR)	Remisie parțială (PR)	Diverse			
Pemfigus foliaceu							
n = 11	Retrospectiv	2/11	4/11	4/11 (răspuns slab)	Da (n = 11)	CsA monoRx: 2 câini GC/Cs A sau CG/ AZA: 4/ câini	Putra et al.(2022)
n = 41	Retrospectiv	28/41	Neraportată	4/28 câini tratați cu MMF	Da (13/28)	Neraportată	Zhou et al.(2021)
n = 1	Raport de caz		1		Nu ^b	MMF monoRx	Yun et al. (2020)
n = 3	Raport de caz	3/3		1/3 câini tratați cu MMF	Da	MMF/GC/PSGAG	Simpson et al. (2019)
n =1	Raport de caz		1		Da	MMF/GC	Damari et al. (2018)
n = 9	Retrospectiv	6/9	2/9	1/9 (răspuns slab)	Da (n=8)	MMF/GC: 9 câini	Ackermann et al. (2016)
MCLE							
n = 1	Raport de caz	1			Da	MMF/tacrolimus topic	Hyun et al. (2021)
ECLE							
n = 1	Raport de caz	1			Da	MMF/GC	Eberhardy et al. (2021)
n = 1	Raport de caz	1			Nu	MMF	Ferrigno et al. (2019)
VCLE							
n = 1	Retrospectiv	1			Da	MMF/GC	Ackermann et al. (2016)
EBA							
n = 1	Retrospectiv	1			Da	MMF/GC	Ackermann et al. (2016)
AISBD							
n= 2	Raport de caz	1			Da	MMF/GC	Ginel et al. (2010)

Abrevieri: AISBD, dermatoză veziculară subepidermică autoimună; AZA, azatioprină; CsA, ciclosporina A; EBA, epidermoliza buloasă dobândită; ECLE, lupus eritematos cutanat exfoliativ; GC, glucocorticoizi; MCLE, lupus eritematos mucocutanat; Misc, diverse; MMF, micofenolat de mofetil; NA, nu se aplică; PSGAG, glicozaminglican polisulfat; Rx, terapie; VCLE, lupus eritematos cutanat vezicular.

^a Pe baza dovezilor justificative publicate, utilizând următoarea strategie de căutare (PubMed, Web of Science and CAB Abstract):(*pisică* SAU *pisici* SAU *felină* SAU *câine* SAU *câini* SAU *canin*) și (*pemfigus* SAU *pemfigoid* SAU *piele autoimună* SAU *lupus eritematos*) efectuată pe 27 octombrie 2023; sunt incluse doar înregistrările în limba engleză; au fost excluse publicațiile de sinteză fără informații specifice despre cazurile clinice, înregistrările nepublicate în limba engleză, rapoartele și rezumatele.

^b O îmbunătățire de 90% a fost raportată în cazul asocierii de azatioprină, ciclosporină modificată și ketoconazol, dar aceste medicamente au trebuit întrerupte din cauza neutropeniei severe și a creșterii moderate a fosfaților alcalini și au fost înlocuite cu MMF.

dermatozelor autoimune în medicina veterinară a fost în 2017, când un câine cu boală autoimună subepidermică cu vezicule a fost tratat cu succes cu oclacitinib în monoterapie, la o doză de 0,5 mg/kg de două ori pe zi; a intervenit o recidivă atunci când doza a fost redusă treptat la o singură administrare pe zi și s-a remediat când aceasta a fost crescută la două administrări pe zi. Alte boli autoimune cutanate care au fost tratate cu succes cu oclacitinib au vizat PF la o pisică, un câine cu PV și mai

multe variante ale CLE (ECLE, MCLE și DLE facial) la un număr de șapte câini. Interesant este faptul că, în toate aceste cazuri, monoterapia cu oclacitinib (în doze cuprinse între 0,5 mg/kg de două ori pe zi și 1,8 mg/kg o dată pe zi la câini; 1 mg/kg de două ori pe zi la pisici) a reușit să inducă și să mențină o RC; timpul până la RC sau până la o ameliorare semnificativă a fost, de asemenea, relativ scurt, cuprins între una și trei săptămâni. Oclacitinibul a fost de asemenea utilizat cu succes pentru tratarea dermatozelor mediate imun, cum

ar fi eritemul multiform hiperkeratotic, dermatita ulcerativă a vârfului urechii și dermatopatia ischemică; aceasta din urmă a necesitat o administrare combinată de oclacitinib (0,4-0,7 mg/kg de două ori pe zi) cu GC oral.

Studii recente efectuate în cazul CLE canin care au implicat transcriptoame ale leziunilor cutanate au arătat o activare puternică a semnalizării IFNαβ prin JAK-STAT, cu o reglare în sus a CXCL10, ISG15 și S100, sugerând că aceste variante ale CLE reprezintă ▶

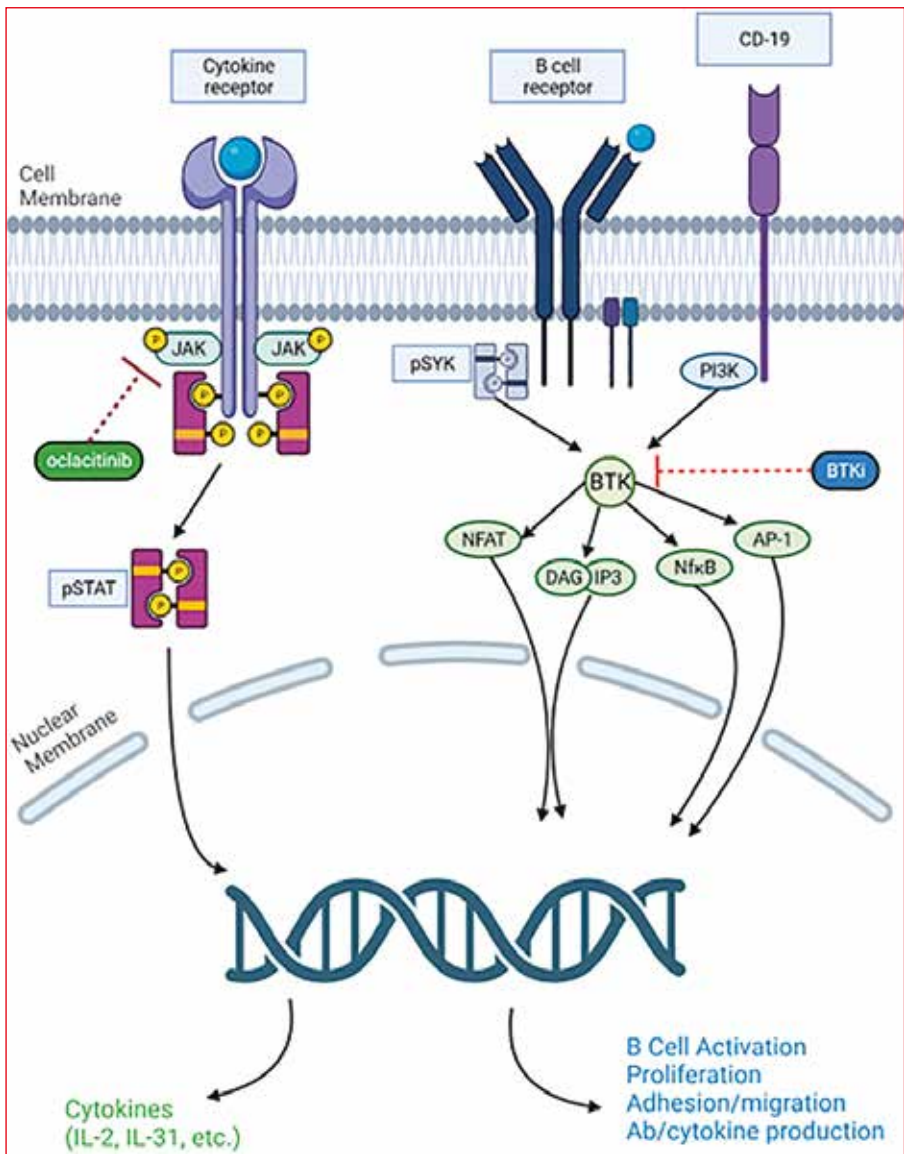


Figura 3 – Schema mecanismului de acțiune al oclacitinibului și al inhibitorilor tirozin kinazei Bruton. Ab, anticorp; AP-1, proteina activatoare-1; BTKi, inhibitor al tirozin kinazei Bruton; DAG, di-acilglicerol; IL, interleukină; IP3, trifosfat de inozitol; JAK, Janus kinază; NFAT, factor nuclear al celulelor T activate; NFkB, Factor Nuclear-κB; STAT, transductori și activatori de semnal ai transcripției.

o formă de interferonopatie. Prin urmare, tratamentul cu oclacitinib ar putea fi o opțiune terapeutică eficientă, fie ca monoterapie, fie ca agent de economisire a steroizilor. Este important de subliniat faptul că utilizarea oclacitinibului pentru tratamentul dermatopatiilor autoimune este considerată ca o utilizare în afara indicațiilor (extra-label) la animale. Tabelul 6 prezintă un rezumat al răspunsului avut de câini cu anumite dermatopatii autoimune la oclacitinib.

Efecte adverse

Din cauza modului de acțiune, dozele mai mari de oclacitinib ar putea duce la alterarea proliferării celulelor T și la un risc crescut de infecție. Într-adevăr, în timpul studiului inițial de siguranță la animale, oclacitinib a indus papiloame la câinii în vârstă de 12 luni și a antrenat dezvoltarea pneumoniei bacteriene și a demodectei generalizate la câinii în vârstă de 6 luni (prospect; Apoquel, Zoetis). Într-un studiu retrospectiv efectuat pe 53 de câini cu dermatită atopică (DA) tratați prin

administrare prelungită, de două ori pe zi, de oclacitinib (0,4–0,6 mg/kg de două ori pe zi), cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost piodermia, semnele gastrointestinale și otita externă; numai trei câini au dezvoltat o neutropenie ușoară. La o pisică infectată cu virusul imunodeficienței feline (VIF), tratamentul cu oclacitinib (1 mg/kg, de două ori pe zi) pentru sindromul cutanat atopic felin a dus la o toxoplasmoză diseminată fatală; semnele clinice au apărut la cinci luni de la inițierea acestei terapii. La pisici, dozele de 1–2 mg/kg la fiecare 12 ore timp de 28 de zile s-au dovedit a fi sigure și bine tolerate, deși dozele mai mari au dus la semne gastrointestinale la două din 10 pisici. Nu au fost efectuate studii pe termen lung cu un număr mare de pisici și, prin urmare, siguranța pe termen lung a oclacitinibului la pisici este încă necunoscută. În prezent, oclacitinibul nu este autorizat pentru utilizare la pisici.

INHIBITORII TIROZIN KINAZEI BRUTON

Tirozin kinaza Bruton (BTK) este o proteină de semnalizare importantă care servește ca o legătură între receptorul celulelor B (BCR) și proliferarea și supraviețuirea celulelor B. BTK este o tirozin kinază din familia Tec, care de asemenea este exprimată și în multe alte celule de origine hematopoietică, incluzând monocite, macrofage, neutrofile, mastocite, eozinofile și trombocite, dar nu și în celulele T. Rolul BTK în proliferarea și supraviețuirea celulelor B a fost asociat cu mai multe malignități ale celulelor B la om, cum ar fi leucemia limfocitară cronică (CLL), limfomul cu celule de manta (MCL) și macroglobulinemia Waldenstrom. Mai recent, există dovezi că BTK joacă un rol critic în autoimunitate în modelele animale și studiile pe oameni. De exemplu, șoarecii transgenici supraexprimă BTK în celulele B, ceea ce duce la generarea de anticorpi antinucleari și antrenează rezultate patologice autoimune asemănătoare lupusului eritematos sistemic (SLE). La om, o activitate BTK crescută se observă în limfocitele B din sângele periferic de la pacienții cu poliartrită reumatoidă și sindrom Sjögren. Prin urmare, inhibitorii BTK cu molecule mici (BTKi) au suscit un interes crescut ca terapie pentru mai multe

Tabel 6 – Răspunsul la oclacitinib a pisicilor și câinilor cu dermatoze autoimune

Boli (numărul de câini evaluați)	Tipul de studiu	Răspunsuri Remisie completă (CR)	Remisie parțială (PR)	Diverse	Utilizarea concomitentă a GC orali atunci când s-a obținut CR/PR (număr de câini)	Terapie de întreținere: Număr de animale	Referințe bibliografice
CCLE							
FDLE n = 4	Retrospectiv	3		1 (răspuns bun)	Nu	OCL monoRx: 4 câini	Harvey et al. (2023)
MCLE n = 2		2			Nu	OCL monoRx: 2 câini	
ECLE n = 1		1			Nu	OCL monoRx: 1 câine	
Pemfigus foliaceu							
n = 15	Retrospectiv	9/15	2/15	4/15 (răspuns slab)	Da	OCL monoRx: 3 câini OCL/GC: 12 câini	Hernandez-Bures et al. (2019)
n = 41	Retrospectiv	28/41		1 câine tratat cu OCL	Da	Ne raportată	Zhou et al. 2021
AISBD							
n = 1	Raport de caz	1			Nu	OCL monoRx	Aymeric et al. (2017)

Abrevieri: AISBD, dermatoză veziculară subepidermică autoimună; CCLE, lupus eritematos cutanat cronic; ECLE, lupus eritematos cutanat exfoliativ; FDLE, lupus eritematos discoid facial; GC, glucocorticoizi; Misc, diverse; MCL, lupus eritematos mucocutanat; OCL, oclacitinib; Rx, terapie.

aPe baza dovezilor justificative publicate, utilizând următoarea strategie de căutare (PubMed, Web of Science and CAB Abstract): (pisică SAU pisică SAU felină SAU câine SAU câini SAU canin) și (pemfigus SAU pemfigoid SAU piele autoimună SAU lupus eritematos) efectuată pe 27 octombrie 2023; sunt incluse doar înregistrările în limba engleză; au fost excluse publicațiile de sinteză fără informații specifice despre cazurile clinice, înregistrările nepublicate în limba engleză, rapoartele și rezumatele.

tumori maligne ale celulelor B și boli autoimune. Ibrutinibul este prima clasă de BTKi aprobată pentru tratamentul CCL. Mai recent, primul BTKi necovalent (reversibil), pirtobrutinibul, a fost aprobat pentru tratamentul pacienților cu MCL recidivant sau refractar. Numeroși alți BTKi sunt încă studiați în cadrul unor studii clinice; acestea includ acalabrutinibul (pentru artrita reumatoidă), fenebrutinibul (pentru artrita reumatoidă) și rilzabrutinibul (pentru pemfigus vegetant).

Mecanismul de acțiune

Inhibitorii BTK cu molecule mici (BTKi) pot fi clasificați în două tipuri: inhibitori reversibili și inhibitori ireversibili. BTKi ireversibili au fost asociați cu mai multe efecte adverse, deoarece se pot lega de situsuri în afara țintei (de exemplu, thiolii endogeni, care sunt importanți pentru protejarea celulelor de radiațiile ionizante), în timp ce BTKi reversibili pot fi mai siguri, dar mai puțin eficienți, în funcție de gradul de selectivitate, eliminare și de menținere a inhibării țintei. Mai recent, a fost dezvoltat un nou BTKi hibrid care se poate lega reversibil de BTK într-o manieră covalentă (adică BTKi covalent reversibil), cu potență crescută,

durată de acțiune prelungită și mai puține efecte în afara țintei (și, prin urmare, mai puține efecte adverse). Un exemplu al acestui nou BTKi hibrid este rilzabrutinibul (PRN1008).

Receptorii care activează BTK sunt receptori antigenici care includ BCR-uri, receptori pentru factori de creștere și citokine, receptori pentru chemokine și integrine. În celulele B, atașarea liganzilor la BCR duce la activarea BTK, care declanșează mai multe cascade de semnalizare în aval, incluzând calea PI3K-ALT, PLC, PKC și NFkB, care sunt importante pentru supraviețuirea, proliferarea și diferențierea celulelor B în plasmocite care produc autoanticorpi. BTK este, de asemenea, implicată în semnalizarea în aval, vitală pentru recrutarea neutrofililor, cum ar fi antigenul Macrophage-1 (MAC-1).

În total, inhibarea BTK provoacă o blocare a diferitelor căi de semnalizare din aval legate de dezvoltarea autoimunității și a malignităților celulelor B (Figura 3).

Farmacocinetică și farmacodinamică

PK/PD acestor medicamente nu este disponibilă la câini și pisici în momentul redactării acestui articol.

Utilizare în dermatopatiile autoimune la pisici și câini

Utilizarea BTKi pentru tratamentul dermatozelor autoimune în medicina veterinară este încă la început și nu este conformă indicațiilor oficiale. În 2020, două studii care au implicat un total de 13 câini au investigat eficacitatea și siguranța a două BTKi, PRN473 și respective PRN1008 (rilzabrutinib), în tratamentul PF. Rezultatele tratamentului au fost evaluate pe baza unei versiuni canine modificate a unui indice de activitate a bolii pemfigus uman validat (cPDAI) și clasificate ca răspuns bun, moderat sau slab. La sfârșitul perioadei de studiu (20 de săptămâni), cinci, trei și doi câini au avut un răspuns bun, mediu și, respectiv, slab. La toți câinii, reducerea leziunilor a putut fi observată în decurs de 2 săptămâni. Interesant este că, în ambele studii, nu a existat o scădere susținută a numărului de celule B pe parcursul perioadei de 20 de săptămâni, iar autorii au comentat că acest lucru nu înseamnă că BTKi studiat nu a indus un deficit de celule pan-B. Au fost doar doi câini la care frecvența administrării BTKi a putut fi redusă la o dată la două zile fără a antrena o recidivă. ▶



◀ Efecte adverse

Reacțiile adverse raportate în studiul efectuat pe câini cu PF tratați cu PRN473 au inclus poliartrita mediată imun (n = 1; Săptămâna 12), tumora mastocitară (n = 1; Săptămâna 4), limfadenopatie periferică (n = 2) și pancreatită (n = 1). Dintre cei patru câini care au primit PRN1008 pentru PF canin, doar un câine a prezentat piometru și valori crescute ale ALT și aspartat aminotransferazei. În studiile de tolerabilitate care au utilizat un BTKi fără legătură (G278), o hepatotoxicitate s-a raportat la câini.

Este clar că sunt necesare mai multe studii pentru a colecta date privind profilurile de siguranță ale BTKi la câini, însă este foarte important să se știe că dimensiunile eșantionului pentru ambele studii privind PF canin au fost mici și nu se poate concluziona că toate efectele adverse au fost un rezultat direct al BTKi administrate. De exemplu, limfadenopatia periferică s-a remis spontan la doi câini, în timp ce încă mai primeau PRN, iar singurul câine care a dezvoltat piometru a fost o femelă necastrată în vârstă de 8 ani.

GLUCOCORTICOIZI TOPICI ȘI TACROLIMUS

Glucocorticoizii topici constituie o terapie adjuvantă eficientă pentru multe dermatoze autoimune. Glucocorticoizii topici pot fi utilizați ca terapie adjuvantă de primă linie pentru inducerea remisiei bolii, împreună cu alte imunosupresoare sistemice. De asemenea, aceștia constituie o terapie valoroasă pentru tratarea recidivelor localizate ale leziunilor cutanate, fără a fi necesară creșterea dozei existente de medicamente imunosupresoare sistemice. Deși efectele adverse ale glucocorticoizilor topici sunt mai puțin severe decât cele ale glucocorticoizilor sistemici, folosirea pe termen lung a glucocorticoizilor topici poate conduce la atrofie cutanată. Supresia adrenocorticală ca urmare a utilizării continue a glucocorticoizilor topici a fost raportată în literatura veterinară și a necesitat administrarea de glucocorticoizi puternici, precum dexametazonă, betametazonă, fluocinonidă și triamcinolonă. Este rezonabil să se utilizeze un glucocorticoizid topic cu potență ridicată (de exemplu, dexametazonă) pentru o perioadă scurtă de timp, pentru a induce

rapid CR, după care glucocorticoizidul topic ar trebui utilizat cu moderație (de exemplu, de două ori pe săptămână) sau se poate lua în considerare un imunosupresor nesteroidian (de exemplu, tacrolimus topic). Dacă este necesară utilizarea pe termen lung a unui glucocorticoizid topic ca terapie adjuvantă pentru menținerea CR, furoatul de mometazonă topic poate reprezenta o opțiune mai sigură pe termen lung, deoarece are un efect minim asupra funcției adrenocorticale și o disponibilitate sistemică redusă.

Hidrocortizonul aceponat este un dermocorticoizid cu o activitate glucocorticoizică potentă intrinsecă, ce se remarcă printr-o ameliorare atât a inflamației cât și a pruritului, rezultând într-o vindecare rapidă a leziunilor pielii, observată în cazuri de dermatoze inflamatorii și pruritice. În cazul dermatitei atopice, îmbunătățirea va fi mai lentă. Hidrocortizonul aceponat aparține clasei diesterilor glucocorticosteroidi. Diesterii sunt componente lipofice care asigură o penetrare crescută a pielii, asociată unei disponibilități scăzute în plasmă. Astfel hidrocortizonul aceponat se

acumulează în pielea câinelui asigurând eficiență la nivel local în doze mici. Diesterii sunt transformați în interiorul structurii pielii. Această transformare este reprezentativă pentru potența clasei terapeutice. La animalele de laborator, hidrocortizonul aceponat este eliminat în același mod ca și hidrocortizonul (alt nume pentru cortizol endogen) prin urină și fecale. Aplicarea locală a diesterilor demonstrează un indice terapeutic ridicat: o activitate mărită la nivel local cu efecte secundare sistemice reduse. Suprafața totală tratată nu trebuie să depășească o suprafață de aproximativ 1/3 din suprafața câinelui, care corespunde, de exemplu, tratamentului a două flancuri de la coloana vertebrală la lanțurile mamare, inclusiv umerii și coapsele

Tacrolimusul este un inhibitor al calcineurinei care inhibă activarea celulelor T. Cu toate acestea, spre deosebire de CsA, tacrolimusul se leagă de proteina de legare FK506, care apoi suprimă activarea căii NFAT și inhibă activarea precoce a celulelor T. Acest fapt are ca rezultat o gamă largă de efecte antiinflamatorii și imunomodulatoare

similare cu cele ale CsA. Tacrolimusul topic este puțin absorbit în circulația sistemică și, prin urmare, riscul de imunosupresie sistemică este scăzut. De asemenea, nu provoacă atrofie cutanată. La câini, tacrolimusul topic a fost utilizat în mod eficient ca terapie adjuvantă pentru variante ale CCLE, pemfigus eritematos și fistula perianală mediate imun canină; în majoritatea cazurilor s-a folosit o concentrație de 0,1%. La om, cel mai frecvent efect advers al tacrolimusului topic constă într-o senzație de arsură localizată la locul aplicării. Deși efectele adverse localizate nu au fost demonstrate la animale, se poate presupune în mod sigur că acestea pot apărea, iar proprietarul animalului de companie trebuie informat în acest sens.

CONCLUZII

Utilizarea medicamentelor imunosupresoare pentru tratarea dermatozelor autoimune la câini și pisici necesită o înțelegere a mecanismului de acțiune al acestor medicamente și a situațiilor în care acestea vor fi benefice în raport cu patogeneza bolii. Glucocorticoizii sunt

aproape întotdeauna indicați ca terapie de primă linie pentru inducerea remisiei clinice. Ciclosporina și oclacitinibul pot fi eficiente ca monoterapie în dermatozele autoimune mediate celular și, respectiv, în dermatopatiile interferonopatie. Azatioprina și clorambucilul sunt adesea administrate ca agenți de economisire a steroizilor. În comparație cu datele referitoare la om, datele privind tratamentul optim și rezultatele pentru bolile autoimune ale pielii la pisici și câini lipsesc și, prin urmare, algoritmi de tratament, consensul sau liniile directoare rămân indisponibile în medicina veterinară. Prin urmare, este important ca medicii veterinari clinicieni să-și evalueze frecvent pacienții și să adapteze regimul de tratament în funcție de răspunsul clinic. În concluzie, utilitatea inhibitorilor punctelor de control imunitar pentru dermatozele autoimune necesită studii suplimentare. (Traducere și adaptare. Tham HL, Davis JL. Pharmacology of drugs used in autoimmune dermatopathies in cats and dogs: A narrative review. Vet Dermatol. 2024; 35:453–476. <https://doi.org/10.1111/vde.13253>). ■

Publicații de specialitate în zootehnie

apărute după înființarea legală a Institutului Național Zootehnic (I.N.Z.) al României, din anul 1926 – *continuare din numărul 59*

• Prof. univ. DVM, PhD, **Curcă DUMITRU** – Facultatea de Medicină Veterinară din București; Membru titular al Diviziei de Istoria Științei/DIS a CRIFST al Academiei Române; Profesor de Onoare al Universității Agrare de Stat din Moldova

La baza lui stau, sau ar trebui să stea, cele 11 volume de **Anale ale I.N.Z.** (1930–1948), 19 volume de **Anale ale I.C.Z.** (1948–1970), precum și cele 25 de volume din **Lucrările Științifice ale Institutului de Cercetări Zootehnice** (Fig. 81) a constituit una din realizările științifice remarcabile în țară și în străinătate, precum și de vulgarizare a științei și de sprijinire a producției zootehnice, apoi **ANALELE** Institutelor de cercetări de profil (1970–2022), la care se adaugă publicațiile științifice și ale cercetării universitare.

Analiza activității I.N.Z.-I.C.Z. din primii 25 ani de activitate a fost realizată de către: dr. Gligor Virgil împreună cu dr. Fișteag Ion în anul 1956, apoi o analiză a activității I.C.Z. din anii 1949–1959 de către ing. Condrea Drăgănescu împreună cu dr. D. Rusu, precum și lucrări de analiză efectuate de ing. I. Arișanu (2010), ing. V. Taftă (2010), ing. H. Grosu și ing. D. Simionescu (2010), ing. Condrea Drăgănescu (1967, 1999).

Începuturile **Stațiunii de Cercetare Dezvoltare pentru Creșterea Ovinelor și Caprinelor Popăuți**, din județul Botoșani, ce a fost înființată în anul 1909, inițial ca depozit de tauri din rasa Sura de Stepă, sub denumirea de „Tamazlăc” cu o suprafață de 200 ha teren arabil cu următoarea delimitare, conform procesului verbal nr. 3560/12.04.1909: la N cu restul moșiei locale, la S cu delimitarea însurăteilor din Roșiori, la E cu moșia particulară Stăuceni și la V cu șoseaua județeană Botoșani-Săveni și drumul la Unțeni.

În anul 1919, Tamaslăcul de vite de la Popăuți avea 111 vaci. Fiind o unitate etalon, dar și pentru a servi drept model pentru micii agricultori, în 1925–1926, se înființează pe lângă tamaslăc și o livadă de pomi fructiferi de 5,3 ha.

În anii 1919–1928 a intervenit marele act al exproprierii și improprietării, care

avea să schimbe întreaga structură a agriculturii țării. Prin noua lege, marea proprietate fărâmițându-se și trecând în mâinile sătenilor, roștul fermelor a trebuit să se îndrepte în special către îndrumarea acestora. Prin legile de reforma agrară DL 3697/1918 sau legea 187/1945 s-au înființat și extins noi ferme, pe fostele moșii ale Domeniilor Coroanei sau marilor moșieri (în speță Matilda Gherghel ori Adam Fișer). Statul a rezervat pe seama sa terenuri ce erau destinate special prin decizia Ministerului Agriculturii și Domeniilor fermelor și stațiunilor în vederea efectuării unor lucrări de utilitate publică, respectiv cercetare și multiplicare material biologic vegetal și animal din categorii biologice superioare.

În anii 1929–1930, suprafața terenului agricol, aflat în exploatarea tamaslăcului era de 532,72 ha, ca urmare a intrării în folosință a unei moșii aflate pe teritoriul satului Costești, expropriat de la Matilda Gheorghel.

În 1940, se schimbă titulatura din „Tamaslăc de la Popăuți” în „Tamaslăc de la Botoșani”, iar suprafața terenului se mărește în 1941 la 1062,72 ha prin predarea a 530 ha expropriate de la Avram Fișer.

Patrimoniul tamaslăcului în 1944 era următorul:

- 1062,72 ha teren în exploatare
- 15 tauri reproducție
- 34 tauri tineri pentru reproducție
- 85 vaci cu lapte
- 50 taurine femele
- 66 boi pt. Muncă
- 63 cai pt. Muncă

În anul 1962, prin **Legea nr. 1/31.05.1962**, ICAR se transformă în **Institutul Central de Cercetări Agricole** (I.C.C.A.), care potrivit art. 26 avea ca scop „asigurarea unei bune conduceri și coordonări a activității științifice de cercetare pe întreaga țară și pentru a degreva instituțiile de cercetări agricole

de problemele administrativ – financiare” fiind alcătuit din următoarele institute:

1. Institutul de cercetări pentru cereale și plante tehnice;
2. Institutul de cercetări hortiviticele;
3. **Institutul de cercetări zootehnice;**
4. **Institutul de cercetări veterinare Pasteur;**

5. Institutul pt. mecanizarea agriculturii;

6. secția de economie agrară;

7. secția de pedologie;

Institutul Central de Cercetări Agricole (I.C.C.A.) are în subordinea sa:

1. stațiunea centrală de apicultură și sericultură;
2. stațiunile experimentale de cercetări agricole regionale;
3. stațiunile experimentale specializate.

I.C.C.A. preia astfel, toate atribuțiile și unitățile de cercetare ale I.C.A.R., precum și I.C.Z., desfășurându-și activitatea în Bd. Mărăști, nr. 61.

În anul 1970 prin Decretul nr. 122 publicat în Buletinul Oficial nr. 22/18.03.1970 s-a înființat **Academia de Științe Agricole și Silvici** prin reorganizarea I.C.C.A., care s-a desființat potrivit art. 15. Sediul A.S.A.S. este fostul sediu al I.C.A.R. și respectiv al I.C.C.A..

La data de **06.05.1970** a fost aprobat prin **HCM nr. 565, Statutul ASAS**, precum și unele măsuri pentru îmbunătățirea organizării unităților de cercetare științifică ale Ministerului Agriculturii și Silviculturii. Conform acestei hotărâri, „unitățile de cercetare științifică, unitățile mixte de cercetare și producție și unitățile mixte de cercetare și proiectare se reprofilează sau se reorganizează în felul, cu obiectul, cu sediul și cu denumirile arătate acolo”.

Astfel, **Institutul de Cercetări Zootehnice s-a divizat, reorganizându-se în noi institute** de cercetare pe specii sau

domeniul de activitate, aflate toate în subordinea A.S.A.S., iar personalul acestuia a fost transferat în interesul serviciului.

În anul 1981, prin **Decretul Consiliului de Stat nr. 170/17 iunie 1981**, Stațiunea de cercetări zootehnice se va denumi: **Stațiunea de cercetare și producție pentru creșterea....**spre exemplu: stațiunea zoo-tehnică Popăuți își modifica denumirea în: **Stațiunea de cercetare și producție pentru creșterea ovinelor Popăuți, județul Botoșani.**

În conformitate cu prevederile **Legii nr. 290/2002**, Stațiunea de Cercetare-Dezvoltare pentru Creșterea Ovinelor și Caprinelor Popăuți, județul Botoșani, funcționează în subordinea A.S..AS..

De asemenea, **Legea nr. 45/2009**, cu modificările și completările ulterioare evidențiază faptul că Stațiunea de Cercetare-Dezvoltare pentru Creșterea Ovinelor și Caprinelor Popăuți, județul Botoșani, funcționează în subordinea ASAS, conform **Anexei nr. 3.44.**

În anul 2017 **SCDCOC Popăuți** este reorganizată ca stațiune de cercetare în subordinea Academiei de Științe Agricole și Silvici „Gheorghe Ionescu-Șișești”, cu **finanțare de la Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale**. (Sursa: *Academia de Științe Agricole și Silvici „Gheorghe Ionescu-Șișești”*, Consilier juridic Ileana POPESCU.

Institutul de Cercetări Zootehnice (I.C.Z.) are și în aceste condiții grele din perioada anilor 1948–1968, **unele realizări importante**, ce merită a fi evidențiate:

Științific: (a) s-au publicat **Lucrările științifice ale I.C.Z.** un număr de XXV volume (vezi Fig. 202); (b) s-a sesizat problema fiziologiei digestiei la rumegătoare, implicit specificul hrănirii lor (viței 1962); (c) s-a ridicat problema metodei calculului rațiilor și compoziția furajelor combinate (1966); (d) a fost înlăturată genetica „miciuristă” și sesizată genetica cantitativă și introduse metodele ei (heritabilitatea 1965, 1970); (e) ameliorarea animalelor a început alinierea la nivelul mondial (studiul istoriei genetice a raselor, implicit metoda de ameliorare – anii 1960–1970, stratificarea funcțională a crescătorilor 1967, heterozisul 1965, indici de selecție 1971, consangvinizarea); (f) se fac precizări în fiziologia reproducției și este pusă la punct de școala prof.dr. medic veterinar Nicolae

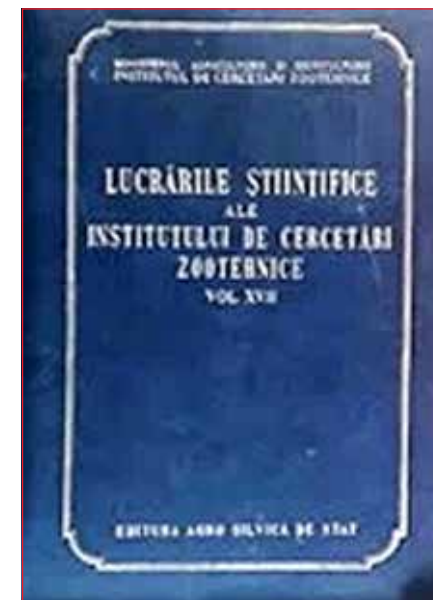
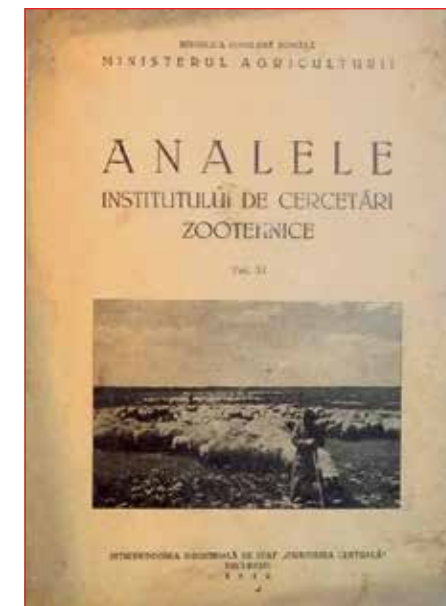


Figura 81 – Volum din **Analele ale Institutului de Cercetări Zootehnice** (1948–1970), un volum din **Lucrările Științifice ale Institutului de Cercetări Zootehnice** (1948–1970); un volum din Buletinul I.C.Z.

Lunca, tehnica însămănțărilor artificiale și larg spijinită introducerea lor; (g) sunt receptate observațiile asupra tehnicii experimentale, aceasta intră în atenție, unii cercetători (în special Apolodor Tacu) contribuind la organizarea grupului național al societății de biometrie (1968), publicând manualul intitulat: „**METODE STATISTICE ÎN ZOOTEHNIE ȘI MEDICINĂ VETERINARĂ**”, în Editura Agro-silvică (Fig. 82 stânga).

Popularizarea științei: – specialiștii din I.C.Z. contribuie în publicațiile vremii și la o anumită **vulgarizare/diseminare** a științelor zootehnice, fără a înlătura total tendințele de compilații și plagiat. **Sprijinirea producției** este marcată în special prin (a) colaborare la elaborarea **primului program național de ameliorare** (1972) și (b) organizarea însămănțărilor artificiale, dr. medic veterinar Nicolae Lunca, în anul 1955, publică în Editura

◀ Agro-silvică de stat, cartea intitulată: „TEHNICA ÎNSĂMÂNȚĂRILOR ARTIFICIALE LA ANIMALELE DOMESTICE”, 223 pag. (Fig. 82 mijloc); menționăm că, deși cercetătorii au fost folosiți, chiar transferați pentru îndrumarea producției, extensia nu a fost integrată, subordonată cercetării, așa cum ar fi fost normal.

Este de remarcat faptul că, tehnica însămânțărilor artificiale la animalele domestice a preocupat ulterior o pleiadă de specialiști care erau instruiți la Casa Agronomului de la nivel județean. Așa se face că, la Casa Agronomului a județului Timiș, profesorul dr. Nicolae Gluhovschi, titularul disciplinei de Reproducție și patologiei reproducției, împreună cu profesorul dr. Vasile Tomescu, titularul disciplinei de Igienă, ambii de la Facultatea de Medicină Veterinară din Timișoara, au organizat simpozionul intitulat: „**Probleme actuale de reproducție și igiena animalelor domestice**” care s-a ținut în 10-12 decembrie 1971; publicând lucrările prezentate într-un volum de 415 pagini, format 17 x 24 (Fig. 82 mijloc dreapta).

În colecția Știință și Tehnică s-a publicat de către Tipografia „Cartea Românească” București, 1945, volumele intitulate „MICA ZOOTEHNIE”, elaborată de un colectiv format preponderent din medici veterinari (Fig. 82 interior dreapta); în anul 1966 se publică în Editura Redacția Revistelor Agricole, cartea „**ÎNDREPTAR VETERINAR ȘI ZOOTEHNIC**”, pe 354 pagini (Fig. 82 dreapta).

Cercetătorii din cadrul I.C.Z.-ului au avut și o bogată activitate publicistică (manuale, broșuri, articole de popularizare).

Științele și producția animală mondială au evoluat puternic în această perioadă, dar în România a început să se constate că, nu s-a ținut pasul cu realizările din occident. Ameliorarea raselor de animale se făcea în România prin **importuri masive de animale de reproducție**, care, introduse în condiții de exploatare diferite, parcimonioase, nu dădeau rezultatele scontate, producția de lapte, carne, ouă nu ținea pasul cu necesitățile interne, de export și cu nivelul celor realizate în statele europene-nord-american. Prezența efectivă, prin participare activă la viața științifică mondială a oamenilor de știință din România a fost nesemnificativă, datorită restricțiilor impuse de la nivel central.

Tehnocrații și-au mutat atenția de la cercetarea științifică autohtonă la tehnologia și chiar cercetarea științifică străină. S-au construit și introdus primele complexe industriale de exploatare a animalelor (la păsări în 1964, Complexul/combinatul avicol Crevedia, județul Dâmbovița).

Cercetarea științifică în perioada 1970-1990, a institutelor de profil: Institutul de Biologie și Nutriție Animală-Balotești (IBNA), I.C.P.C.Bovinelor-Corbeanca, I.C.P.C.Păsărilor și Animalelor Mici - Săftica, I.C.P.C.Ovinelor și Caprinelor-Palas-Constanța, I.C.P.C.Porcinelor-Periș, precum și a Stațiunilor Centrale Zootehnice din țară.

Orice societate subzistă, se dezvoltă, se afirmă și se impune în fața opiniei publice atât prin membrii angajați ce o compun, cât și prin personalitățile cărora le va da naștere. Sesizându-se importanța cercetării științifice, deși, adesea deciziile nu se luau pe baza rezultatelor ei sau a consultării oamenilor de știință din specialitatea respectivă, în anii 1968-1979 s-au luat decizii pentru o amplă dezvoltare a ei. S-au înființat practic institute sau stațiuni centrale de cercetări pe specii, inclusiv un institut pentru biologie și nutriție, s-a vizat perfecționarea specialiștilor prin reînființarea în anul 1969 afacultății de zootehnie și apoi insistența, nerealizată, pentru unirea lor cu cercetarea în conformitate cu butada: învățământ-cercetare-producție, precum și a cercetătorilor prin doctorat, în special prin trimitere la studii în străinătate, inițial în URSS și țările din lagărul socialist, apoi sporadic în occident. Printre alții, un aport deosebit în această direcție au avut-o ing. zootehnist **Ion Moldovan** (care în primăvara anului 1964 în amfiteatrul de la ICZ a prezentat colegilor mei din anul IV, din ambele serii A și B, filmul „Creșterea și exploatarea intensiv-industrială a animalelor”) și ing. zootehnist **conf. dr. ing. Vasile Temișan**, acesta fiind **ultimul director al I.C.Z.-ului**. Volumul din *Lucrările Științifice ale Institutului de Cercetări Zootehnice și chiar calitatea cercetărilor a crescut sensibil*, precum și conținutul publicațiilor de profil.

• Cercetare a primit, fapt specificat și prin titulatura institutelor, sarcina

de a sprijini ameliorarea, alimentația, tehnologia de exploatare, sarcină pe care în general a îndeplinit-o, deși deciziile mari se luau adesea prin import de tehnologie străină și prin același masiv import de animale de prăsilă.

• Printre realizările importante ale **cercetării științifice** din epoca se numără:

- (a) clarificarea științifică a metodei de ameliorare empirice din trecut, precizarea de principii pentru elaborare a **programelor de ameliorare și producerii de hibrizi**; cercetătorii participă la elaborarea primelor programe naționale de ameliorare (1972, 1986);

- (b) se introduce **metoda informatică modernă**, asimilându-se la I.C.C.B.-Corbeanca primii matematicieni și se dă atenție mai mare cercetărilor de fiziologie, nutriție și biochimie;

- (c) evaluarea noilor tehnologii de exploatare prin prisma efectelor asupra fiziologiei, comportamentului, confortului, productivității animalelor și economiei; se înființează tot la taurine un modern laborator ecologic (zootron), laboratoare de biotehnologia reproducției, abator de studiu calității carcasei;

- (d) se continuă estimarea valorii nutritive a furajelor, cercetările privind fiziologia nutriției, normelor furajare și calculul rațiilor, dezvoltându-se laboratoarele de chimie, fiziologie organizându-se un laborator pentru studiul metabolismului;

- (e) începea să se sesizeze că digestia la rumegătoare constituie și o problemă de intensificarea activității microorganismelor din rumen (infuzori, bacterii celulozolitice etc.), și se dezvoltă industria furajelor/nutrețurilor combinate și aditivilor furajeri/zooforturi;

- (f) se remarcă o anumită participare la modernizarea și succesele creșterii la nivel competitiv mondial, a producției avicole, a producției de carne porc, și a celei apicole, precum și la căutările de rezolvare a problemelor tehnologiei maximizării producției de lapte la vaci și de lână la ovine.

- (g) în apicultură se introduc metode moderne de cercetare (**creșterea în apitron**, însămânțări artificiale la măci etc.), iar la inițiativa și sub auspiciile românului-basarabean prof. dr. ing. Viaceslav Harnaj s-a înființat APIMONDIA,



Figura 82 – Manualul intitulat: Metode STATISTICE ÎN ZOOTEHNIE ȘI MEDICINĂ VETERINARĂ, Editura Agrosilvică, 1968, autor **dr. medic veterinar Apolodor Tacu** (sus, stânga și mijloc); **dr. medic veterinar Nicolae Lunca**, în anul 1955, publică în Editura Agro-silvică de stat, cartea intitulată: TEHNICA ÎNSĂMÂNȚĂRILOR ARTIFICIALE LA ANIMALELE DOMESTICE, 223 pag. (sus-dreapta); în colecția Știință și Tehnică, la Tipografia „Cartea Românească” București, 1945, se publică volumele intitulate „MICA ZOOTEHNIE”, vol. III, pe 371 pag. (jos-mijloc); în anul 1966 se publică în Editura Redacția Revistelor Agricole, cartea „**ÎNDREPTAR VETERINAR ȘI ZOOTEHNIC**”, pe 354 pagini

iar Institutul de Cercetări Apicole Băneasa-București a devenit un centru al apiculturii mondiale.

Presa din Ardeal din acel veac, al XIX-lea, printre care se număra revista **Apicultorul**, înființată în anul 1873 ca organ al Reuniunii stuparilor bănățeni, sub conducerea lui **Nicolae Grand** din Buziaș, dă cele mai prețioase sfaturi și îndrumări stupărești.

Colaborator la această revistă a fost **Vichentie Schelejan**, primul român care a luat parte la întâlnirea internațională de apicultură ținută la **Salzburg**, în anul 1872.

Toată această activitate publicistică a dat un impuls deosebit apiculturii din Transilvania, unde a luat ființă în anul 1880 **Societatea Apicultorilor din Ardeal**, care dispunea la Cluj de o instalație pentru fabricarea fagurilor artificiali. Apicultorii

de pe aceste meleaguri au meritul ca prin strădania și stăruința lor, au contribuit la lărgirea bazei melifere, iar prin plantațiile masive de **salcâm** făcute la **Valea lui Mihai**, județul Bihor, zona este și azi un important izvor de miere.

Orașul **Sibiu** devine un centru de cultură apicolă, unde se tipăresc numeroase reviste și broșuri cum ar fi: **Cartea stuparilor săteni** (Fig. 83), tipărită în anul 1897, de **Romul Simu** și apoi o alta de **Augustin Degan**, la Brețcu. Urmează **Manualul de stupărit** al lui **Ion Costin** publicat la Gherla în anul 1886 (de către Ioanu Costinu intitulată: „**MANUALU DE STUPĂRITU**”), în care se recomandă folosirea stupului Langstroth.

Asociația Crescătorilor de Albine are și azi în patrimoniul ei **Combinatul Apicol și Institutul de Cercetare-Dezvoltare pentru**

Apicultură, se certifică astfel calitatea produselor, la care se adaugă cele **100 de magazine A.C.A. proprii**, în toate județele țării. Dincolo de ideologii și de regimurile politice, albinele nu se opresc niciodată din munca lor... Dar, albinele unesc lumea!

Resursele umane ale institutului: în cadrul Institutului de Cercetare-Dezvoltare pentru Apicultură există un personal angajat de 135 de persoane, din care 35 au pregătire superioară universitară, precum și cea doctorală (cercetători și ingineri tehnologi).

Sursa: <http://www.icdapicultura.ro/prezentare/>

Actualmente, în cadrul SC Institutul de Cercetare Dezvoltare pentru Apicultură SA își desfășoară activitatea de cercetare-dezvoltare, un colectiv de 4 medici veterinari, după cum urmează:

• Dr. med. vet. Agripina Șapcaliu, CS II, doctor în medicina veterinară;
• Dr. med. vet. Vasilica Savu, CS III;
• Dr. med. vet. Bogdan Poncea-Andronescu, CS III, doctor în medicina veterinară;
• Dr. med. vet. Bogdan Tache, Asistent Cercetător.

Menționăm activitatea prodigioasă a colectivului de medici veterinari, cercetători marcanți în obținerea



Figura 83 – **Cartea stuparilor săteni** de Romul Simu, la Sibiu

◀ și diseminarea rezultatelor muncii laborioase de cercetare, în vederea valorificării produselor apicole, în domeniul medicinei veterinare, cităm, din lipsă de spațiu, doar două patente obținute sub conducerea doamnei DVM, PhD, **Agripina Șapcaliu**, cercetător științific la I.C. – D.A., obținute pentru produsul „APITER”, patent No.122438/06.30.2009, precum și produsul „COCCIDOVET”, patent No. A.00428/2010.

Pe aceeași platformă a Combinatului apicol, își desfășoară activitatea și **LICEUL APICOL** înființat prin Decretul Consiliului de Stat nr. 749/1971, ca instituție de învățământ specializată în pregătirea viitoarelor cadre de **apicultori**, având organizate cursuri de zi. Pregătirea elevilor se facea prin obiecte fundamentale, obiecte de specialitate și prin practică în producție.

Autorul prezentului articol, prof. univ. dr. Dumitru Curcă, a predat liceenilor apicoli, cursul de **Patologie generală**, iar apoi unii dintre absolvenții acestui liceu, au urmat cursurile Facultății de Medicină Veterinară, avându-i și ca studenți, iar după absolvire, unii au ocupat posturi universitare în facultate sau posturi în serviciile medical veterinare.

Liceul dispune de sălile de clasă necesare, ateliere și laboratoare specializate pentru practica elevilor, care se face atât în stupina didactică a liceului cât și în stupinele și laboratoarele SC Institutul de Cercetare Dezvoltare pentru Apicultură SA, precum și în secțiile de producție ale Combinatului Apicol.

De la data înființării liceului și până în prezent, actualmente Colegiul Tehnologic „Viaceslav Harnaj” a pregătit elevii în învățământul agricol, profesional și tehnic, fiind unica unitate școlară cu acest profil din România. Pe parcursul anilor, unitatea școlară și-a modificat denumirea astfel:

- 1971-1972 – Liceul Apicol Băneasa;
- 1972-1978 – Liceul Agricol Băneasa;
- 1978-1992 – Liceul Agro-industrial Băneasa;
- 1992-2009 – Grup Școlar Agricol „Viaceslav Harnaj”;
- 2009-2015 – Colegiul Agricol „Viaceslav Harnaj”;
- 2015- prezent – **Colegiul Tehnologic „Viaceslav Harnaj”** (Fig. 84).

În prezent, în școală învață peste 400



Figura 84 – Deschiderea anului școlar din 2015– prezent, Colegiul Tehnologic „Viaceslav Harnaj”



Figura 85 – Aspecte de la lucrările celui de-al XX-lea Congres internațional jubiliar de apicultură APIMONDIA, care a avut loc la București în luna august 1965, la Sala Palatului (stânga); Prof. dr. ing. V. Harnaj cu colanul de Președinte al APIMONDIEI, vorbind de la tribuna Congresului (dreapta)

de elevi care sunt pregătiți de un număr de 41 de cadre didactice de predare dintre care 19 de specialitate, dar, **nu mai există nicio clasă cu profil apicol**, așa au înțeles și au decis reformatorii din Ministerul Educației și cei din Inspectoratul școlar București!. Oferta de formare a școlii cuprinde:

- Învățământ liceal pentru calificări profesionale de nivel 4 din domeniul economic, protecția mediului agricol, respectiv pentru:
 - Tehnician horticultor;
 - Tehnician veterinar;
 - Tehnician în activități economice;
 - Tehnician în gastronomie;
 - Tehnician ecolog și protecția calității mediului;
 - Învățământ profesional dual de 3 ani pentru meseria mecanic agricol.
- În anul 1958, Asociația Crescătorilor de Albine din România a aderat la

Federația Internațională a Asociațiilor de Apicultură – **APIMONDIA** – și a organizat la București, în anul 1965 cel de al **XX-lea Congres internațional jubiliar de apicultură** (Fig. 85) și prima **Expoziție Târg – internațională de apicultură**. Cu ocazia acestui congres internațional, în înalta funcție de președinte al Apimondiei a fost ales reprezentantul apicultorilor din țara noastră **prof. dr. ing. V. Harnaj** care a fost reales consecutiv în această funcție timp de **20 de ani**, fiind recunoscut ca militant deosebit și activist neobosit al apiculturii românești și mondiale.

Încrederea **Federației Internaționale** a Asociațiilor din Apicultură – APIMONDIA – în forțele și capacitatea de organizare a Asociației Crescătorilor de Albine din România, s-a concretizat și în găzduirea pe teritoriul României, a **Institutului Internațional de Tehnologie și Economie Apicolă** precum și **Editura APIMONDIA**, în

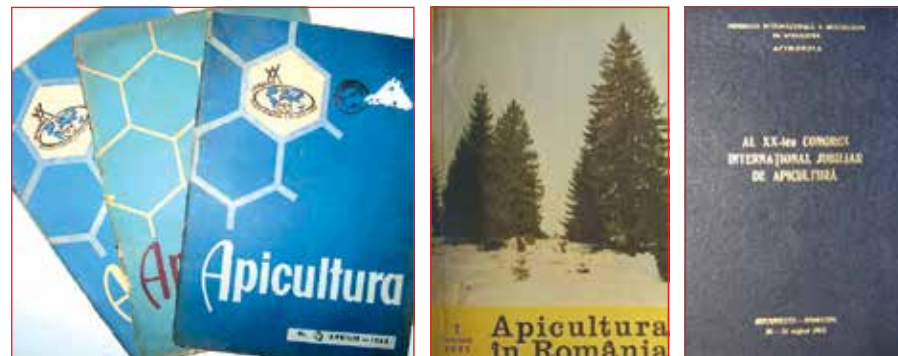


Figura 86 – Revista „Apicultura”, numere din anul 1965 dedicate celui de-al XX-lea Congres internațional jubiliar de apicultură APIMONDIA (stânga); revista Apicultura în România din anii 1977 (mijloc); Lucrările Congresului XX APIMONDIA, editura APIMONDIA, 1965 (dreapta)



Figura 87 – Prof. dr. ing. V. Harnaj (1917–1988): în tinerețe, în plină activitate, cu colanul de președinte Apimondia (stânga); la vârsta senectuții cu pieptul încărcat de medalii și ordine (mijloc); bustul Prof. dr. ing. Veaceslav Harnaj (dreapta)

cadrul căreia se tipărește revista **Apiacta** și o bogată literatură apicolă, în diferite limbi, inclusiv revista Apicultura (Fig. 86), care a mediatizat Congresul internațional de apicultură din anul 1965.

Veceslav Harnaj – unic în apicultura mondială, s-a născut la 7 noiembrie 1917 în localitatea Baimaclia, raionul Căușeni, **Basarabia** – decedat la 28 octombrie 1988 în **București**. A fost un distins **om de știință**, profesor universitar, fondatorul apiculturii modern românești. Împreună cu o seamă de colaboratori apropiați din domeniul științei, care se ocupau cu creșterea și îngrijirea albinelor, profesorul Veceslav Harnaj a reușit să constituie **Asociația Crescătorilor de Albine** din România.

În **1965**, a fost ales președinte al Federației Internaționale a Asociațiilor de Apicultori, cunoscută sub numele **APIMONDIA**. Până la acea dată, statutul acestui forum mondial prevedea că o

persoană nu poate fi aleasă președinte mai mult de două mandate de câte cinci ani. La finalul celui de-al doilea mandat, ca o apreciere a competenței de care a dat dovadă, adunarea generală a hotărât schimbarea statutului APIMONDIA. În acest fel, Veceslav Harnaj a fost președintele acestei federații până în anul **1985**, când sănătatea nu i-a mai permis. Totuși după anul 1985 a fost ales președinte de onoare până la sfârșitul vieții.

Prof. dr. ing. V. Harnaj (Fig. 87) a fost ales ca președinte al APIMONDIA în anul 1965–1985, funcție în care a activat deci 20 de ani – apoi președinte de onoare al APIMONDIA.

Federația Internațională a Asociațiilor de Apicultură – **APIMONDIA**, la care Asociația Crescătorilor de Albine din România este membră, a ținut până în prezent **47 Congrese mondiale**, începând

cu anul **1897**, când a avut loc primul Congres la Bruxelles. Cel de-al 43-lea Congres s-a ținut **în anul 2013 la Kiev**, s-a bucurat de o largă participare. Congresul al 47-lea urma să se țină în 2021 în orașul **Ufa**–Rusia, dar, din cauza pandemiei de COVID-19, s-a amânat pentru anul 2022, însă războiul (acțiunea militară specială) declanșat de președintele Federației Ruse, Vladimir Vladimirovici Putin, în 24 februarie 2022, a pus capăt acestei manifestări de la **Ufa**–Rusia, a apicultorilor de pe întreg mapamondul.

Congresele APIMONDIA ținute sau programate în spațiul sovietic: URSS, au fost în **Ucraina** – 2013 (XLIII) și în **Rusia** – 2021 / Ufa se amână în 2022:

Apimondia ca organizație a apicultorilor de pe mapamond, este una **apolitică**, și-a ales sloganul „**Albinele unesc lumea**” pentru cel de-al **47-lea Congres** care s-a ținut după doi ani de amânări, la **Istanbul–Turcia**, în perioada 24–28 August 2022.

Unități de cercetare-dezvoltare în coordonarea științifică Secției de Zootehnie a ASAS, S.C. ICDA S.A. – Institutul de Cercetare-Dezvoltare pentru Apicultură – București;

Detalii despre istoricul: **APICULTURA ROMÂNĂ**, vezi detalii în următoarele **lucrări din domeniul istoriei apiculturii românești care au fost comunicate și publicate**:

1. Curcă Dumitru, Ioana Cristina Andronie, V. Andronie – „**From the History of the Romanian apiculture**”, XXXVIIIth International Congress of the World Association for the History of Veterinary Medicine, September 11th–13th 2008, Engelberg–Switzerland, ABSTRACTS, p. 35–36 (Fig. 88 stânga); Proceedings, p. 150–155, **CH ISBN: 978–3–033–01734–4** (Fig. 88 mijloc), **POSTER 1**;

2. Cu 3. Poncea-Andronescu B., Dumitru Curcă – „**Loca americană la albinele melifere**”, Revista Română de Medicină Veterinară, vol. 19, nr. 3/2009, p. 31–47, ISSN: 1220–3173

4. Curcă Dumitru, I. C. Andronie, V. Andronie – „**From the history of the Romanian apiculture**”; Economics, Management and Financial Markets, 2011, Tom 6 (1), 1124 (Fig. 89 stânga); <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA267519441&sid=googleScholar&> ▶

◀ v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=18423191&p=AONE&sw=w&userGroupName=a non%7Ee2647e3c

5. Bogdan Poncea-Andronesco, Gabriela Chioveanu, Dumitru Curcă – „**Bactericidal effect of some phytotherapeutic products against the etiologic agent of american foulbrood in honey bees, PAENIBACILLUS LARVAE**“, The International Conference of the University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest. **Agriculture for Life, Life for Agriculture**, June 4-6, 2015, Bucharest-ROMANIA (POSTER 2).

6. Curcă Dumitru – „**File din istoria apiculturii românești de la origini până astăzi**“, partea I-a; partea a II-a și partea a III-a, publicate în revista (Fig. 89 mijloc): „**Veterinaria**“, 2021, Anul XI, partea I-a, în numărul 41 (pag. 30-56); „**Veterinaria**“, 2021, Anul XI, partea II-a, în numărul 42 (pag. 20-56); „**Veterinaria**“, 2021, Anul XI, partea a III-a în numărul 43 (pag. 18-56).

7. Curcă Dumitru – „**Dr. Florin Begnescu (1880-1949) personalitate marcantă a medicinei veterinare, deschizător de drumuri pentru apicultura românească – o filă importantă în istoricul albinăritului**“, Lucrarea a fost inclusă și prezentată în programul celui de-al **XII-lea Congres Național de Apiterapie** cu participare internațională (11-14 Octombrie 2019), organizat de **Societatea Română de Apiterapie** în parteneriat cu A.C.A./I.C.D. Apicultură / F.I.I.T.E.A., lucrarea apare publicată în două **foldere PDF** (Fig. 89 dreapta): cuprinse în Partea I-a 14 pagini; Partea a II-a 9 pagini; cu recenzia Doamnei Prof. univ. dr. Vlăsceanu Gabriela, de la Universitatea „BIOTERA“.

– <http://www.apiterapie.ro/soc-romana-de-apiterapie/congrese/congres-xii-sra/program/>
– http://www.fiitea.org/foundation/files/FlorinR.BEGNESCU_partea_1.pdf
– http://www.fiitea.org/foundation/files/FlorinR.BEGNESCU_partea_2.pdf
– http://www.fiitea.org/foundation/Dr._Florin_Begnescu.html
– http://www.fiitea.org/foundation/files/FlorinR.BEGNESCU_partea_1.pdf
– http://www.fiitea.org/foundation/files/FlorinR.BEGNESCU_partea_2.pdf
– http://www.fiitea.org/foundation/Dr._Florin_Begnescu.html

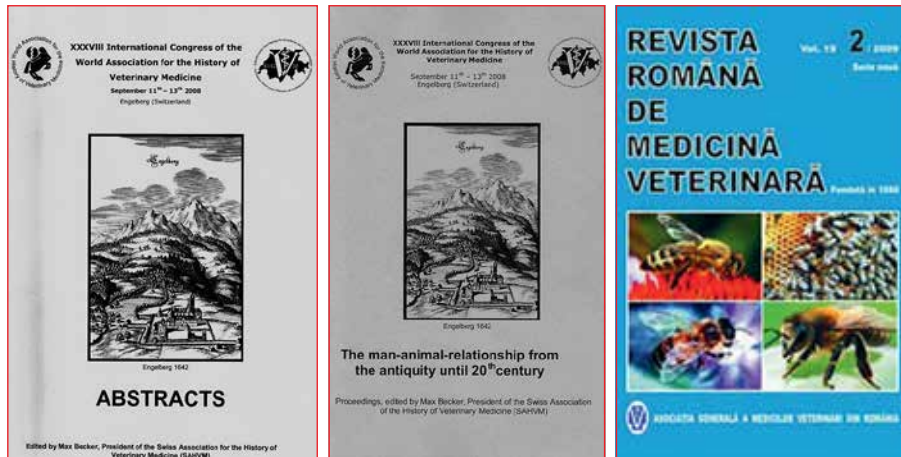
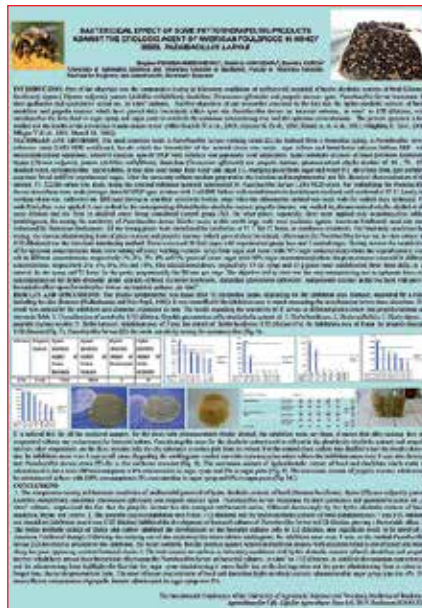


Figura 88 – XXXVIIIth International Congress of the World Association for the History of Veterinary Medicine, September 11th-13th 2008, Engelberg-Switzerland, **ABSTRACTS**, p. 35-36 (stânga); **Proceedings**, p. 150-155, **CH ISBN: 978-3-033-01734-4** (mijloc);. Revista Română de Medicină Veterinară, vol. 19, nr. 2/2009, p.135-156, ISSN: 1220-3173 (dreapta)



Poster 1 – Curcă Dumitru, Ioana Cristina Andronie, V. Andronie, **From the History of the Romanian apiculture**, XXXVIIIth International Congress of the World Association for the History of Veterinary Medicine, September 11th-13th 2008, Engelberg-Switzerland, **ABSTRACTS**, p. 35-36, **Proceedings**, p. 150-155, **CH ISBN: 978-3-033-01734-4**

8. Curcă Dumitru, Ioana Cristina Andronie, V. Andronie – „**From the History of the Romanian Apiculture**“, The 1st International Animal Health Science Conference, „The Beekeeping Conference“, November 5 th, 2010, ACA, Băneasa-București. Abstracts, p.1, extenso pe



Poster 2 – Bogdan Poncea-Andronesco, Gabriela Chioveanu, Dumitru Curcă, Bactericidal effect of some phytotherapeutic products against the etiologic agent of american foulbrood in honey bees, PAENIBACILLUS LARVAE, The International Conference of the University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest. Agriculture for Life, Life for Agriculture, June 4-6, 2015, Bucharest-ROMANIA

format electronic CD (Fig. 90 stânga);

9. Curcă Dumitru – Lucrarea intitulată: „**Dr. Florin Begnescu (1880-1949) personalitate marcantă a medicinei veterinare, deschizător de drumuri pentru apicultura românească – o filă importantă în istoricul albinăritului**“, ce a fost inclusă



Figura 89 – Revista: Economics, Management and Financial Markets, 2011, Tom 6 (1), 1124; articolul intitulat: „From the history of the Romanian apiculture“ (stânga); revista „**Veterinaria**“ (mijloc), publică articolul intitulat: „File din istoria apiculturii românești de la origini până astăzi“: „**Veterinaria**“, 2021, Anul XI, partea I-a, în numărul 41 (pag. 30-56); „**Veterinaria**“, 2021, Anul XI, partea II-a, în numărul 42 (pag. 20-56); „**Veterinaria**“, 2021, Anul XI, partea a III-a în numărul 43 (pag. 18-56; articolul intitulat: „**Dr. Florin Begnescu (1880-1949) personalitate marcantă a medicinei veterinare, deschizător de drumuri pentru apicultura românească – o filă importantă în istoricul albinăritului**“, lucrarea apare publicată în două foldere PDF: cuprinse în Partea I-a 14 pagini; Partea a II-a 9 pagini; cu recenzia Doamnei Prof. univ. dr. Vlăsceanu Gabriela, de la Universitatea „BIOTERA“ (dreapta)



Figura 90 – The 1st International Animal Health Science Conference, „The Beekeeping Conference“, November 5 th, 2010, ACA, Băneasa-București. Abstracts, p.1, extenso pe format electronic CD, „From the History of the Romanian Apiculture“, (stânga); Programul celui de-al **XII-lea Congres Național de Apiterapie** cu participare internațională (11-14 Octombrie 2019), organizat de **Societatea Română de Apiterapie** în parteneriat cu A.C.A./I.C.D. Apicultură / F.I.I.T.E.A. (mijloc), unde a fost inclusă lucrarea: „**Dr. Florin Begnescu (1880-1949) personalitate marcantă a medicinei veterinare, deschizător de drumuri pentru apicultura românească – o filă importantă în istoricul albinăritului**“, lucrarea intitulată: „**Istoricul apiculturii românești**“ prezentată la Casa Oamenilor de Știință în ziua de **24 martie 2015**, orele 18,00 -19,40, conține 257 slide-uri, moderator colonel (r) dr. în istorie Marin Valentin, secretarul științific CRIFST al Academiei Române de la acea vreme (dreapta)

și prezentată în programul celui de-al **XII-lea Congres Național de Apiterapie** cu participare internațională (11-14 Octombrie 2019), organizat de **Societatea Română de Apiterapie** în parteneriat cu A.C.A./I.C.D. Apicultură / F.I.I.T.E.A. (Fig. 90 mijloc), lucrarea apare publicată în



două **foldere PDF**: cuprinse în Partea I-a 14 pagini; Partea a II-a 9 pagini; cu recenzia Doamnei Prof. univ. dr. Vlăsceanu Gabriela, de la Universitatea „BIOTERA“ (vezi detalii la Fig. 89 stânga).
– <http://www.apiterapie.ro/soc-romana-de-apiterapie/congrese/>

congres-xii-sra/program/
10. Curcă Dumitru – lucrarea intitulată: „**Istoricul apiculturii românești**“ prezentată la Casa Oamenilor de Știință în ziua de **24 martie 2015**, orele 18,00 -19,40, moderator colonel r. dr. în istorie Marin Valentin, secretarul științific CRIFST al

◀ Academiei Române (Fig. 90 dreapta).
La ASOCIAȚIA MEDICILOR, VETERINARILOR ȘI FARMACIȘTILOR OFIȚERI ÎN REZERVĂ (AMVFOR) „General doctor Carol Davila”, ce își desfășura activitatea în Sala Cinematograf din cadrul Cercului Militar Național, au fost ținute conferințele: „**DIN ISTORIA APICULTURII ROMÂNE**” pe 24 aprilie 2015/2017, orele 1030, raportor: Prof. univ. PhD, DVM, (Cpt. r) Dumitru CURCĂ de la FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ, BUCUREȘTI, Splaiul Independenței nr. 105, sectorul 5, curca_fiziopat@yahoo.com (Fig. 91 stânga); precum și conferința intitulată: „**GENERALUL DOCTOR VETERINAR FLORIN BEGNESCU (1880-1949): OM DE ȘTIINȚĂ ȘI PUBLICIST**” din 22 Iunie 2018, Sala Cinematograf, orele 1030, conține 158 slide-uri, raportor: Prof. univ. PhD, DVM, (Cpt. r) Dumitru CURCĂ de la FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ, BUCUREȘTI, Splaiul Independenței nr. 105, sectorul 5, curca_fiziopat@yahoo.com (Fig. 91 dreapta).

Detalii despre istoricul: **APICULTURA ROMÂNĂ**, vezi în următoarele articole:
Din istoria apiculturii române
prezentare de Prof. Dr. **Dumitru CURCĂ**...
www.slideshare.net/.../din-istoria-apiculturii-romane-prezentare-de-d...
Din istoria apiculturii române
prezentare de Prof. Dr. **Dumitru CURCĂ**
si colab. by eurohonig on Nov 13, 2010.
4380 views. Acest material a fost prezentat în ... curca_fiziopat@yahoo.com
- <http://www.lumeaapicola.com/slideshows>;
- <http://www.slideshare.net/eurohonig/...-curc-si-colab>
- www.slideshare.net,
Din istoria apiculturii române,
prezentare de prof. dr. Dumitru Curcă și colaboratorii;
- http://ro.wikipedia.org/wiki/Utilizator:Ion_Turnea;
- <http://www.apiculturaionturnea.elzamina.ro/cap-3.html>
- <http://www.sfatulbatranilor.ro/threads/9912-Lucruri-care-alcatuiesc-BAZA-Apiculturii>
Din istoria apiculturii române,
prezentare de Prof. Dr. Dumitru CURCĂ și colab.:
- <https://www.slideshare.net/eurohonig/din-istoria-apiculturii-romane-prezentare-de-dumitru-curc-si-colab>

romane-prezentare-de-dumitru-curc-si-colab
- <https://dokumen.tips/business/din-istoria-apiculturii-romane-prezentare-de-prof-dr-dumitru-curc-si-colab.html?page=1>
- [https://no.pinterest.com/pin/from-the-history-of-the-romanian-apiculture-dumitru-curc1-ioana-cristina-andronie2-viodel-andronie2-1-faculty-of--623044929670521601/?amp_client_id=CLIENT_ID\(&mweb_unauth_id=%7B%7Bdefault.session%7D%7D&simplified=true](https://no.pinterest.com/pin/from-the-history-of-the-romanian-apiculture-dumitru-curc1-ioana-cristina-andronie2-viodel-andronie2-1-faculty-of--623044929670521601/?amp_client_id=CLIENT_ID(&mweb_unauth_id=%7B%7Bdefault.session%7D%7D&simplified=true)
- <http://www.lumeaapicola.com/slideshows>
- <https://www.biostupinarono.ro/>
- <https://www.art-emis.ro/stiinta/simbologia-culturala-si-autoorganizarea-inteligenta-la-albine-2>
- <http://www.sfatulbatranilor.ro/threads/9912-Lucruri-care-alcatuiesc-BAZA-Apiculturii>
- https://www.academia.edu/27610569/Albinaritul_intre_pasiune_si_afacere
Acțiunile de **popularizare a științei** au fost continuate în general în același stil. Cercetătorii au fost intens folosiți pentru **sprijinirea producției**, prezența lor fiind marcată în elaborarea programelor unor programe naționale zootehnice, în îndrumarea directă a exploataților, unii dintre ei fiind asimilați în organele administrative de decizie. Notăm că totuși extensia nu a fost subordonată cercetării. Prezența cercetătorilor români în viața științifică internațională, mai evidentă, nu a fost și la fel de activă științific, chiar dacă din anul 1970, România devenise membră a **Federației Europene de Zootehnie** (F.E.Z.), iar Societatea internațională de Biometrie a ținut un congres mondial în România. Sesizarea sau recunoașterea competențelor științifice mai lăsa de dorit, România este și astăzi singura țară din zonă în care nu a avut loc un congres al F.E.Z.
Marii tehnocrați (dr. Ion Șt. Furtună, dr. Gh. Ionescu Brăila, dr. Viorel Davidoiu, ing. Ioan Moldovan, ing. Stan Țârlea și mulți alții), apelau adesea în problemele de bază ale dezvoltării producției și la experiența tehnocraților străini. Pe aceste baze **avicultura, suinicultura, apicultura** românească a trecut ca tehnologie pe

primele 10 locuri din lume, chiar dacă competitivitatea (eficiența biologică și mecanică) mai avea probleme de rezolvat.
Pentru producția de lapte nu s-a putut realiza pe plan național același lucru, pentru lipsa unei suficiente viziuni tehnologice, adaptate agro-eco-sistemelor, eco-sistemelor, climei din țara noastră și diferitelor ei regiuni (Condrea Drăgănescu 1984, 2008).
Producția ovină, care a realizat performanțe deosebite în extinderea înșămânțărilor artificiale, în extinderea oilor cu lână fină și în producția și exportul de carne de batal, nu a putut asimila suficient sistemul încrucișărilor industriale, dezvoltarea ei fiind ajutată de tradițiile naționale (pendulare, transhumanța, păstorit local) ce de fapt trebuiau perfecționate, nu neglijate sau înlocuite.
În perioada anilor **1990-2022** s-a pus din nou cercetarea științifică zootehnică într-o situație dificilă. Marile decizii, ce au restructurat exploatarea animalelor din România, au fost luate de regulă fără consultarea oamenilor de știință, care fie au tăcut (dacă nu au aprobat), fie li s-a neglijat opinia necerută, dar exprimată. S-au făcut eforturi pentru continuarea unor importante cercetări științifice (ecologia taurinelor, fiziologia nutriției, reproducției ș.a.).
Rațiuni neștiințifice au dus la căderi în cercetarea avicolă și a porcinelor, la intrarea într-o perioadă dificilă a cercetărilor din domeniul taurinelor, ovinelor, sericiculturii. Oamenii de știință români au fost mult mai prezenți pe plan internațional în problemele conservării resurselor genetice, unele probleme de fiziologia alimentației, de caprine și de citogenetica. România a fost prezentă în conducerea F.E.Z.. În țară a avut loc un congres mondial de capricultură și citogenetică. România, prin I.B.N.A. s-a integrat în acțiunea internațională pentru conservarea resurselor genetice animale, fapt elogiât de F.A.O.
Actualmente sistemul cercetării zootehnice din România, ca întreaga cercetare științifică agricolă, suferă, așa cum precizează și un manual-operațional schemă a băncii mondiale, din cauza unor dificultăți financiare. Îmbătrânire cercetătorilor, scăderea dramatică a numărului lor, plecarea talentelor,



Figura 91 – Cercul Militar Național din București, Sala Cinematograf, la ASOCIAȚIA MEDICILOR, VETERINARILOR ȘI FARMACIȘTILOR OFIȚERI ÎN REZERVĂ (AMVFOR) „General doctor Carol Davila”, conferința: „**DIN ISTORIA APICULTURII ROMÂNE**” ținută la 24 aprilie 2015/2017 (stânga); și conferința intitulată: „**GENERALUL DOCTOR VETERINAR FLORIN BEGNESCU (1880-1949): OM DE ȘTIINȚĂ ȘI PUBLICIST**” din 22 Iunie 2018, Sala Cinematograf, orele 1030, ce conține 158 slide-uri, raportor: Prof. univ. PhD, DVM, (Cpt. r) Dumitru CURCĂ de la FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ, BUCUREȘTI, Splaiul Independenței nr. 105, sectorul 5, curca_fiziopat@yahoo.com (dreapta)

promovarea incompetenței, deficiențele de etică și de resurse materiale, ridică probleme dramatice cercetării zootehnice. Unele recomandări ale cercetării (menținerea marilor întreprinderi intensive), soluții sau realizări ale cercetării (linii de găini, curci, prepelițe, porci, nuclee de taurine, ovine) pentru dezvoltarea producției animaliere au fost subestimate sau s-au pierdut. Sistemul este afectat de asemenea de o ruptură cu sistemul de extensie, de tendință de a se pune accentul pe **cercetări fundamentale** și nu pe cercetări aplicative, care includ, pe lângă cercetările aplicative propriu-zise, cercetări efectuate prin studii în fermă, simulări pe calculator (cercetare operațională), colecționarea și analiza datelor statistice, identificarea priorităților în cercetare. Nu este însă acum vorba numai de o criză paradigmatică, ci și de **una economică și de resurse umane**. Manualul pune accentul pe organizarea unei scheme de granturi cu un comitet, secretariat, obiective, metode etc.
Sesizările, dacă nu toate recomandările trebuie analizate și considerate, cum ar trebui urmărite mai atent deciziile și recomandările Comisiei Europene pentru Cercetare Științifică, printre care se numără și **Carta Europeană a Cercetătorului și Codul de Conduită pentru recrutarea cercetătorilor**.

Noua organizare a cercetării zootehnice sub egida **I.N.C.D. pentru Zootehnie**, ce vizează o mai bună coordonare a cercetării din domeniu și redresarea unor domenii dispărute (cercetarea suinicolă și cea avicolă), are o misiune internă și internațională complexă. Îndeplinirea ei depinde și de suportul economic și atenția acordată, ce trebuie să fie proporțională și cu ponderea producției animale în venitul agricol al țării.
Obiectivul țărilor din UE, **implicit și al producției animaliere din România** este, așa cum a precizat Consiliul UE de la Lisabona (2000), acela de a deveni, până în anul 2010, **cea mai competitivă și mai dinamică economie din lume. Suportul acestui progres trebuie să fie știința**. Științele zootehnice au în acest context un rol deosebit de important. Scopul lor este acela de a **identifica** legile obiective ale producției animale, de a **prevedea și controla dezvoltarea ei** (Mayr 1999).
Triada științelor zootehnice o constituie:
1. Cercetarea științifică;
2. Tehnologia;
3. Învățământul de specialitate, de toate gradele.
Executanții acestei **triade** sunt:
1. oamenii de știință;
2. tehnocrații (executivi

guvernamentali, managerii fermelor zootehnice și unităților de prelucrare și desfacere a produselor animaliere) și **3. organizatorii profesionali**.
Filosoful și omul de cultură Anton Dimitriu afirma: „Oamenii de știință nu trebuie să uite că **știința își construiește viitorul pe fundația sa trecută**, că ea se naște din propria moarte” (**Anton Dimitriu**: n. 31.03.1905, Brăila, România - d. 8.01.1992, București, România)
Valoarea științei constă și în utilitatea ei: Lucrări pentru patrimoniu
Inerenta diversitate de idei, precum și de valori ale celor ce lucrează în domeniul cercetării științifice, duce și la o diversificare a valorii cercetărilor efectuate, a comunicărilor științifice și referatelor științifice, dar și la o posibilă subiectivitate în aprecierea vremelnică a acestei valori. Se știe că frecvent în istoria științelor, lucrări de mare cotitură nu au fost sesizate o perioadă lungă de timp, un exemplu elocvent în cst sens este **Gregor Johann Mendel** (1822-1884), abate catolic și genetist austriac de origine cehă, care și-a îmbinat în mod armonios îndatorirea de prelat cu preocupările pentru matematică și științele naturale. Impreionat de pasiunea sa pentru știință, abatele mănăstirii St. Thomas din Brünn (Brno-Cehia) l-a trimis în anul 1851, la Universitatea din Viena. Acolo a ▶

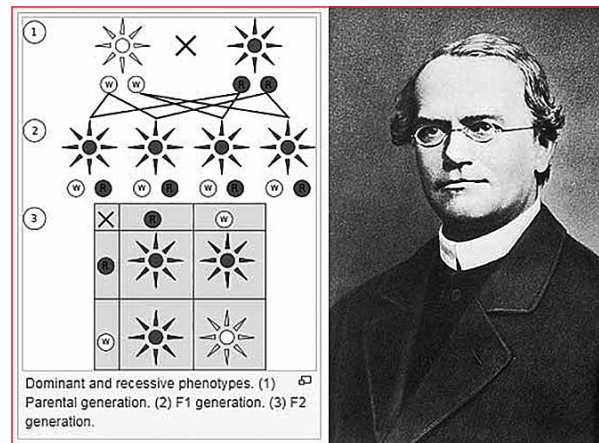


Figura 92 – Mendel a constatat că din mazărea verde încrucișată cu mazărea galbenă, la prima generație toate boabele care apar sunt verzi, aceasta a luat numele de însușire **dominantă**, iar cealaltă ascunsă, a fost numită **recesivă**. În F-2 pentru un caracter, raportul de segregare este 3/1, iar pentru două caractere raportul este 9/3/3/1.

studiat matematica, fizica, chimia, botanica, entomologia și paleontologia. După absolvirea cursurilor universitare, care au durat doi ani, a revenit în Brno, la abație, ca profesor de fizică, apoi a continuat să predea ca profesor la liceu (1864-1884). La mânăstire, beneficiind de un mediu favorabil aspirațiilor sale științifice, își continuă cercetările începute la Viena privind **hibridizarea plantelor**.

A început experiențele privind transmiterea caracterelor ereditare la mazărea pe care o cultiva în grădina de legume a mânăstirii. Spre deosebire de zeci și sute de generații de grădinari care au privit numai forma și culoarea boabelor, Mendel a descoperit asemenea particulelor elementare din fizica atomică, particulele sau **factorii ereditați**. A reușit să rupă bariera necunoașterii aplicând în biologie legile matematice, fizicii și ale chimiei (Raicu P. – „**Genetica**”, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1967; Crăciun Teofil, Luana-Leonora Jensen – „**Genetica și viitorul omenirii**”, Editura Albatros, 2004, București).

Concluzile cercetărilor sale au făcut obiectul unor comunicări prezentate în anul 1862, la **Societatea Naturaliștilor din Brno** care au vizat mazărea, o legumă destinată consumului omului și animalelor. Cu mult înaintea de apariția microscopului electronic și descoperirii acizilor nucleici, Gregor Johann Mendel a pătruns cu mintea în nucleul celulelor.

Lucrarea lui Mendel nu a fost înțeleasă de contemporanii săi, dar de fapt, a fost

redescoperită mult mai târziu, după **35 de ani**, și și anume: în anul **1900 are loc redescoperirea legilor lui Gregor Johann Mendel**, pe care le enunțase și publicase în anul 1866, de către cei 3 specialiști, prin experiențele efectuate de către botaniști, tot pe plante, în mod independent astfel:

- **Hugo de Vries** (1848-1926), Olanda – 14 martie;
- **Karl Erich Correns** (1864-1933), Germania – 25 aprilie;
- **Erich von Tschermach** (1851-1962), Austria – 2 iunie.

contribuind astfel la **aparitia Geneticii moderne**.

Mendel a constatat că, din mazărea **cu bobul verde** încrucișată cu mazărea cu bobul **galben**, la prima generație toate boabele care apar sunt **verzi**. Prin urmare a dispărut pigmentul galben. Deci, când punem două însușiri una alături de cealaltă, una din ele este mai tare, rămâne în ființă și aceasta a luat numele de **însușire dominantă**, iar cealaltă ascunsă, a fost numită **recesivă** (Fig. 4 și Fig. 5).

Mai târziu **Thomas Hunt Morgan** anticipând natura chimică a precizat localizarea **factorilor ereditari în cromozomii celuari**. Toate aceste lucruri nu ar fi fost posibile dacă Gregor Mendel nu ar fi stabilit prin calcule matematice legile care îi poartă numele:

Legea 1. Gameții sunt întodeauna puri genetic, adică conțin numai unul din factorii ereditari pereche.

Legea 2. Fiecare pereche de factori ereditari (alele) segregă independent de

altă pereche de factori ereditari. Pentru **un caracter**, raportul de segregare este 3/1, iar pentru **două caractere** rapoertul este 9/3/3/1 (Fig. 92 și Fig. 93).

În schimb, se pot întâlni și situații mai confuze, prin traduceri greșite ale unor lucrări publicate în limbi de circulație mondială, așa cum a fost în cazul lucrărilor publicate de **Nicolae Constantin Paulescu** (n. 8 noiembrie 1869, București – d. 19 iulie 1931, București), care a fost un om de știință român, medic fiziolog, profesor la Facultatea de Medicină din București (Fig. 94), care a contribuit la **izolarea hormonului pancreatic antidiabetic** pe care l-a denumit „**pancreina**”, numit mai târziu **insulină**.

La sesiunea **Societății de Biologie** din data de 23 iulie 1921, Nicolae Paulescu prezintă în cele patru comunicări, ce cuprind rezultatele cercetărilor sale privind acțiunea **extractului pancreatic** în cazuri de diabet, comunicări ce sunt publicate în revista Societății: # **Paulescu, N.C.** (1921), „1. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique. 2. Action de l'extrait pancréatique dans le sang d'un animal normal. 3. Influence de la quantité de pancréas employée pour préparer l'extrait injecté dans le sang diabétique. 4. Influence du laps de temps écoulé depuis l'injection intraveineuse de l'extrait pancréatique chez un animal diabétique. Communications faites à la branche de Bucarest de la Société de Biologie (séance du 23 juillet 1921)”, **Comptes-rendus de la**

Société de Biologie, 85 (27): 555-558.

– **Lestrade, H.** (1997), „Le 75e anniversaire de la découverte de l'insuline.” (PDF), *Diabetes & Metabolism*, 23 (1): 112.

Paulescu publică separarea unui principiu activ antidiabetic din pancreas, pe care îl denumește **pancreina**, și în numărul din 31 august 1921 al revistei de specialitate **Archives Internationales de Physiologie**, revistă cu apariție simultană în Franța și Belgia:

– **Paulescu, N.C.** (1921), „Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive.”, *Archives Internationales de Physiologie*, 17: 85-103.

În anul 1922, Paulescu obține, de la Ministerul Industriei și Comerțului din România, **brevetul de invenție nr. 6255** intitulat „**Pancréina și procedeul său de fabricare**”.

Aceste publicații au precedat cu 8-10 luni anunțarea de către **Frederick Banting** și **Ch. Herbert Best** din Toronto (Canada) a descoperirii insulinei, care au declarat la momentul respectiv că Paulescu ar fi susținut că injecțiile cu pancreină la subiecții umani nu ar fi avut efect.

Bazându-se – posibil – **pe o traducere incorectă** a textului articolelor publicate, Banting și Best **neagă influența rezultatelor la care ajunsese profesorul Paulescu** și afirmă că deși Paulescu a demonstrat eficacitatea extrasului pancreatic în a reduce cantitatea zahărului sau a ureei din sânge a animalelor diabetice, el ar fi declarat că injecțiile nu ar avea efect:

„Paulescu has recently demonstrated the reducing effects of whole gland extract upon the amounts of sugar, urea and acetone bodies in the blood and urine of diabetic animals. He states that injections into peripheral veins produce no effect and his experiments show that second injections do not produce such marked effect as the first” – Banting FG & Best Ch. H., *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1922.

Dar, comitetul de acordare a **Premiului Nobel pentru Fiziologie și Medicină** din anul 1923 îi recompensează pe **Frederick G. Banting** și **John Macleod** pentru demonstrarea primului tratament eficient pentru diabet la om.

Premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină din anul 1923 a fost acordat cercetă-

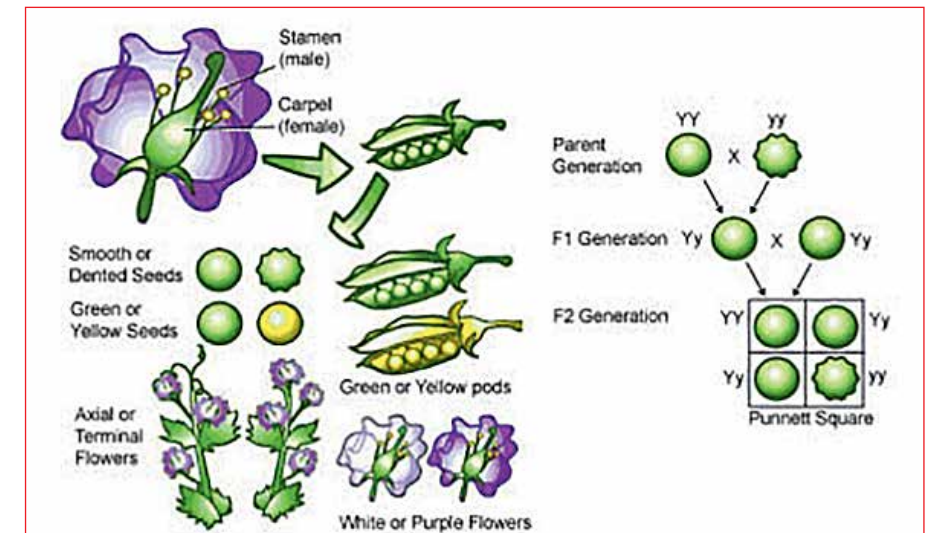


Figura 93 – Mendel a constatat că din mazărea bob neted încrucișată cu mazărea bob zbârcit, la prima generație toate boabele care apar sunt netede, aceasta a luat numele de însușire **dominantă**, iar cealaltă ascunsă, a fost numită **recesivă**. În F-2 pentru un caracter, raportul de segregare este 3/1, iar pentru două caractere rapoertul este 9/3/3/1.



Figura 94 – Prof. univ. dr. Nicolae Constantin Paulescu: n. 8 noiembrie 1869, București – d. 19 iulie 1931, București (stânga); Statuia lui Nicolae Paulescu, de lângă Facultatea de Medicină din București, dezvelită la 31 august 2001, în prezența președintelui Federației Internaționale de Diabet, Sir George Alberti.

torilor canadieni **Frederick Banting**, pentru activitatea experimentală desfășurată și lui **John James Rickard Macleod** pentru utilizarea insulinei în practica clinică, deși meritul principal l-a avut **biochimistul Collip** care a reușit să purifice extractul pancreatic făcându-l administrabil la om.

Cert este că, în discursul de mulțumire rostit de **Banting** la acceptarea premiului

Nobel atribuit în 1923 lui și șefului său de laborator, **Macleod**, pentru descoperirea insulinei, „Banting l-a menționat și pe Paulescu, prima mențiune a numelui său în afara României în contextul descoperirii insulinei”.

De altfel, unul dintre laureați, **Frederick G. Banting**, a ales să împartă recompensa **financiară asociată**

◀ **premiului** cu colegul său mai tânăr, **Charles Herbert Best**, alături de care și-a desfășurat activitatea de cercetare, au publicat împreună și care nu a fost nominalizat pentru premiu.

În anul **1969 Ch. H. Best** își cere scuze într-o scrisoare adresată profesorului Ion Pavel. „Doresc să-mi exprim regretul pentru această **eroare nefericită** și sper că eforturile dumneavoastră pentru **a onora activitatea** Profesorului Paulescu vor fi răsplătite cu un mare succes”, scria principalul colaborator al lui Banting.

În anul 1971, **Roif Luft**, președintele de atunci al International Diabetes Federation și al Comitetului Nobel pentru Fiziologie și Medicină, a scos în evidență faptul că **Banting și Best** au **interpretat greșit cercetările realizate de Paulescu** în lucrarea lor publicată în 1922 în Journal of Laboratory and Clinical Medicine. „El (Paulescu) susține că injecțiile în venele periferice nu produc efecte și experimentele sale arată că o a doua injecție nu produce un efect la fel de important ca prima”, scriau în mod eronat cei doi, după cum a observat Luft. De asemenea, Roif Luft susținea că a fost o greșeală din partea Comitetului Nobel faptul că nu l-a creditat pe Paulescu pentru descoperirea făcută. „Un lucru rămâne, și anume că descoperirile anterioare făcute de Paulescu au fost interpretate greșit de Banting și Best din motive despre care nu mai putem ști nimic în ziua de azi... În opinia mea, premiul (Nobel) ar fi trebuit - fără niciun dubiu - să fie împărțit între **Paulescu, Banting și Best**”, susținea Roif Luft.

În ce-i privește pe Banting și Best, **Ian Murray** îi considera drept niște cercetători care au confirmat descoperirile lui Paulescu (**Murray 1971**: „In 1916 he had found that an aqueous extract injected into a diabetic dog gave immediate, if temporary, relief of symptoms, but at this point his work was interrupted by enemy occupation of Bucharest. When he was able to resume his research in 1920, further experiments quickly confirmed this finding. His results, published in August 1921, proved convincingly that he had succeeded in isolating the antidiabetic hormone of the pancreas and demonstrating its action in lowering the blood sugar in both diabetic and normal dogs”).

Răspunzând **campaniei internaționale** inițiată de fiziologul scoțian Ian Murray, **profesorul A.W.K. Tiselius**, vicepreședinte al Fundației Nobel, recunoaște în anul 1969 meritele lui Nicolae Paulescu în descoperirea tratamentului antidiabetic, exprimându-și speranța că „**opera de pionerat**” a lui Paulescu va fi elogiata cum se cuvine de forurile științifice internaționale.

În cartea intitulată: „**The Priority of N. C. Paulescu in the Discovery of Insulin**”, publicată în anul 1976, profesorul **Ioan Pavel** a prezentat documente incontestabile care atestă meritele lui Nicolae Paulescu. În anul 1990, Nicolae Paulescu a fost numit **post mortem membru al Academiei Române**.

Iată ce spunea medicul Aurel Abramovici, fost student al lui N. Paulescu: „*De o probitate exemplară în lucrările lui științifice, de o corectitudine dusă până la extrem în raporturile lui cu studenții (...)* Prof. Paulescu a atins uneori **Genialitatea...**”.

Nicolae Iorga îl caracteriza astfel: „...*un om al muncii destoinice, al marilor merite și al unei înalte valori*”.

La 50 de ani după ce lucrarea lui Paulescu a fost publicată, **Murray Anderson** profesor de fiziologie la College of Medicine din **Glasgow**, a scris un articol în care recunoștea descoperirile făcute de Paulescu. Într-o ediție din 1971 a publicației **Journal of the History of Medicine and Allied Sciences**, Murray scria: „Insuficiență recunoaștere i-a fost acordată lui Paulescu, distinsul savant român care, în perioada în care echipa din Toronto abia își începea cercetarea, reușise deja să extragă hormonul antidiabetic al pancreasului și să-i demonstreze eficiența în reducerea hiperglicemiei la câini diabetici”.

În 1993, **Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice din București** a fost numit în onoarea lui **Nicolae C. Paulescu**, iar în 1994 a fost lansat și un timbru în onoarea savantului român:

<https://www.digi24.ro/stiri/externe/mapamond/controverse-legate-de-nobelul-atribuit-pentru-descoperirea-insulinei-in-discutie-apare-numele-savantului-roman-nicolae-paulescu-1611853>

Aprecieri nefondate privind epidemiologia unor maladii infecto-contagioase, formulate de V. N. Dumitrescu și C.

Băicoianu (agronomi de profesie) publicate în revista **Zootehnistul** potrivit cărora transmiterea brucelozei bovine prin lapte ar fi o gogoriță a veterinarilor, a condus la luări de atitudine împotriva acuzațiilor respective, în special de către dr. **Gheorghe Rădulescu Calafat** (1887-1950) medic veterinar igienist, organizator de instituții și publicist veterinar.

În plus **creația în general, dar cea științifică în special, originalitatea ei, pot fi substituite cu rutină, dogmatism, chiar compilație și plagiat**. Aprecierea cercetătorilor după numărul de lucrări, esre o practică greșită, ce încearcă să substituie discernământul și temeinicia în apreciere, poate favoriza asemenea tendințe. De aici, necesitatea criticii științifice verbale și ale celei scrise, a cărei datorie este de a sesiza creația și a descuraja non-valoarea.

Sesiunile științifice, conferințele, congresele au această misiune, ele sunt atât o ocazie de a prezenta rezultatele investigațiilor efectuate, ceea ce s-a lucrat, experimentat, cât și o necesitate de a analiza calitatea producțiilor științifice. Publicațiile științifice au normal obligația să prezinte și critici științifice, nu numai să prezinte rezultatele lucrărilor științifice.

Sesiunile științifice, mai ales din primele etape ale cercetării științifice românești, au constituit și un prilej de analiză critică a lucrărilor. Discuțiile aveau loc după fiecare lucrare și se pot observa și rezultatele pozitive. Importantele lucrări de tehnică experimentală traduse și scrise de dr. medic veterinar Apolodor Tacu au fost provocate și de criticile din sesiunile științifice la adresa tehnicii experimentale. „Aglomerarea” **sesiunilor științifice**, timpul rezervat pentru „alocuțiuni ale reprezentanților și delegațiilor” provocată și de ponderea acordată numărului de lucrări încadrate „varia” sau „miscellanea”, nu calității lor în promovarea cercetătorilor și a cadrelor didactice, toate acestea au condus la scăderea ponderii discuțiilor și a criticii științifice, având ca obiect comunicările prezentate, nu a vendetelor de tot felul. Mai mult, critica științifică a prilejuit uneori și „răfuieli” personale, ca de exemplu, dr. **Ion Fișteag, unul din cei mai acerbi critici** la vremea lui, a fost pus în situația să schimbe locul de muncă. ■

(continuare în numărul următor)

SYNOQUIN®

Recomandat de către mai mulți medici veterinari, din mai multe țări decât oricare alt supliment articular



VetPlus

The Global Leader in Veterinary Nutraceuticals



La miffi ani!

