

INFLUENȚA POLIZAHARIDELOR SULFATATE DIN *SPIRULINA PLATENSIS* ASUPRA PROFILULUI CITOKINIC SANGUIN ÎN NORMĂ ȘI ASTMUL BRONȘIC ASOCIAT

Olga Mihalciuc^{1,2} – doctorand, cercet. șt., Larisa Procopișin² – dr. în șt. med., conf. cercet., Valeriu Rudic³ – dr. hab., prof. univ., acad.,

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul Biochimie,

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,

³Institutul de Microbiologie și Biotehnologie AȘM

e-mail: olga.mihalciuc@usmf.md, tel. 079672727

Rezumat

S-a studiat influența polizaharidelor sulfatate din spirulină (PSS) asupra profilului citokinic sanguin la testarea *in vitro* la persoane sănătoase și în astmul bronșic (AB) de severitate diferită. PSS ameliorează balanța citokinică sanguină în AB, ceea ce se manifestă prin: a) reducerea secreției și eliberării mediatorilor inflamației - IL-6, TNF- α și TGF- β 1 la pacienții cu AB formele ușoare, moderate și severe; b) măjorarea semnificativă a nivelului citokinei antiinflamatorii IL-10 în AB formele ușoare și severe, fapt ce demonstrează acțiunea benefică al acestui remediu în AB. La persoane sănătoase PSS determină reducerea pronunțată a valorilor TNF- α și a IL-6.

Cuvinte-cheie: astm bronșic, polizaharide sulfatate, profil citokinic sanguin

Summary. Effect of *Spirulina platensis* sulfated polysaccharides on blood cytokine profile in healthy subjects and associated asthma

The influence of *Spirulina platensis* sulfated polysaccharides (SPS) on the blood cytokine profile *in vitro* testing in healthy individuals and asthma of varying severity was studied. The SPS improves blood cytokine balance in asthma, which is manifested by: a) the repression of the secretion and release of inflammatory mediators - IL-6, TNF- α and TGF- β 1 in patients with mild, moderated and severe forms of asthma; b) the significantly increasing of the level of anti-inflammatory cytokine IL-10 in mild and severe forms of asthma, which demonstrates the beneficial action of this remedy in asthma. In healthy individuals SPS significantly decrease the level of TNF- α and IL-6 values.

Key words: asthma, sulfated polysaccharides, blood cytokine profile

Резюме. Влияние сульфатированных полисахаридов из *Spirulina platensis* на цитокиновый профиль крови в норме и при бронхиальной астме

Было изучено влияние сульфатированных полисахаридов из спироулины (СПС) на цитокиновый профиль крови *in vitro* у здоровых людей и в бронхиальной астме (БА) различной степени тяжести. СПС улучшает цитокиновый баланс в крови при БА, что проявляется: а) снижением секреции и высвобождением медиаторов воспаления – интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и трансформирующего фактора роста-бета 1 (ТФР- β 1) у больных с легкой, средней и тяжелой формами БА; б) значительное увеличение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в легкой и тяжелой формах БА, что свидетельствует благотворном действии этого препарата в БА. СПС у здоровых людей способствует значительному уменьшению уровня ФНО- α и ИЛ-6.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сульфатированные полисахариды, цитокиновый профиль крови

Introducere. Identificarea, studiul și testarea remediilor noi de corecție a dezechilibrului imun în afecțiunile sistemului respirator, în special, astmul bronșic (AB) prezintă un interes deosebit datorită creșterii incidenței acestei patologii și severității procesului patologic cu dizabilitarea persoanelor apte de muncă. Ameliorarea rezultatelor curative pentru bolnavii cu AB poate fi atinsă prin elaborarea unor noi măsuri de corecție imunologică bazată pe informațiile complexe privind implicarea diferitor verigi patogene la nivel molecular în evoluția maladiei și apariția complicațiilor. Realizările actuale privind conștient-

izarea evenimentelor inflamatorii și imune implicate în cascada de citokine pot contribui la elaborarea unor noi ținte pentru dezvoltarea și implementarea de noi terapii biologice. Achizițiile moderne în cunoașterea patobiochimiei astmului atopic sugerează că medicația anticitokinică poate fi utilă pentru tratamentul acestei boli complexe și eterogene ale căilor respiratorii. Pe de altă parte, tratamentele anti-Th2 citokinice pot avea și efecte negative, având în vedere rolul fiziologic al unor citokine în supravegherea imunologică contra infecțiilor și cancerului [3]. Acest fapt pune în evidență necesitatea elaborării și implementării medi-

camentelor eficiente și inofensive noi în baza materiei prime locale și corespunde direcțiilor prioritare de dezvoltare a științei autohtone [4, 11].

Un interes deosebit în acest aspect prezintă polizaharidele sulfatate obținute din cianobacteria *Spirulina platensis* la Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM, care după cum s-a dovedit, posedă multiple acțiuni sanogene asupra organismului [12]. Însă, până în prezent în literatura accesibilă nu am întâlnit studii detaliate privind influența polizaharidelor sulfatate din spirulina (PSS) asupra nivelului citokinelor sanguine în AB la testarea *in vitro*.

Scopul studiului constă în evaluarea particularităților și semnificației modificărilor nivelului de citokine sub influența PSS în sângele persoanelor sănătoase și la pacienții cu AB de graviditate diferită la testarea *in vitro*.

Material și metode. Cercetările s-au efectuat la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie (IF) „Chiril Draganiuc” și în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” în cadrul proiectului instituțional de cercetări fundamentale 11.817.09.07F „Identificarea mecanismelor biochimice ale acțiunii compușilor biologic activi autohtoni și argumentarea folosirii lor în profilaxia și tratamentul unor boli hepatice, renale, osteopatii și imunodeficiente” finanțat de AȘM. Remediul autohton - PSS a fost oferit de către profesorul universitar, academicianul Valeriu Rudic. Studiile fundamentale de cercetare a remediului menționat s-a efectuat *in vitro* pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane în standardizarea biologică a experiențelor, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Aviz favorabil din 19.06.2011). Materialul studiului a fost colectat de la 40 persoane cu vârsta cuprinsă între 20 și 74 ani (vârsta medie 47 ani), inclusiv 30 pacienți aflați la evidență în IMSP IF „Chiril Draganiuc”, secția Ftiziopneumologie, diagnosticați cu AB asociat, persistent ușor, moderat sau sever, faza de acutizare și 10 persoane condiționat sănătoase, care n-au prezentat simptome ale astmului bronșic niciodată în viață.

Persoanele incluse în studiu au fost divizate în următoarele loturi: Lotul I – 10 persoane condiționat sănătoase (martorul); lotul II– 10 pacienți cu AB asociat persistent forma ușoară; lotul III– 10 pacienți cu AB asociat persistent forma moderată; lotul IV– 10 pacienți cu AB asociat persistent forma severă.

Particularitățile tratamentului premergător colectării materialului biologic (timp de 1 săptămână) în funcție de severitatea astmului:

Lotul I (Martorul): nu au administrat preparate medicamentoase.

Lotul II (AB persistent ușor): au efectuat terapie

antiinflamatorie cu glucocorticosteroizi inhalatori (CSI) în doze mici (50-125 mcg) și bronholică la necesitate (Salbutamol). Lotul III (AB persistent moderat): toți pacienții au administrat CSI în doze medii (125-250 mcg) în calitate de terapie antiinflamatorie suplimentată cu bronholitice (Salbutamol sau Salmoterol). Lotul IV (AB persistent sever): toți pacienții au primit CSI în doze mari (250-500mcg), cu bronholitice (Salmoterol) și corticosteroizi sistemici (Dexametazon, Prednizolon) timp de 4-5 zile.

Sângele de la persoanele incluse în studiu a fost recoltat dimineața *a jeun*, prin puncția venei cubitale, în cantitate de 2ml. În condiții sterile, sângele a fost introdus într-un flacon ce conținea 8ml mediu nutritiv Eagle modificat după Dulbecco (DMEM), heparină (2,5un/ml), gentamicină (100μg/ml) și L-glutamină (0,6mg/ml). Pentru studiul influenței PSS asupra nivelului citokinic, s-a pipetat câte 1,0ml din acest amestec în 3 eprubete sterile. În prima eprubetă [1] pentru stabilirea nivelului inițial al indicilor studiați s-a turnat ser fiziologic 0,9% – 0,1ml. În celelalte două eprubete s-a adăugat remediul testat, diluat în 0,1ml ser fiziologic în două doze diferite: 2) PSS 50μg/ml; 3) PSS 100μg/ml. După incubare la 37°C timp de 24h, eprubetele au fost centrifugate la 2000 tur/min, timp de 5min. Supernatantul obținut a fost transferat în eprubete Eppendorf curate și folosit ulterior pentru investigații. Determinarea citokinelor interleukina 6 (IL-6), interleukina 10 (IL-10), factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α) și factorul de transformare a creșterii beta (TGFβ) a fost efectuată cu ajutorul kiturilor de analize mini-ELISA sandwich ale firmei PeproTech Company (SUA), conform instrucțiunilor anexate. Pentru aprecierea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate s-a utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație $p < 0,05$ (StatsDirect statistical software, version 1.9.5, 2001).

Rezultate și discuții. Rezultatele de evaluare a influenței PSS în doze diferite (50μg/ml și 100μg/ml) asupra profilului citokinic al sângelui periferic la testarea *in vitro* în condiții fiziologice și AB de graviditate diferită sunt reflectate în tabelele 1-4. Din datele prezentate în tabelul 1 reiese că concentrația citokinei proinflamatorii IL-6 la persoanele practic sănătoase în supernatantul sanguin constituie $662,9 \pm 70,3$ pg/ml. Sub influența PSS în ambele doze (50 și 100μg/ml) scade brusc secreția citokinei IL-6 de către celulele mononucleare ale sângelui integral la persoanele sănătoase (reducere cu 45%-52%).

În AB persistent ușor nivelul inițial al IL-6 (până la tratarea sângelui cu PSS) s-a diminuat cu 36% ($p < 0,01$), la pacienții cu AB persistent moderat nivelul IL-6 (până la tratarea sângelui cu PSS) depășea cu

51% ($p<0,01$) indicele matorului, iar la bolnavii cu AB persistent grav nivelul inițial practic nu se deosebea de cel înregistrat la persoanele sănătoase.

Aplicarea PSS condiționează supresia pronunțată a secreției IL-6 de către celulele mononucleare ale sângelui periferic ale pacienților cu AB. În AB forma ușoară PSS în ambele doze induce scăderea veridică a nivelului IL-6 cu 51-52% față de nivelul atestat la persoanele sănătoase. Totodată, aceste valori erau cu 24-25% mai joase față de nivelul inițial (până la tratarea cu PSS), dar aceste modificări erau fără relevanță statistică. În AB persistent moderat și grav PSS în ambele doze reduce pregnant statistic secreția de IL-6 cu 48%-61% ($p<0,001$) comparativ cu indicii lotului mator.

Totodată, în AB persistent moderat și grav sub influența PSS are loc suprimarea marcată a secreției IL-6 cu 71%-74% ($p<0,001$), și respectiv, cu 48%-60% ($p<0,01$) față de nivelul inițial. Aceste valori erau în medie de 2 ori mai joase, comparativ cu nivelul persoanelor practic sănătoase netratate cu PSS. Diminuarea evidentă a conținutului de IL-6 în AB persistent moderat și grav sub influența medicației cu PSS în ambele doze denotă eficiența acestui remediu în reducerea inflamației în bolile alergice.

Rezultatele evaluării influenței PSS asupra citokinei proinflamatorii - TNF- α în condiții fiziologice

și la pacienții cu AB sunt expuse în tabelul 2. Datele obținute denotă că la persoanele practic sănătoase utilizarea PSS în ambele doze induce scăderea concludentă a conținutului de TNF- α cu 61%-68%. Remarcăm că, nivelul inițial al TNF- α în AB persistent ușor și grav a fost cu 50% mai redus față de valorile matorului.

În AB persistent ușor PSS în ambele doze manifestă proprietatea de a menține la valori scăzute secreția de TNF- α de către celulele nucleate ale sângelui periferic, care erau inferioare în raport cu matorul. În același timp, la pacienții cu AB persistent moderat utilizarea PSS în ambele doze conduce la suprimarea secreției TNF- α cu 42%-47% față de nivelul inițial. Nivelul de TNF- α în AB persistent grav sub influența PSS 100 $\mu\text{g/ml}$ scade de 2 ori ($p<0,05$) în raport cu persoanele practic sănătoase. Bioremediul PSS în doza 50 $\mu\text{g/ml}$ reduce și mai mult cantitatea citokinei date, aceasta constituind 29% ($p<0,001$) din nivelul atestat în lotul mator.

Rezultatele obținute demonstrează capacitatea PSS de a reduce semnificativ secreția și eliberarea citokinelor proinflamatorii IL-6 și TNF- α în supernatantul sanguin la pacienții cu AB de diferită gravitate și la persoanele practic sănătoase, fapt ce corelează cu rezultatele altor studii. Astfel, într-un studiu recent, s-a demonstrat, că algele verzi-albastre reduc esen-

Tabelul 1

Influența PSS asupra nivelului IL-6 (pg/ml) în supernatantul sanguin la persoanele practic sănătoase și la pacienții cu astm bronșic (cercetări in vitro)

Grupele de studiu	Mator	AB persistent ușor	% față de mator	AB persistent moderat	% față de mator	AB persistent sever	% față de mator
Inițial	662,9 $\pm$ 70,3 (100%)	426,5 $\pm$ 33,1 (100%)	64% **	1003,1 $\pm$ 76,4 (100%)	151% **	665,5 $\pm$ 98,1 (100%)	100%
PSS 50 $\mu\text{g/ml}$	319,1 $\pm$ 36,4 (48%) ##	319,6 $\pm$ 50,5 (75%)	48% ***	295,1 $\pm$ 25,59 (29%) ####	45% ***	264,8 $\pm$ 69,5 (40%) ##	40% ***
PSS 100 $\mu\text{g/ml}$	362,7 $\pm$ 22,9 (55%) #	324,9 $\pm$ 57,4 (76%)	49% **	258,5 $\pm$ 49,1 (26%) ####	39% ***	345,0 $\pm$ 25,5 (52%) ##	52% ***

Notă: Nivel inițial – până la tratarea eritrocitelor cu remediile studiate;

diferență statistic semnificativă față de lotul mator: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$;

diferență statistic semnificativă față de nivelul inițial: # - $p<0,05$; ## - $p<0,01$; #### - $p<0,001$.

Tabelul 2

Influența PSS asupra nivelului TNF- α (pg/ml) în supernatantul sanguin la persoanele practic sănătoase și la pacienții cu astm bronșic (cercetări in vitro)

Grupele de studiu	Mator	AB persistent ușor	% față de mator	AB persistent moderat	% față de mator	AB persistent sever	% față de mator
Inițial	516,6 $\pm$ 77,1 (100%)	272,5 $\pm$ 15,3 (100%)	53% *	650,4 $\pm$ 91,0 (100%)	126% *	258,9 $\pm$ 32,1 (100%)	50% *
PSS 50 $\mu\text{g/ml}$	202,2 $\pm$ 38,2 (39%) ##	318,8 $\pm$ 4,9 (117%)	62% *	379,4 $\pm$ 20,7 (58%) #	73% *	151,3 $\pm$ 39,3 (58%)	29% ***
PSS 100 $\mu\text{g/ml}$	165,8 $\pm$ 23,6 (32%) ####	352,6 $\pm$ 13,7 (129%)	68% *	343,7 $\pm$ 46,1 (53%) #	67% *	260,8 $\pm$ 54,5 (101%)	50% *

Notă: vezi tab. 1

țial expresia și producția de citokine pro-inflamatorii –TNF- α , IL-1 β și IL-6 prin inhibarea căii factorului nuclear de transcripție kappa beta (NF-kB) în macrofagele și splenocitele de șoarece, manifestând astfel efecte anti-inflamatorii pronunțate [7]. Într-un alt studiu, Eman et al., evidențiază efectele benefice ale spirulinei care în modelul de artrită experimentală indusă la șobolan cu adjuvantul complet Freund revocă scăderea nivelului seric de TNF- α , IL-6, VEGF (factorul de creștere al endoteliului vascular), COX-2 (ciclooxigenaza 2) și inhibă dezvoltarea leziunilor histopatologice [2].

TGF- β 1 este un factor de creștere multifuncțional care modulează proliferarea celulară și induce diferențierea și sinteza proteinelor matricei extracelulare, inclusiv collagen și fibronectină, în multe tipuri de celule pulmonare [1]. Datele despre influența PSS asupra nivelului de TGF- β 1 în supernatantul sanguin în condiții fiziologice și la pacienții cu AB sunt relatate în tabelul 4. Conform datelor expuse, la pacienții cu AB are loc creșterea marcată a mediatorului inflamației TGF- β 1 în supernatantul sanguin care depășea de 2,3-2,5 nivelul martorului.

Aceste date se află în concordanță cu studiile unor autori care au înregistrat creșterea nivelului TGF- β 1 în fluidul de lavaj bronho-alveolar (BALF) la astmaticii atopici, comparativ cu subiecții sănătoși [10, 13]. Există date care relevă importanța patogenetică a TGF- β , care, împreună cu IL-6, dirijează diferențierea și proliferarea celulelor T helper 17 (Th17), promovând astfel inflamația în bolile autoimune [6].

S-a constatat că PSS în doza 50 μ g/ml practic nu modifică nivelul de TGF- β 1 în supernatantul sanguin la persoanele practic sănătoase (martorul), iar în doza 100 μ g/ml crește expresia acestei citokine cu 49% ($p < 0,05$) față de valorile inițiale. Totodată, în AB persistent ușor PSS în ambele doze reduce concludent expresia TGF- β 1 cu 45-48%, dar aceste valori erau cu 26%-33% mai înalte față de martor. În AB persistent moderat PSS reduce expresia TGF- β 1 cu 38-39% față

de valorile inițiale, dar valorile înregistrate depășeau cu 41%-42% indicii martorului.

În AB persistent grav PSS în ambele doze posedă capacitatea de a diminua sugestiv statistic conținutul de TGF- β 1 cu 59%-62% ($p < 0,05$) față de cel înregistrat până la tratarea sângelui cu acest remediu.

Astfel, rezultatele studiului efectuat atestă că, tratamentul AB cu PSS se soldează cu scăderea secreției TGF- β 1 în toate grupele luate în studiu, fapt ce ar putea reduce inflamația și fibrogenza în AB, oferind o strategie nouă de tratament al acestei maladii. Datele noastre se află în concordanță cu rezultatele unor cercetători care au înregistrat reducerea expresiei TGF- β 1 în BALF și plămâni în modelul experimental de astm alergic la șoarecii tratați cu polizaharidele algei maritime Laminaria japonica comparativ cu grupul cu patologia netratată [8].

Unul din mecanismele posibile ale efectului supresiv exercitat de PSS asupra mediatorilor inflamației în AB ar putea fi inhibarea NF-kB, probabil, datorită modificărilor epigenetice, exercitate de acest preparat. Un asemenea mecanism a fost descris în literatura de specialitate [7]. Pe de altă parte, PSS ar putea modula profilul Th în AB prin suprimarea diferențierii celulelor Th2 mediate, ceea ce ar putea contribui la o abordare terapeutică eficientă al AB. Această supoziție este susținută de datele unor exploriatori care au demonstrat că Spirulina poate modula profilul Th la pacienții cu rinită alergică prin suprimarea diferențierii celulelor Th2 mediate, parțial, prin reducerea semnificativă a nivelelor de IL-4 în celule mononucleare sanguine periferice umane [9].

Se știe că, producția de citokine anti-inflamatorii poate fi considerată ca un mecanism important pentru limitarea inflamației și restabilirea homeostaziei în diverse stări patologice. Interleukina-10 (IL-10) este o citokină pleiotropă cu funcții imunoreglatoare importante, care inhibă producția de citokine proinflamatorii, cum ar fi TNF- α , IL-6 și IL-1 β , manifestând proprietăți anti-inflamatorii și efecte supresive puternice în prevenirea bolilor autoimune [5, 14].

Tabelul 3

Influența PSS asupra nivelului TGF- β 1 (pg/ml) în supernatantul sanguin la persoanele practic sănătoase și la pacienții cu astm bronșic (cercetări in vitro)

Grupele de studiu	Martor	AB persistent ușor	% față de martor	AB persistent moderat	% față de martor	AB persistent sever	% față de martor
Inițial	254,1 $\pm$ 19,2 (100%)	615,5 $\pm$ 99,8 (100%)	242% *	584,8 $\pm$ 31,8 (100%)	230% ***	645,7 $\pm$ 91,1 (100%)	254% *
PSS 50 μ g/ml	279,0 $\pm$ 21,9 (110%)	339,1 $\pm$ 7,8 (55%)	133% ***	360,6 $\pm$ 14,4 (62%) #	142% ***	262,6 $\pm$ 49,5 (41%) #	103%
PSS 100 μ g/ml	377,4 $\pm$ 40,2 (149%) #	320,8 $\pm$ 2,8 (52%)	126% **	358,5 $\pm$ 9,9 (61%) #	141% ***	243,9 $\pm$ 38,3 (38%) #	96%

Notă: vezi tab. 4

Tabelul 4

Influența PSS asupra nivelului IL-10 (pg/ml) în supernatantul sanguin la persoanele practic sănătoase și la pacienții cu astm bronșic (cercetări in vitro)

Grupele de studiu	Martor	AB persistent ușor	% față de martor	AB persistent moderat	% față de martor	AB persistent sever	% față de martor
Inițial	115,8±18,2 (100%)	68,43±11,8 (100%)	59% *	148,2±24,5 (100%)	128%	81,42±7,9 (100%)	70%
PSS 50µg/ml	109,3±12,9 (94%)	153,4±24,6 (224%) #	132%	148,6±20,7 (100%)	128%	143,1±3,9 (176%) #	124%
PSS 100µg/ml	142,5±13, (123%)	163,8±27,1 (239%) #	141%	130,6±22,5 (88%)	113%	131,4±3,3 (161%) #	113%

Notă: vezi tab. 1

Rezultatele de evaluare a influenței PSS asupra nivelului IL-10 în supernatantul sanguin în condiții fiziologice și la pacienții cu AB sunt expuse în tabelul 3.

Utilizarea PSS nu a condus la careva modificări veridice ale concentrației IL-10 la persoanele sănătoase. În AB persistent ușor la etapa inițială de cercetare se constată o diminuare statistic concludentă cu 41% a valorilor IL-10 în raport cu martorul, fapt ce indică la deficitul de sinteză și secreție al acestui mediator celular la acești pacienți. Utilizarea PSS în ambele doze în AB persistent ușor nu numai că înlătură depresia IL-10, dar și induce creșterea bruscă a secreției IL-10 care ajunge să depășească cu 124%-139% nivelul inițial al acestei citokine. În AB persistent grav PSS, de asemenea, induce creșterea statistic concludentă a conținutului de IL-10 în supernatantul sanguin în raport cu nivelul inițial. Astfel, PSS manifestă capacitatea de a intensifica cert expresia IL-10 în celulele nucleare sanguine la pacienții cu AB, fapt ce indică la potențialul anti-inflamator al acestui remediu și confirmă perspectiva utilizării lui pentru medicația inflamației și imunoreglarea stărilor alergice.

Concluzii:

1. Polizaharidele sulfatate din spirulină (PSS) ameliorează balanța citokinică sanguină în astmul bronșic (AB) de severitate diferită.
2. Tratamentul cu PSS determină supresia pronunțată a mediatorilor proinflamatori - IL-6, TNF-α și TGF-β1 în AB formele ușoare, moderate și severe. La persoanele practic sănătoase PSS inhibă semnificativ producerea IL-6 și TNF-α.
3. PSS măjorează semnificativ producția citokinei anti-inflamatorii IL-10 în AB persistent, formele ușoare și severe, fapt ce demonstrează acțiunea benefică al acestui remediu în AB.

Bibliografie

1. Border W.A, Noble N. *Transforming growth factor-β in tissue fibrosis*. N.Engl.Med. 1994;331: 1286-1292.
2. Eman A. I., Bassant M., Barakat, Ranya Hassan. *An-*

tioxidant and Angiostatic Effect of Spirulina platensis Suspension in Complete Freund's Adjuvant-Induced Arthritis in Rats. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0121523 April 8, 2015.

3. Gallelli L., Busceti M. T., Vatrella A., Maselli R., Pe-laia G. *Update on Anticytokine Treatment for Asthma*. Bio. Med.Reasearch International. 2013, Article ID 104315, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/104315>.

4. Ghicavii V. *Noi direcții de elaborare a medicamentelor autohtone*. Academos. 2013; 2(29):74-79.

5. Iyer S. S., Cheng G. *Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease*. Crit. Rev. Immunol. 2012, 32(1):23-63.

6. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. *IL-17 and Th17 cell*. Annu Rev. Immunol. 2009; 27: 485-517.

7. Ku C. S., Pham T. X., Park Y. et al. *Edible blue-green algae reduce the production of pro-inflammatory cytokines by inhibiting NF-κB pathway in macrophages and splenocytes*. Biochim.Biophys. Acta. 2013, 30:2981–2988.

8. Lin R., Liu X., Meng Y., Xu M., Guo J. *Effects of Laminaria japonica polysaccharides on airway inflammation of lungs in an asthma mouse model*. Multidiscip.Respir.Med. 2015; 10(1):20.

9. Mao T. K., Van de Water J., Gershwin M. E. *Effects of a Spirulina-Based Dietary Supplement on Cytokine Production from Allergic Rhinitis Patients*. J. Med. Food. 2005, 8(1): 27-30.

10. Redington A. E., Madden J., Frew A. J. et al. *Transforming growth factor-β1 in asthma: measurement in bronchoalveolar lavage fluid*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1977;156:642-647.

11. Rincon M. *Role of IL-6 in Asthma and Other Inflammatory Pulmonary Diseases*. Int. J. Biol. Sci. 2012, 8(9): 1281–1290.

12. Rudic V. *BioR – Studii biomedicale și clinice*. Chișinău: Elena VI SRL, 2007, 376 p.

13. Tillie-Leblond I., Pugin J., Marquette C. H. et al. *Balance between proinflammatory cytokines and their inhibitors in bronchial lavage from patients with status asthmaticus*. Am J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159(2):487-94.

14. Williams L. M., Ricchetti G., Sarma U., Smallie T., Foxwell B. M. *Interleukin-10 suppression of myeloid cell activation-a continuing puzzle*. Immunology 2004;113(3):281-92.