

# EPECTELE NECLASICE ALE ANGIOTENSINEI – ASUPRA ATEROGENEZEI ȘI ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Melinda Kolcsar\*, Ildiko Vicsi\*\*

## REZUMAT

Angiotensina II (AT II) se formează prin acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei asupra angiotensinei I și prin calea chimazei. Astfel rezultă AT II circulantă cu efectele clasice de vasoconstricție și de retenție a a sodiului și AT II tisulară a cărei efecte se adaugă sau diferă de cea circulantă. AT II tisulară activă realizează efectele prin receptorii angiotensinici: R-AT1, R-T2, R-AT3 și R-AT4, efectele fiziologice fiind produse prin intermediul R-AT1. Rolul R-AT2 este important în viața fetală, participând la dezvoltarea creierului, în diferențierea, migrarea și apoptoza neuronală. Tulburarea expresiei R-AT2 a fost demonstrată în boli neurodegenerative.

**Cuvinte cheie:** angiotensina II, angiotensina tisulară, receptorii angiotensinici

## ABSTRACT

### Angiotensin non-classical effects – upon atherogenesis and upon central nervous system

Angiotensin II (AT II) results through angiotensin converting enzyme effect on angiotensin I and through chymase way. The resulted circulatory AT II has vasoconstrictory and sodium retention effects, and the tissue AT II effects adds to it or differ from them. The active tissue AT II exerts its effects via different types of angiotensin receptors: AT1-R, AT2-R, AT3-R and AT4-R. The physiological role of AT II is realised through AT1-R, and the AT2-R is important in fetal life, being involved in the brain development, neuronal differentiation, migration and apoptosis. Altered AT2-R expression was demonstrated in neurodegenerative disorders.

**Key words:** angiotensin II, tissue angiotensin, angiotensin receptor

## Angiotensina tisulară-generalități

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) este cunoscut cel mai bine pentru rolul său în menținerea presiunii sanguine și a homeostaziei hidroelectrolitice. Pe lângă SRA circulant, în numeroase țesuturi se evidențiază și sisteme intrinsece generatoare de angiotensină care satisfac necesitățile locale specifice prin acțiuni care se adaugă la, sau diferă de, SRA circulant.

Angiotensina II (AT II) tisulară activă realizează efectele prin receptorii angiotensinici: R-AT1, R-T2, R-AT3 și R-AT4, efectele fiziologice fiind produse prin intermediul R-AT1. Rolul R-AT2 este important în viața fetală, participând la dezvoltarea creierului iar în condiții patologice, de exemplu în hipertrofia după infarctul miocardic dobândește o importanță și mai mare. Tot prin acești receptori se realizează apoptoza mediată de AT II. Prin R-AT4 este realizat efectul angiotensinei IV, o hexapeptidă generată prin scindarea AT I și AT II. Aceste efecte, bine conturate, constau în stimularea secreției de plasminogen activator inhibitor (PAI-1), PAI-1 care la rândul ei inhibând activatorul tisular al plasminogenului (Tpa) deplasează fenomenele tromboză-fibrinoliză în direcția protrombotică [1].

Date recente din literatură subliniază rolul sistemului angiotensinic local, care reprezintă aproximativ 2/3 din totalul SRA. Astfel creșterea nivelului de enzimă de conversie a angiotensinei (ECA) tisulare și sinteza locală de AT II s-a descris la mai multe nivele: endoteliu, macrofage, celule spumoase acumulate în placa aterosclerotică, neuroni,

regiunea hipotalamo-hipofizară, organe circumventriculare, adipocite, pancreas, rinichi, organe genitale interne masculine și feminine. Angiotensinele în aceste țesuturi sunt frecvent de origine paracrină/ autocrină [5].

Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei circulante prin medicamente inhibitoare ale ECA ca și blocarea efectelor angiotensinice prin utilizarea antagoniștilor de receptori ai angiotensinei își produce efectul în câteva ore-zile, cu instalarea acțiunii antihipertensive maximum într-o lună, în schimb, după inhibarea ECA tisulare, efectele apar mult mai tardiv, fiind necesară administrarea de minim 6 luni a acelorași medicamente.

### I. Efectul antiaterosclerotic-antiischemic

ATII în afară de stimularea sintezei aldosteronului și a unor substanțe presoare ca noradrenalina, endotelina-1, favorizează proliferarea miocitelor din peretele vascular, produce fibroză și depunere de collagen de asemenea. AT II prin reacții oxidative stimulează și producerea de radicali liberi, și ca urmare crește oxidarea LDL, metabolizarea NO, sinteza moleculelor de adeziune vasculară. Acestea din urmă favorizează migrarea monocitelor în spațiul subendotelial având rol în inițierea și menținerea proceselor inflamatorii la nivelul peretelui vascular – proces considerat actualmente esențial în ateroscleroză. Prin efectele asupra coagulării – stimularea agregării trombocitare, scăderea activității endogene fibrinolitice prin activarea PAI-1 – crește riscul morții subite.

\* Melinda Kolcsar - asistent universitar farmacologie, medic specialist medicină internă și endocrinologie, UMF Tg. Mureș, Facultatea de Farmacie – Disciplina de Farmacologie

\*\* Ildiko Vicsi - medic rezident endocrinolog, Clinica de Endocrinologie, Tg. Mureș

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) prin scăderea ATII tisulare și măbind efectul bradikininei realizează efecte benefice asupra aterogenezei și instabilității plăcilor aterosclerotice, diminuează proliferarea și migrarea miocitară, scad acumularea și activarea celulelor inflamatorii, reduc stresul oxidativ, cresc sinteza de NO, corectează dezechilibrul tPA - PAI-1 și disfuncția endotelială.

Dintre studiile multicentrice care au urmărit efectul antiaterogen al ramiprilului numai studiul HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) a dovedit efectul benefic în acest sens. Deși fiecare IECA și antagonist al receptorului de angiotensină II (ARAT) are efect antiaterogen și antiproliferativ, aceștia prezintă diferențe semnificative, care se pot datora unor diferențe farmacocinetice și farmacodinamice ca liposolubilitatea, potența și activitatea asupra angiotensinei tisulare. Ramiprilul pare să fie eficace din cauza liposolubilității marcate, penetranței tisulare excelente, legării puternice și durabile de enzima de conversie.

ARAT s-au dovedit și ele eficace în prevenirea și tratarea aterosclerozei, fiind cunoscut acest efect al losartanului din studiul LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) [4].

Perspectivă noi reprezintă asocierea IECA și ARAT, acesta contracarând astfel efectul AT II sintetizate pe căi alternative după administrarea prelungită a IECA singure.

## II. Efecte neuro-endocrine

Dintre receptorii cu 7 domenii transmembranare cuplați cu proteine G, AT II leagă și activează două tipuri, numite receptori R-AT1 și R-AT2. Cele mai cunoscute efecte ale AT II, inclusiv modularea presiunii sângelui, controlul balanței lichid/electrolit și proliferarea celulară, sunt asociate cu activarea receptorilor AT1. Receptorii AT2 sunt implicați în reglarea proliferării celulare, programează moartea celulelor (apoptoză) și diferențierile celulare, îndeosebi de origine neurală. La făt, receptorii AT2 sunt distribuiți în creier și unele glande endocrine care produc hormoni steroizi, suprarenalele și ovarele. La adult, receptorii AT2 sunt localizați în uter, celulele granuloase ovariene, glandele adrenale și în unele regiuni ale creierului implicate în gândire și comportament.

## Sistemul renină-angiotensină și creierul

Enzima de conversie a angiotensinei, ATII și receptorii săi au fost găsiți în creier, în regiuni implicate în reglarea fluidelor și balanței electrolitice, a presiunii sanguine, ca și în structuri implicate în gândire, comportament și motricitate. Faptul că, receptorii AT2 sunt exprimați deja în viața fetală, sugerează ideea că ei joacă un rol important în dezvoltare. ARN-ulmesager ai receptorilor AT2 apar timpurie (în ziua a-13-a embrionară) în regiunea hipotalamică laterală, dar traversează în diferite alte structuri ale creierului în curs de dezvoltare/diferențiere. În cele mai multe regiuni, ontogeneza-expresia receptorilor AT2 este corelată cu maturarea și diferențierea acestor regiuni; astfel în cerebel, complexul olivar inferior, nucleii medulari motori care inervează limba, mușchii mandibulei și periorali. Receptorii AT2 sunt implicați în elongarea axonală, migrarea neuronală ca și în stabilizarea și menținerea conexiunilor sinaptice. Receptorii AT2 au fost găsiți în trunchiul cerebral, în sept și amigdală (structuri asociate cu anxietatea), în talamus (cu rol în funcția senzorială), în coliculi superiori (implicați în controlul mișcărilor ochilor ca răspuns la informația vizuală), ca și în nucleii subtalami

și în cerebel (în arii asociate cu învățarea funcțiilor motorii). Receptorii AT2 se găsesc la nivelul neuronilor dar nu și la nivelul astrocitelor sau a celulelor gliale. Prezența receptorilor AT2 în regiuni restrictive ale creierului adultului spre deosebire de distribuția largă la făt sugerează rolul acestor receptori în funcționarea și dezvoltarea neuronală. Folosind celule de origine neuronală și modele de regenerare neuronală, receptorii AT2 s-au dovedit a fi implicați în inducerea apoptozei și în diferențieri celulare [1].

## Receptorii AT2 și diferențierea neuronală

Diferențierea celulelor de origine neuronală se realizează printr-un proces complex care cuprinde 4 trepte esențiale: creșterea celulară, migrarea celulară, elongarea axonilor și dendriților și sinaptogeneza. Activarea R-AT2 de către AT II poate fi implicată în cel puțin 3 trepte ale proceselor diferențiale: creșterea celulară, migrarea neuronală precum și în elongarea axonală și dendritică.

## Receptorii AT2 și creșterea neuronală

Inducerea creșterii neuronale și elongarea axonală reprezintă unul din rolurile caracteristice ale receptorilor AT2 în celulele de origine neuronală. Activarea specifică a R-AT2 induce diferențieri morfologice a diferitelor tipuri de celule. S-a demonstrat că în culturile de celule tratate timp de 3 zile cu AT II a rezultat o creștere a numărului și lungimii neuronilor. Împreună cu aceste efecte a apărut și o creștere în nivelele de tubulină polimerizată și a cantităților de proteine asociate cu microtubuli, denumite proteine asociate cu mitogen (MAP) [8].

## R-AT2 și excitabilitatea neuronală

Calciul și excitabilitatea neuronală joacă un rol crucial în timpul diferențierii neuronale reglând orientarea neuronală. În particular, canalele de calciu de tip T sunt prezente la începutul diferențierii neuronale, unde sunt implicate în creșterea și proliferarea celulară, ca și în sinteza proteinelor, excitabilitate și creșterea conusului.

În celule de origine neuronală, activarea R-AT2 promovează schimbări în expresia diferitelor canale ionice, ducând la modificări în excitabilitatea neuronală. În culturi de celule s-a arătat că ATII induce inhibarea amplitudinii curenților atribuite canalelor de calciu tip T, printr-un mecanism care implică activarea unei fosfataze fosfo-tirozinice neidentificate. Fiziologic, activarea curenților de potasiu de către R-AT2 este asociată cu o reducere a potențialului de acțiune ceea ce duce la o creștere a excitabilității membranare [3].

## Receptorii AT2 și apoptoză neuronală

În multe tipuri de celule lipsa serului induce apoptoză care poate fi salvată prin adaosul factorilor neurotrofici, cum este factorul de creștere neuronal (NGF) sau insulina. Factorul neurotrofic poate fi blocat de AT II prin receptorii AT2. Într-o linie celulară de origine neuronală activarea receptorilor AT2 inversează efectele proapoptoare ale NGF și inhibă semnalul receptorului insulinei, ambele efecte asociate cu inducerea apoptozei. Efectele pro-apoptotice ale receptorilor AT2 au fost

raportate în multe alte tipuri de celule, de exemplu celule vasculare musculare netede, celule granuloase ovariene, celule neuronale de la șobolani și celule din zona fetală a glandei adrenale umane. Paradoxal, se pare că activarea receptorilor AT2 poate, în aceeași linie celulară, să inducă diferite răspunsuri, de exemplu apoptoză și diferențierea. O diferență importantă se observă între condițiile experimentale folosite pentru studierea acestor două funcții: în timp ce prima se realizează în absența serului, ultima este indusă într-un mediu cu conținut de ser. Aceste observații sugerează că efectele receptorilor AT2 sunt extrem de sensibile (sau dependente) față de mediul celular [10].

## De la apoptoză la elongarea neuronală

Receptorii AT2 sunt implicați în controlul pașilor importanți ai diferențierii. ATII și receptorii AT2 activează migrarea, controlează moartea celulară și elongarea neuronală. La creierul în dezvoltare, după ce migrarea este completă și celulele au ajuns aproape de locul lor definitiv, mai mult de 50% din celulele neuronale nediferențiate vor muri printr-un proces mediat de apoptoză. În această perioadă de diferențiere a variatelor arii și învelișuri cerebrale, vor supraviețui numai celulele apropiate receptorilor factorilor neurotrofici și celulele stimulate de acești factori. În absența NGF, neuronii simpatici exprimând receptorii AT2 suferă un proces de apoptoză. În prezența NGF celulele supraviețuiesc și trec printr-un proces de diferențiere caracterizat printr-un proces de elongare a dendritelor și axonilor. Aceste funcții de supraviețuire, migrare și elongare sunt controlate de cascade intercelulare specifice, activate nu numai prin factorii neurotrofici, dar și prin hormoni, cum ar fi polipeptida pituitară activată de adenilat ciclază (PACAP) și ATII prin R-AT2. Interacțiunile specifice între celule și componentele matricei înconjurătoare prin integrine și factorii de adeziune sunt importante pentru a integra diferite cascade [1].

## Exprimarea receptorilor AT2 în tulburările neurologice

În ultimii ani, s-a descoperit că în cursul diferitelor tulburări neurologice nivelele de exprimare ale R-AT2 au fost alterate în arii specifice ale creierului. Astfel, s-a găsit că exprimarea R-AT2 este diminuată în sindromul Parkinson (în nucleul caudat și cerebel) dar este mărită în boala Huntington (în nucleul caudat). În boala Alzheimer, cortexul temporal al creierului mare prezintă o sporire a exprimării, în timp ce hipocampusul manifestă o descreștere a exprimării R-AT2. Aceste rezultate sugerează că R-AT2 pot juca un rol important în menținerea funcțiilor creierului uman [2].

## R-AT2 în retardarea mintală

Mutațiile în gena receptorului pentru angiotensina II (Agr2) se corelează cu dezvoltarea retardării mintale umane X-linkate. La 9 pacienți studiate care prezentau retardare mintală X-linkată au fost prezente mutații ale genei Agr2, asociate cu descreșterea exprimării R-AT2, respectiv s-a constatat o completă pierdere a exprimării la o femeie cu un IQ de 44. Aceste observații susțin ipoteza că R-AT2 sunt necesari pentru dezvoltarea creierului și menținerea conexiunilor neuronale implicate în învățare și memorie [9].

## Influențe asupra sistemului hipotalamo-hipofizar

Consumul lichidian este reglat de centrul setei din hipotalamus. Hormonul principal care participă în reglarea aportului lichidian este hormonul anti-diuretic (ADH) numit și vasopresină, deoarece în concentrații mari, și mai ales în condiții patologice are efect vasoconstrictor. În condiții experimentale s-a dovedit, că SRA participă și la reglarea echilibrului fluidic prin mecanisme centrale. Este bine cunoscut faptul că, scăderea nivelului de AT II sau anihilarea efectului prin blocare de receptori, cresc prin mecanisme directe secreția de ADH. Analogul de somatostatina (octreotida) la animale de experiență scade secreția de ADH, mărind astfel senzația de sete. La animalele pretratate cu un IECA (captopril) respectiv cu un ARAT neselectiv (saralazina), sau selectiv pentru R-AT1 (losartan) efectul dipsogen al octreotidei prezintă o diminuare marcată. De aici se poate concluziona că pe lângă mecanismele angiotensinice centrale directe și ATII locală participă în secreția de ADH și prin modularea activității receptorilor pentru somatostatina de tip 2 și 5 (ss2 și ss5) [7].

Se cunoaște că la periferie angiotensina stimulează activitatea simpatică, acest mecanism contribuind la acțiunea de vasoconstricție. Date recente subliniază de asemenea creșterea tonusului simpatic central sub acțiunea AT II, un mecanism care este implicat și în reglarea secreției de prolactină. Prolactina este secretată în exces în multe condiții patologice, printre altele și stresul contribuie la hipersecreția ei. SRA stimulează secreția de prolactină și în condițiile în care activitatea simpatică este suprimată fie prin administrarea de guanetidină (un simpatolitic) fie animalele sunt suprarenalectomizate. Creșterea prolactinemiei se datorează unui mecanism central, dovedit prin creșterea nivelului de catecolamine la nivel cerebral. Blocarea SRA cerebral poate astfel să scadă hipersecreția de prolactină indusă de stres [6].

## BIBLIOGRAFIE

1. **Gendron L, Payet MD & Gallo-Payet N** - The angiotensin type 2 receptor of angiotensin and neuronal differentiation: from observations to mechanisms, *JME*, 2003 (31): 359-372
2. **Ge J, Barnes NM** - Alterations in angiotensin AT1 and AT2 receptor subtype levels in brain regions from patients with neurodegenerative disorders, *European Journal of Pharmacology*, 1996, 297, p: 299-306
3. **Kater SB, Mills LR** - Regulation of growth cone behavior by calcium, *J Neurosci* 1991, Apr 11 (4): 891-899
4. **Kemeny V.**: ACE-gatlok antiatherogen hatasa, *Agyrbetegseggek*, 2003, 9 (1), p:7-10
5. **Lenkei Z, Palkovits M, Corvol P, Llorens-Cortes C** - Distribution of angiotensin II type-e receptor (AT2) mRNA expression in the adult rat brain, *Journal of Comparative Neurology*, 1996, 373, p: 322-339
6. **Machado LJC, Reis AM, Coimbra CC** - Evidence of angiotensin II involvement in prolactin secretion in response to hemorrhage in adrenalectomized - and guanethidine treated rats, *EJE*, 2002, 146, p: 439-446
7. **Obal F, Hajdu J, Gardi I și colab** - Octreotide induced drinking, vasopressin, and pressor responses: role of central angiotensin and Ach, *Am J Physiol Regul Integr*

Comp Physiol, 2000 Jul, 279 (1): 271-277

8. Sanchez C, Diaz-nido J, Avila J- Phosphorylation of microtubule-associated protein 2 (MAP2) and its relevance for the regulation of the neuronal cytoskeleton function, Progress in Neurobiology, 61, 2000, p: 133-168

9. Vervoort VS, Beachem MS, Edwards PS si colab

- AGTR2 mutations in X-linked mental retardation, Science 296, 2002, p: 2401-2403

10. Yamada T, Horinchi M, Dzau VJ - Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death, PNAS, 1996, 93, p: 156-160

## Infecții urinare nespecifice

*Dr. Felix Voinea, Editura Medicală, 2005, p.195*

Prefațatorul lucrării de față, dl. acad. Petru Georgescu, mentorul autorului, îi elogiază acestuia efortul “pe de o parte temerar prin vastitatea ei, și, pe de altă parte, de mare utilitate practică”. Deoarece, reamintește domnia sa, “infecțiile urinare constituie un capitol al patologiei care se situează pe domeniile mai multor discipline: boli infecțioase, medicină internă, nefrologie, urologie”, dar “infecțiile urinare trebuie să mai trateze și ginecologii, pediatrii, diabetologii și chiar neurologii”, însă, “specialistul care dispune de cele mai multe mijloace este urologul”. Cartea, de un real interes pentru medicii din mai toate specialitățile, dar și “în pregătirea rezidenților și studenților”, este scrisă tocmai din perspectiva urologului, care “rezolvă nu numai un episod, dar și o mulțime de condiții favorizante ale infecțiilor urinare: anomalii obstructive, litiaza ș.a., care condiționează vindecarea completă și definitivă a bolnavilor”. În capitolul introductiv al lucrării, autorul face o precisă delimitare a terminologiei: sunt definite infecțiile urinare nespecifice (IUN) drept “boli cu manifestări similare”, generate de bacili Gram negativi (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*), coci Gram pozitivi (stafilococi, enterococi), bacili anaerobi (*Bacteroides fragilis*, peptostreptococi), la care se adaugă uretritele provocate “de unele microorganisme greu de identificat” (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*), spre deosebire de infecțiile “specifice”, cu o simptomatologie “unică” (tuberculoza, actinomicoza, gonoreea). Sunt apoi menționate cauzalitatea monomicrobiană a IUN acute și bi- sau polimicrobiană a celor cronice, ca și deosebirile etiologice și de răspuns la tratamentul antibacterian al IUN “nonnosocomiale” și nosocomiale. O remarcă specială privește IUN datorate unor microorganisme producătoare de urează (*Proteus mirabilis*), ce determină “schimbarea drastică” a pH-ului urinar care devine intens alcalin, facilitând precipitarea fosfaților și, consecutiv, formarea calculilor urinari. Rezervat epidemiologiei infecțiilor urinare - care ocupă, după diverși autori, prima poziție în rândul infecțiilor umane (sau cea de a doua, după infecțiile respiratorii), următorul capitol expune date privind frecvența în funcție de sex și vârstă, relevând dificultatea stabilirii incidenței lor reale, dată fiind amploarea acestora asimptomatice și gradele diferite de sensibilitate a metodelor de depistare; la fel de greu de apreciat e și nivelul mortalității prin IUN, dar se estimează că 20% dintre decedați au leziuni de pielonefrită cronică, iar 75% dintre septicemiile cu germeni Gram negativi se datorează IUN și, deși se constată că în ultimii 40 de ani, datorită chimio- și antibioticoterapiei, morbiditatea a scăzut, “mortalitatea prin infecții urinare nu s-a modificat”. Secțiunile referitoare la etiopatogenia IUN și la aspectele lor morfopatologice încheie expunerea datelor generale și pregătesc capitolul consacrat clasificării IUN. Aici au fost reunite două criterii de bază pentru departajare: în funcție de istoria naturală (prima infecție, infecțiile urinare rezistente, persistența bacteriană, reinfecția) și în funcție de extindere (IUN necomplicate și complicate), la care se adaugă clasificarea sindroamelor infecțioase urogenitale comune. În continuare, după o trecere în revistă a metodelor de investigație și diagnostic (clinice și de laborator, proceduri imagistice, tehnici de explorare instrumentală) sunt dezvoltate ultimele trei capitole privind deosebi terapeutică, în context histo- și fiziopatologic, ocupând jumătate din economia lucrării. Primul dintre acestea, Aspecte clinice ale infecțiilor tractului urinar la adult, debutează cu premiza asigurării sterilizării urinei, obiectiv realizabil prin “selecția medicamentului potrivit” realizată prin antibiogramă sau, în cazul aplicării unei terapii empirice, prin respectarea unui set de criterii - infecție complicată/necomplicată, spectrul activității antibioteicului, potențialele efecte adverse, costul. Sunt apoi reamintite spectrul de acțiune și caracteristicile celor mai utilizate antibiotice și se fac precizările necesare cu privire la atitudinea optimă, în funcție de formele anatomoclinice ale IUN - infecții ale tractului urinar superior și ale tractului urinar inferior. O notă aparte o aduce penultimul capitol, Actualități în fiziopatologia și tratamentul sepsisului, care face o prezentare remarcabilă a cauzalității, prevenirii și terapiei complexe a sindromului septic, definit drept “o inflamație sistemică reactivă la infecția cu microorganisme”, reprezentând “o cauză majoră a mortalității la pacienții țarați”. Cartea se încheie cu un capitol de mare interes, Infecția urinară în sarcină, unde preocuparea majoră este astfel formulată: “Eforturile în vederea stabilirii protocoalelor de screening precoce, diagnosticului și tratamentului bacteriuriei asimptomatice la gravide vor determina reducerea incidenței pielonefritei și a consecințelor acesteia asupra mamei și fătului”. Înaltul nivel de pregătire teoretică și practică a autorului este reflectat de concizia și precizia unui text bine sistematizat și foarte clar redactat dar care nu face nici o concesie vulgarizării noțiunilor și permite accesul facil al cititorului la capitolul solicitat. De remarcat ampla documentare (100 de indicații bibliografice recente) și bogata ilustrație demonstrativă (102 figuri și 7 tabele sinoptice) care sporesc valoarea unei lucrări de reală utilitate și de mare actualitate.

*Dr. Valeriu Mihăilă*