
TEZA DE DOCTORAT

Studiul morfologic și histochimic al sistemului digestiv la iepurele domestic (*Oryctolagus cuniculus*)

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Doctorand **Mircea-Florin Cipou**

Conducător de doctorat **Prof. Univ. Dr. Aurel Damian**



INTRODUCERE

Activitatea de digestie și absorbție a principiilor alimentare este un proces deosebit de complex și necesită participarea unui număr foarte mare de substanțe, de o diversitate deosebită. Mai mult, dacă ținem cont de specificul alimentației la diferite specii de animale, atunci digestia și absorbția prezintă aspecte particulare legate direct de alimentele consumate de animalele din fiecare specie și procesele biochimice necesare digestiei lor. Diferențele mari între specii din acest punct de vedere implică participarea unor substanțe care pot fi comune, dar și a unora, specifice doar unei specii sau unui grup de specii.

Sistemul digestiv al iepurelui sălbatic este adaptat la o gamă foarte variată de alimente vegetale, ceea ce-i permite să trăiască în habitate diferite sau chiar foarte diferite. Odată cu domesticirea iepurelui, situația s-a schimbat în privința alimentației, la început mai puțin, dar treptat au apărut fermele de creștere a iepurilor unde folosirea în hrana de zi cu zi a unei game foarte largi de vegetale este dificilă și total nerentabilă, din punct de vedere practic.

Pentru a crește eficiența, inclusiv prin reducerea semnificativă a numărului persoanelor necesare pentru întreținerea fermei, s-a trecut treptat la furajarea iepurilor cu furaj granulat, care este foarte ușor de administrat și chiar de păstrat o anumită perioadă de timp, dacă se respectă condițiile de depozitare. Utilizarea de furaj granulat simplifică mult lucrurile în sensul scăderii diversității alimentelor și chiar a anulării diferențelor dintre furajarea de vară și cea de iarnă. De la alimentația iepurelui sălbatic cu furaje foarte diverse, până la restrângerea furajelor la doar unul, anume cel granulat, este diferență foarte mare.

Iepurele domestic crescute în ferme s-au adaptat la acest furaj unic, relativ ușor și fără complicații majore, atâta timp cât este respectată tehnologia de producție. Se pune întrebarea dacă sistemul digestiv s-a adaptat la noile condiții de creștere și furajare doar prin funcționarea între limite fiziologice mari sau în cazul unora dintre organele lui au apărut anumite modificări, ca răspuns la noile solicitări. Apariția unor asemenea structuri adaptative majore ar putea fi sesizată prin examen anatomic amănunțit. Dacă însă este vorba de afectarea în măsură mai mare sau mai mică, doar a anumitor componente ale unui organ și nu organul în totalitate, atunci ele nu pot fi sesizate doar prin examen anatomic. Dacă la iepurele domestic au apărut sau nu astfel de modificări se poate verifica doar prin examene histologice și histochimice amănunțite.

Pe lângă cele menționate, prezența iepurilor în clinicile veterinare este în continuare creșterea și pentru că, iepurii sunt folosiți de multe ori, ca animale de companie, fiind foarte iubiți, în special de copii. Din acest punct de vedere, iepurii au o semnificație emoțională care determină proprietarii să facă investiții serioase pentru bunăstarea animalelor lor de companie.

STRUCTURA TEZEI

Teza de doctorat intitulată „*Studiul morfologic și histochimic al sistemului digestiv la iepurele domestic*” cuprinde un număr de 155 pagini și prezintă o iconografie relevantă, de 125 de figuri. Ea este structurată în două părți și a fost realizată conform normelor de redactare a tezelor de doctorat ale IOSUD USAMV-Cluj Napoca.

Prima parte a tezei, stadiul actual al cunoașterii, cuprinde 32 pagini și este structurată în trei capitole.

Capitolul I, intitulat „*Embriologia sistemului digestiv*” cuprinde informații referitoare la dezvoltarea embrionară a sistemului digestiv.

Capitolul II, - „*Sistemul digestiv*” ne oferă informații despre anatomia și topografia sistemului digestiv al iepurelui domestic.

Capitolul III, - „*Fiziologia digestiei la iepurele domestic*”, „tratează” bibliografic întregul proces de digestie la diferite niveluri ale sistemului digestiv, în relație cu structurile anatomice implicate.

Partea a doua a tezei, contribuția personală, se întinde pe 97 pagini și este structurată în 7 capitole. Cuprinde noțiuni despre ipoteza de lucru, obiective, materiale și metode, precum și investigații de morfologie macroscopică, microscopică și histochimică asupra componentelor sistemului digestiv al iepurilor domestice. Această parte a lucrării se încheie cu un capitol de concluzii generale și unul despre aspectele de originalitate și contribuții inovative ale tezei.

OBIECTIVELE LUCRĂRII

- *studiul anatomic al organelor sistemului digestiv la iepurele domestic, pentru a evidenția eventuale aspecte anatomice particulare;*

- *studiul microscopic al organelor sistemului digestiv la iepurele domestic, pentru a evidenția eventuale structuri histologice adaptative, apărute ca răspuns la schimbările alimentare;*

- *studiul histochimic al celulelor secretoare de mucine din întregul sistem digestiv, pentru a putea aprecia tipul de mucine secretat de fiecare celulă glandulară.*

MATERIALE ȘI METODE

Capitolul V, intitulat „*Materiale și metode*” oferă informații despre: materialul biologic, materialul chimic, alte tipuri de materiale, aparatură și modul de organizare a investigației. Cercetarea s-a desfășurat pe sistemul digestiv provenit de la 10 iepuri domestici adulți, clinic sănătoși, sacrificați pentru producția de carne, la nivel familial.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Capitolul VI, intitulat „*Studiul macroscopic al sistemului digestiv la iepurele domestic*” cuprinde investigații anatomice efectuate cu scopul de a surprinde eventuale aspecte particulare referitoare la componentele sistemului digestiv, cu referire la

aspect, formă, dimensiuni și raporturile cu structurile învecinate. În acest scop ne-am propus următoarele obiective:

- **evidențierea unor posibile noi caracteristici macroscopice ale sistemului digestiv;**
- **descrierea și stabilirea raporturilor topografice ale componentelor sistemului digestiv;**
- **investigații morfometrice ale organelor constituente și a componentelor acestora.**

În urma investigațiilor anatomice asupra sistemului digestiv la iepurele domestic, am ajuns la următoarele concluzii:

Disponerea incisivilor superiori și inferiori este particulară față de alte mamifere domestice și față de a altor animale de experiență, iar suprafața lor oclisivă permite tăierea furajelor fibroase. Lungimea medie a coroanei clinice a incisivilor superiori principali este în condiții normale, în medie, 8,5 mm.

Limba la iepurele adult are lungimea medie de 54,16 mm, o greutate de 6,29 g, iar fața dorsală prezintă un tor lingual de culoare albicioasă. Corpul limbii are ponderea cea mai mare în lungimea totală a organului.

Esofagul este un conduct musculo-conjunctiv din care lungimea segmentului toracic este cea mai mare, urmat de segmentul cervical și apoi cel abdominal.

Stomacul este simplu, necompartimentat, cu un volum mare, raportat la talia animalului. Volumul mediu al stomacului este de 170 ml. La nivelul lumenului acestuia, la iepurele domestic nu este prezent *margo plicatus*.

Intestinul la iepure este foarte dezvoltat raportat la talia animalului, fiind adaptat pentru reținerea unei cantități mari de conținut digestiv la acest nivel, volumul acestuia fiind de minim 58% din volumul total al sistemului digestiv.

Dintre ansele duodenului, ansa descendentă are lungimea cea mai mare, fiind în contact apropiat cu colonul descendent. Aceasta este urmată ca lungime, de ansa ascendentă. Lungimea flexurii caudale nu este aparentă *in situ*, datorită faptului că prezintă numeroase flexuozități.

Jejunul este segmentul cel mai lung al intestinului subțire - o medie de 207 cm.

Complexul ileo-ceco-colic este o unitate morfofuncțională, care nu se găsește la alte specii de animale domestice - este specifică iepurelui.

Procesul papilar poate fi considerat un lob distinct al ficatului la iepure, fiind fixat direct la nivelul hilului hepatic, în partea superioară - aspect asemănător cu prezența lobului Spiegel, la om. Vezica biliară are o lungime medie de 2,66 cm.

Capitolul VII, intitulat „**Studiul microscopic al sistemului digestiv la iepurele domestic**” a avut ca scop efectuarea de investigații histologice asupra principalelor componente ale sistemului digestiv la iepurele domestic, pentru a completa cu informațiile obținute, datele existente la ora actuală în literatura de specialitate. Pentru atingerea acestui scop, ne-am propus următoarele obiective:

- **verificarea structurii histologice a tuturor organelor sistemului digestiv al iepurelui domestic, crescut cu furaj unic granulat;**

- identificarea eventualelor modificări structurale apărute la nivelul unor organe, în urma efortului de adaptare la condiții de habitat și furajare foarte diferite de cele avute în stare de libertate;

- aducerea de posibile noi informații din punct de vedere microscopic privind particularitățile organelor sistemului digestiv la iepure și descrierea lor detaliată.

În urma investigațiilor histologice asupra sistemului digestiv la iepurele domestic, s-au desprins următoarele concluzii:

Papilele filiforme de pe limba de iepure sunt cilindrice scunde și cilindrice înalte pe vârful limbii, conice înalte, la nivelul corpului și conice scunde, pe rădăcină, grosimea lor crește progresiv oro-aboral, iar densitatea cea mai ridicată este pe vârful limbii și cea mai redusă, la nivelul rădăcinii.

Mucoasa esofagului prezintă la iepurele domestic un epiteliu de tip stratificat pavimentos cu tendință discretă de cheratinizare și musculara mucoasei formată din fascicule musculare netede longitudinale, care cresc numeric treptat, cele mai multe fiind prezente în segmentul abdominal.

Musculara esofagului este formată din celule musculare striate dispuse pe trei straturi: longitudinal intern, circular mijlociu și longitudinal extern, stratul extern fiind mai subțire în primele două segmente, dar au grosime comparabilă, în segmentul abdominal.

Grosimea totală a peretelui esofagian diferă de la un segment la altul, fiind cea mai mare, în segmentul abdominal, în special datorită muscularei care este și ea, cea mai groasă, la acest nivel, aspect care pare să ajute la progresia bolului alimentar în ultima porțiune a esofagului.

Regiunea cardială a stomacului este dezvoltată la iepure, iar criptele glandulare, puțin adânci în prima porțiune, apoi se adâncesc treptat, până la de două ori mai adânci, apoi de trei ori, pentru ca în ultima porțiune să se reducă treptat, așa încât, în zona de trecere spre regiunea fundică, să fie din nou evident mai puțin adânci.

Musculara mucoasei este prezentă, dar are dispoziție particulară, în sensul că este dispusă la distanță mare de epiteliu și cripte, și chiar glande, fiind formată dintr-un singur rând de celule musculare netede dispuse rarefiat și orientate majoritatea, aproximativ în aceeași direcție.

Glandele sunt relativ bine reprezentate în regiunea cardială a stomacului de iepure domestic, dar sunt semnificativ mai puține, decât în regiunea fundică și nu sunt dispuse până la musculara mucoasei ca și în alte regiuni, așa încât, jumătatea profundă a laminei propria nu conține glande.

Glandele cardiale din stomacul iepurelui domestic conțin celule de un singur fel, doar în imediata vecinătate a joncțiunii esofago-gastrice, în rest conțin celule de mai multe tipuri, iar raportul dintre ele este diferit, de la o zonă la alta.

Ca o caracteristică generală, mucoasa gastrică din regiunea cardială a stomacului iepurelui domestic este foarte groasă și foarte laxă, ceea ce asigură trecerea ușoară a alimentelor din esofag în stomac, în același timp, permite o adaptare rapidă a stomacului, la variații de volum.

În regiunea fundică a stomacului, criptele sunt mai puțin adânci, decât în regiunea cardială, iar numărul glandelor gastrice este foarte mare, încât, prin număr, densitate și lungime, ele ocupă aproape în totalitate spațiul dintre fundul criptelor și musculara mucoasei.

Mucoasa gastrică din regiunea pilorică a stomacului are aspect cutat, iar criptele sunt aici semnificativ mai adânci, decât în regiunea fundică și de asemenea, mult mai largi, asemănându-se într-o oarecare măsură, cu cele din regiunea cardială.

În ampula duodenală, glandele Brunner sunt net majoritare, ele ocupând o zonă întinsă, ce implică o parte din mucoasă și cea mai mare parte din submucoasă. Ele apar formate din celule mucoase care sunt net majoritare și un număr mai redus de celule seroase.

Glandele Brunner din duodenul propriu-zis sunt la iepure, dispuse în totalitate în submucoasă și apar alcătuite în cea mai mare parte din celule de talie mare și aspect de celule secretoare de mucine și celule de talie mai mică, cu aspect de celule seroase.

Glandele Lieberkühn din jejun sunt relativ rare, de lungime medie, iar din punct de vedere structural, conțin două tipuri de celule glandulare - enterocite, care ocupă 2/3 superioare și celule asemănătoare cu celulele DCS, dispuse în porțiunea profundă a glandelor.

Situația este comparabilă și în ileon, referitor la lungimea glandelor Lieberkühn, densitatea lor și chiar a faptului că și aici, există celule DCS în porțiunea profundă a glandelor, dar se schimbă total, la nivelul ampulei ileale, unde sunt prezente numeroase structuri limfoide.

Cecumul la iepurele domestic este foarte dezvoltat, prezintă mucoasă groasă prevăzută în primele două segmente, cu vilozități intestinale comparabile în mare măsură cu cele existente în intestinul subțire, dar nu și la nivelul apendicelui cecal, care are structură tipic limfoidă.

În colon, mucoasa este relativ groasă și prezintă glande a căror lungime o întrece pe cea a glandelor din jejun și ileon, iar densitatea glandelor este cea mai redusă în colonul ascendent, apoi se înmulțesc vizibil în colonul transvers și se mențin la densitate mare și în colonul descendent.

Capitolul VIII, intitulat „Studiul histochimic al tractului digestiv la iepurele domestic (*Oryctolagus cuniculus*)” a avut ca scop identificarea celulelor secretoare de mucine existente în structura organelor care alcătuiesc sistemul digestiv. În primul rând s-a urmărit prezența celor două tipuri majore de mucine, respectiv neutre și acide. Am urmărit prezența celulelor secretoare de mucine la nivelul fiecărui organ digestiv în parte, desitatea și distribuția lor, precum și tipul/tipurile de mucine secretate de fiecare tip de celulă glandulară. Pentru realizarea acestui scop, ne-am propus următoarele obiective:

- **cuantificarea prezenței și distribuției celulelor secretoare de mucine existente în pereții organelor cavitate ale tubului digestiv la iepurele domestic;**
- **cuantificarea tipului de mucine secretate de fiecare tip celular existent în organele tubului digestiv, la iepurele domestic.**

În urma investigațiilor histochimice asupra sistemului digestiv la iepurele domestic, s-au desprins următoarele concluzii:

Celulele epitelului care tapetează la suprafață mucoasa gastrică, dar și criptele, sunt intens PAS pozitive și alcian negative, ceea ce demonstrează că ele secretă cantități importante de mucine neutre, dar nu secretă mucine acide.

O parte dintre celulele glandelor gastrice din regiunea cardială sunt discret PAS pozitive și alcian pozitive, cele din regiunea fundică sunt negative pe cele două reacții histochemice, iar cele din regiunea pilorică sunt majoritatea PAS pozitive, dar alcian negative.

Aprecierea globală a comportamentului celulelor mucoasei gastrice la iepurele domestic față de cele două reacții histochemice, arată că, mucoasa gastrică sintetizează la această specie, cantități mari de mucine, dintre care cele neutre predomină net, iar cele acide sunt în cantități foarte mici.

La nivelul duodenului, celulele caliciforme sunt intens PAS pozitive și intens alcian pozitive, pe când celulele glandelor Brunner sunt pozitive, dar de intensitate moderată, pe reacția PAS și intens pozitive, pe colorația cu albastru alcian.

Cum sinteza de mucine neutre și acide este comparabilă la nivelul celulelor caliciforme, iar la nivelul celulelor glandelor Brünner sinteza de mucine acide este peste nivelul mucinelor neutre, putem afirma că în duoden se sintetizează cantități mari de mucine, dintre care cele acide, predomină.

În jejun, singurele celule intens pozitive atât pe reacția PAS, cât și pe colorația cu albastru alcian sunt celulele caliciforme, prezente atât în epitelul vilozitar, cât și în pereții glandelor Lieberkühn, în jumătatea lor superioară.

În jumătatea profundă a glandelor Lieberkühn din jejunul de iepure există celule particulare foarte asemănătoare cu celulele DCS de la alte specii, doar că aici aceste celule sunt negative pe ambele reacții histochemice, ceea ce demonstrează că ele nu secretă mucine.

În ileon, situația este comparabilă cu cea din jejun în sensul că, celulele caliciforme din epitelul vilozitar și din glandele Lieberkühn sunt atât PAS pozitive, cât și alcian pozitive, iar celulele DCS din zona profundă a glandelor sunt negative pe cele două reacții histochemice.

La nivelul cecumului, singurele celule pozitive pe cele două reacții histochemice sunt celulele caliciforme prezente în epitelul vilozitar și în pereții glandelor Lieberkühn, din toate cele trei regiuni cecale: bază, corp și apendice.

Celulele caliciforme sunt prezente în toate cele trei segmente ale colonului, atât în epitelul de suprafață, cât și în cel glandular, ele fiind pozitive pe ambele reacții histochemice, dar intensitatea reacției este slabă atât pe reacția PAS, cât și pe colorația cu albastru alcian.

Particular pentru colon este faptul că, în pereții glandelor mai există două feluri de celule secretoare de mucine, dispuse intercalat - unele pozitive pe reacția PAS, iar celelalte, pe colorația cu albastru alcian, iar numeric, cele cu secreție acidă, le întrec pe cele cu secreție neutră.

Cum celulele caliciforme secretă atât mucine neutre, cât și mucine acide la nivel comparabil, iar celelalte celule implicate în secreția de mucine sintetizează mai multe

mucine acide decât neutre, putem afirma că secreția totală de mucine la nivelul colonului este predominant acidă.

Capitolul IX, intitulat „**Concluzii generale**” sintetizează aspectele surprinse în urma investigațiilor anatomice, histologice și histochimice, după cum urmează:

Papilele linguale au distribuție și pondere caracteristică fiecărui segment al limbii, la care ne raportăm.

Segmentul toracic este porțiunea cea mai lungă a esofagului, urmează segmentul cervical și apoi, cel abdominal.

Stomacul este simplu, necompartimentat, cu un volum mare, raportat la talia animalului: iepurele domestic nu prezintă în lumen, marginea pliată (*margo plicatus*).

Ficatul la iepure prezintă un proces papilar, care poate fi considerat un lob distinct, fixat direct la nivelul hilului hepatic, în partea dorsală - aspect asemănător cu prezența lobului Spiegel, la om, iar vezica biliară are o lungime medie de 2,66 cm.

Ansa descendentă a duodenului este cea mai lungă, urmată de ansa ascendentă și flexura caudală, care prezintă numeroase flexuozități, iar jejunul este segmentul cel mai lung al intestinului subțire, în medie 207 cm.

Complexul ileo-ceco-colic este o unitate morfofuncțională, care nu se găsește la alte specii de animale domestice - este specifică iepurelui.

Sacul rotund are mucoasa organizată în numeroase forme poligonale.

Mucoasa esofagului prezintă la iepurele domestic un epiteliu de tip stratificat pavimentos cu tendință discretă de cheratinizare, iar musculara este formată din celule musculare striate dispuse în 3 straturi: longitudinal - intern și extern și circular mijlociu.

Regiunea cardială prezintă o mucoasă foarte groasă, cu corion bogat, dar lax, musculara mucoasei, la distanță de profunzimea glandelor și dispunere puțin ordonată, ceea ce asigură adaptarea stomacului la variații de volum.

În regiunea fundică, criptele sunt puțin adânci, numărul glandelor gastrice este foarte mare, iar în regiunea pilorică, mucoasa are aspect cutat, cu cripte semnificativ mai adânci și mult mai largi, decât în regiunea fundică.

Iepurele domestic prezintă un cecum foarte dezvoltat, cu o mucoasă groasă, prevăzută în primele două segmente cu vilozități comparabile în mare măsură cu cele existente în intestinul subțire, dar nu și la nivelul apendicelui cecal, care are structură tipic limfoidă.

Mucoasa colonului este relativ groasă și prezintă glande a căror lungime o întrece pe cea a glandelor din jejun și ileon, iar densitatea lor este cea mai mică în colonul ascendent, apoi crește vizibil în colonul transvers, și se mențin la densitate mare și în colonul descendent.

În duoden, glandele Brunner sunt foarte bine reprezentate, dispuse în submucoasă și mucoasă, în ampula duodenală, și doar în submucoasă, la nivelul duodenului propriu-zis, iar ca și structură, conțin celule mucoase net majoritare și un număr mai redus de celule seroase.

Glandele Lieberkühn din jejun și ileon sunt relativ rare, de lungime medie, și sunt formate din enterocite, celule caliciforme și celule asemănătoare cu celulele DCS, dispuse în porțiunea profundă a glandelor, iar în ampula ileală există și numeroase structuri limfoide.

La nivelul duodenului, celulele caliciforme sunt intens PAS pozitive și intens alcian pozitive, pe când celulele glandelor Brunner sunt pozitive, dar de intensitate slabă pe reacția PAS și intens pozitive pe colorația cu albastru alcian, astfel că, în duoden predomină secreția acidă.

În jejun și ileon, singurele celule intens pozitive atât pe reacția PAS, cât și pe colorația cu albastru alcian, sunt celulele caliciforme, iar intensitatea secreției este oarecum apropiată, astfel că, putem afirma că secreția de mucine neutre este comparabilă, cu cea a mucinelor acide.

Cele două reacții histochemice au demonstrat că celulele mucoasei gastrice sintetizează la iepurele domestic, cantități foarte mari de mucine, iar ca și reprezentare cantitativă, cele neutre predomină net, iar cele acide sunt în cantități reduse, astfel că, secreția totală este predominant neutră.

Particular pentru colon este faptul că în pereții glandelor, mai există două feluri de celule secretoare de mucine, dispuse intercalat, unele pozitive pe reacția PAS, iar celelalte pe colorația cu albastru alcian, iar numeric, cele cu secreție acidă le întrec pe cele cu secreție neutră. Celulele caliciforme din cele trei segmente ale colonului sunt pozitive pe ambele reacții histochemice, dar intensitatea reacției este slabă atât pe reacția PAS, cât și pe colorația cu albastru alcian, iar celelalte celule mucoase secretă cele mai multe mucine acide.

Având în vedere că celulele caliciforme secretă atât mucine neutre, cât și mucine acide, la nivel comparabil, iar celelalte celule implicate în secreția de mucine sintetizează mai multe mucine acide, decât neutre, rezultă că secreția totală de mucine la nivelul colonului este predominant acidă.

Capitolul X, „Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei” punctează cele mai importante aspecte surprinse în cadrul investigațiilor efectuate în această teză, după cum urmează:

Studiile anatomice efectuate completează informațiile existente în literatura de specialitate. Dintre aspectele sugestive, amintim:

Corpul limbii are ponderea cea mai mare în lungimea totală a organului, iar distribuția și ponderea papilelor linguale este pe întreaga față dorsală.

Stomacul iepurelui domestic nu prezintă *margo plicatus*.

Complexul ileo-ceco-colic este o unitate morfofuncțională specifică iepurelui.

Procesul papilar poate fi considerat ca fiind lob distinct al ficatului, la iepure.

Studiile histologice au evidențiat următoarele aspecte particulare:

Papilele filiforme ale limbii diferă ca și densitate, dimensiuni și grad de cheratinizare, în funcție de porțiunea limbii, la care ne raportăm.

Regiunea cardială este foarte dezvoltată, iar structura sa particulară permite adaptarea la variații de volum și conține mai multe tipuri de glande.

Glandele duodenale Brunner sunt dezvoltate, numeroase și prezente și în prima parte a jejunului.

În cecum există vilozități comparabile cu cele din intestinul subțire.

Studiile histochemice au evidențiat următoarele aspecte particulare:

În stomac, mucinele neutre predomină net, iar cele acide sunt în cantități foarte mici.

În duoden se sintetizează cantități mari de mucine și predomină cele acide.

Celulele caliciforme din colon au activitate secretorie mai redusă decât cele din intestinul subțire.

În colon, pe lângă celulele caliciforme mai există celule secretoare de mucine, reprezentate de celule glandulare mucoase, cu tinctorialitate diferită. Secreția totală de mucine la nivelul colonului este predominant acidă.