

2. Studiarea activității elastazei în serul sangvin va permite monitorizarea sistemului proteazic în timp real, pentru a presupune evoluția politraumatismului cu ALI/ARDS, aplicarea procedurilor terapeutice (ventilația artificială profilactică, antiproteaze) și aprecierea prognosticului.

Bibliografie

1. Andrew B., Peitzman., Michael MdRhoders et al. The Trauma Manual, 2nd edition 2002.
2. Anne Craveiro Brochner and Palle Toft. Pathophysiology of systemic inflammatory response after major accidental trauma. // Scandinavia Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 17:43, 2009.
3. Cambell E.J., Cury J.D., Shapiro S.D .et al. Neutral proteinases of human mononuclear phagocytes-cellular-differentiation... alters cell phenotype for serine proteinases, metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases.// J.Immunol., Vol.146. p. 1286-1295.
4. Feliciano, David V., Mattox, Kenneth L. et al. Trauma, 6th Edition 2008.
5. Kohl B.A.,Deutschman C.S. The inflammatory response to surgery and trauma.Curr.Opin. Crit. Care 200, 12:325-332.
6. Martin T.R. Pistores B.P. et. al. Effects of leukotriene B4 in the human lung: recruitment of neutrophils unti the alveolar spaces without a change in protein permeability.// J.Clin. Invest., Vol. 84. 1609-1619.
7. Nerida Butcher, Zsolt J. Balogh- The Definition of Polytrauma; The Need for International Consensus. Injury, Int. Care Injured 40S4, S12-S22, 2009.

PATOGENIA REMODELĂRII CARDIACE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

(Revista literaturii)

Maria Costandachi

(Conducător științific: Lutan Vasile, profesor universitar)

Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică

Summary

The pathogenesis of the cardiac remodeling in arterial hypertension

The present study is a review and a synthesis about the cardiac remodeling at hypertensive patients, nothing the morphology substrate of the process, the elucidation of the pathogenesis, of the role of the vegetative nervous system, of the renin-angiotensin-aldosterone system, as well as endothelins, natriuretic peptides and cytokines.

Rezumat

Lucrarea reprezintă o analiză și sinteză referitor la remodelarea cardiacă la pacienții hipertensivi, evidențierea substratului morfologic al procesului, elucidarea patogeniei, rolului sistemului nervos vegetativ, al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, endotelinelor, peptidelor natriuretice și citokinelor.

Caracteristica generală a remodelării miocardului

Termenul “remodelare cardiacă” a fost propus de către N. Sharp la sfârșitul anilor '70 ai secolului trecut pentru a desemna schimbările de ordin structural și geometric al miocardului după suportarea unui infarct acut.[11] Pe parcurs, însă, termenul a căpătat un înțeles mai larg. Astăzi, prin remodelarea cardiacă se înțelege procesul complex de dereglare a structurii și funcției

cordului, incluzând mărirea masei acestuia, dilatarea cavităților cordului și schimbarea conformației geometrice a ventriculelor. [15]

Remodelarea cardiacă este un mecanism de adaptare la hipertensiunea arterială (HTA) de lungă durată. Conform rezultatelor ecocardiografiei pot fi evidențiate 4 tipuri geometrice a cordului, având la bază masa miocardului și grosimea relativă a peretelui ventriculului stâng (VS):

- **Hipertrofia concentrică** (mărirea masei miocardului și grosimii relative a peretelui VS);
- **Hipertrofia excentrică** (mărirea masei miocardului cu grosimea relativă normală a peretelui VS);
- **Remodelarea concentrică** (masa miocardului normală și mărirea grosimii relative a peretelui VS);
- **Geometria normală a VS** (masa normală și grosimea relativă a peretelui VS normală).

Incidența diferitor tipuri de remodelare în HTA nu este pe deplin studiată. Conform datelor lui E.Şleahto (1999), varianta concentrică de remodelare se întâlnește mai des la pacienții cu HTA moderată, iar geometria normală a VS și hipertrofia excentrică a ventriculului stâng (HVS)– în stadiul I a HTA.

Tipul remodelării VS în HTA determină riscul dezvoltării complicațiilor cardio-vasculare. Cel mai puțin favorabil, în vederea pronosticului, este HVS concentrică – probabilitatea apariției bolilor CV în timp de 10 ani este de 30%; urmează HVS excentrică – 25 %; remodelarea concentrică – 25 %; geometria normală – 9 %.

HVS în prezent este calificată ca una din cele mai importante cauze a dereglărilor relaxării diastolice a VS care se identifică de cele mai dese ori mai devreme decât mărirea masei miocardului. Disfuncția sitolică s-a remarcat doar în cazurile hipertrofiei excentrice a VS. [14]

Substratul morfologic al remodelării

În procesul remodelării miocardului în HTA participă toți componenții structurali ai organului.

Cardiomiocitele. Creșterea rezistenței totale periferice în HTA conduce la mărirea presarcinii, creșterea tensiunii parietale a VS și întinderea cardiomiocitelor. Ca răspuns la suprasolicitare are loc creșterea sintezei proteinelor funcționale și producerea unităților sarcoplasmice contractile, în consecință cardiomiocitele se hipertrofiază. În calitate de stimuli pentru inițierea hipertrofiei servesc noradrenalina, angiotensina II, endotelina, peptidele locale.[1,10]

Fibroblaștii. Fibroblaștii se activează ca răspuns la leziunea ischemică, sub acțiunea angiotensinei II, aldosteronului, endotelinelor, peptidelor locale, factorului de creștere insulin-like I, cardiotropinei I, factorului de creștere al fibroblaștilor. În rezultat are loc proliferarea fibroblaștilor, se mărește sinteza de colagen, ceea ce duce la fibrozarea zonelor miocardului, mărirea „rigidității” cordului cu apariția disfuncției diastolice, care înrăutățește capacitatea cordului de a menține debitul cardiac corespunzător necesităților. [15]

Vasele miocardului. Dereglarea perfuziei miocardului apare ca consecință a creșterii rezistenței vaselor coronariene, a modificărilor structurale a acestora, a disfuncției endoteliale și micșorării numărului de capilare la un gram de țesut muscular. În condițiile create se instalează perfuzia inadecvată a miocardului, care va conduce la o dilatare și mai mare a cavităților cordului și respectiv va determina o letalitate majorată. [14]

Patogenia remodelării cordului în HTA

Natura remodelării în HTA este neomogenă. Primordial aceasta apare drept urmare a suprasolicitării dăunătoare a cordului prin rezistență, cu mărirea tensiunii parietale sistolice (*wall-stress-ul*). Creșterea presiunii peretelui servește drept stimul pentru hipertrofia

cardiomiocitelor, mărirea depozitelor de colagen și fibroza miocardică, care v-or determina remodelarea geometriei și structurii ventriculelor iar compenstaor se va diminua stresul miocardic. Grosimea peretelui ar trebui să crească proporțional cu nivelul tensiunii arteriale pentru a menține stresul miocardic normal. [14]

În același timp este demonstrat că remodelarea este un proces legat de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, a sistemului simpatic și hiperinsulinemiei ca răspuns la acțiunea factorilor patogeni, clinic manifestate prin modificări a dimensiunilor, formei și posibilităților funcționale a cordului.

Activarea neuromorală. Conform acestei ipoteze, activarea neuromorală inițial poartă un caracter adaptativ și este îndreptată spre menținerea debitului cardiac și tensiunii arteriale. Însă, pe parcurs, acest răspuns compensator capătă un caracter patologic și conduce la progresarea remodelării și dezvoltarea insuficienței cardiace.

Sistemul nervos vegetativ. Activarea sistemului nervos simpatic are loc ca urmare a capacității angiotensinei II de a stimula SNS la nivel central și a crește tonusul acestuia. Efectele sale asupra cordului, ionotrop pozitiv și cronotrop pozitiv, măresc debitul cardiac. Drept efecte nefavorabile ale acestei activații apare necesitatea sporită de oxigen a miocardului. La etapele mai tardive a remodelării, activarea simpatică influențează asupra proceselor reexpresiei genelor fetale și hipertrofia cardiomiocitelor. Într-un șir de lucrări s-a determinat, că nivelul crescut de noradrenalină circulantă corelează cu un pronostic nefavorabil la pacienții cu disfuncția VS. [9]

Sistemul Renină-Angiotensină-Aldosteron (SRAA).

Sistemul RAA constă din sectorului intravascular (15 – 20 % din sistemul RAA de la nivelul întregului organism) și compartimentul tisular (80 – 85%), iar efectele finale sunt determinate de acțiunea angiotensinei II și a aldosteronului. Angiotensina II se formează în miocard sub influența SRAA tisular și reprezintă mediatorul răspunsului celular la hiperdilatare, exprimat prin proliferare și creștere. [6]

Efectele esențiale ale angiotensinei II care contribuie la remodelarea cordului sunt următoarele:

- a. stimulează sinteza de proteine în cardiomiocite și implicit stimulează hipertrofia miocitelor;
- b. stimulează sinteza ADN-ului în fibroblaștii miocardului și sinteza proteinelor matricei extracelulare (laminina b1, b2, fibronectina, colagen I, III);
- c. crește expresia moleculelor de adeziune (VCAM1, ICAM1, P-selectina), a factorilor chemotactici (MCP-1) și are rol în activarea și migrarea macrofagelor în intima vasculară;
- d. stimulează secreția citokinelor proinflamatoare (IL-6);
- e. crește permeabilitatea endoteliului arterelor coromânariene facilitând difuzia factorilor de creștere spre locul de acțiune;
- f. crește adeziunea și agregarea plachetară contribuind la trombogeneză;
- g. crește rezistența coronariană prin vasoconstricție (direct și prin NE și a endotelinei și inhibiția NO-sintetazei endoteliale) și prin stimularea proliferării, hipertrofiei și migrării miocitelor vasculare în intimă;
- h. induce apoptoza cardiomiocitelor;
- i. stimulează activitatea NADH/ NADPH oxidazei, producția de superoxizi și peroxidarea lipidică.

Producerea mărită de aldosteron ca rezultat al activării SRAA stimulează sinteza de colagen de către fibroblaști ceea ce joacă rol în moartea cardiomiocitelor ca rezultat al influenței asupra balanței electrolitice în aceștia. [3,9]

Endotelinele – posedă efecte asemănătoare cu cele ale catecolaminelor și angiotensinei II. În unele cercetări este remarcat rezultat favorabil în urma blocării receptorilor pentru endotelină în modelele experimentale și la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Peptidele natriuretice sunt reprezentate peptidul atrial, cerebral și C-atrial terminal și își manifestă efectele sale, interacționând cu două tipuri principale de receptori – A și B.

Vasodilatarea periferică și natriureza, determinate de factorii natriuretici atrial și cerebral, se opun efectelor nedorite ale activării sistemului nervos simpatic și SRAA. Plus la efectele pozitive asupra hemodinamicii, balanței lichidiene și funcției renale, efectul de lungă durată al peptidelor natriuretice poate fi inhibarea hipertrofiei cardiomiocitelor. [7, 9,10,12]

Citokinele. Datele cercetărilor SOLVC (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) au demonstrat că nivelul citokinelor proinflamatoare se mărește la pacienți odată cu agravarea la aceștia a insuficienței cardiace funcționale. Cercetările pe animale au demonstrat, că TNF- α provoacă intensificarea proceselor de remodelare. Vitalitatea celulei depinde de interrelația dintre factorii inductori și supresori ai apoptozei, care sunt sensibili la citokine, în special TNF- α . Citokinele pot intensifica apoptoza prin legarea cu receptorul TNF- α -1, porția citoplasmatică a căruia depinde de domeniul, care reglează procesele de moarte celulară. Ei deasemenea provoacă efect citotoxic direct, care duce la moartea celulei. Apoptoza, ca și necroza, duce în continuare la dereglarea structurii și funcției VS.[1,5,13]

Interacționând cu receptorii specifici de pe membrana cardiomiocitelor, acești stimuli declanșează o cascadă de lanțuri de semnalizare intracelulară. În rezultat, se activează genele de răspuns precoce (protooncogenele), responsabile de sinteza proteinelor reglatoare mici, care controlează transcrierea altor gene. Apoi urmează reexpresia programei genice fetale, care induce sinteza proteinelor contractile și necontractile, așa ca factorul natriuretic atrial și β_2 -Na/K ATP-aza, care în mod obișnuit se determină în perioada fetală, când predomină hiperplazia celulară globală. O asemenea reversiune spre genomul fetal se poate observa în celulele mature capabile de proliferare (reexpresia α -fetoproteinei în hepatocitele lezate în hepatita virală).[3,4,8]

Or în aspect rezumativ patogenia remodelării cordului în HTA este următoarea:

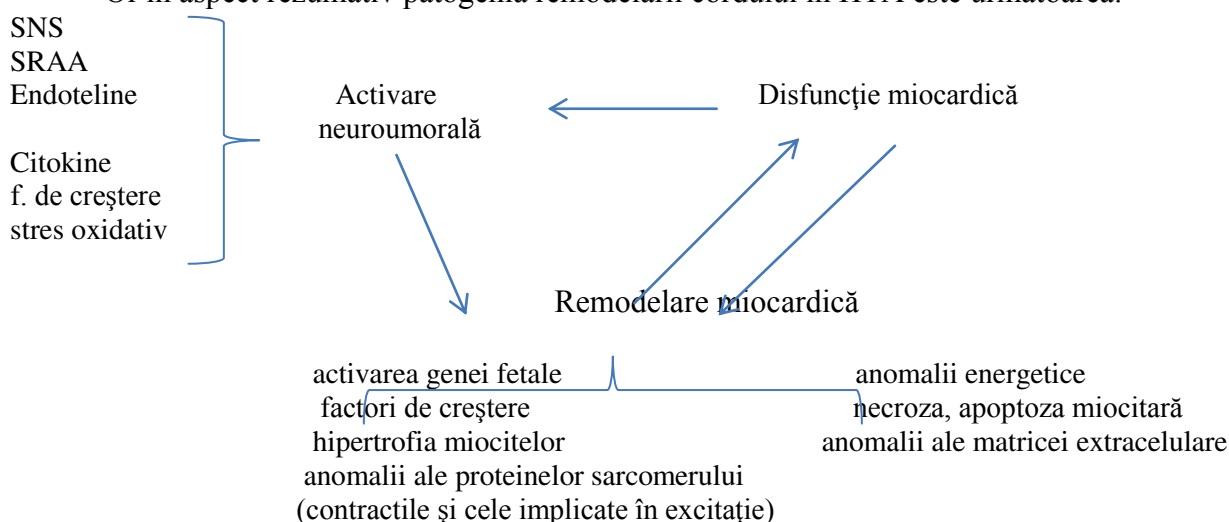


Fig. 1 Patogenia remodelării cordului în HTA

Bibliografie

1. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. et al. // J Coll. Cardiol. [Amer.]. – 2000. – Vol. 35. – P. 569-582.
2. Ehrhart-Bornstein, M; Hinson, JP; Bornstein, SR; Scherbaum, WA; Vinson, GP // "Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis.". 1998 Apr -*Endocrine reviews* **19** (2): 101–143.
3. Ferrari R., Agnoletti L., Comini L., et al. // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 138-141.
4. Kajstura J., Leri A., Finato N. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1998. – Vol. 95. P. – 8801-8805.
5. McMurray J., Abdulah., Dargie H. et al // Brit. Heart J. – 1991 – Vol. 66. – P. 356-358.
6. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R// "Physiology of local renin-angiotensin systems". July 2006- *Physiol. Rev.* **86** (3): 747–803.
7. Struthers A.D. // Brit. Med. J. – 1994. – Vol. 308. – P. 1615-1619.

8. *Teiger E., Dam T.-V., Richard L. et al. // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 2891-2897.*
9. *Vantrimport P., Rouleau J., Ciampi A. et al // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1552-1563.*
10. *Yousef Z. R., Redwood S.R., Marber M.S. // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2000.- Vol. 14. – P. 243-252.*
11. *White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al // Ibid. – 1996. – Vol. 76. – P. 44-51*
12. *Глезер М.Г. // Клиническая геронтология. – 2000. – Т. 6, № 1-2. – С. 33-43.*
13. *Никитин Н.П., Флявин А.Л., Голоскова В.Ю. и др. // Кардиология. – 1999. - № 1. – С. 54-58.*
14. *Павлова О.С., Нечесова Т.А. // Типы ремоделирования миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии// «Медицинская анорама» №6 сентябрь 2002. // РНПЦ «Кардиология». С. 12-16.*
15. *Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова// Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Медицинские новости. – 2008.- № 11. – С. 7-13*

REȚELE NEURONALE ALE SNC IMPLICAȚII FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE

Ludmila Lupu

(Conducător științific : Dragan Boris, conf. universitar)

Catedra Fiziologia Omului și Biofizică, USMF «N. Testemițanu»

Summary

CNS neuronal networks. Physiology and Pathophysiology implications

This paper is carried out in the literature review and aims at revealing morphological and functional features of the human brain neural networks and their involvement in physiological and pathological processes. Their functionality is mediated by neurotransmitters. The balance of neural networks contributes to the proper functioning of cognitive processes - learning and memorizing, regulation of emotion, motivation. The imbalance of neural networks causes numerous pathologies such as depression, Alzheimer's disease, Schizophrenia. Dysfunction of several neurotransmitter systems makes it difficult to establish a proper treatment in order to ensure the patient's full recovery.

Rezumat

Această lucrare este realizată în baza review-ului literaturii și are ca scop dezvăluirea particularităților morfo-funcționale a rețelelor neuronale ale creierului uman și implicarea lor în procesele fiziologice și patologice. Funcționalitatea lor este mediată de neurotransmițători. Echilibrul dintre rețelele neuronale contribuie la o funcționare adecvata a proceselor cognitive – de învățare și memorare, de reglare a dispoziției și a motivațiilor etc. Dezechilibrul rețelelor neuronale cauzează numeroase patologii ca depresia, boala Alzheimer, Schizofrenia etc. Disfuncționarea mai multor sisteme de neurotransmițători, în cazul unei singure maladii, face dificilă stabilirea unui tratament adecvat pentru a asigura vindecarea deplină a pacientului.

Introducere

Rețelele neuronale ale SNC reprezintă sisteme complexe de neuroni și structuri ale creierului, interconectate prin intermediul neuromediatorilor. La nivelul encefalului deosebit 2 neurotransmițători de bază – glutamatul (excitator) și GABA (inhibitor). Pe lângă acestea, activitatea creierului este determinată de dopamina, serotonina, acetilcolina, noradrenalina, histamina, orexina etc. În SNC rețelele neuronale realizează interconexiuni care asigură