

## Efectele precondiționării hipoxice a reactivității vasculare *in vitro*

I. Moraru

Laboratorul de Cardiomiopatii și Miocardite, Institutul de Cardiologie, Chișinău

### The Effects of Hypoxic Precondition on Vascular Reactivity *in vitro*

The hypoxic precondition was created in rats in order to study its effects on the vascular constriction and relaxation of the isolated aortic rings. The hypoxic precondition led to a significant decrease of the constrictor plateau induced by phenylephrine, norepinephrine, angiotensin II and endothelin-1 in a concentration range of  $10^{-8}$ - $10^{-5}$  M with an average of 12-33%. This effect results in a stronger blunting (from 15 up to 25%) of the Phe-induced aorta constriction when rings were stimulated by carbachol ( $10^{-7}$ - $10^{-5}$  M). Thus, the hypoxic precondition the endothelium-dependent aortic relaxation, perhaps due to stimulation produced by the synthesis of nitric oxide, a phenomenon closely linked to the diminished plateau of vascular reactivity created by the constricting agents.

**Key words:** hypoxic precondition, vascular reactivity *in vitro*.

### Эффекты гипоксического preconditionирования сосудистой реактивности *in vitro*

Гипоксическое preconditionирование было моделировано на крысах с целью изучения его действия на сосудистую реактивность изолированных колец аорты в условиях воздействия сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов. Гипоксическое preconditionирование вызвало достоверное снижение в среднем на 12-33% констрикторного плато фенилэфрина, норадреналина, ангиотензина II и эндотелина-1, использованных в диапазоне концентраций  $10^{-8}$ - $10^{-5}$  M. Данный эффект ассоциировался с более выраженным уменьшением (от 15 до 25%) сокращения колец аорты при стимуляции карбахолом ( $10^{-7}$ - $10^{-5}$  M). Таким образом, гипоксическое preconditionирование потенцирует эндотелий и зависимое расслабление аорты. Возможно, благодаря стимуляции синтеза окиси азота, феномен тесно связан с уменьшением констрикторного плато, индуцированного сосудосуживающими агентами.

**Ключевые слова:** гипоксическое preconditionирование, реактивность сосудов *in vitro*.

### Introducere

Impactul hipoxic s-a impus asociativ evoluției filogenetice a organismului uman, fiind, totodată, un factor de optimizare și de modulare a sistemelor de stres, remanierea metabolică și funcționale ale cărora au definit vestigiile genotipice și fenotipice de durată [1, 2].

Hipoxia durabilă și de intensitate severă din cadrul unor maladii somatice avansate se consemnează drept un factor de disfuncție organică și de lezare celulară și poate, în anumite circumstanțe, provoca exacerbarea dinamicii clinice.

În același timp, hipoxia moderată, repetitivă condiționează modificări adaptogene complexe, care se opun acțiunii nocive a diferiților factori intrinseci și extrinseci, ce se încadrează în sindromul clasic de adaptare generală, expus de către H. Selye (1970). La această conotație se aliază și morbiditatea redusă, inclusiv prin afecțiunile cardiovasculare, la populații montane, în special la cei care locuiesc la altitudini de sub 3000 m.

Actualmente sunt descifrate unele mecanisme subtile implicate în formarea sindromului adaptogen (stimularea angiogenezei și a regenerării celulare, optimizarea metabolismului energetic și a influențelor vegetative, modularea imună și a expresiei citokinelor și a factorilor de creștere, potențarea sistemului antioxidant etc.), care stau la baza conceptului de implementare a precondiționării hipoxice în profilaxia și în tratamentul diferitelor patologii [4, 5, 6].

În cadrul celor mai reprezentative manifestări celulare ale precondiționării hipoxice (PH), poate fi consemnată acțiunea ei protectoare asupra viabilității endotelului vascular, cât și efectul de stimulare a procesului natural de reendote-

lizare. Ultimul se datorează cu precădere capacității hipoxiei moderate și repetate de a crește expresia factorului endotelial vascular de creștere (VEGF), care amplifică sechestrarea celulelor endoteliale progenitoare derivate din măduva oaselor, fiind astfel importantă și activarea expresiei enzimei endoteliale constitutive de sinteză a monoxidului de azot (NOsec) [7-10]. În circumstanțele de rezervare a stocului de NO se prezumă integral și efectele de modulare și de contracarare a promotorilor vasoconstricției, proliferației și a hipertrofiei structurilor vasculare și cardiace ale catecolaminelor, endotelinei-1 și angiotensinei II.

### Scopul lucrării

Evaluarea efectelor precondiționării hipoxice asupra reactivității vasculare *in vitro*.

### Material și metode

Pentru realizarea protocoalelor experimentale au fost folosiți 25 de șobolani albi proveniți de la crescătoria Laboratorului Central de Cercetări Științifice, USMF „Nicolae Testemițanu”. Animalele au avut condiții standarde de întreținere: t° mediului constantă (21-22 °C), umiditatea aerului stabilă, regimul întuneric – lumină (12:12 ore), plasate solitar în cușcă.

Lotul martor a fost constituit din 10 șobolani albi, cărora nu li s-au aplicat ședințe de hipoxie normobarică.

Lotul de studiu s-a constituit din 15 șobolani expuși la 10 ședințe consecutive, a câte 30 min durată, de hipoxie normobarică, în cameră specială de sticlă. Concentrația de oxigen a fost monitorizată prin sistemul PO<sub>2</sub> Monitoring System PE (Germania). Panta de declin O<sub>2</sub> – de la 19 până la 10%.

Studiul s-a efectuat în baia de perfuzie a organului izolat. Acțiunea diferitor agenți vasotropi a fost evaluată folosind ca model experimental inelul izolat din aortă.

Animalele au fost decapitate și exangvinate. După deschiderea cutiei toracice, aorta a fost prelevată și plasată în baia de preparare a țesutului, care conținea mediul Krebs-Henseleit, ce avea compoziția în mM: NaCl – 118; KCl – 4,8; CaCl<sub>2</sub> – 2,5; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2; MgSO<sub>4</sub> – 1,6; NaHCO<sub>3</sub> – 25,0; glucoza – 5,5; pH 7.4

Minuțios a fost înlăturat țesutul conjunctiv adiacent adventiceii, apoi vasul a fost separat în inele cu lățimea 2-3 mm. Preparatele astfel obținute, au fost montate în baia de organ izolat (10 ml volum) (TSE Data Acquisition Software Package, Germania), în condiții de temperatură constantă (37°C) și barbotată cu carbogen (95%O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>). Pretensionarea inelelor de aortă a fost efectuată la 2 g.

Preparatele au fost ținute la echilibrare timp de 90-120 min, în funcție de gradul relaxării inelelor după pretensionarea repetată. Mediul de perfuzie din băițe a fost înlocuit peste fiecare 15 min. Depolarizarea inelelor aortice pentru estimarea platoului constrictor maxim s-a efectuat cu soluția de KCl (50 mM). Cu acesta s-au comparat (în %) niveluri constrictoare induse prin administrarea în perfuzat a Phe, NE, ET-1 (Sigma) și a Ang II în diapazonul de concentrații 10<sup>-8</sup> – 10<sup>-5</sup> M. Răspunsul contractil a fost recepționat cu traductoare izometrice (modelul 837004, TSE), utilizând programul computerizat BMON.

Relaxarea endotelii dependentă a inelelor de aortă s-a atestat prin administrarea în platoul constrictor indus prin Phe (10<sup>-5</sup> M) a carbacolului (Sigma) în diapazonul de concentrații 10<sup>-7</sup> – 10<sup>-5</sup> M.

### Rezultate și discuții

Reactivitatea vasculară definește capacitatea funcțională a vasului de a răspunde prin constricție sau dilatare la acțiunea agenților neurohumorali, care în condiții naturale provoacă aceste efecte. Coraportul efectelor constrictoare și dilatatoare la acțiunea constitutivă a factorilor vasotropi determină în fond tonusul bazal vascular și, respectiv, valorile de moment ale tensiunii arteriale sistemice sau în limitele unui organ.

Catecolaminele, ET-1 și Ang II reprezintă cei mai potenți factori vasoconstrictori, acțiunea lor de supremație fiind individualizată pe artere, în special dotate cu un strat muscular bine dezvoltat, deci artere de calibru mic sau rezistive.

Efectul de vasorelaxare este propriu unui șir mare de factori și de substanțe biologice active, care acționează preponderent mediat prin endoteliu, stimulând eliberarea de NO, EDHF, prostacilină etc., cum ar fi acetilcolina, bradikinina, adenzina ș.a. Stimularea parasimpatică a vasului este factorul vasorelaxant constitutiv important, întrucât modulează activitatea stresului hemodinamic prin eliberarea rapidă a NO și a altor factori derivați de endoteliu.

În cadrul studiului dat am estimat *in vitro* caracterul influenței precondiționării hipoxice asupra valorii platoului constrictor al inelelor de aortă de șobolan, indus prin Phe, NE, ET-1 și Ang II, pe de o parte, precum și asupra efectului

vasorelaxant inerent stimulării parasimpatice prin Cb, pe de altă parte.

Drept indici de referință au servit evidențele obținute pe inelele vasculare ale animalelor, care nu au fost expuse precondiționării hipoxice, dar care au urmat toate cele 10 ședințe, inhalând aer atmosferic neschimbat.

În contextul atestării răspunsului constrictor al moștelor aortice, de menționat că toate măsurările efectuate se vor raporta procentual la valoarea platoului constrictor al inelelor aortice indus prin depolarizare cu soluție de KCl, 50 mM și acceptat drept 100%. Con tracția prin depolarizare consemnează capacitatea maximă a stratului muscular de a-și realiza funcția contractilă consecventă depolarizării totale a membranei la un influx superior al ionilor de calciu predilect prin canalele voltaj dependente.

Valorile relative (estimate din nivelul depolarizării) ale platoului constrictor al inelelor aortice, indus la diferite concentrații de Phe, sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

#### Dinamica platoului constrictor la acțiunea diferitelor concentrații de Phe

Lot	% platoului de Phe din nivelul constrictor al depolarizării KCl (50 mM)			
	Phe, 10-8 M	Phe, 10-7 M	Phe, 10-6 M	Phe, 10-5 M
Referință N = 10	19 ± 1,2	42 ± 2,8	57 ± 3,2	89 ± 4,6
Precondiție hipoxică n = 15	14 ± 0,9 -26% p < 0,05	37 ± 2,1 -12% p > 0,05	51 ± 3,2 -11% p > 0,05	76 ± 4,1 -15% p < 0,05

Legendă: -% – decrementul relativ al platoului constrictor vs nivelul de referință; p – semnificația discrepanței vs indicele de referință.

În ambele loturi, valoarea platoului constrictor al Phe s-a majorat în medie de 5 ori, pe măsura creșterii concentrației adrenomimeticului de la 10<sup>-8</sup> M până la 10<sup>-5</sup> M. La această conotație este concludent evidențiată reducerea răspunsului constrictor al inelelor de aortă la concentrația joasă de Phe (10<sup>-8</sup> M) în lotul unde s-a aplicat precondiția hipoxică. Astfel, față de referință, decalajul a constituit 26% (p < 0,05). În diapazonul concentrațiilor Phe cuprinse între 10<sup>-7</sup> și 10<sup>-6</sup> M această diferență s-a redus până la 11-12% (p > 0,05), dar a crescut până la o discrepanță semnificativă de 15% la acțiunea Phe în concentrația superioară, de 10<sup>-5</sup> M.

Datele obținute pot indica efectul inerent al precondiționării hipoxice de diminuare a contracției aortice mediat prin receptorii alpha-1-adrenergici, apoi și micșorarea plauzibilă a sensibilității și/sau a densității acestora, dat fiind că în concentrația joasă a Phe (10<sup>-8</sup> M), platoul constrictor în lotul PH este cu 26% sub nivelul constrictor de referință.

Acțiunea NE s-a manifestat printr-o contracție a inelelor de aortă mai moderată comparativ cu cea atestată de la aplicarea agonistului selectiv alpha-1-adrenergic (tab. 2).

Platoul constrictor maxim al NE, apreciat la concentrația de 10<sup>-5</sup> M, a fost în lotul de referință cu cca 24% mai mic decât efectul constrictor maxim al Phe. Acest fenomen poate fi datorat faptului că NE este un agonist alpha-adrenergic

neselectiv, deci acționează și prin intermediul receptorilor alpha-2-adrenergici, cantonați pe endoteliu, stimularea căror provoacă eliberarea factorului endotelial vasorelaxant, NO. Raportul subtipurilor alpha-1/alpha-2 este în condiții fiziologice de circa 4:1.

Tabelul 2

**Dinamica platoului constrictor  
la acțiunea diferitelor concentrații de NE**

Lot	% platoului de NE din nivelul constrictor al depolarizării KCl (50 mM)			
	NE, 10-8 M	NE, 10-7 M	NE, 10-6 M	NE, 10-5 M
Referință N = 10	10 ± 0,6	30 ± 2,5	49 ± 3,1	68 ± 4,0
Precondiție hipoxică n = 15	7 ± 0,3 -30% p < 0,01	23 ± 1,4 -23% p < 0,05	39 ± 2,2 -20% p < 0,05	51 ± 3,7 -25% p < 0,01

Legendă: % – decrementul relativ al platoului constrictor vs nivelul de referință; p – semnificația discrepanței vs indicele de referință.

Precondiționarea hipoxică a cauzat micșorarea semnificativă a platoului constrictor norepinefrinic versus dinamica de referință la toate concentrațiile aplicate ale adrenomimeticii.

Diferența maximă s-a constatat, ca și în cazul stimulării prin Phe, la concentrația joasă a NE, aceasta constituind în medie 30%. În diapazonul concentrațiilor  $10^{-7}$ - $10^{-6}$ M diferența s-a redus până la 20-23%, dar a rămas semnificativă vs indicele de referință. La stimularea alpha-adrenergică prin concentrația maximă de NE, platoul constrictor al inelelor de aortă este în lotul PH decelat cu 25% mai mic ( $p < 0,01$ ).

Datele ce evidențiază acțiunea preconționării hipoxice asupra reactivității NE a inelelor de aortă confirmă, în fond, ipoteza unei activități diminuate a receptorilor alpha-1-adrenergici, dar, totodată, sugerează și prezența unor revendicări funcționale benefice ale endoteliului mediate de PH. Altfel spus, preconționarea hipoxică amorsează anumite aranjamente adaptive realizate asupra endoteliului vascular, care la conotația datelor noastre pot fi concepute prin contracararea mai pronunțată a acțiunii vasoconstrictoare a NE comparativ cu cea a Phe. Drept urmare, gradul diferenței platoului constrictor indus prin NE vs cel de referință crește considerabil față de cel constatat în cazul acțiunii Phe: cu 30% la concentrația de  $10^{-8}$  M și cu 67% la concentrația de  $10^{-5}$  M.

Efectul constrictor al endotelinei 1 (ET-1) asupra inelelor de aortă în loturile comparate este redat în tabelul 3.

Merită de menționat că efectul constrictor propriu endotelinei-1 a fost în ambele loturi superior vasoconstricției adrenergice la oricare concentrație evaluată, fapt ce vine în concordanță cu opinia conceptuală ce titreză ET-1 drept unul dintre cei mai potenți factori vasoconstrictori naturali.

Preconționarea hipoxică a redus notabil platoul constrictor al ET-1, devierea semnificativă fiind depistată în diapazonul concentrațiilor de oligopeptid de la  $10^{-7}$  M până la  $10^{-5}$  M. La concentrația minimă a ET-1 ( $10^{-8}$  M) PH a condus la deprecierea platoului constrictor cu 14% ( $p > 0,05$ ). Reculul de 18% și, respectiv, 22% față de lotul de referință este stabilit

la concentrația de  $10^{-7}$  M și, respectiv,  $10^{-6}$  M. În condițiile aplicării ET-1 în concentrația de  $10^{-5}$  M deprecierea platoului constrictor constituie în medie 17%.

Tabelul 3

**Dinamica platoului constrictor  
la acțiunea diferitelor concentrații de ET-1**

Lot	% platoului de ET-1 din nivelul constrictor al depolarizării KCl (50 mM)			
	ET, 10-8 M	ET, 10-7 M	ET, 10-6 M	ET, 10-5 M
Referință N = 10	44 ± 3,3	61 ± 4,5	79 ± 5,1	92 ± 6,3
Precondiție hipoxică n = 15	38 ± 2,1 -14% p > 0,05	50 ± 3,4 -18% p < 0,05	62 ± 3,9 -22% p < 0,05	77 ± 4,2 -17% p < 0,05

Legendă: % – decrementul relativ al platoului constrictor vs nivelul de referință; p – semnificația discrepanței vs indicele de referință.

Acțiunea vasotropă a ET-1 este mediată, după cum se știe, prin 2 subtipuri de receptori: ETA, localizați pe miocitul neted vascular, și ETB, cantonați atât pe miocit, cât și pe endoteliocit (coraportul relevant fiind 1:4 sau chiar 1:5). Activarea receptorilor ETB endoteliali cauzează eliberarea de NO, deci au menirea să contracareze acțiunea vasoconstrictoare a ET-1 realizată prin intermediul situsurilor miocitare ETA și ETB. Întrucât diminuarea platoului constrictor al ET-1 sub acțiunea PH este minimă la concentrația joasă a oligopeptidului, nu putem proba efectul expresiei în jos a receptorilor ETA. Se poate mai degrabă pune în evidență aportul receptorilor ETB de origine endotelială, care preiau în condițiile PH un raport mai mare decât 5:1 față de receptorii miocitari ETB și/sau invocă o capacitate sporită a funcționării sistemului de promovare a efectului lor, deci vizavi de NOsec.

Această evidență susține ipoteza beneficiului funcțional al preconționării hipoxice asupra endoteliului vascular confirmată și în cazul testării răspunsului vasoconstrictor indus prin Ang II (tab. 4).

Tabelul 4

**Dinamica platoului constrictor  
la acțiunea diferitelor concentrații de Ang II**

Lot	% platoului de Ang II din nivelul constrictor al depolarizării KCl (50 mM)			
	Ang II, 10-8 M	Ang II, 10-7 M	Ang II, 10-6 M	Ang II, 10-5 M
Referință N = 10	9 ± 0,3	16 ± 0,7	27 ± 1,4	30 ± 1,5
Precondiție hipoxică n = 15	8 ± 0,2 -12% p > 0,05	12 ± 0,4 -25% p < 0,01	22 ± 1,3 -19% p < 0,05	24 ± 1,3 -20% p < 0,05

Legendă: % – decrementul relativ al platoului constrictor vs nivelul de referință; p – semnificația discrepanței vs indicele de referință.

Acțiunea Ang II asupra inelelor de aortă s-a remarcat prin cel mai slab efect vasoconstrictor, comparativ cu stimularea adrenergică și endotelinică. Mai mult, efectul vasoconstrictor maxim al Ang II este atins deja la concentrația

de  $10^{-6}$  M, întrucât incrementul platoului constrictor de la concentrația  $10^{-6}$  la  $10^{-5}$  M a fost în ambele loturi neînsemnat, măsurând în medie 10%. În cadrul aplicării Phe sau a NE, de exemplu, acesta a constituit la treapta dată de concentrație 56% și, respectiv, 39%.

La concentrația de  $10^{-8}$  M Ang II a indus în ambele loturi platouri similare de contracție, care reprezintă 8-9% din nivelul constrictor al depolarizării inelelor de aortă prin soluția KCl (50 mM). La celelalte concentrații aplicate de Ang II precondiționarea hipoxică s-a asociat cu micșorarea semnificativă a răspunsului constrictor. Diferența maximă a fost decelată la acțiunea Ang în concentrația de  $10^{-7}$  M cu valoarea de circa 25%. În cadrul altor 2 concentrații superioare ( $10^{-6}$  M și  $10^{-5}$  M) decalajul dintre loturi nu a depășit 20%.

Efectul funcțional final al Ang II asupra tonusului vascular este, de asemenea, în mare măsură dependent de viabilitatea endoteliului, dat fiind că activarea receptorilor  $AT_2$  limitează vasoconstricția. Și, invers, în condițiile denudării vasului prin răzuire mecanică a endoteliului efectul vasoconstrictor al Ang II crește semnificativ.

Așadar, se poate conchide că unul dintre mecanismele oportune ale precondiționării hipoxice, cel care promovează efectul acesteia de limitare concludentă a răspunsului constrictor al inelelor de aortă la stimulări adrenergică, endotelinică și angiotensinică, poate fi indispensabil de endoteliul vascular.

La această conotație se anunță importantă acțiunea PH asupra capacității endoteliului de sinteză a NO, molecula de semnalizare care contracarează nu numai efectele vasoconstrictorii ale agenților explorați, dar și pe cele legate de remodelarea vasculară, vizate prin efectele mitogene, de creștere, hipertrofie, expresie a citokinelor, moleculelor de adeziune etc.

Am estimat caracterul modificării răspunsului vaso-relaxant endoteliu dependent parasimpatic sub influența precondiționării hipoxice.

Analogul acetilcolinei, carbacolul (Cb) a fost administrat în platoul contracției vasculare indus prin Phe (tab. 5). Gradul dilatării inelelor de aortă s-a apreciat drept decrementul procentual al platoului fenilefrinic ( $10^{-5}$  M), acceptat drept 100%, în vârful acțiunii agonistului parasimpatic.

Tabelul 5

Valorile relaxării inelelor de aortă contactate prin Phe la acțiunea carbacolului

Lot	% platoului constrictor de Phe la acțiunea carbacolului (Mol)		
	Cb, $10^{-7}$ M	Cb, $10^{-6}$ M	Cb, $10^{-5}$ M
Referință N = 10	79 ± 1,8 -21% vs platoul Phe	73 ± 3,6 -27% vs platoul Phe	68 ± 4,1 -34% vs platoul Phe
Precondiție hipoxică n = 15	64 ± 1,1 -36% vs platoul Phe -25% vs referință p < 0,01	62 ± 1,7 -38% vs platoul Phe -15% vs referință p < 0,05	58 ± 3,7 -42% vs referință -15% vs referință p < 0,05

Legendă: semnificația discrepantei vs indicele de referință.

Important că stimularea parasimpatică a inelelor de

aortă s-a impus printr-o relaxare mai pronunțată a acestora în lotul cu PH la fiecare dintre concentrațiile aplicate de Cb.

La acțiunea Cb în concentrația de  $10^{-7}$  M platoul constrictor de Phe s-a micșorat cu 36%, ceea ce înseamnă 71% peste decrementul lotului de referință, unde platoul s-a redus numai cu 21%. Respectiv nivelul final al contracției induse prin Phe este depreciat cu 25% față de indicele de referință. Raporturi de așa gen s-au consemnat și în cadrul creșterii concentrației de Cb. Astfel, decrementul platoului constrictor al Phe observat în cadrul PH la concentrațiile de  $10^{-6}$  M și  $10^{-5}$  M a fost cu 41% și, respectiv, 23,5% superior dinamicii de referință la acțiunea Cb. Drept urmare, valorile finale ale platourilor constrictoare sunt semnificativ mai joase – cu circa 15% (p < 0,05) comparativ cu indicii de referință.

În ansamblu, evidențele menționate relevă cu certitudine că precondiționarea hipoxică reduce semnificativ răspunsul constrictor al inelelor de aortă, indus prin stimuli adrenergici, ET-1 și Ang II, iar în cadrul stimulării parasimpatice determină o vasorelaxare veritabil mai pronunțată.

Un mecanism oportun al beneficiilor PH realizate asupra vasului ar fi potențarea capacității endoteliului de a elibera NO, plauzibil prin creșterea expresiei NOsec, iar stocul majorat de NO contracarează eficient acțiunea constrictoare a agenților, efectul vasotrop al cărora este suma componentelor aranjamentelor de acțiune atât asupra miocitului neted vascular, cât și asupra endoteliocitului, ultima fiind preponderent mediată prin NO.

Aceste aspecte de reviriment funcțional al motricității vasculare ar sta la baza efectelor clinice ale PH aplicate asupra pacienților cu hipertensiune arterială [11,12] și cu afecțiune ischemică a cordului [13].

Concluzii

1. Precondiționarea hipoxică a suscitată *in vitro* o depreciere semnificativă a platoului constrictor al inelelor aortice de șobolan la stimulări adrenergică, endotelinică și angiotensinică. Decalajul vs martor la concentrația de  $10^{-5}$  M a agenților a constituit în medie: Phe – 15%; NE – 25%; ET-1 – 17% și Ang II – 20%.

2. Diminuarea platoului constrictor indus de agenții naturali poate fi cauzată de acțiunea stimuloare a precondiționării hipoxice asupra sintezei de NO, întrucât relaxarea colinergică a inelelor de aortă mediată prin carbacol ( $10^{-7}$ - $10^{-5}$  M), contractate prin Phe, a fost semnificativ mai pronunțată – cu 15-25%.

Bibliografie

1. Vrba E., Denton G., Partridge T. et al. *Paleoclimate and Evolution with Emphasis on Human Origins*. New Haven, CT: Yale Univ. Press, 1994; p. 501-547.
2. Hochachka P., Gunga, H. et al. Our ancestral physiological phenotype: An adaptation for hypoxia tolerance and for endurance performance? Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 1998; vol. 95(4): 1915-1920.
3. Selye H. *Experimental cardiovascular diseases*. New York, Heidelberg, Berlin: Springer, 1970; 102 p.
4. Burtcher M., Pachinger O., Ehrenbourg I. et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *International J. of Cardiology*, 2004; vol. 96, p. 247-254.
5. Bernardi L., Passinio C., Serebrovskaya Z. et al. *Respiratory and cardiovas-*

- cular adaptations to progressive hypoxia. *European Heart Journal*, 2001; vol. 22, p. 879-886.
6. Povea C., Schmitt L., Brugniaux J. et al. Effects of intermittent hypoxia on heart rate variability during rest and exercise. *High Altitude Medicine and Biology*, 2005; vol. 6 (3): 215-225.
  7. Sasaki H., Fukuda S., Otani H. et al. Hypoxic Preconditioning Triggers Myocardial Angiogenesis: a Novel Approach to Enhance Contractile Functional Reserve in Rat with Myocardial Infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2002; vol. 34 (3): 335-348.
  8. Wasserfuhr D., Cetin S., Yang J. et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2008; vol. 378: 27-32
  9. Faleo G., Neto J., Kohmoto J. et al. Carbon monoxide ameliorates renal cold ischemia-reperfusion injury with an upregulation of vascular endothelial growth factor by activation of hypoxia-inducible factor. *Transplantation*. 2008; vol. 85, p. 1833-1840.
  10. Arany Z., Foo S., Ma Y. et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1alpha. *Nature*, 2008; vol. 451, p. 1008-1012.
  11. Mukharliamov F., Smirnova M., Bedritskii S., Liadov K. Interval hypoxic training in arterial hypertension. *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.*, 2006; vol 2, p. 5-6.
  12. Serebrovskaya T., Manukhina E., Smith M. et al. Intermittent Hypoxia: Cause of or Therapy for Systemic Hypertension? *Experimental Biology and Medicine*, 2008; vol 233, p. 627-650.
  13. Valle M., Garcia-Godos F., Woolcott O. et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *Journal of Nuclear Cardiology*, 2006; vol. 13 (1): 69-74.

**Ion Moraru, cercetător științific**  
*Laboratorul de Cardiomiopatii și Miocardite*  
*Institutului de Cardiologie*  
*Chișinău, str. Testemițanu, 20*  
*Tel.: 727566*  
*E-mail: moraruion@mail.ru*

**Recepționat 26.11.2009**

## Modificările histopatologice în stricturile dobândite de uretră

G. Scutelnic

Spitalul Clinic Republican

### Histological Modification in Strictures of the Urethra

To determine an optimal program of preventative surgery in treating acquired urethral strictures the author studied 112 morphological specimens from patients who had suffered from the condition for periods of 3 months to 14 years and who had received the classical form of surgical treatment. 15 (13.4%) patients were operated on during the first 3 months of the disease, 26 (23.2%) patients – at 3-12 months and 71 (63.4%) patients – after more than 1 year. The pathological process continued at the strictural level even in patients with absent or minimal clinical manifestations. Acute inflammatory changes predominated in affected tissues during the first 3 months, the proliferative phase at 3-12 months and the remodeling of cicatricial tissue and aggravation of local fibrosis after 1 year. Therefore, a planned 2-stage surgery with special regard to the prevention of recurrence represents the optimal operative strategy in such patients.

**Key words:** morphological specimen, strictures, urethra.

### Гистопатологические изменения при приобретенных стриктурах уретры

Было изучено 112 морфологических препаратов стриктур уретры пациентов, прооперированных классическими методиками. Длительность заболевания варьировала от 3 месяцев до 14 лет. 15 (13,4%) пациентов было прооперировано в первые 3 месяца после начала болезни, 26 (23,2%) пациентов – через 3-12 месяцев и 71 (63,4%) пациентов – более чем через 1 год после дебюта заболевания. Следует отметить, что активный патологический процесс в области стриктуры был обнаружен даже у пациентов без клинических проявлений обострения. В течение первых 3-х месяцев после начала заболевания преобладали воспалительные изменения, в период 3-12 месяцев – продуктивные изменения, через 1 год и более – было отмечено ремоделирование рубцовой ткани и нарастание местного фиброза. Соответственно, операцией выбора является 2-х этапная хирургическая коррекция стриктур уретры с обязательным осуществлением профилактики послеоперационных рецидивов.

**Ключевые слова:** морфологические препараты, стриктура уретры.

### Introducere

Stricturea uretrei are o prevalență sporită atât în țările economic dezvoltate, cât și în țările în curs de dezvoltare. Datele statistice din SUA demonstrează 5 000 de internări anual și circa 200 000 de consultații ambulatorii anual, cauzate de stricturile de uretră. În SUA 6 din 1000 de bărbați suferă de stricturile de uretră [1]. În Republica Moldova anual se apreciază aproximativ 100-120 de internări pentru tratamentul

chirurgical al stricturilor de uretră (circa 5-7% din spitalizări în staționarul urologic) – indicând o morbiditate circă de 2 ori mai sporită în comparație cu SUA. Selectarea momentului optim pentru efectuarea intervenției chirurgicale de corecție în stricturile de uretră este o problemă dificilă. Soluționarea acestei probleme poate fi eventual realizată prin studierea modificărilor histopatologice la nivelul segmentului stricturat.