

a permis reducerea anatomică și fixarea stabilă a fragmentelor fracturii pe os calitativ, dar nu a îmbunătățit spectaculos rezultatele funcționale la distanță.

2. Șuruburile spongioase și corticale masive la nivelul osului spongios „porotic” migrează cu degradarea osteosintezei la pacienții vârstnici și nu asigură condițiile necesare pentru începerea tratamentului fizio-kineto-terapeutic precoce de recuperare.

3. În fracturi cominutive Neer cu 3 și 4 părți, fixatoarele rigide și masive favorizează apariția necrozei avasculare a capului humeral prin traumatizarea suplimentară a țesutului osos, cât și a țesuturilor moi aderente.

4. Planning-ul preoperator cu alegerea corectă a fixatorului metalic în funcție de tipul fracturii și calitatea osului fracturat sunt cheia succesului pentru a obține o funcție satisfăcătoare postoperator la pacienții cu fracturi complicate ale humerusului proximal.

#### Bibliografie

1. Abbot C, John B, Saunders C, et al. Surgical approaches to the shoulder joint. *J. Bone Joint Surg.* 1949;31:235-255.
2. Acklin P, Jenni R, Walliser M, et al. Minimal Invasive PHILOS Plate Osteosynthesis in Proximal Humeral Fractures. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2009;35:35-39.
3. Baciuc C. Aparatul locomotor. Anatomie funcțională, biomecanică, semiologie clinică, diagnostic diferențial. București: Editura Medicală. 1981;546-559.
4. Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin. Orthop.* 1987;214:160-164.
5. Fenichel I, Oran A, Burstein G, et al. Percutaneous pinning using threaded pins as a treatment option for unstable two- and three-part fractures of the proximal humerus: a retrospective study. *Int. Orthop.* 2006;30(3):153-157.
6. Gallo A, Hughes T, Altmann G. Percutaneous Plate Fixation of Two- and Three-part Proximal Humerus Fractures. *Orthopedics.* 2008;31:237.
7. Gillespie J, Ramachandran V, Lea S, et al. Biomechanical Evaluation of 3 Part Proximal Humerus Fractures: A Cadaveric Study. *Orthopedics.* 2009;32:816.
8. Mallick A, Hearsh M, Singh S, et al. Modified rush pin technique for two- or three part proximal humeral fractures. *J. Orthopaedic Surgery.* 2008;16(3):285-289.
9. Neer CS, Brown TH, Mclaughlin HL. Fracture of the neck of the humerus with dislocation of the head fragment. *Am. J. Surg.* 1953;85:252-258.
10. Tarek Abu Al Noor. Early Results of Treatment of Proximal Humeral Fractures in The Elderly by Modified Hackenthal Technique. *Pan. Arab. J. Orth. Trauma.* 2007;11(1):90-95.

## Mediatorii inflamatori: citokinele, oxidul nitric și endotelina-1 în insuficiența cardiacă la copil secundară cardiopatiilor congenitale asociate cu hipertensiune pulmonară

I. Palii

Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322523558. E-mail: inapalii@yahoo.com  
Manuscript received June 16, 2011; revised July 01, 2011

### Inflammatory Mediators: Cytokines, Nitric Oxide and Endothelin-1 in Heart Failure of Children Resulting from Congenital Heart Diseases with Pulmonary Hypertension

The purpose of the study was to examine the pathophysiological particularities of cytokines, nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) in chronic heart failure (CHF) resulting from congenital heart diseases (CHD) associated with pulmonary arterial hypertension (PAH). The study group consisted of 86 children with CHF secondary to CHD, in whom were found serum levels of cytokines in sanguine serum: IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF-alpha, NO and ET-1. The first, base, group was of 70 children with CHF and PAH of different levels; the second, for comparison consisted of 16 patients with CHF, but without PAH. The results were compared to a group of 15 healthy children of the same age. High serum values of cytokines were identified in patients with CHF secondary to congenital shunts complicated with PAH compared to those found in the witness group, but were even more evident in those with severe PAH, surpassing the level of children with moderate PAH with CHF ( $p < 0.05$ ) and without PAH ( $p < 0.05$ ,  $p = 0.01$ ). In patients with CHF and severe PAH the lesion in the endothelium's causes an imbalance between the production of the mediators with vasodilator effects and those with vasoconstrictor properties. The NO level was found to be significantly higher in patients with moderate PAH compared to those with severe PAH ( $p < 0.05$ ), while the ET-1 values were higher in children with severe PAH compared to those with a moderate NO level and without PAH ( $p < 0.001$ ).

**Key words:** heart failure, pulmonary hypertension, congenital heart diseases, cytokines, nitric oxide, endothelin-1.

### Воспалительные медиаторы: цитокины, оксид азота и эндотелин-1 при сердечной недостаточности у детей на фоне врожденных пороков сердца с легочной гипертензией

Настоящее исследование включало 86 детей с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне врожденных пороков сердца (ВПС), у которых были определены в сыворотке крови цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), оксид азота и эндотелин-1. Первая, основная группа, составила 70 детей с ХСН и легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) различной степени тяжести, вторая группа - 16 детей с ХСН, но без ЛАГ. Уровень цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), оксида азота и эндотелина-1 были повышены в сыворотке крови у пациентов с ХСН, на фоне ВПС с лево-правым сбросом и ЛАГ, по сравнению с группой здоровых детей. Эти параметры были выше в подгруппе детей с высокой ЛАГ ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о более глубоком повреждении эндотелия легочных сосудов.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, легочная гипертензия, цитокины, оксид азота, эндотелин-1.

#### Introducere

În prezent există suficiente dovezi care sugerează că mecanismele imune pot avea un rol central în patogenia insuficienței cardiace cronice (ICC), inflamația de asemenea fiind comună și hipertensiunii pulmonare arteriale (HTPA) [1, 2]. Răspunsul sistemului imun la tulburările hemodinamice, cauzate de malformații cardiace congenitale (MCC), se manifestă prin secreția de diverse citokine, rezultând în afectarea necrotică a cardiomiocitelor și activarea endotelială, producție teribilă *trigger* de mediatori inflamatori [3].

„Ipoteza citokinică” s-a adăugat astfel teoriei activării neurohormonale, ca mecanism patogenic al IC și al progresiei sale. Ipoteza citokinică trebuie înțeleasă în sensul că citokinele *per se* nu produc IC, dar ele contribuie la progresarea bolii prin disfuncția endotelială și remodelare. Inițial s-a considerat că citokinele implicate în patologia cardiacă sunt produse de sistemul imun și au fost denumite citokine proinflamatorii. Ulterior, s-au adunat date care au demonstrat că orice tip de celule nucleate din miocard, inclusiv cardiomiocitele, realizează citokine proinflamatorii ca răspuns la diferite forme de stres, inclusiv la stresul hemodinamic din MCC. Apoi, aceste citokine au fost denumite și „citokine activate de stres” pentru a evidenția faptul că ele pot fi produse și în absența activării sistemului imun.

Cascada inflamatorie odată activată conduce la producția a numeroși mediatori proinflamatori, antiinflamatori și peptide. Studiile cu referință la importanța citokinelor proinflamatorii în ICC pediatrică secundară cardiopatiilor congenitale asociate cu HTPA sunt limitate. Deși mai multe citokine par a fi implicate în fiziopatologia acestei suferințe, un interes deosebit suscită rolul IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$  [1, 4, 5].

Alt mediator al reactivității vasculare pulmonare cu rol important în cascada inflamatorie și în patogenia ICC este oxidul nitric (NO) [6]. Evidențe recente sugerează că endotelium vascular pulmonar este un determinant important al tonusului vascular și se presupune că leziunea endotelială secundară hipervolemiei sau hipertensiunii joacă un rol important în dezvoltarea HTPA. NO este un factor de relaxare, endotelium-derivat, sintetizat de către nitric oxid-sintetaza celulelor endoteliale și conduce la vasodilatație.

**Scopul studiului** nostru a fost determinarea nivelului seric, valoarea fiziopatologică, diagnostică și ulterior pro-

gnostică a markerilor proinflamatori (IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$ ), oxidului nitric și endotelinei 1.

#### Material și metode

În studiu au fost incluși 70 de copii cu ICC secundară șunturilor congenitale sistemico-pulmonare simple, combinate și complexe asociate cu HTPA (clasificarea anatomo-fiziopatologică a șunturilor, modificată față de Veneția 2003, Ghidul HTPA SEC, 2009) cu vârste cuprinse între 1 lună și 17 ani (lotul I, de bază). În funcție de gradul HTPA pacienții au fost divizați în două subploturi: subplotul IA – 16 copii cu ICC și grad moderat de HTPA (presiunea sistolică în AP 50-70% din cea sistemică) și subplotul IB – 54 de copii cu ICC și HTPA grad sever (PsAP > 70% din cea sistemică). Lotul II – de comparație I-au constituit 16 copii cu ICC secundară cardiopatiilor congenitale, dar fără HTPA. De menționat că la pacienții subplotului IB CF NYHA/Ross a fost mai avansată, preponderent III și IV în comparație cu pacienții cu grad moderat al HTPA ce au avut CF II și III, iar copiii cu cardiopatii congenitale fără HTPA au avut predominant o CF III a ICC. Lotul martor a fost constituit din 15 copii practic sănătoși cu suflu cardiac inocent, după vârstă și sex similar loturilor de cercetare.

La toți pacienții în serul sangvin s-au determinat citokinele proinflamatorii (IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$ ), NO și endotelina 1 (ET-1).

Citokinele proinflamatorii – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 au fost determinate prin metoda analizei imunofluorescente (setul de reagenți A-8756, A-8766, A-8768) în laboratorul de microbiologie și imunologie al IMSP ICȘDOSM și C.

NO a fost apreciat prin metoda colorimetrică la spectrofotometrul cu microplăci Power Wave HT, firma BioTek, SUA [7].

ET-1 a fost determinată prin metoda ELISA, folosind seturile de analiză ale firmei DRG International Inc., SUA. Intensitatea de colorare este proporțională cu cantitatea ET-1 [8]. NO și ET-1 au fost efectuate în Laboratorul Central de Cercetări Științifice USMF „Nicolae Testemițanu”, condus de prof. V. Gudumac.

Analiza statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu aplicarea diferitor metode de evaluare: criteriul de corespundere  $\chi^2$  Pearson, criteriul t-Student de exactitate a valorilor medii ș. a. Statistic semnificativă a fost considerată valoarea  $p < 0,05$ .

### Rezultate și discuții

Studiul nostru a evidențiat valori crescute ale citokinelor proinflamatorii, NO și ET-1 în toate loturile de pacienți față de valorile înregistrate la subiecții sănătoși (tab. 1).

Astfel, nivelul seric al IL-1 $\beta$  a fost semnificativ mai înalt la pacienții cu HTPA severă și a constituit  $10,49 \pm 1,56$  pg/ml vs  $3,71 \pm 0,37$  pg/ml la cei cu HTPA moderată ( $p < 0,05$ ) și în comparație cu  $2,74 \pm 0,53$  pg/ml la copiii sănătoși ( $p < 0,001$ ) (fig. 1). La pacienții lotului II (fără HTPA) valorile IL-1 $\beta$  la fel au fost crescute față de cei sănătoși, până la  $4,28 \pm 0,52$  pg/ml ( $p < 0,05$ ), dar acestea s-au dovedit a fi de 2,5 ori mai reduse comparativ cu lotul ce au avut HTPA severă ( $p < 0,05$ ). Nivelul mult crescut al IL-1 $\beta$  în sublotul IB poate fi explicat prin predominanța gradului sever al maladii la pacienții cu ICC secundară șunturilor congenitale complicate cu HTPA avansată, fiind deja demonstrată implicarea strânsă a acestui mediator în progresarea proceselor hipertrofice, alterarea homeostazei Ca, precum și efectele sale inotropice negative asupra miocardului prin stimularea sintezei de NO [9].

IL-6 produsă ca răspuns la stimularea de către IL-1 și TNF și recunoscută a fi implicată în procesele maladative, așa ca hipertrofia și remodelarea ventriculară, de asemenea a înregistrat niveluri crescute la toți pacienții studiului, valorile maxime fiind atinse la cei cu HTPA severă față de cei sănătoși ( $p < 0,001$ ). În acest sublot valoarea IL-6 a fost de  $8,61 \pm 0,83$  pg/ml față de  $5,5 \pm 0,83$  pg/ml în sublotul cu HTPA moderată ( $p = 0,05$ ) și respectiv de  $4,64 \pm 0,88$  pg/ml la pacienții fără HTPA ( $p = 0,01$ ). Rezultatele cercetărilor noastre se află în concordanță cu datele obținute de Tsutamoto T. 2008, care a stabilit că nivelul crescut de IL-6 la pacienții cu ICC se asociază cu CF NYHA severă. Astfel, studiul nostru a demonstrat că valorile înalte ale IL-6 corelează nu doar cu CF NYHA/Ross avansată (III și IV), dar și cu gradul sever al HTPA, precum au pacienții sublotului IB.

TNF-alfa, produs de către miocitele cardiace drept răspuns la stresul hemodinamic sau leziune, a fost, de asemenea, crescut în toate loturile de pacienți, dar mai puțin semnificativ în comparație cu IL-1 $\beta$  și IL-6. La pacienții sublotului cu HTPA severă valoarea acestei interleukine a fost de  $6,88 \pm 0,97$  pg/ml față de  $3,62 \pm 0,37$  la copiii cu HTPA moderată ( $p < 0,05$ ) și respectiv de  $3,63 \pm 0,45$  pg/ml la pacienții fără HTPA ( $p < 0,05$ ). La copiii sănătoși TNF-alfa a fost de  $1,82 \pm 0,91$  pg/ml. Nivelul seric crescut al TNF-alfa, la fel, a fost demonstrat la pacienții cu ICC, îndeosebi în corelație cu un grad avansat al

sindromului și în asociere cu cașexia, inițial de către Levine și coaut, 1999; apoi de Erdal Y. 2007. Majoritatea copiilor sublotului cu HTPA severă au avut grad diferit de malnutriție și doar la ei nivelul TNF-alfa a fost statistic semnificativ crescut față de subiecții sănătoși ( $p < 0,001$ ).

Nivelul seric al NO în studiul nostru la pacienții cu ICC secundară șunturilor sistemico-pulmonare și HTPA moderată a fost semnificativ mai înalt, respectiv de  $116,45 \pm 6,1$   $\mu$ mol/l, față de valorile NO la copiii cu HTPA severă -  $93,06 \pm 3,34$  ( $p < 0,05$ ) și față de cei cu ICC, dar fără HTPA ( $p < 0,05$ ), și în comparație cu subiecții sănătoși -  $77,32 \pm 5,1$   $\mu$ mol/l ( $p < 0,001$ ) (fig. 2). La pacienții lotului II - ICC fără HTPA concentrația serică a markerului a fost de  $90,91 \pm 4,07$   $\mu$ mol/l. Deci, nivelul NO la pacienții sublotului IB a fost mai puțin crescut față valorile celor sănătoși ( $p < 0,05$ )

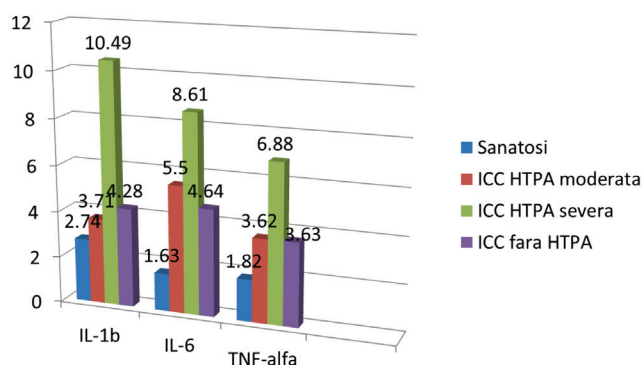


Fig. 1. Citokinele proinflamatorii în ICC secundară MCC cu/fără HTPA, pg/ml.

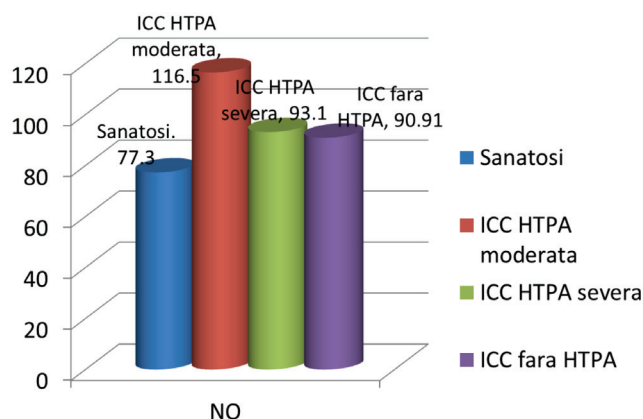


Fig. 2. NO în ICC secundară MCC cu/fără HTPA,  $\mu$ mol/l.

Tabel 1

Markerii inflamatori în ICC cu/fără HTPA: citokinele, oxidul nitric și ET-1

Markerii	Lot martor (sănătoși) (n = 15)	Sublot IA ICC cu HTPA grad moderat (n = 16)	Sublot IB ICC cu HTPA grad sever (n = 54)	Lot II ICC fără HTPA (n = 16)	P1,2	P1,3	P2,3
Interleukina 1 $\beta$ (pg/ml)	$2,74 \pm 0,5$	$3,71 \pm 0,37$	$10,49 \pm 1,6^{***}$	$4,28 \pm 0,52^*$	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Interleukina 6 (pg/ml)	$1,63 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,83^{**}$	$8,61 \pm 0,83^{***}$	$4,64 \pm 0,88^{**}$	= 0,05	> 0,05	= 0,01
TNF-alfa (pg/ml)	$1,82 \pm 0,9$	$3,62 \pm 0,37$	$6,88 \pm 0,97^{***}$	$3,63 \pm 0,45$	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Oxidul nitric ( $\mu$ mol/l)	$77,3 \pm 5,1$	$116,5 \pm 6,1^{***}$	$93,1 \pm 3,34^*$	$90,91 \pm 4,1^*$	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Endotelina 1 (pg/ml)	$2,9 \pm 0,27$	$3,88 \pm 0,21^*$	$7,78 \pm 0,28^{***}$	$3,69 \pm 0,24$	< 0,001	> 0,05	< 0,001

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  - față de valorile lotului de copii sănătoși.



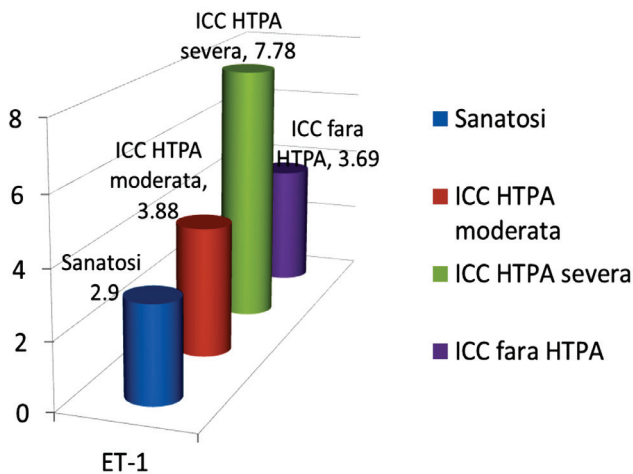


Fig. 3. ET-1 în ICC secundară MCC cu/fără HTPA, pg/ml.

și micșorat în comparație cu nivelul sublotului IA – grad moderat al HTPA.

Aceste evidențe ale studiului nostru pot fi explicate prin următoarele: leziunea endotelială și alterarea rezultativă a funcției endoteliului cauzează o disbalanță dintre producerea mediatorilor cu efecte vasodilatatoare și cei cu proprietăți vasoconstrictoare. În HTPA severă are loc înrăutățirea mecanismelor vasodilatatoare pulmonare dependente de endoteliu, astfel este absolut logic că sinteza de NO este crescută în fazele incipiente și în formele moderate ale HTPA și descrește odată cu severitatea disfuncției endoteliale, precum are loc în HTPA avansată. Se știe că disfuncția endotelială duce la o diminuare a sintezei de agenți vasodilatatori și antiproliferativi, cum ar fi NO și prostaciclina, împreună cu supraexpresia substanțelor vasoconstrictoare și proliferative, cum ar fi tromboxanul A2 și ET-1 [2, 10].

Astfel, ET-1 - neurohormon cu efect vasoconstrictor și proliferativ, a avut valori mai crescute în sublotul de pacienți cu HTPA severă, respectiv de  $7,78 \pm 0,28$  pg/ml cu semnificație statistică importantă față de valorile copiilor cu HTPA moderată -  $3,88 \pm 0,21$  pg/ml și în comparație cu cei sănătoși -  $2,9 \pm 0,27$  pg/ml ( $p < 0,001$ ) (fig. 3).

Concentrația ET-1 la pacienții cu HTPA severă a fost semnificativ mai înaltă și față de nivelurile lotului fără HTPA ( $p < 0,001$ ). La copiii sublotului IA nivelul acestui neurohormon a fost crescut în comparație cu copiii sănătoși, dar mai puțin evident ca valoarea parametrului înregistrată în sublotul IB ( $p < 0,05$ ). Posibil că stresul hemodinamic din șunturile sistemico-pulmonare congenitale asociate cu HTPA conduce la stimularea producției ET-1 de către celulele endoteliale. Nivelul ET-1 la pacienții lotului II, ICC fără HTPA a fost de  $3,69 \pm 0,24$  pg/ml fără diferență statistică față de subiecții sănătoși și față de cei cu HTPA moderată ( $p > 0,05$ ).

Datele obținute sugerează rolul important al cascadei ET-1 în fiziopatologia HTPA secundară cardiopatiilor congenitale cu ICC. Rezultatele studiului nostru se află în concordanță cu datele obținute de Tutar HE, Imamoglu A, 1999 și de Maurice Beghetti, Stephen M. Black et al, 2005, care, de asemenea, au evidențiat valori crescute ale ET-1 la copiii cu cardiopatii congenitale, ICC

și HTPA [11, 12]. Studiile efectuate *in vitro* raportează că ET-1 poate stimula producerea de TNF-alfa și, deci, poate contribui la activarea citokinelor inflamatorii. Astfel, suplimentar putem argumenta nivelurile crescute de citokine proinflamatorii depistate în studiul nostru. Rezultatele obținute se conformă evidențelor substanțiale din ultimii ani, care sugerează că mecanismele imune și neurohormonale pot juca un rol central în această suferință la copii, având un efect dramatic asupra modului în care ICC poate fi abordată în viitor.

### Concluzii

1. La copiii cu ICC secundară șunturilor congenitale sistemico-pulmonare asociate cu HTPA stresul hemodinamic conduce la activarea cascadei inflamatorie, care se manifestă prin producția crescută a numeroși mediatori proinflamatori - IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF-alfa, iar leziunea endotelială conduce la diminuarea sintezei de agenți vasodilatatori și antiproliferativi, cum ar fi NO și prostaciclina, împreună cu supraexpresia substanțelor vasoconstrictoare și proliferative, cum ar fi tromboxanul A2 și ET-1.

2. Citokinele proinflamatorii: IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF-alfa au avut valori crescute, îndeosebi în sublotul cu ICC și HTPA severă și posibil sunt responsabile pentru înrăutățirea vasodilatației dependente de endoteliu.

3. La pacienții cu ICC secundară șunturilor congenitale sistemico-pulmonare și HTPA severă leziunea endotelială și alterarea funcției endoteliului cauzează o disbalanță dintre producerea mediatorilor cu efecte vasodilatatoare și cei cu proprietăți vasoconstrictoare; nivelul NO fiind semnificativ mai crescut la pacienții cu HTPA moderată, față de cei cu grad avansat, în timp ce valorile ET-1 au fost mult mai înalte la copiii cu grad sever al HTPA în comparație cu cel moderat și fără HTPA.

4. Rezultatele obținute în studiul nostru semnifică rolul important al markerilor proinflamatori: IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF-alfa, oxidului nitric și endotelinei 1 în fiziopatologia, diagnosticul, posibil în evaluarea prognostică și terapeutică a pacienților cu ICC secundară cardiopatiilor congenitale asociate cu HTPA.

### Bibliografie

- Sharma RB, Coats AJS, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokine, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol.* 2000;72:175-186.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal.* 2009;30:2493-2537.
- Erdal Yilmaz, Bilal Ustundag, Yasar Sen, et al. The Levels of Ghrelin, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in Children with Cyanotic and Acyanotic Congenital Heart Disease. Hindawi Publishing Corporation. *Mediators of Inflammation.* 2007. Article ID 32403, 5 pages doi:10.1155/2007/32403.
- Buchhorn R, Wessel A, Hulpke-Wette M, et al. Endogenous nitric oxide and soluble tumor necrosis factor receptor levels are enhanced in infants with congenital heart disease. *Crit Care Med.* 2001;29:2208-2210.
- Sharma R, Bolger AP, Li W, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2003;92:188-193.
- Patchara Kiattisanpipop. Plasma levels of nitric oxide in children with congenital heart disease and increased pulmonary blood flow. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(10):2053-7.
- Gudumac V, Nastas I, Tagadiuc O. Procedeu de dozare a metaboliților oxidului nitric. Brevet de inovație Nr. 4347.

8. Wakisaka. Endothelin-1 kinetics in plasma urine, and blister fluid in burn patients. *Annals of Plastic Surgery*. 1996;37(3):305-309.
9. Anita Deswal, Nancy J. Petersen. Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure : An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*. 2001;103:2055-2059.
10. Galie N, Manes A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;61:277-237.
11. Maurice Beghetti, Stephen M. Black. Endothelin-1 in Congenital Heart Disease. *Pediatr Res*. 2005;57:16R-20R.
12. Tutar HE, Imamoglu A. Plasma endothelin-1 levels in patients with left-to-right shunt with or without pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 1999;70:57-62.

## Acțiunea precondiționării hipoxice asupra unor indici ai stresului oxidativ

I. Moraru

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology  
20, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322727566. E-mail: moraruion@mail.ru  
Manuscript received June 22, 2011; revised July 01, 2011

### The Hypoxic Precondition Action on Some Indices of the Oxidative Stress

The circulating levels of lipid peroxidation products such as lipid hydroperoxides and malonic dialdehyde as well as of several antioxidants such as catalase, glutathionreductase and ceruloplasmin have been found in the blood of 74 patients with arterial hypertension who underwent antihypertensive treatment and had experienced hypoxic precondition. Likewise the expression and quantity of thioredoxin were found in human umbilical endothelial cells exposed to progressive hypoxia using laser confocal microscopy and the Western Blot exam. Compared to samples obtained from patients who received only antihypertensive treatment the hypoxic precondition led to a greater increase of antioxidants levels and to a deeper decline of products of oxidative stress. Hypoxic precondition increased almost 7-fold the expression and quantity of the endotheliocyte thioredoxin.

**Key words:** hypoxic precondition, oxidative stress, thioredoxin, laser confocal microscopy.

### Воздействие гипоксического прекондиционирования на некоторые показатели оксидативного стресса

Содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекиси липидов и малоновый диальдегид), а также некоторых антиоксидантов (каталаза, глутатионредуктаза и церулоплазмин) было определено у 74 пациентов с артериальной гипертензией, подверженных гипоксическому прекондиционированию на фоне антигипертензивной терапии. Также были исследованы экспрессия и количество тиоредоксина в эндотелиальных клетках пупочной вены человека с помощью лазерной конфокальной микроскопии и экзамена Western Blot. По сравнению с полученными данными у пациентов, получивших только антигипертензивное лечение, гипоксическое прекондиционирование способствовало более выраженному увеличению уровня антиоксидантов и более значительному снижению продуктов гидроперекиси липидов. Гипоксическое прекондиционирование привело к 7-ми кратному повышению экспрессии и количества тиоредоксина в эндотелиальных клетках.

**Ключевые слова:** гипоксическое прекондиционирование, оксидативный стресс, тиоредоксин, лазерная конфокальная микроскопия.

### Introducere

Stresul oxidativ este vizat drept un mecanism patogenic oportun al majorității afecțiunilor somatice, inclusiv al maladiilor cardiovasculare [1]. Este inițiat de oxigen, care la cote de circa 2% nu se utilizează în mitocondriile celulei prin intermediul sistemului de citocromoxidaze până la  $H_2O$  și, preluând pe orbita exterioară un electron impar, se transformă în radicali liberi sau specii reactive de oxigen (SRO), compuși chimici instabili, care grație electronului liber interacționează activ cu diferite molecule organice. În condiții fiziologice SRO

îndeplinesc funcția de mediatori în cadrul sistemului de semnalizare intercelulară, care reglează tonusul vascular și procesul de remodelare a peretelui vaselor periferice și coronariene, inerent vârstei. Primul radical în lanțul de sinteză a SRO este anionul superoxid ( $O_2^-$ ), considerat unul din cei mai agresivi în ceea ce privește capacitatea de interacțiune cu grupurile de radicali din moleculele lipidice, fosfolipidice și proteice. Acumularea acestuia este limitată prin metabolizarea de către superoxidismutază – enzima ce catalizează dismutația a două molecule de  $O_2^-$ , determinând formarea peroxidului de