

3. У детей грудного возраста, при РСВ инфекции, преобладали средняя и тяжелая формы заболевания.

Литература

1. Handforth Jenny, Sharland Mike, Friedland Jon S. Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *BMJ*. 2004;328:1026-1027.
2. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-598.
3. Piedimonte GRSV. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2003;22(2 Suppl.):66-75.
4. "Respiratory Syncytial Virus". CDC, Respiratory and Enteric Viruses Branch. Reviewed on October 17, 2008.
5. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane.Database.Syst.Rev*. 2007. CD000181.
6. Кривицкая ВЗ. Иммунопатологический аллергический Th-2 тип противовирусного гуморального ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. *Цитокины и воспаление*. 2004;3:34-40.
7. Кривицкая ВЗ. Иммунопатология при РС-вирусной инфекции. Сб. Докл. тез. межд. конф. Актуальные вирусные инфекции – теоретические и практические аспекты. С-П., 2004:58-64.
8. Мартынова ИА, Родионова ОВ, Кветная АС. Принципы терапии осложненного течения респираторно-вирусных инфекций у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2004;4:38-44.
9. Селькова ЕП. Профилактика респираторных заболеваний в период эпидемического подъема. М., 2003:1-25.
10. Семенов БФ, Гервазиева ВБ, Сверановская ВВ. Распространенность и структура ОРВИ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002;5:78-84.
11. Чешик СГ, Вартачан РВ. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение. *Детские инфекции*. 2004;1:43-49.

Produsele finale ale glicării și elasticitatea arterelor periferice în insuficiența cardiacă

L. Ciobanu, *V. Cobeț, N. Ciobanu, M. Popovici

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

*Corresponding author: valcobe@mail.ru. Manuscript received May, 24, 2012; revised August 17, 2012

Advanced glycation products and peripheral artery elasticity in heart failure

Advanced glycation and products (AGEs) are modifications of proteins or lipids that become nonenzymatically glycosylated and oxidized after contact with mono-sugars. Binding to specific cell receptors they lead to cross-link formation basically of the large matrix proteins such as collagen and elastin resulting in increased stiffness of the vasculature. By this reason we evaluated the AGEs circulating levels and artery elasticity indices in heart failure due to diastolic or systolic dysfunction. In hypertensive patients with diastolic dysfunction AGEs level elevated 2.5 times while elasticity value of large and smooth arteries decreased by 54 and 46% respectively. Systolic dysfunction was associated with AGEs rising 2.9 times and smooths elasticity index diminution by almost 30%. Hence, the AGEs can be viewed as a predictor of vascular stiffening and remedies of glycation inhibition may be useful in heart failure treatment.

Key words: advanced glycation products, artery elasticity, heart failure.

Конечные продукты гликирования и эластичность периферических артерий при сердечной недостаточности

Конечные продукты гликирования (КПГ) представляют собой модифицированные белки или липиды, образующиеся при неферментативной гликации и способствующие формированию связей, в основном, белков интерстиция, коллагена и эластина, что приводит к увеличению ригидности сосудов. В этой связи мы определили уровень КПГ в крови и показатели эластичности периферических артерий при сердечной недостаточности. У гипертензивных больных с диастолической дисфункцией уровень КПГ был повышен в 3,5 раза, в то время как показатели эластичности больших и малых артерий снизились на 54 и 46% соответственно. Систолическая дисфункция сопровождалась увеличением КПГ в 2,9 раза и уменьшением эластичности малых артерий на 30%. КПГ могут быть рассмотрены как предиктор ригидности сосудов, а средства ингибирующие гликирование – как препараты для лечения сердечной недостаточности.

Ключевые слова: конечные продукты гликирования, эластичность артерий, сердечная недостаточность.

Introducere

Produsele finale ale glicării (PFG) sunt moleculele formate în sânge, cât și intracelular în cadrul reacției Maillard, un proces non-enzimatic de formare a legăturilor strânse dintre carbohidrați (glucoză, fructoză, zaharoză) și reziduurile amine libere ale moleculelor de proteine, lipide și acizii nucleici. Un proces similar este cunoscut sub numele de reacție de glicoli-

zare, care decurge, însă, sub control enzimatic. Produsele inițiale ale glicării sunt bazele Schiff, care spontan se rearanjează în produsul Amadori (sau hemoglobina A_{1C}).

Sursele principale care determină acumularea PFG în organismul uman sunt: 1) sinteza lor endogenă exagerată și 2) ingestia PFG exogene, formate în timpul preparării alimentelor proteice în prezența glucidelor și lipsa de apă, care

previne formarea legăturilor proteină-carbohidrat. Semnificația fiziopatologică a glicării proteice în evoluția bolilor cardiovasculare este definită de următoarele oportunități:

- Nivelurile PFG sunt notabil elevate în diabetul zaharat (factor de risc cardiovascular important) și se majorează odată cu vârsta, deși formarea lor este dovedită deja în perioada ontogenezei uterine [1].
- PFG induce fosforilarea moezinei, radixinii și ezrinei (proteinele citoscheletului endoteliului vascular, care asigură legătura F-actinei cu proteinele membranare), ce rezultă în disfuncția și alterarea celulei endoteliale. Blocarea receptorilor specifici RAGE, cât și inhibiția factorilor p21 și p38 atenuează acest proces [2].
- Rata metabolizării PFG este foarte joasă, fapt care determină o semiviață a acestora pe măsura ratei de înnoire a proteinelor interstițiale ale miocardului și peretelui vascular, în primul rând, a colagenului. Eliminarea PFG din organism se realizează prin intermediul endocitozei la nivelul celulelor sinusoidale hepatice sinusoidale Kupffer [3].
- Prin intermediul receptorilor RAGE, localizați și în media musculară vasculară, PFG condiționează formarea legăturilor rigide dintre moleculele de colagen și elastină din matricea extracelulară, drept consecință urmând creșterea rigidității (*stiffness*-ului) peretelui arterelor sistemice, coronariene și cerebrale). Astfel, PFG endogene sau exogene sunt direct implicate în procesul de remodelare vasculară. Totodată, reorganizarea structurală a fibrelor de colagen din interstițiul vascular sub acțiunea PFG condiționează formarea micro- și macroanevrismelor [1, 4]. Aminoguanidina, un inhibitor al formării PFG, previne retinopatia diabetogenă și accidente vasculare cerebrale [1, 5].
- Cercetările clinico-experimentale demonstrează că PFG activează stresul oxidativ grație sintezei *per se* a speciilor reactive de oxigen, stimulează expresia citokinelor și induce apoptoza celulară (efecte mediate prin receptorii RAGE cantonați pe monocite, macrofagi și cardiomiocite), mărește rigiditatea diastolică a miocardului și compromite funcția cardiacă, determinând agravarea evoluției insuficienței cardiace (IC), iar nivelurile circulante ale PFG și receptorilor lor se estimează drept predictor al mortalității cardiovasculare [6].

Deși impactul elevării nivelurilor tisulare și circulante ale PFG asupra sistemului cardiovascular este pe larg studiat în diabetul zaharat (în special tip II) și senescență, rolul acumulării PFG în remodelarea vasculară și miocardică în absența afecțiunilor diabetogene necesită explorări suplimentare și dovezi iminente, dat fiind faptul că stresul oxidativ și citokinele proinflamatorii, sunt nu numai mecanisme patogenetice de afectare a vasului și cordului, dar și factori de activare a glicării non-enzimatice. Pe de altă parte, acțiunea excesului de PFG este proiectată predilect asupra proteinelor matricei extracelulare în detrimentul sistemului intrinsec de reglare a funcției lusitrope a miocardului și, îndeosebi, a complianței vasculare. R. Semba și colab. (2009) relatează că nivelul seric

al lizin-carboximetilului, un reprezentant al PFG, se corelează direct cu viteza undei pulsatile aortice la persoanele vârstnice [7]. Majorarea vitezei undei pulsatile semnifică în plan funcțional reducerea complianței arterelor de calibr mare și un indicator al remodelării vasculare periferice, care asociază evoluția insuficienței cardiace. Conceptul contemporan vizează fiziopatologia IC pe palierul continuum-ului vas-cord-vas, în cadrul căruia funcția pompei periferice este periclitată pe fundalul activării neuroendocrine inerente disfuncției diastolice și/sau sistolice a ventriculului stâng (VS), iar funcția de pompă a VS este compromisă și prin creșterea postsarcinii, determinată de remodelarea arterelor periferice, în primul rând, de calibr mic sau rezistive.

În estimarea complianței vasculare periferice și-au dovedit utilitatea indicii elasticității arterelor mari și mici determinați conform principiului de analiză a parametrilor vitezei undei pulsatile propagate de la VS în arterele de conduită și ulterior spre arterele rezistive și sistemul periferic microcirculator. În cadrul mai multor studii multicentrice Europene și Americane s-a demonstrat că micșorarea valorilor indicilor de elasticitate asociază disfuncția endotelială și modificările structurale ale peretelui vascular inerente senescenței, aterosclerozei, diabetului zaharat etc. Sunt abordate ipoteze, potrivit cărora reducerea sau accentuarea declinului elasticității arterelor periferice poate fi o repercusiune a disfuncției cardiace, care declanșează activarea neuroendocrină, paracrină, autocrină, a stresului oxidativ și răspunsului inflamator. La rândul său, diminuarea elasticității arterelor periferice afectează sistemul de control al rezistenței vasculare periferice, solicitând angrenarea reglării homeometrice a cordului care în IC dispune de rezerve funcționale limitate. Prin urmare indicii elasticității arterelor periferice pot avea valoare predictivă semnificativă privind estimarea insuficienței cardiace care evoluează pe patul disfuncției diastolice sau sistolice asociate cu periclitarea funcției lusitrope a VS. Evaluarea în acest context a nivelurilor circulante ale PFG este conceptual importantă în vederea aprecierii rolului patogenetic al acestora în afectarea elasticității arterelor periferice, precum și al fiabilității diagnostice, prognostice și eficienței terapeutice a remediilor ce modulează activitatea glicării non-enzimatice și valorile cantitative ale PFG.

Scopul acestui studiu a constat în evaluarea nivelurilor circulante ale PFG și a indicilor elasticității arterelor periferice mari și mici la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Material și metode

Valorile cantitative serice ale PFG s-au determinat la 22 de pacienți (bărbați, vârsta cuprinsă între 54 și 59 de ani) cu disfuncție diastolică a VS, determinată de hipertrofia miocardului dezvoltată pe fundalul hipertensiunii arteriale, precum și la 28 de pacienți (bărbați, vârsta cuprinsă între 40 și 49 de ani) cu disfuncție sistolică a VS care au suportat infarct miocardic cu unda Q. Cu valorile serice ale PFG determinate la 17 persoane sănătoase (lotul de referință) s-au comparat indicii decelați în IC.

Valorile indicelui elasticității arterelor periferice mari (C1) și mici (C2) s-au apreciat la toți pacienții cu IC prin interme-

diul dispozitivului CVProfilor[®] HDI/Pulse Wave (CR-2000) (HDI Minnesota). Rezultatele obținute s-au comparat cu indicii normali acceptați pentru sex și vârstă de către Asociația Americană de Cardiologie (tab. 1).

Indicele elasticității arterelor mari (conductive) reprezintă

inter-relația dintre scăderea presiunii și scăderea volumului sangvin în patul arterial în timpul componentului exponențial al distribuției presiunii diastolice:

$$C1 = \Delta V / \Delta P \text{ (ml/mm Hg x 10)}$$

Indicele elasticității arterelor mici (rezistive) denotă relația

Tabelul 1

Ghidul american de elasticitate arterială la bărbați

Vârsta (ani)	Arterele mari Indicele C ₁ (ml/mm Hg x 10)			Arterele mici Indicele C ₂ (ml/mm Hg x 100)		
	Anormal	Limita	Normal	Anormal	Limita	Normal
15 – 19	< 10	10 – 17	> 17	< 6	6 – 9	> 9
20 – 29	< 9	9 – 16	> 16	< 6	6 – 8	> 8
30 – 39	< 8	8 – 14	> 14	< 6	6 – 8	> 8
40 – 49	< 7	7 – 12	> 12	< 5	5 – 7	> 7
50 – 59	< 6	6 – 11	> 11	< 5	5 – 7	> 7
60 – 69	< 5	5 – 10	> 10	< 4	4 – 6	> 6
> 70	< 5	5 – 9	> 9	< 4	4 – 5	> 5

dintre modificarea presiunii oscilatorii și volumul oscilator, în jurul distribuției oscilatorii a presiunii în diastolă:

$$C2 = \Delta V / \Delta P \text{ (ml/mm Hg x 100)}$$

Odată cu indicii C1 și C2 s-au estimat și valorile tensiunii arteriale pulsatile (TAP) și rezistenței vasculare periferice (RVP).

Analiza de contur a undei pulsatile potrivit principiului sfigmografiei în cadrul atestării indicilor C1, C2, TAP și RVP a solicitat următoarele aranjamente metodologice:

1. Odihna în condiții confortabile, în cadrul unui regim termic adecvat nu mai puțin de 10 minute până la procedura de măsurare.

2. Rigiditatea, ca și tensiunea arterială este dependentă de poziția corpului, astfel fiind necesar de a o lua în considerație la măsurarea acesteia.

3. Examinarea se efectuează după cel puțin 2 ore de la luarea mesei, deoarece tensiunea arterială are tendința de a scădea după ingerarea alimentelor.

4. Se exclude consumul cafeinei, cu cel puțin 3 ore înainte de examinare.

5. Cu 3 ore înainte de examinare se recomandă abținerea de la fumat, care ar putea ridica rigiditatea arterială din contul majorării tonusului sistemului simpatico-adrenergic.

Rezultate obținute

Valoarea concentrației serice a PFG la pacienții cu HTA și disfuncție diastolică este semnificativ majorată de circa 2,5 ori (tab. 2).

Tabelul 2

Nivelurile circulante ale PFG la pacienții hipertensivi cu disfuncție diastolică

Indice	Disfuncție diastolică (n = 22)	Persoane sănătoase (n = 17)
PFG, μg/L	6,88 ± 0,21 +152%, p < 0,01 vs referință	2,73 ± 0,13

Astfel, valoarea de referință a conținutului seric al PFG este 2,73 ± 0,13 μg/L, aceasta atingând niveluri medii de 6,88 μg/L (p < 0,01) la pacienții cu HTA. Elevarea concludentă a PFG a fost asociată de reducerea valorii indicilor de elasticitate arterială și reducerea cotei pacienților cu valori de limită (bordeline) ale indicilor C1 și C2 (tab. 3).

Valoarea indicelui elasticității arterelor mari măsoară 5,14 ± 0,27 ml/mm Hg x 10, ceea ce este cu circa 54% (p < 0,01) sub nivelul normal. Indicele C2 se estimează la valoare medie de 3,27 ± 0,12 ml/mm Hg x 100, decrementul relativ constituind circa 46% (p < 0,01). De menționat, totodată, că nici la un

Tabelul 3

Valorile și distribuția indicilor C1, C2 la pacienții cu disfuncție diastolică

C1 (ml/mm Hg x 10)		C2 (ml/mm Hg x 100)		Distribuția C1 și C2 (%)			
Valoare normală	Disfuncție diastolică (n = 22)	Valoare normală	Disfuncție diastolică (n = 22)	C1 A	C1 L	C2 A	C2 L
> 11	5,14 ± 0,27 p < 0,01	> 7	3,27 ± 0,12 p < 0,01	66,15	33,85	77,23	22,77

Legendă: p – semnificația discrepanței vs valoarea normală a indicelui.

A – valori anormale ale indicelui (pentru C1 < 6; pentru C2 < 5); L – valori de limită (C1: 6-11; C2: 5-7).

pacient cu disfuncție diastolică nu s-au atestat valori normale ale indicilor C1 (> 11) și C2 (> 7). Rata pacienților cu valori de limită ale indicelui C1 (6-11) a constituit 33,85%, iar privind indicele C2 (5-7) și mai mică – 22,77%. În cadrul analizei, gradul de impact al parametrilor hemodinamicii centrale asupra indicilor elasticității arterelor periferice la acești pacienți am individualizat semnificația indicelui masei miocardului a ventriculului stâng, indicelui Tei, stresului parietal sistolic, precum și a raportului E/A.

La pacienții cu disfuncție sistolică globală (bărbați cu vârsta de 40-49 de ani), determinată de ischemia miocardică (infarct cu unda Q), nivelurile circulante ale PFG s-au decelat a fi și mai crescute (tab. 4).

Nivelul PGF se estimează la valoarea medie de $7,86 \pm 0,38$ $\mu\text{g/L}$, ceea ce este de circa 2,9 ori peste indicele de referință. Totodată, la acești pacienți a fost decelată micșorarea complianței doar a arterelor de calibru mic (decrementul indicelui C2 a constituit 30%, $p < 0,05$), care sunt pertinent implicate și în

Tabelul 4

Valorile indicilor C1, C2 și PFG la pacienții cu disfuncție sistolică și infarct miocardic suportat cu unda Q

C1 (ml/mm Hg x 10)		C2 (ml/mm Hg x 100)		PFG ($\mu\text{g/L}$)	
Valoare normală	Disfuncție sistolică (n = 28)	Valoare normală	Disfuncție sistolică (n = 28)	Referință (n = 17)	Disfuncție sistolică (n = 28)
> 12	$13,07 \pm 1,23$ $p > 0,01$ vs norma	> 7	$4,93 \pm 0,36$ $p < 0,01$ vs norma	$2,73 \pm 0,13$	$7,86 \pm 0,38$ $p < 0,001$ vs referință

fenomenul coronarian Gregg. Astfel, este de admis că activarea reacției de glicare a proteinelor Maillard este un factor de compromitere a elasticității arterelor mari și mici, iar creșterea conținutului PFG în sânge ar fi un predictor al afectării atât al arterelor periferice, cât și a arterelor coronariene, în primul rând subendocardice, de calibru mic.

Discuție

Datele studiului nostru demonstrează că evoluția IC este asociată de reducerea elasticității arterelor periferice. Micșorarea indicelui C1 este, în special, importantă la pacienții hipertensivi cu disfuncție diastolică (declinul fiind mai mult ca dublu vs valoarea normală). În cadrul disfuncției sistolice globale, determinate de infarctul miocardic cu unda Q suportat, se constată predilect afectarea elasticității arterelor mici: indicele C2 se estimează diminuat cu circa 30%. Important de menționat că în ambele loturi de pacienți cu IC fără diabet zaharat s-a apreciat majorarea semnificativă (cu până la 190%) a nivelurilor circulante ale PFG. Sub acest aspect este de admis că în IC procesul de glicare non-enzimatică este activat, iar PFG pot fi implicate nemijlocit în patogenia remodelării vasculare periferice, manifestate prin micșorarea elasticității arterelor mari și mici. Formarea exagerată a legăturilor dintre glucoză și proteina scheletică duce la denaturarea structurală și periclitarea funcțională a acesteia din urmă, impunând drept urmare proprietăți mai rigide ale peretelui vascular. În mod similar poate evolua și *stiffness*-ul diastolic miocardic, care acționează în detrimentul legii lui Starling și compromite funcția de pompă a VS. Acțiunea PFG asupra diferitor tipuri de proteine scheletice și citoplasmatică (colagen, elastină, ezrina, radixină și moezină) este mediată prin mai multe familii de receptori specifici (e.g. oligosaccharyl transferaza-48, fosfoproteina 80 K-H și galectina-3).

Deși diabetul zaharat și rezistența celulară la insulină sunt factori importanți în procesul de formare a PFG, activarea reacției non-enzimatice Maillard în IC fără afecțiuni diabetogene este relevantă și ar fi datorată impactului citokinic,

activării stresului oxidativ, carenței de oxid nitric. J. Nozynski și colab. (2011) au demonstrat la pacienții cu insuficiență cardiacă cardiomiopatică acumularea PFG în peretele arterelor și venelor coronariene, iar asocierea diabetului zaharat la evoluția IC se impune prin acumularea mai pronunțată a PFG, în special, în peretele arterelor și chiar capilarelor coronariene [8]. Se consideră că diabetul accentuează perturbările funcției lusitrope ale cordului prin depozitarea în miocard a colagenului și a PFG, determinând creșterea consecventă a tensiunii de repaus a cardiomiocitelor (*i.e. stiffness*-ul diastolic), inclusiv la pacienții fără declinul fracției de ejeție. În studiul nostru, de asemenea s-a decelat fenomenul de activare a reacției de formare a PFG la pacienții cu IC, fără deranjamente în metabolismul glucidic, fapt manifestat prin elevarea semnificativă a nivelurilor circulante ale PFG. Trebuie de subliniat în acest context, că majorarea acestora este mai concludentă la pacienții cu afecțiuni coronariene și disfuncție sistolică globală determinată de infarct miocardic suportat. Creșterea conținutului PFG în sânge de circa 2,9 ori la acești pacienți cu vârsta relativ tânără (40-49 de ani) vs indicele persoanelor sănătoase se asociază cu micșorarea valorii elasticității arterelor mici în medie cu 30%, în timp ce valoarea indicelui C1 nu deviază de la platoul normal. Deci, putem sugera că acumularea PFG în arterele periferice de calibru mic (arterele musculare rezistive) se produce în asociere cu cantonarea lor și în peretele arterelor coronariene predilect subendocardice, determinând ischemia și riscul de necrotizare a miocardului, augmentat pe fundalul majorării rezistenței vasculare periferice. Sau majorarea conținutului seric al PFG la pacienții cu cordul ischemizat poate fi chiar în contextul valorii nemodificate a indicelui C1 – un predictor al evoluției disfuncției sistolice și al infarctului miocardic acut. Receptorii specifici ai PFG, care face parte din familia imunoglobulinelor, se expresează pe diferite celule: macrofagi, endoteliocite, cardiomiocite, monocite etc. Activarea lor duce la sinteza sporită de colagen, disfuncția endotelială în baza micșorării expresiei NOsec și activarea stresului oxidativ, care periclitează funcția

cardiacă. Sinteza collagenului în interstițiul miocardului poate fi o cauză majoră a dezvoltării rigidității diastolice cardiace și periclitării reglării atât homeometrice, cât și heterometrice a cordului, iar în matricea extracelulară vasculară va facilita pierderea elasticității și a complianței arterelor periferice, precum și coronariene. S. Willemsen și colab. (2011) consideră că acumularea PFG în interstițiul miocardic este un factor determinant al declinului curbei lui Starling și al reducerii toleranței pacienților cu IC (cu sau fără diabet zaharat) față de exercițiile fizice și al consumului maxim de oxigen [9]. S. Raposeiras-Raubin și colab. (2010) pledează în susținerea receptorului solubil al PFG drept marker independent al cardiopatiei ischemice și severității acestei afecțiuni, expresia receptorilor specifici ai PFG în miocard fiind corelată autentic cu clasa funcțională (NYHA) a IC, nivelul circulant al B-NP și gradul de ischemie a cordului și de activare a stresului oxidativ [10]. Expresia receptorilor față de PFG se realizează printr-un mecanism *feed-back* pozitiv. Prin urmare, sinteza accentuată a PFG este urmată de creșterea numărului receptorilor specifici, antrenată în promovarea efectelor PFG asupra miocardului și sistemului coronarian. Arterele musculare de calibru mic sunt vasele determinante ale fenomenului coronarian Gregg în cordul afectat, iar corelarea nivelului majorat de PFG cu declinul indicelui C2 confirmă rolul PFG în remodelarea sistemică și coronariană și, totodată, validează plauzibilitatea evaluării acestora ca predictor al impactului ischemic cardiac și al evoluției clinice a insuficienței cardiace.

Activarea, odată cu vârsta, a reacției Maillard explică creșterea în senescență a PFG în sânge și țesuturi, care la rândul său susține substratul morfologic al remodelării vasculare periferice și cardiace și al agravării evoluției afecțiunilor cardiovasculare. Creșterea PFG în sânge și țesuturi poate fi apreciată și drept un predictor al arteriosclerozei, dată fiind intensificarea oxidării moleculelor de LDL și a traficului transendotelial al LDL-oxi.

Mai mult, PFG stimulează formarea radicalilor liberi de oxigen, expresia moleculelor de adeziune intercelulară, citokinelor proinflamatoare și a factorului nuclear-*kappa*, pârghii moleculare oportune ale remodelării vasculare. Merită atenție faptul că la pacienții cu infarct miocardic cu unda Q, suportat la o vârstă relativ tânără (40-49 de ani), nivelul seric al PFG s-a constatat de 2,9 ori superior indicelui persoanelor sănătoase și s-a asociat cu reducerea valorii indicelui elasticității arterelor mici.

S. Yan și colab. (2010) sunt adepții ipotezei potrivit căreia impactul PFG este, îndeosebi, contondent asupra arterelor mari, vulnerabilitatea lor fiind datorată interstițiului bine dezvoltat, iar formarea legăturilor multiple cu proteinele scheletice afectează complianța și reactivitatea vasculară, rezistența vasculară periferică și controlul postsarcinii [11]. J. Hartog și colab. (2010) de asemenea au depistat la pacienții cu HTA și disfuncție cardiacă diastolică nivelurile circulante crescute de PFG, care s-au corelat atât cu valorile TA, cât și cu indicii funcției diastolice a cordului [6]. Remarcabil, că administrarea Eprosartanului nu a modificat esențial expresia PFG, dar efectul antihipertensiv și de ameliorare a funcției cardiace al blocării receptorilor AT₁ a fost mai eficient la

pacienții cu valori inițiale mai reduse ale PFG. În general se consideră că activarea neuroendocrină este un factor cheie privind stimularea sintezei PFG, rolul trigger fiind atribuit, în primul rând, Ang II [12]. La această noimă sistemul intracelular renină-angiotensină ocupă o poziție deosebită în cadrul fenomenului de activare neuroendocrină proprie IC.

Prin intermediul NADPH-oxidazei, PFG facilitează formarea anionului superoxid de oxigen, care induce activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare și reorganizarea proteică a acesteia, în primul rând grația *turnover*-ului crescut de collagen. Prin activarea receptorilor din familia MAPK (mitogen activated protein-kinase) PFG pot induce apoptoza celulară, efect apreciabil când acest fenomen se desfășoară în miocardul pacienților cu IC.

Implicația nemijlocită a PFG în remodelarea vasculară și cardiacă, afectarea complianței arteriale și în evoluția IC poate fi adusă la apel și prin eficacitatea terapeutică a remediilor ce inhibă formarea PFG, activarea receptorilor specifici sau facilitează ruperea legăturilor dintre moleculele de glucide și proteine, cum ar fi aminoguanidina (primul remediu utilizat grație inhibiției conversiei produselor primare de glicare în produșii ei finali), benfotiamina, piridoxamina. Carnozina, care reprezintă un dipeptid format din beta-alanină și L-histidină, inhibă efectiv formarea PFG. Efectul taurinei, ca modulator natural al sistemului cardiovascular, se consideră a fi determinat în parte de capacitatea acestui aminoacid de a reduce cantitatea de PFG, fapt care duce la diminuarea rigidității diastolice a miocardului și a rezistenței vasculare periferice. Acțiunea benefică a aspirinei asupra homeostaziei circulatorii de asemenea este privită în conexiune cu efectul ei de suprimare a formării PFG.

Așadar, cantitatea serică a PFG crește semnificativ în IC și se corelează cu reducerea veritabilă a elasticității arterelor periferice de conduită și rezistive. Activarea glicării non-enzimatică poate fi astfel vizată drept un mecanism patogenic de afectare a complianței vasculare periferice, iar cantitatea serică a PFG – un predictor al remodelării vasculare și al insuficienței cardiace. Administrarea remediilor ce limitează formarea PFG pot fi efective în vederea ameliorării elasticității arterelor periferice și sindromului de IC.

Concluzii

În disfuncția diastolică a cordului, reducerea valorii indicilor elasticității arterelor mari și mici cu 54 și, respectiv, 46% este însoțită de majorarea semnificativă de 2,52 ori a nivelurilor circulante de produse finale ale glicării.

În disfuncția sistolică globală care evoluează pe fundalul infarctului miocardic suportat cu unda Q, elevarea serică a PFG cu 190% este asociată doar de micșorarea semnificativă în medie cu 30% a valorii indicelui elasticității arterelor mici.

Bibliografie

1. Peppas J, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clin. Diabetes*. 2003;21(4):186-187.
2. Guo XH, Huang QB, Chen B, et al. Mechanism of advanced glycation end products-induced hyperpermeability in endothelial cells. *Acta Physiol*. 2005;57:205-210.

3. Smedsrod B, Melkko J, Araki N, et al. Advanced glycation end products are eliminated by scavenger-receptor-mediated endocytosis in hepatic sinusoidal Kupffer and endothelial cells. *Biochem. J.* 1997;322:567-573.
4. Yan S, D'Agati V, Schmidt A, et al. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): a formidable force in the pathogenesis of the cardiovascular complications of diabetes & aging. *Current Molecular Medicine.* 2007;7(8):699-710.
5. Zimmerman G, Meistrell M, Bloom O, et al. Neurotoxicity of advanced glycation endproducts during focal stroke and neuroprotective effects of aminoguanidine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1995;92(9):3744-3748.
6. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur. J. Heart Fail.* 2007;9(12):1446-1455.
7. Semba R, Najjar S, Sun, et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am. J. Hypertension.* 2009;22(1):74-79.
8. Nozynski J, Zakliczynski M, Konecka-Mrowka D, et al. Advanced glycation end-products in myocardium-supported vessels: effects of heart failure and diabetes mellitus. *Journal Heart Lung Transplant.* 2011;30(5):558-564.
9. Willemsen S, Hartog J, Hummel Y, et al. Tissue advanced glycation end products are associated with diastolic function and aerobic exercise capacity in diabetic heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(1):76-82.
10. Raposeiras-Raubin S, Janiero B, Grigorian-Shamagian L, et al. Soluble receptor of advanced glycation end products levels are related to ischaemic aetiology and extent of coronary disease in chronic heart failure patients, independent of advanced glycation end products levels. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12(10):1092-1100.
11. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis. A fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. *Circulation Research.* 2010;106:842-853.
12. Hartog J, vande Wal R, Schalkwijk C, et al. Advanced glycation end-products, anti-hypertensive treatment and diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12(4):397-403.

Cotinine level as a biomarker of tobacco smoke exposure during pregnancy

T. E. Gavrilyuk¹, N. V. Kotova¹, *L. A. Gavriliuc²

¹Department of Pediatrics No 1, Neonatology and Bioethics, State University of Medicine, Odessa, Ukraine

²Biochemistry and Clinical Biochemistry Department, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: gavrlu@yahoo.com. Manuscript received June, 27, 2012; revised August 17, 2012

Abstract

Today, smoking today is one of the most common bad habits in the world. Smoking, both active and passive, increases perinatal mortality by 27%, increases the incidence of heart attack and detachment of the placenta, reduces the body weight of the baby, changes the development of coronary artery disease in the newborn, and increases the frequency of spontaneous abortions and stillbirths. Therefore, laboratory studies of nicotine and its catabolic product, cotinine, is an important indicator for monitoring pregnancy.

Key words: pregnancy, cotinine, smoking, newborn.

Котинин – биомаркер курения табака во время беременности

Курение в современном мире является одной из наиболее распространённых вредных привычек. Курение, как активное, так и пассивное, увеличивает перинатальную смертность на 27%, повышает частоту инфаркта и отслойки плаценты, снижает массу тела новорожденного, изменяет развитие коронарных артерий у новорожденного, увеличивает частоту самопроизвольных аборт и мертворождений. Поэтому, лабораторное исследование содержания никотина и продукта его катаболизма, котинина, является важным показателем мониторинга беременности.

Ключевые слова: беременность, котинин, курение, новорожденные.

Tobacco use is the single most preventable cause of disease, disability, and death in the United States with an estimated 443,000 premature deaths each year, and another 8.6 million people live with serious illness caused by smoking. (CDC. Tobacco Use-Targeting the Nation's Leading Killer, 2011).

In 1984, Attorney General C. Everett Koop presented the first of a series of reports revealing the health consequences of tobacco use including involuntary exposure. While the United States has not overcome the challenges of the "smoke-free" society that Koop hoped for by the year 2000, industries across the country now recognize the importance of testing.

For over 20 years a wide range of tobacco (cotinine) test products for multiple specimen types has been available.

Cotinine is the first-stage metabolite of nicotine. Because the window of detection for nicotine is relatively short (approximately 2 hours), cotinine extends the window of detection for several days and is the preferred method of screening for tobacco use [1].

Levels of cotinine in urine tests are typically much higher than in serum or oral fluid as a result of the higher concentrations of cotinine found in urine [2, 3, 4].

A rapid, one step test for the qualitative detection of Cotinine (nicotine metabolite) in human urine (for determination of Smoking Status Only). The COT One Step Cotinine Test Device (Urine) is a lateral flow chromatographic immunoassay for the detection of Cotinine in human urine at a cut-off