

74. Sabrine N, Sinha S. Pain in neonates. *Lancet*. 2000;355:932-3.
75. Ljungman G, Gordh T, Sorensen S, et al. Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey. *Pediatr. Hematol. Oncol*. 2000;17:211-21.
76. Payen J.-F, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*. 2007;106:687-95.
77. Belii A, Covrighin N, Eremia C, et al. Induced pain in intensive care unit: are there sex differences? Abstract book of 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Chişinău, 2010;69-70.
78. Coutaux A, Salomon L, Rosenheim M, et al. Care related pain in hospitalized patients: a cross-sectional study. *Eur. J. Pain*. 2008;12(1):3-8.
79. Nebbak J, Mathivon D, Di Palma M. Prospective evaluation of pain induced by the transport of patients in the hospital: risk factors and proposal for improvement. *Bull. Cancer*. 2008;95(5):551-5.
80. Heel R, Brogden N, Pakes G, et al. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1980;19:249-267.
81. Viel E, Langlade A, Osman M, et al. Le propacetamol: des données fondamentales à l'utilisation clinique. *Ann. Fr. Anesth. Reanim*. 1999;18:332-40.
82. Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, et al. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2004;42:50-7.
83. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. *Br. J. Anaesth*. 1990;64:173-7.
84. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, et al. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology*. 1999;91:8-15.
85. Cheatham M, Chapman W, Key S, et al. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann. Surg*. 1995;221:469-78.
86. Basse L, Raskov H, Hjort-Jacobsen D, et al. Accelerated post-operative recovery program after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br. J. Surg*. 2002;89:446-53.
87. Puntillo K. Effects of interpleural bupivacaine on pleural chest tube removal pain: a randomized controlled trial. *Am. J. Crit. Care*. 1996;5:102-8.
88. Akowuah E, Ho E, George R, et al. Less pain with flexible fluted silicone chest drains than with conventional rigid chest tubes after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2002;124:1027-8.
89. Vassort E, Le Gall J. Douleur. Programme d'amélioration de la qualité. Mode d'emploi. Paris: Masson, 2003.
90. Lelièvre N. Soignants et prise en charge de la douleur: les règles juridiques. Paris: Masson, 2004.
91. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Le Plan de Lutte Contre la Douleur (1998-2000).
92. Le programme de lutte contre la douleur 2002-2005. [www.sante.gouv.fr/html/actu/douleur/prog.htm](http://www.sante.gouv.fr/html/actu/douleur/prog.htm).
93. Ministère de la Santé et de la Solidarité. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010).
94. Belii A, Belii N. Spitalul fără durere - un nou concept de management al durerii acute. Partea I [Hospital without pain - a new concept of management of sharp pain. Part I]. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011;2:60-67.
95. Belii N, Belii A. Spitalul fără durere - un nou concept de management al durerii acute. Partea II [Hospital without pain - a new concept of management of sharp pain. Part II]. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011;4:52-61.

## Stresul oxidativ în afecțiunile cardiovasculare

I. Moraru

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

Corresponding author: moraruion@mail.ru. Manuscript received November 23, 2012; revised February 04, 2013

### Oxidative stress in cardiovascular disorders

Oxidative stress is recognized as a universal feature of many diseases, including cardiovascular disorders. In this article, the main pathogenic mechanisms of oxidative stress regarding heart failure and arterial hypertension evolution are underlined. The role of free oxygen radicals in myocardial hypertrophy development as well as their importance in extracellular matrix reorganization are emphasized. Likewise, the molecular and cellular substrate of crosslink between oxidative stress and cell apoptosis and inflammation are estimated. The contribution of oxidative stress on arterial hypertension evolution is basically observed through targeting of vascular endothelium especially concerning nitric oxide depletion, inflammatory response, and compromising of vascular endothelium dependent reactivity. Thus, activation of growth and transcription factors, cytokines, caspases and matrix metalloproteinases are most important mechanisms in oxidative stress induced heart failure, while the vascular endothelium and nitric oxide synthesis impairment are basically involved in arterial hypertension evolution.

**Key words:** oxidative stress, heart failure, arterial hypertension.

### Оксидативный стресс в сердечно-сосудистой патологии

Оксидативный стресс признан универсальным механизмом многих заболеваний, включительно сердечно-сосудистых нарушений. В настоящем обзоре рассмотрены основные механизмы оксидативного стресса в развитии сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Выделена роль свободных радикалов кислорода в генезе гипертрофии миокарда, а также реорганизации межклеточной матрицы. В том числе обобщён клеточный и молекулярный субстраты взаимосвязи оксидативного стресса, апоптоза и воспаления. Участие оксидативного стресса в развитии артериальной гипертензии подчёркнуто в основном соотносительно сосудистому эндотелию, выделяя значимость снижения продукции окиси азота, воспалительного процесса и нарушения эндотелий зависимой сосудистой реактивности. Активирование оксидативным стрессом факторов роста и транскрипции, цитокинов, каспаз и матричных металлопротеиназ является основным механизмом сердечной недостаточности, а нарушение сосудистого эндотелия и синтеза окиси азота вовлечено, главным образом, в развитии артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

Stresul oxidativ (SO) este definit drept un fenomen biologic determinat de dezechilibrul dintre rata de producție a radicalilor liberi de oxigen (RLO) și abilitatea sistemelor intracelulare și extracelulare de inactivare a acestora, a produselor intermediare și finale sau de reparație a injuriilor tisulare induse [1]. Termenul de SO a fost pentru prima dată introdus de către Helmut Sies [2].

Circa 5% din oxigenul celular nu este consumat în sistemul de transport electronic, îl preia al treilea electron și în forma de conținut impar de electroni devine radical liber de oxigen, consemnat ca oxigenul singlet sau anionul superoxid ( $O_2^-$ ). Adăugarea încă a unui electron la anionul superoxid duce la formarea peroxidului de hidrogen ( $H_2O_2$ ), o moleculă electron-neutrală, dar care penetrează ușor membranele celulare. În prezența fierului bivalent peroxidul de hidrogen generează radicalul hidroxil (OH $\cdot$ ), iar fierul trivalent format oxidează anionul superoxid, reacție cunoscută ca reacția Fenton. Interacțiunea dintre peroxidul de hidrogen și anionul superoxid duce la formarea radicalului hidroxil (reacția Haber Weiss).

Activitatea chimică a radicalului hidroxil este superioară, a peroxidului de hidrogen – minimală, iar anionul superoxid ocupă o poziție intermediară. Radicalii liberi de oxigen au o semivie foarte scurtă (e.g. pentru oxigenul singlet –  $10^{-5}$  și radicalul hidroxil –  $10^{-9}$  sec), ceea ce indică faptul că surplusul lor cantitativ nu este datorat acumulării, dar formării excesive.

Reacția de conversie a anionului superoxid în peroxidul de hidrogen este catalizată prin intermediul superoxidismutazei (SOD), iar degradarea  $H_2O_2$  până la oxigenul molecular și apă este mediată prin enzima – catalază. Ambele SOD și catalaza sunt consemnate drept componente ale sistemului antioxidant.

Superoxidismutaza există în 3 stocuri: mitocondrial (Mn-SOD), citoplasmatic și extracelular (Cu-Zn-SOD). Se presupune că expresia SOD mitocondrială este dependentă de cantitatea de anion superoxid, format în cadrul adăugării electronului impar.

Impactul radicalilor liberi de oxigen este determinat de interacțiunea acestora cu proteinele și fosfolipidele intracelulare, membranare și extracelulare, fapt care induce modificări structurale, care compromit funcția organelor vitale.

Stresul oxidativ este vehiculat în plan conceptual drept un factor universal de afectare a homeostaziei organismului, fiind acumulate în acest sens multiple evidențe privind mecanismele patogenetice de evoluție a maladiilor cardiovasculare, endocrine, respiratorii, genetice etc. Estimarea de referință a intensității SO se bazează pe 3 principii: 1) determinarea cantitativă și a expresiei RLO; 2) identificarea injuriilor celulare și moleculare induse prin RLO și 3) aprecierea calitativă și cantitativă a componentelor sistemului antioxidant.

**Scopul** acestei relatări constă în analiza de sinteză a datelor ce demonstrează implicarea stresului oxidativ în evoluția insuficienței cardiace (IC) și hipertensiunii arteriale (HTA), precum și a mecanismelor patogenetice inerente.

#### Insuficiența cardiacă

Supportul fiziopatologic al IC se bazează pe fenomenul de remodelare a miocardului și a sistemului coronarian. Remodelarea miocardului cuprinde mai multe entități morfo-funcționale,

care se impun prin: hipertrofie, fibrozarea interstițiului și reorganizarea matricei extracelulare, siderarea și hibernarea miocardului, moartea celulară prin apoptoză, necroză, autofagie și oncoză, inflamația nespecifică și impactul citokinic, periclitarea pompelor ionice și încărcarea cardiomiocitelor cu calciu, alterarea sarcolemei și a membranei organelor intracelulare, activarea neuroendocrină etc. [3]. Remodelarea sistemului coronarian asociază evoluția cardiopatiei ischemice și, totodată, este declanșată în condițiile afectării hemodinamicii centrale și periferice, având drept consecință afectarea reactivității coronariene mediate prin endoteliu [4].

Important de subliniat, că în geneza și exacerbarea evenimentelor menționate stresul oxidativ are un rol major și bine definit, activitatea căruia se corelează semnificativ cu clasa funcțională a insuficienței cardiace, precum și cu gradul de modificare a indicilor morfo-funcționali ai cordului.

#### Hipertrofia miocardului

Radicalii liberi de oxigen stimulează creșterea masei miocardului prin activarea kinazelor de semnalizare și a factorilor de transcripție. Astfel, este dovedit că peroxidul de hidrogen stimulează tirozinkinaza reticulului sarcoplasmatic, protein-kinaza C a cardiomiocitului, kinazele ce promovează acțiuni mitogene, kinaza nucleară, precum și fosfoinozitol-3-kinaza [5]. Procesul de stimulare de către angiotensina II (Ang II) a proteinei G de inducere a hipertrofiei este augmentat în excesul de RLO. Sinteza RLO este potențată de către Ang II prin acțiunea autocrină și paracrină a octapeptidului [6]. Expresia mitocondrială crescută a RLO poate declanșa alterarea nemijlocită a structurii ADN, afectând expresia factorului nuclear  $\kappa$ -B, care reglează un număr mare de factori de creștere și transcripție. Rezultatele diferitor studii experimentale *in vivo* și *in vitro* demonstrează că antioxidanții reduc concludent gradul de hipertrofie a miocardului indusă prin stresul mecanic și hemodinamic. Pe de altă parte, inhibiția tioredoxinei-1 endogene, *scavenger*-ul natural al RLO, se impune prin acțiunea de potențare a hipertrofiei miocardului în condiții de creștere a postsarcinii ventriculului stâng.

S. Hingtgen și colab. (2010) au demonstrat, că anionul superoxid crește expresia factorului de inducere a hipertrofiei miocardului, molecula de semnalizare Akt, proces care angrenează și activarea factorului nuclear  $\kappa$ -B [7]. Acești 2 factori sunt țintele de acțiune a RLO în contextul creșterii celulare și în alte organe. Administrarea în mușchiul cardiac a inhibitorului Akt, precum și a SOD-Cu-Zn a prevenit notabil hipertrofia miocardului supus acțiunii excesului de calciu și efortului prin rezistență. Superoxidismutaza micșorează *per se* expresia factorului Akt, controlează expresia constitutivă a fosfoinozitol-3-kinazei și activează kinaza-3 a glicogen sintazei, care este inhibată prin Akt. Kinaza-3 a glicogen sintazei este foarte activă în miocard în condiții normale și este antagonist al procesului de hipertrofie, amorsat prin factorii de transcripție grație interacțiunii directe a enzimei.

Radicalii liberi de oxigen mediază procesul de hipertrofie și remodelare a miocardului și prin intermediul calpinei, o protează cisteinică activată de calciul citozolic, precum și în condițiile transcripției factorului nuclear  $\kappa$ -B, proces sti-

mulat, îndeosebi, de radicalul hidroxil. E. Letavernier și colab. (2012) au relatat recent evidențe privind rolul diferitor familii de calpine citozolice și extracelulare în afectarea sarcomerului, disfuncției diastolice și afectarea mecanismului Starling, mecanisme patogenetice pertinente ale IC [8].

Instalarea surplusului de calciu în cardiomiocit, consemnat drept factorul trigger primar al hipertrofiei miocardului este indispensabil de stresul oxidativ. Leziunile componentelor proteice și fosfolipidice ale sarcolemei sub acțiunea RLO compromise funcționalitatea pompelor ionice: ATP-aza- $\text{Na}^+$ / $\text{K}^+$  și ATP-aza- $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$ . Totodată, RLO inhibă SERCA-2a, pompa de calciu a reticulului sarcoplasmatic, pârghie importantă de înlăturare a calciului sarcoplasmatic în timpul diastolei. Activitatea oxidazelor NADPH-enzime, care facilitează transferul electronului spre molecula de oxigen și formarea RLO se corelează invers cu capacitatea SERCA-2a de a controla homeostazia calciului în celulele cardiace. Stimulii principali care activează NADPH (în special izoformele NOX2 și NOX4 expresate major în miocard) sunt Ang II, agoniștii  $\alpha$ -adrenergici, factorul necrozei tumorale (TNF- $\alpha$ ), stresul intramiocardic, ischemia etc. Anionul superoxid, care derivă din reacția catalitică cu implicarea NADPH, duce la activarea xantinoxidazei și la eliberarea ulterioară a RLO în cadrul procesului de metabolizare a bazelor purinice. Creșterea semnificativă a expresiei xantinoxidazei este decelată în miocardul pacienților cu IC avansată, iar inhibiția enzimei prin allopurinol se manifestă ca un protector asupra hipertrofiei și remodelării miocardului, precum și asupra evoluției disfuncției de pompă a ventriculului stâng.

Multiple studii experimentale oferă evidențe privind beneficiul inhibiției xantinoxidazei asupra diminuării expresiei RLO derivați de aparatul mitocondrial în cadrul tahicardiei induse, fenomen ce s-a asociat atât cu limitarea hipertrofiei, cât și cu protecția mecanismului Starling și declinului funcției de pompă a ventriculului stâng. Tahicardia, recunoscută astăzi drept un factor de risc cardiac independent, majorează considerabil consumul oxigenului în mitocondrii, determinând, astfel, activarea facilă a stresului oxidativ. Consecința precoce care rezultă constă în periclitarea funcției pompelor de calciu, degradarea tranșantă a macroergilor fosfați, activarea neuroendocrină și a xantinoxidazei, evenimente care converg ulterior prin mecanisme coerente spre stimularea proceselor mitogene și de creștere, hipertrofia și remodelarea miocardului în detrimentul funcției cardiace. Reglarea în sus a peroxiredoxinei-3, antioxidantul mitocondrial natural, se impune prin atenuarea injuriilor ADN cauzate de RLO, precum și a tulburărilor funcționale ale cordului. Creșterea expresiei glutathionreductazei, o altă enzimă antioxidantă naturală, care asigură neutralizarea peroxidului de hidrogen și a hidroperoxidilor lipidici, de asemenea, conduce la prezervarea hipertrofiei miocardului și a performanțelor funcționale cardiace în impactul neuroendocrin și a stresului hemodinamic.

Blocantele beta-adrenergice (*imprimis* carvedilolul), antagoniștii receptorilor Ang II (AT<sub>1</sub>) și inhibitorii enzimei de conversie a Ang II atenuază stresul oxidativ prin inhibiția NADPH, mecanism care se află la baza beneficiilor acestor remedii asupra remodelării miocardului și evoluției IC.

### Remodelarea interstițiului miocardic și reorganizarea spațiului extracelular

Remodelarea interstițiului miocardic este o componentă importantă a remodelării cardiace cu impact notabil asupra funcției ventriculului stâng. Fibroblaștii constituie circa 60-70% din stocul total al celulelor cordului uman și sunt în plan numeric celulele principale ale spațiului extracelular al miocardului (SEM). Fibroblaștii participă activ în reglarea arhitecturii structurale a cordului, asigură promovarea semnalelor mecanice, electrice și chimice între componentele celulare și non-celulare ale miocardului. Cardiomiocitele, deși sunt numeric de 2-2,5 ori inferioare față de fibroblaști, ocupă cea mai mare parte a spațiului cardiac, realizează în cadrul procesului contractil forța mecanică cinetică, promovarea căreia se efectuează pe seama rețelei spațiului extracelular. Colagenul este elementul cantitativ principal al SEM, precum și tronsonul principal de modulare a fenomenului mecanic de extindere-contrație. Fibroblaștii sintetizează mai multe tipuri de colagen, cele mai însemnate pentru miocard fiind colagenul de tip I și III. *Turnover*-ul colagenului în miocard este un fenomen caracteristic condițiilor fiziologice normale și este determinat de rata de sinteză și degradare a proteinei interstițiale, procese care sunt reglate reciproc. Degradarea colagenului se efectuează sub acțiunea proteinazelor matricei, fiind în acest sens individualizate peste 20 de familii de enzime (cele mai reprezentative sunt PME 1, 2...9). Radicalii liberi de oxigen stimulează atât sinteza colagenului, cât și degradarea acestuia prin intermediul activării PME. Mai mult decât atât, RLO stimulează procesul de diferențiere a fibroblaștilor în miofibroblaști, celule care expresează proteine contractile (*e.g.*  $\alpha$ -actina miocitelor netede vasculare), posedă proprietăți secretorii, capacitate proliferativă și migratoare [9]. Totodată, miofibroblaștii sunt ținte de acțiune a citokinelor proinflamatorii (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), factorilor neuroendocrini (norepinefrina, endotelina-1, Ang II, peptidul natriuretic A și B, vasopresina), factorilor de creștere (*e.g.* factorul vascular endotelial de creștere).

Sinteza de colagen are în cadrul lezării ischemice a miocardului conotații compensatorii privind substituția zonei necrotizate, dar în cantități excesive colagenul compromise funcția lusitropă a cordului, conducând la evoluția IC. Activarea PME sub acțiunea nemijlocită a RLO, precum și în urma inhibiției de către aceștia a inhibitorilor specifici tisulari ai PME, rezultă în stimularea fibroblaștilor și sinteza sporită de colagen.

Se consideră că în cadrul stresului oxidativ este predilect activată gelatinaza (PME2), efect care se decelează și la acțiunea hipoxiei, factorului de creștere derivat de plachete și citokinelor proinflamatoare. Expresia bazală a colagenazei B (PME9) este relativ joasă în miocardul intact și chiar afectat, dar sub acțiunea RLO și mediatorilor inflamației (*e.g.* TNF- $\alpha$ ) aceasta elevează multiplu [9]. În insuficiența cardiacă, expresia miocardică a colagenazei 3 (PME13), de asemenea, este augmentată la acțiunea RLO și a citokinei proinflamatoare IL-1-beta.

Activitatea secretoare a miofibroblaștilor, influențată po-

zitiv de radicalii liberi de oxigen, se remarcă prin eliberarea mai multor substanțe biologice active, care exercită acțiuni paracrină și autocrină asupra cardiomiocitelor, celulelor proinflamatoare (e.g. macrofagii) și fibroblaștilor adiacenți. Acțiunea inhibitoare a remediilor care modulează activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron asupra sintezei de colagen este determinată nu numai de efectul atenuării stresului oxidativ, dar și a receptorilor mineralocorticoizi, care intermediază acțiunea stimulatorie a diferitor factori asupra fibroblaștilor și miofibroblaștilor.

C. Stehr și colab. (2010) au demonstrat semnificația fiziopatologică a markerului stresului oxidativ drept predictor ai fibrozării miocardului la pacienții cu hiperaldosteronism primar [10]. Autorii au atestat legătura corelativă între concentrația serică a dialdehidei malonice, proteinei C reactive și peptidului aminoterminal ale colagenului de tip I și III.

Reducerea cantitativă a RLO influențează benefic remodelarea matricei extracelulare a miocardului prin micșorarea capacității migratoare și proliferative a miofibroblaștilor și activității colagenazelor interstițiale. De menționat că capacitatea miofibroblaștilor privind sinteza colagenului este mult mai mare, comparativ cu cea a fibroblaștilor cardiaci, fapt ce indică asupra rolului patogenetic al stresului oxidativ în fibrozarea miocardului.

Un marker veritabil al activării funcției fibroblaștilor și miofibroblaștilor și, respectiv, al ratei de sinteză a colagenului, este galactina 3, membru al familiei lectinelor, nivelul circulant al căreia elevează la pacienții cu expansiunea spațiului de fibroză a miocardului și se corelează direct cu conținutul sanguin al produselor SO, cum ar fi dialdehida malonică și hidroperoxizii lipidici [11]. Activarea stresului oxidativ asociază și creșterea serică a concentrației propeptidului carboxiterminal al procologenului tip I, marker al sintezei de colagen, precum și al telopeptidului carboxiterminal al colagenului tip I, marker al degradării colagenului.

La pacienții cu cardiomiopatie diabetogenă, procesul de fibrozare a miocardului și afectarea funcției diastolice a ventriculului stâng sunt însoțite de majorarea în sânge a peptidului carboxiterminal al colagenului de tip I și micșorarea cantitativă, pe de altă parte, a componentelor sistemului antioxidant.

Concentrația plasmatică a factorului de creștere a țesutului conjunctiv, un marker nou al remodelării interstițiului miocardic, este crescută la pacienții cu IC în raport direct cu creșterea colagenazei B și gelatinazei, precum și a produselor stresului oxidativ.

Atenuarea SO prin inhibiția oxidazei NADPH se consideră unul din mecanismele importante ale beneficiului trimetazidinei asupra fibrozei cardiace [12].

#### **Moartea celulară – element cheie al remodelării miocardului**

Apoptoza sau moartea programată a celulei este vizată drept un mecanism important al insuficienței cardiace, care poate fi declanșată de aceiași factori ce induc hipertrofia miocardului, sinteza colagenului interstițial, răspunsul inflamator etc. Printre aceștia, un rol bine definit este atribuit stresului

oxidativ vizavi nu numai de celulele cardiace, dar și de cele endoteliale [13].

În condițiile unui prag energetic minim este amorțată fragmentarea nucleului și vacuolizarea conținutului plasmatic, proces mediat prin caspaze. Sunt acumulate destule evidențe care demonstrează, că agravarea clasei funcționale a IC este asociată de activarea fenomenului de suicid celular. Acțiunea directă a RLO privind apoptoza celulară este mediată prin activarea kinazei-1, molecula de semnalizare a sistemului de caspaze. Activarea caspazei 3 poate rezulta și sub acțiunea peroxinitritului, radicalului eliberat în interacțiunea dintre anionul superoxid și oxidul nitric. Totodată, diminuarea expresiei factorului de inhibiție a apoptozei (proteina Bcl-2) pe membrana mitocondriilor corespunde unei producții exagerate de RLO. Vitamina E, antioxidantul natural, previne apoptoza cardiomiocitelor în cultura indusă prin peroxidul de hidrogen, fapt care se datorează eliberării reduse din mitocondrii a citocromului C în detrimentul activării caspazei 3. Alterarea ADN-lui sub acțiunea RLO este, de asemenea, un factor trigger de inducere a apoptozei.

Radicalii liberi de oxigen sunt implicați atât în traseul extrinsec, precum și intrinsec al apoptozei. Calea extrinsecă este inițiată prin activarea receptorilor TNFR1 (receptorul citokinei TNF-alpha), iar cea intrinsecă este orchestrată prin intermediul proteinelor proapoptotice, eliberate de mitocondrii, care induc activarea caspazelor 3 și 9, precum și diminuarea expresiei proteinei antiapoptotice Bcl-2. De menționat în acest context, că RLO cresc expresia TNF-alpha, iar pe de altă parte, facilitează activarea caspazelor și expresia în jos a factorului antiapoptotic Bcl-2.

Eliberarea moleculei de semnalizare a activării caspazei 8 în urma activării receptorului TNFR1 și declanșarea extrinsecă respectivă a apoptozei este facilitată de RLO, care stimulează de asemenea și eliberarea citocromului C, activatorul principal al caspazei 9 și al apoptozei pe cale intrinsecă.

Efectele stresului oxidativ privind potențarea degradării ATP-ului și a oxidului nitric, activarea metaloproteinazelor matricei, creșterea expresiei factorului nuclear *kappa*-B și a citokinelor proinflamatoare sunt pârghii importante de declanșare a apoptozei. Creșterea expresiei enzimei antioxidante mitocondriale Mn-SOD, precum și a factorului antiapoptotic Bcl-2 previne eficient apoptoza celulară în cadrul declinului progresiv al deficitului energetic.

Contrar necrozei, care este un proces pasiv, necontrolat, moartea programată a celulelor cardiace se consemnează drept un fenomen complex modulată prin echilibrul factorilor pro- și antiapoptotici. Reglarea expresiei celor din urmă este controlată prin componentele sistemului antioxidant, inhibitorii naturali ai expresiei TNF-alpha și caspazelor (e.g. unii factori de creștere, proteina „heat shock” -70).

În miocard enzimele antioxidante Mn-SOD și glutati-onperoxidaza au un rol cheie în prevenirea apoptozei celulelor cardiace în sindromul ischemie-reperfuzie. Acțiunea cardioprotectoare a taurinei (modulator natural al homeostaziei cardiomiocitului) în acest context este datorat efectului supresor al aminoacidului privind eliberarea RLO.

### Inflamația miocardului

Remodelarea miocardului și evoluția insuficienței cardiace sunt indispensabile de răspunsul inflamator declanșat în matricea extracelulară. Biomarkerii inflamației sistemice nespecifice (e.g. proteina C reactivă, interleukinele, TNF- $\alpha$ ) sunt predictorii veritabili ai diagnosticului și pronosticului IC. Instalarea și exacerbarea inflamației sunt în legătură directă cu stresul oxidativ [13]. În primul rând, celulele proinflamatoare (macrofagii, monocitele și neutrofilele infiltrate) reprezintă o sursă de eliberare a radicalilor liberi de oxigen. În al doilea rând, RLO induce *per se* expresia citokinelor proinflamatoare, moleculelor de adeziune intercelulară, proteinelor chemoattractante. În plus, alterarea endoteliului coronarian și cardiac sub acțiunea stresului oxidativ facilitează pasajul celulelor proinflamatoare.

Factorul nuclear- $\kappa$  B induce expresia majorității citokinelor proinflamatoare (TNF- $\alpha$ , IL-1) și mediatorilor inflamației (oxidului nitric inductibil, ciclooxygenazei-2). Sistemul receptor-ligand CD40-CD40L (glicoproteină expresată pe membrana limfocitelor T) este activat prin RLO, determinând astfel și activarea limfocitelor B și eliberarea tuturor izotipurilor de imunoglobuline. Totodată, se produce eliberarea excesivă de către limfocitele T a factorului de necroză tumorală- $\alpha$ , interleukinei-2 și interferonului gamma.

Activarea metaloproteinazelor matricei în SO este un mecanism fiabil de stimulare a eliberării de către macrofagi a citokinelor proinflamatoare și a factorului de chemoatracție a monocitelor. Leucocitele infiltrate induc expresia selectinelor-L, iar sub acțiunea citokinelor proinflamatoare, RLO și celulele endoteliale expresează selectina-E și factorul tisular care, venind în contact cu factorii de coagulare circulanți, declanșează procesul de tromboză a arterelor coronariene.

Diferite familii ale moleculelor de adeziune intercelulară, expresate activ în stresul oxidativ, VCAM (molecula de adeziune a celulei vasculare), PECAM (molecula de adeziune a plachetelor și endoteliocitelor) sunt responsabile de recrutarea din sânge a celulelor proinflamatoare (monocite, limfocite).

Adeziunea plachetelor la endoteliocite prin intermediul selectinei-P se impune prin eliberarea RLO (inclusiv prin intermediul trombinei) și a mediatorilor inflamației. Peroxidul de hidrogen generează eliberarea leucotrienelor B<sub>4</sub> și factorul de activare a trombocitelor, care în ansamblu susțin procesul inflamator.

În contextul conceptului multimarker de evaluare a patologiei cardiace, markerii stresului oxidativ sunt vizați în complex cu markerii inflamației și ai hemostazei.

### Hipertensiunea arterială și stresul oxidativ: interacțiuni cu endoteliul vascular

Cu referință la evoluția hipertensiunii arteriale se pun în evidență câteva mecanisme importante legate de activarea stresului oxidativ. Majoritatea dintre acestea sunt indispensabile de endoteliul vascular [15].

Radicalii liberi de oxigen alterează endoteliocitul vascular, prin aceasta limitând capacitatea acestuia de a elibera cantități suficiente de factori vasorelaxanți, cum ar fi oxidul nitric, prostaciclina, adrenomedulina, factorul endotelial hiperpola-

rizant etc. De asemenea, aceștia mediază acțiunea de inducere a apoptozei celulelor endoteliale, proprie norepinefrinei. Pe plan funcțional este moderată exegeza, conform căreia RLO diminuează sensibilitatea receptorilor canalelor de potasiu din miocitele netede vasculare, activarea cărora de către EDHP și derivații acidului arahidonic produc hiperpolarizarea celulelor musculare și relaxarea acestora. În cadrul afectării reactivității vasculare mediate prin NO, mecanismul hiperpolarizant al reducerii tonusului vascular bazal se consemnează drept un mecanism oportun în vederea controlului tensiunii arteriale [16]. Acesta joacă un rol esențial și în reglarea perfuziei coronariene, iar funcționalitatea compromisă a canalelor de potasiu contribuie la deprecierea rezervei coronariene. Creșterea ratei apoptozei celulelor endoteliale în stresul oxidativ se consideră a fi declanșată prin intermediul a 2 paterne fiziopatologice: 1) determinat de activarea caspazelor mitocondriale (în special caspaza-3) și 2) majorarea expresiei receptorilor TNF- $\alpha$  de pe membrana endoteliocitului, activarea cărora constituie, după cum se știe, una din căile de amorsare a morții celulare programate. Studii fundamentale și clinice constată că apoptoza celulelor endoteliale sub acțiunea RLO este îndeosebi de proporție în arterele periferice mici, de rezistență, tonusul bazal al cărora determină rezistența vasculară periferică. De menționat în acest context că rata apoptozei endoteliocitelor este în raport direct nu numai cu valorile TA, dar și cu nivelurile circulante ale markerilor proinflamatori, ai disfuncției endoteliale, precum și cu valorile indicilor complianței arteriale. Aportul nemijlocit al radicalilor liberi în elevarea apoptozei este confirmat în mediu de celule endoteliale prin aplicarea antioxidantilor. Există ipoteze, potrivit cărora RLO induce creșterea expresiei T-caderinei în endoteliocite, un membru atipic al familiei GPL, fapt care rezultă în creșterea inductorilor apoptozei, cum ar fi caspazele, proteina 38 și Akt/PKB. Activarea acestui factor poate fi o cauză a hiperplaziei și migrarea celulelor musculare netede, proces care se decelează la cote crescute în cazul apoptozei celulelor endoteliale.

Radicalii liberi de oxigen inactivează prematur cel mai potent factor vasorelaxant, derivat de endoteliu, oxidul nitric, determinând în reacția dintre NO și O<sub>2</sub><sup>-</sup> formarea peroxinitritului, radical de azot cititoxic cu proprietăți vasoconstrictorii marcante [17]. Acestuia i se atribuie un rol important în patogenia accidentelor vasculare cerebrale la pacienții cu hipertensiune arterială, dată fiind acțiunea lui stimuloare asupra contracției miocitelor netede ale arterelor medii cerebrale. Nivelurile crescute ale peroxinitritului sunt identificate în HTA, în stresul oxidativ și în hiperhomocisteinemie, ultima fiind calificată drept un predictor al disfuncției endoteliale, al afecțiunilor arterelor periferice, precum și al cardiopatiei ischemice. Nivelurile sanguine crescute ale acestui aminoacid derivat din metionină sunt inerente HTA, asociate de diabetul zaharat și de sindromul metabolic, corelându-se autentic cu indicii reactivității vasculare mediate prin flux și endoteliu. Un mecanism plauzibil al efectului vasoconstrictor al moleculei de ONOO<sup>-</sup> constă în capacitatea acesteia de a atenua activarea canalelor de potasiu de către ionii de calciu, ceea ce duce la afectarea vasorelaxării mediate prin hiperpolarizare. Drept

urmare are loc majorarea tonusului vascular bazal periferic și coronarian. Sub aspect aplicativ trebuie de menționat că cantitatea crescută de peroxinitrit este un factor care limitează substanțial efectul hipotensiv și coronarodilatator al vasodilatatorilor și periclitează toleranța donatorilor de oxid nitric.

Radicalii liberi de oxigen oxidează moleculele de LDL, facilitând pasajul transendotelial al acestora și formarea unor legături strânse dintre caveolina endotelială și NOsec. Drept urmare, accesul spre enzima de sinteză a oxidului nitric a factorilor vasorelaxanți naturali (*imprimis* acetilcolina și bradichinina) este limitat. Deci, în contextul acestor circumstanțe, chiar și un endoteliu prezervat poate produce cantități precare de NO, ceea ce pe plan funcțional se manifestă prin afectarea relaxării endotelii dependente sau prin vasoconstricție. Mai mult ca atât, există dovezi asupra faptului că molecula de NO difuzează și penetrează miezul hidrofob al moleculei de LDL, exercitând efect antioxidant, contracarând acțiunea prooxidantă a speciilor reactive de oxigen, a peroxinitritului, precum și a lipooxigenazei. Astfel, viabilitatea endotelului vascular și funcționalitatea sistemului de sinteză a oxidului nitric sunt circumstanțe importante în evoluția și progresia procesului aterosclerotic și de remodelare vasculară.

Radicalii liberi de oxigen cresc expresia citochinelor proinflamatoare, prin care se amorsează o serie de ostilități în peretele vascular, care în ansamblu rezultă în remodelarea vasculară periferică. Mai mult ca atât, proteina C reactivă, markerul răspunsului inflamator, eliberată excesiv în sânge, reduce capacitatea sistemului antioxidant, activează respectiv stresul oxidativ și alterează procesul de reendotelizare prin inducerea apoptozei celulelor endoteliale progenitoare. Potrivit conceptului contemporan, proteina C reactivă atenuază sinteza oxidului nitric, acționează protrombotic și mărește acțiunea detrimentală a stresului oxidativ asupra remodelării vaselor periferice. R. Bisioendial și colab. [18] au demonstrat, că administrarea proteinei C reactive la voluntari a provocat un răspuns inflamator diseminat cu o creștere notabilă a markerilor afecțiunilor endoteliale. Acțiunea antioxidantilor s-a remarcat drept inhibitor asupra acestor procese. Totodată, proteina C reactivă activează *per se* stresul oxidativ și stimulează hipertrofia și hiperplazia miocitelor netede vasculare în detrimentul controlului tonusului vascular bazal, efect accentuat prin acțiunea Ang II. Aceasta din urmă devine notabilă atunci când oxidul nitric se depreciază cantitativ sau este inactivat prematur de către anionul superoxid. Pe fundalul unei defensive antioxidante precare se constată augmentarea expresiei factorului nuclear- $\kappa$ , o citochină, prin intermediul căreia Ang II provoacă hipertrofia miocitelor netede vasculare și potențează formarea RLO și răspunsul inflamator. Nivelurile sanguine și locale ale Ang II și ale kininazei II (enzima de conversie de Ang II) sunt majorate în hipertensiune arterială în corelare cu elevarea produselor peroxidării lipidelor, pe măsură ce cantitatea captatorilor radicalilor liberi (superoxiddismutaza, vitamina E, componentele sistemului glutatonic) sunt în descreștere.

Radicalii liberi de oxigen acționează vasoconstrictor, deoarece ei induc creșterea concentrației ionilor de  $Ca^{2+}$

în citoplasma miocitelor netede vasculare. Acest fenomen este mediat prin activarea inozitolfosfatului, prin inhibiția pompei de calciu endoplasmatic (Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza). În tangență cu aceasta se anunță însemnată accentuarea efectelor vasoconstrictoare, mitogene și de creștere ale Ang II. Sunt conceptuale importante evidențele care demonstrează acțiunea stimulatoră a speciilor reactive de oxigen asupra enzimei de conversie a Ang I în Ang II pe cale clasică, determinând astfel majorarea stocului local și circulant al Ang II. Pe acest fundal se produce inhibiția ECA II, care facilitează formarea de Ang 1-7, care posedă acțiune vasorelaxantă.

Radicalii liberi de oxigen mediază acțiunea detrimentală a hiperglicemiei asupra arterelor și facilitează formarea produselor finale glicate, markeri veritabili ai disfuncției endoteliale. În cadrul glicării neenzimatice a proteinelor contractile și scheletice ale peretelui vascular se produce majorarea *stiffness*-ului arterial, asociată de afectarea reactivității vasculare periferice și elevarea rezistenței vasculare periferice. Produsele glicării proteice neenzimatice sunt estimate în sânge drept markeri ai periclitării complianței arteriale și ai disfuncției endoteliale. Rata lor cantitativă este îndeosebi sporită în diabetul zaharat și sindromul metabolic, factori de risc notabili ai hipertensiunii arteriale. În acest context, testul de evaluare a reactivității vasculare periferice prin acetilcolină sau flux dependent în cadrul impactului prandial prin ingestie de glucide sau grăsimi reprezintă o probă diagnostică a disfuncției endoteliale precoce. Totodată, RLO acționează stimulator asupra sintezei enzimei Lp-PhA<sub>2</sub> (fosfolipaza A<sub>2</sub> asociată de lipoproteine) de către endoteliocit în condițiile acțiunii mediatorilor proinflamatori și citokine. Nivelul circulant al acestei enzime, de asemenea, este definit drept un marker al disfuncției endoteliale, al inflamației endoteliale și al stresului oxidativ. Rezultatele studiului desfășurat în clinica Maya din SUA specifică că la pacienții cu nivelurile circulante ale Lp-PhA<sub>2</sub> peste 200 nm/ml riscul evoluției accidentelor vasculare crește semnificativ.

Activarea stresului oxidativ se corelează fidel cu dinamica clinico-funcțională a HTA, cu severitatea afectării organelor țintă și ceea ce este oportun – și cu indicii reactivității vasculare endotelii-dependente. Evaluând spectrul cauzelor creșterii sintezei radicalilor liberi de oxigen s-a ajuns la concluzia, că hipertensiunea arterială se impune drept un factor stimulator. Acțiunea presoare a jetului sanguin asupra peretelui vascular în cadrul elevării intempestive a TA cu 40-50 mm Hg conduce la creșterea rapidă a *pool*-ului local de radicali. C. Vecchione și colab. (2009), studiind acest fenomen, au decelat rolul activării kinazei-1, legate de proteină, integrina [19]. Deci, între evoluția hipertensiunii arteriale și stresul oxidativ există relații reciproce, iar eficiența formulelor terapeutice constă în anihilarea acestui cerc mutual.

Sunt făcute încercări de a evidenția marcherii vasculare ai celor două procese, de asemenea aflate în relații de stimulare reciprocă, a răspunsului inflamator și a stresului oxidativ. Datele obținute în acest sens semnifică că marcherii vasomotricității (indicii relaxării vasculare mediate prin endoteliu) reflectă predilect intensitatea răspunsului inflamator și se

corelează cu nivelurile circulante ale citokinelor, iar indicii elasticității sau complianței arteriale se raportează autentic la gradul de activare a stresului oxidativ și se corelează cu nivelurile radicalilor liberi de oxigen. La această conotație se consideră, că unul din mecanismele efectului benefic al statinelor asupra funcționalității vasului este datorat acțiunii antioxidante iminente acestor remedii.

Există dovezi privind rolul-cheie al radicalilor liberi în accelerarea senescenței vasculare și, legate de acest mecanism - a hipertensiunii arteriale, în acest context fiind accentuată nu atât sinteza lor excesivă, cât epuizarea sistemului antioxidant. În acord cu această afirmație este și evidența creșterii nivelului de peroxinitrită odată cu compromiterea funcțională a vasului, determinată de vârstă.

Radicalii liberi de oxigen sunt capabili să altereze și să afecteze funcția telemerilor, terminațiunilor cromozomiale, care conțin secvențe repetate de ADN, conducând astfel la senescența prematură a celulei. La nivelul endoteliului vascular acest fenomen va reduce capacitatea de sinteză a oxidului nitric, iar în tunica medie musculară va duce la pierderea fenotipului contractil, preluarea fenotipului secretor al miocitului neted vascular și secreția de mediatori ai inflamației și infiltrației celulare.

Radicalii liberi de oxigen alterează aparatul mitocondrial al celulelor endoteliale și musculare ale vaselor, iar prin urmare și organitul unde aceștia se formează în proporție de 90-95%, având drept repercusiuni moartea celulară prin apoptoză, activarea fibroblaștilor și sinteza sporită de collagen, pârgșii fezabile ale remodelării structurale a vaselor.

Este de asemenea intens vehiculată opinia despre rolul important al stresului oxidativ în modificarea raportului miocitelor vasculare netede mature cu fenotip contractil față de stocul miocitelor cu fenotip sintetic sau secretor. Creșterea acestuia din urmă, nu este caracteristică în condiții fiziologice, poate fi urmărită sub acțiunea unui set de factori, printre care se notează RLO, citokinele, Ang II, stresul hemodinamic, metaloproteinazele matricei. Drept urmare, se constată micșorarea expresiei acidului micro-ARN, un oligopeptid din 22 de aminoacizi, care participă oportun în diferențierea celulară și în controlul raportului de fenotip. Preluând fenotipul sintetic, miocitul neted vascular devine o celulă care secretă activ molecule de adeziune, mediatori proinflamatori și ai expresiei receptorilor spre lipoproteine, fapt care rezultă în leziuni aterogene ale peretelui vascular, în disfuncția endotelială și în hiperplazia neointimală, element structural estimabil al remodelării vasului periferic. Una din consecințele funcționale ale acestor evenimente este periclitarea răspunsului vascular la acțiunea agenților vasodilatatori și potențarea răspunsului constrictor la stimulare adrenergică, angiotensinică și endotelinică, care se exprimă prin creșterea tonusului vascular bazal și elevarea tensiunii arteriale. De menționat în acest context, că radicalii liberi de oxigen activează procesul vascular aterogen prin oxidarea LDL, alterarea conexiunilor dintre endotelioците și facilitarea traficului lipoproteinelor în spațiul subendotelial, creșterea intermediată a expresiei receptorilor de captare a LDL oxidate. În cadrul stresului oxidativ

se intensifică sinteza collagenului și degradarea elastinei, iar deprecierea raportului dintre aceste proteine scheletice ale peretelui vascular duce la micșorarea complianței arteriale în detrimentul menținerii rezistenței vasculare periferice la valori fiziologice ale vârstei. Deși RLO sunt estimate drept factori ce determină expresia VEGF și asociată de aceasta, sechestrarea sporită a celulelor endoteliale progenitoare, apoptoza celulelor endoteliale, declanșată de stresul oxidativ, poate fi o cauză a reducerii numerice a lor, chiar pe fundalul elevării nivelurilor circulante ale celulelor progenitoare. În plus, RLO afectează procesul de cantonare a celulelor progenitoare în peretele vascular și diferențierea lor ulterioară.

Așadar, endoteliul vascular este o țintă a radicalilor liberi de oxigen și, totodată, un tronson oportun de reglare nu numai a reactivității vasculare și coronariene mediate prin oxidul nitric, dar și a funcției cardiace, iar markerii disfuncției endoteliale în complex cu markerii SO au valoare predictivă certă asupra diagnosticului și pronosticului insuficienței cardiace și hipertensiunii arteriale [20].

### Concluzii

1. Stresul oxidativ este implicat în evoluția remodelării miocardului și insuficienței cardiace, mecanismele patogenetice oportune fiind determinate de activarea factorilor de creștere și transcripție, citokinelor, caspazelor și metaloproteinazelor matricei extracelulare.

2. Contribuția fiziopatologică a stresului oxidativ în evoluția hipertensiunii arteriale are la bază afectarea endoteliului vascular și reducerea sintezei de oxid nitric, repercusiunile inerente fiind nu numai periclitarea vasomotricității, dar și formarea și hiperplazia neointimei.

### References

- Zhang K. Integration of ER stress, oxidative stress and the inflammation in health and disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2010;3(1):33-40.
- Sies H. Oxidative Stress. *Academic Press*.(London). 1985;1-8.
- Konstam M, Kramer D, Patel A, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2011;4(1):98-108.
- Giordano F. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J. Clin. Invest.* 2005;115(3):500-508.
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2011;301:H2181-H2190.
- Booz G. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis. *Hypertension.* 2011;57:1034-1038.
- Hingtgen S, Li Z, Kutschke W, et al. Superoxide scavenging and Akt inhibition in myocardium ameliorate pressure overload-induced NF- $\kappa$ B activation and cardiac hypertrophy. *Physiol. Genomics.* 2010;41(2):127-136.
- Letavernier E, Zafrani L, Perez J, et al. The role of calpains in myocardial remodelling and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2012;96(1):38-45.
- Porte K, Turner N. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacology and Therapeutics.* 2009;103:255-278.
- Stehr C, Mellado R, Ocaranza M, et al. Increased levels of oxidative stress, subclinical inflammation, and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients. *J. Hypertens.* 2010;28(10):2120-2126.
- Lok DJ, van der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin. Res. Cardiol.* 2010;99(5):323-328.
- Gao D, Ning N, Niu X, et al. trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011;97: 278-286.

13. Grinnbell K, Duong H, Newton J, et al. Heterogeneity in apoptotic responses of microvascular endothelial cells to oxidative stress. *J. Cell. Physiol.* 2012;227(5):1899-1910.
14. Pashkow F. Oxidative stress and inflammation in heart disease: do antioxidants have a role in treatment and/or prevention? *Intern. J. Inflammation.* 2011;54:802-810.
15. Ferreri P, Basili S, Paoletti V, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006;16(3):222-233.
16. Cobet V. Reglarea tonusului coronarian prin hiperpolarizare: mecanism compensator în disfuncția endotelială [Regulation of a coronary tone through a hyperpolarization: compensation mechanism at endothelial dysfunction]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2010;2(25):65-72.
17. Burgovne J, Mongue-Din H, Eaton P, et al. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ. Res.* 2012;111:1091-1106.
18. Bisoendial R, Kastelein J, Peters S, et al. Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic and hypercholesterolemic subjects. *J. Lipid. Res.* 2007;48(4):952-960.
19. Vecchione C. Pressure-induced vascular oxidative stress is mediated through activation of integrin-linked kinase 1/ $\beta$ PIX/Rac-1 pathway. *Hypertension.* 2009;54:1028-1034.
20. Shantsila E, Wrigley B, Blann A, et al. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.* 2012;14(8):873-881.

## Importanța factorului genetic în hipertensiunea arterială esențială a copilului

S. Cojocari

Department of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology  
29/1, N. Testemitsanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: svetlanacojocari@rambler.ru. Manuscript received November 22, 2012; revised February 15, 2013

### Importance of the genetic factor in essential arterial hypertension at children

Essential arterial hypertension is a multifactorial disease that is the result of the interaction of genetic and environmental factor. Studying of molecular-genetic markers is advisable in childhood, because with age the values of the arterial tension are influenced by the environmental factors. But at the same time determination of the molecular-genetic markers can help us detect the children with high risks of arterial hypertension development and as a consequence possible complications. Effective prophylaxis on the early stage of the disease in comparison with the treatment of the formed pathology will have higher medical and social-economic effect. This article emphasis the role of the genetic factor in initial arterial hypertension at children basing on the accessible sources, focusing on the hereditary anamnesis and genetic polymorphism of the renin angiotensin aldosterone system and NOS endothelial synthase. In spite of the fact that in therapeutic literature dedicated to adults studying special attention is paid to genetic polymorphism of Initial arterial hypertension, in paediatrics there is a relatively small amount of investigations (more over they include a limited number of children) which examined the contribution of the genes to the phenotype of the arterial hypertension at children. They are often contradicting.

**Key words:** essential arterial hypertension, children, genetic polymorphism, endothelial nitric oxide synthase, renin angiotensin aldosterone system.

### Важность генетического фактора в развитии первичной артериальной гипертензии ребенка

Первичная артериальная гипертензия является многофакторным заболеванием, результатом взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. Исследование генетического фактора в детском возрасте обосновано, потому как с возрастом на уровень артериального давления все чаще влияют факторы окружающей среды. В то же время, определение молекулярно-генетических маркеров позволит нам выделить детей с высоким риском развития артериальной гипертензии и, как следствие, возможные осложнения. Эффективная профилактика на ранних стадиях болезни в сравнении с лечением уже сформированной патологии обеспечит положительный медицинский и социально-экономический эффект. Эта статья посвящена роли генетического фактора в развитии артериальной гипертензии у детей, основана на имеющейся литературе, с акцентом на наследственном анамнезе, генетическом полиморфизме ренина-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелиальной NOS синтазы. В сравнении с терапевтической литературой, где уделяется особое внимание генетическому полиморфизму ренина-ангиотензин-альдостероновой системы взрослого, а также системе эндотелиальной NOS синтазы, в педиатрии существует относительно небольшое количество исследований, часто с противоречивыми заключениями, которые рассмотрели вклад этих генов в фенотипическом выражении артериальной гипертензии в детской популяции.

**Ключевые слова:** первичная артериальная гипертензия, дети, генетический полиморфизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелиальная NOS синтаза.

### Întroducere

Hipertensiunea arterială esențială (HTAE) constituie una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică la nivel mondial și un factor de risc major pentru morbiditatea cardiovasculară la adult. Această patologie poate debuta în copilărie, fiind demonstrat prin numeroase studii „fenomenul de tracking”, de persistență a HTAE din copilărie până la maturitate [1]. La apariția HTAE contribuie factorii de mediu și socio-economici: obiceiurile

alimentare, consumul de alcool, fumatul, stresul și regimul de activitate fizică, factori care constituie „ținta” metodelor de prevenire și tratament, precum și factorii de risc individuali, nemodificabili, cum ar fi ereditatea, vârsta, sexul, rasa. S-a constatat că 30-60% din variațiunile tensiunii arteriale este atribuită factorilor genetici [2, 3].

#### Anamneza eredocolarerală

Istoricul familial este unul dintre factorii endogeni de risc cel mai important în apariția hipertensiunii arteriale.