

детельствует о защитном влиянии этого антигена на развитие диссеминированного туберкулеза легких.

### Заклучение

Результаты проведенного исследования позволяют прогнозировать развитие ДТЛ. Повышение частот встречаемости антигенов HLA – A3, B15 и Cw3 могут рассматриваться, как маркеры предрасположенности к развитию диссеминированного туберкулеза. А снижение частоты антигена HLA – B5, как маркер, связанный с резистентностью к развитию этой формы туберкулезного процесса.

### Избранная литература

1. *Проблемы наследственности при болезнях легких*. Под ред. А.Г. Хоменко, М., 1990.
2. Л.П.Алексеев, Р.М. Хаитов, *Молекулярная генетика системы HLA // Международный журнал иммунореабилитации*, № 2,1996, с. 59 – 65.
3. А.Е.Рабухин, *Гематогенно – диссеминированный туберкулез легких*, В кн.: «Многотомное руководство по туберкулезу», том 1, М., 1959.
4. В.Ю.Мишин, *Диагностика и дифдиагностика диссеминированного туберкулеза легких*, М., 2003.

### Rezumat

În lucrarea dată s-a studiat frecvența HLA la bolnavii cu tuberculoză pulmonară diseminată. A fost tipizată după locusul antigenic HLA – A, B și C 71 de pacienți de naționalitate rusă. S-a relevat sporirea frecvenței antigenelor HLA – A3, B15 și Cw3 și reducerea frecvenței antigenelor HLA – B5.

### Summary

In the study it was conducted investigation of finding frequencies of HLA antigens in patients with disseminated TB pulmonary. It was typed 71 patients of Russian nationality on HLA- A, B, C antigens locuses. It was noted the increase of finding frequency of HLA – A3, B15 and Cw3 antigens and decrease of frequency of HLA – B5 antigens.

## DISFUNȚIA ENDOTELINICĂ A ARTEREI PULMONARE ÎN HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PULMONARĂ

**Mihail Popovici**, dr. h. în medicină, prof. univ., membru corespondent al A.Ș. a Moldovei,  
**Oxana Nalivaico**, **Mihail Todiraș**, dr. în medicină, **Valeriu Cobetș**, dr. în medicină,  
**Nicolae Ciobanu**, dr. în medicină, **Victoria Ivanov**, dr. în medicină, **Lucia Ciobanu**,  
**Ion Popovici** dr. în medicină, IMSP Institutul de Cardiologie

Activarea sistemului endotelinic se înscrie oportun în conceptul neuroendocrin al dishomeostaziei circulatorii. Nivelul seric crescut al endotelinei 1 (ET-1), precursorilor ei (preproendotelina, endotelina mare) și elevarea enzimei de conversie endotelinică se consemnează cu certitudine în insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, hipertensiunea pulmonară (HP), disritmiile cardiace, cardiopatia ischemică. Patologia pulmonară (indiferent de geneză) este asociată de hipoxie, care stimulează eliberarea sporită de ET-1, ce provoacă hipertensiunea pulmonară primară, mai ales că endoteliul vascular pulmonar se consideră o sursă majoră de sinteză a acestei peptide în organism. ET-1 induce și bronșioconstricție, acțiune promovată prin receptorii ETA de pe suprafața miocitelor traseului respirator, ce eventual rezultă în exacerbarea ventilației alveolare, agravarea hipoxiei și deci a dinamice HP. Este cert faptul că acest lanț trebuie atenuat întru limitarea acțiunii patognomice a HP, prin modularea activității sistemului endotelinic, *imprimis* prin administrarea inhibitorilor receptorilor ET-1. Dar rămâne încă slab elucidată problema

priorității inhibitorului selectiv ETA sau a celui neselectiv ETA-ETB, pentru că datele ce reflectă reglarea receptorilor (în sus sau în jos) în condiții de sporire tisulară și sangvină a agonistului natural, ET-1 sunt controversate. S-a stabilit că anume cuplarea ET-1 cu receptorii ETB endoteliali din careul pulmonar poate diminua considerabil sau chiar normaliza concentrația sangvină crescută multiplu a endotelinei. Totodată, activarea situsurilor endoteliale provoacă efecte benefice: bronșiodilatarea, relaxarea arterelor pulmonare și perfuzia mai profundă a sacilor alveolari, contracararea efectelor mitogene și proliferative a ET-1 realizate prin receptorii ETA.

Cele menționate ne-au dirijat în trasarea investigațiilor în următoarea formulă: estimarea *in vitro* a răspunsului arterei pulmonare la pacienții cu hipertensiune arterială sub acțiunea ET-1 și modificarea acestuia în condiții de inhibiție a receptorilor ETA sau ETB.

**Materiale și metode.** Artera pulmonară (diametrul de cca 1 mm) s-a preluat de la 17 pacienți (vârsta medie  $55,8 \pm 1,9$  ani) cu HP ( $46,29 \pm 2,17$  mm Hg) determinată de bronșiopneumonii obstructive, supuși intervenției chirurgicale după indicațiile respective (lotul de studiu). Lotul de referință l-au alcătuit 12 pacienți (vârsta medie  $50,4 \pm 3,75$  ani) fără HP ( $22,92 \pm 0,65$  mm Hg), de la care artera pulmonară s-a preluat în cadrul intervențiilor chirurgicale desfășurate din motiv de chist pulmonar sau traumă. Semnele sugestive ale disfuncției cordului drept la pacienții din lotul de studiu erau manifestate prin valori semnificativ crescute ale diametrului telediastolic al ventriculului drept ( $31,59 \pm 1,47$  mm vs  $18,96 \pm 1,15$  mm referință,  $p < 0,001$ ) și ale diametrului telediastolic al atrului drept ( $46,5 \pm 1,59$  mm vs  $35,16 \pm 1,28$  referință,  $p < 0,001$ ). De menționat că FE în ambele loturi se cota la valori similare:  $60,0 \pm 1,7\%$  și  $63,7 \pm 0,65\%$  (referință).

Perfuzia vasului pulmonar izolat s-a realizat în baia de organ izolat în condiții de standard acceptat. ET-1 s-a administrat în concentrații de 1 nM și 10 nM, iar blocarea receptorilor ETA sau ETB s-a efectuat prin antagoniștii specifici: BQ-123 (1 nM) și respectiv BQ-788 (1 nM). Potențialul constrictor maxim al vasului pulmonar s-a testat prin depolarizarea lui cu KCl în concentrație de 50 mM.

**Rezultate.** Valoarea platoului constrictor al arterei pulmonare produs de ET-1 a fost comparată cu nivelul celui documentat la acțiunea soluției de KCl în concentrația de 50 mM și calificat ca 100%. ET-1 a indus o constricție semnificativ mai puternică a AP, preluate de la pacienții cu HP, în ambele concentrații aplicate. Pentru a estima aportul receptorilor endotelinici *A* cantonați pe miocitele netede vasculare, administrarea ET-1 s-a efectuat pe fundalul pretratării inelelor izolate de AP cu antagonistul lor specific BQ-123. Inhibiția selectivă a receptorilor endotelinici *A*, a dus la un platou constrictor considerabil inferior în ambele loturi. Inhibiția preliminară a receptorilor endotelinici *B* prin administrarea antagonistului specific BQ-788 a determinat creșterea răspunsului vascular la acțiunea ET-1, fapt ce subliniază aportul modulator al receptorilor ETB endoteliali în sens de vasorelaxare a AP. În acest context de remarcat prezența unui spor contractil mai considerabil caracteristic pentru lotul de referință.

Astfel, platoul contractil al AP preluate de la pacienții cu hipertensiune pulmonară a demonstrat o creștere numai de 4,7% la acțiunea ET-1 (1 nM) pe fundalul antagonizării receptorilor ETB, ea notând în cazul unei tensiuni pulmonare normale un increment de cca 15%. Particularități analoge s-au decelat și la acțiunea ET-1 în concentrația de 10 nM: +5,8% contra +15,7%, referință. Ca rezultat, valorile platoului constrictor în ambele loturi nu au deosebiri statistice semnificative.

**Discuții.** Așadar, în hipertensiune pulmonară în cadrul bronhopneumopatiilor cronice obstructive răspunsul constrictor al arterei pulmonare la acțiunea ET-1 este argumentat. Această evidență se notează cert în conceptul patogenetic immanent maladiei, care poate fi determinat de câteva fenomene. Primul ar indică creșterea abilității contractile a mediei musculare vasculare datorită hipertrofiei miocitelor netede supuse unor influențe paracrine durabile din partea ET-1. Al doilea fenomen poate fi datorat reglării în sus („up regulation”) a receptorilor ETA în condiții de creștere îndelungată a ET-1. Deci contribuția receptorilor ETA este de considerat în evoluția hipertensiunii pulmonare și a sechelelor cardiace respective în cadrul activării sistemului endotelinic. În același timp, datele obținute certifică încă o particularitate oportună a reactivității endotelinice a AP la pacienții cu HP.

În baza particularităților răspunsului endotelinic al AP decelate în acest studiu prezumăm prioritatea terapeutică a inhibitorului selectiv ETA. Inhibiția concomitentă a receptorului ETB în

acest context va avea contribuții vasorelaxante minore, rezultând însă într-o afectare ulterioară a clearance-ului endotelinic, facilitând menținerea concentrației sporite de ET-1. Într-un debut al HP cu modificări funcționale incipiente ale cordului drept și fără interesarea reactivității vasculare periferice endotelium-dependente ar câștiga sufragii conduita terapeutică prin aplicarea antagonistului selectiv ETA. Inhibiția nonselectivă a receptorilor endotelinici va menține o potență curativă mai apreciabilă la pacienții cu funcție cardiacă sever compromisă și cu răspuns vascular defectuos la acțiuni mediate prin endotelium.

### Concluzii

În cadrul bronhopneumopatiei cronice obstructive cu manifestări clinice de hipertensiune pulmonară răspunsul arterei pulmonare *in vitro* la acțiunea ET-1 este semnificativ crescut, fapt ce ar fi dictat de „reglarea în sus” a receptorilor *ETA* în asociere cu disfuncția receptorilor endotelinici ETB, coerentă posibil reglării lor „în jos”.

### Bibliografie selectivă

1. Martine Clozel, Lewis J. Rubin, *The endothelin system in cardiopulmonary diseases*. Switzerland, 2004; 263 p.
2. Ergul A; Grubbs AL; Zhang Y. et al., *Selective upregulation of endothelin converting enzyme-1a in the human failing heart*. J Card Fail, 2000; 6: 314-20.
3. Michel RP; Langleben D; Dupuis J., *The endothelin system in pulmonary hypertension*. J Physiol, 2003; 81: 542-54.
4. Galindo-Fraga A; Arrieta O; Castillo-Martinez L. et al., *Elevation of plasmatic endothelin in patients with heart failure*. Arch Med Res, 2003; 34(5): 367-72.
5. Spieker LE; Noll G; Luscher TF., *Therapeutic potential for endothelin receptor antagonists in cardiovascular disorders*. Am J Cardiovasc Drugs, 2001; 1(4): 293-303.
6. Konstam MA, DeNofrio D., *Endothelin expression and the progression of heart failure: exemplifying the vagaries of therapeutic development*, Circulation, 2004; 109(2): 143-5.
7. Jeng AY., *Utility of endothelin-converting enzyme inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases*. Curr Opin Investig Drugs, 2003; 4(9): 1076-81.
8. Luscher TF; Barton M., *Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs*. Circulation, 2000; 102(19): 2434-40.
9. David Alonso, Marek W. Radoski. : *The nitric oxide-endothelin-1 connection*. Heart Failure Reviews, 2003; 8: 107-15.
10. Sidhara Das, Mishra TK; Satpathy C; Routray SN., *Endothelins and endothelin receptor antagonists*. JIACM, 2004; 5(1): 55-59.

### Rezumat

Reactivitatea endotelinică *in vitro* a arterei pulmonare s-a evaluat la 17 pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară ( $46,29 \pm 2,17$  mm Hg), datele fiind comparate cu indicii arterei pulmonare preluate de la 12 pacienți fără HAP ( $22,92 \pm 0,65$ ). Răspunsul constrictor al vasului a fost semnificativ crescut în HAP (+ 20-21%) la acțiunea ET-1 (1,0 nM sau 10,0 nM), ce s-a atenuat concludent, până la valori referință, la inhibiția receptorilor ETA prin pretratarea acțiunii ET-1 în concentrația joasă cu antagonistul BQ-123. Inhibiția receptorilor ETB prin Q-788 a determinat o creștere de circa 3 ori mai slabă a constricției endotelinice în HAP, sugerând afectarea receptorilor ETB endotelinici.

### Summary

The *in vitro* endothelial reactivity of the pulmonary artery was evaluated on 17 patients with pulmonary arterial hypertension ( $46,29 \pm 2,17$  mm Hg) the data have being compared with indices of pulmonary artery taken from 12 pts without PAH. The vascular constrictor response to ET-1 action (1,0 nM or 10,0 nM) was significantly increased in PAH, which had become blunted up to control value in the pretreatment of low ET-1 concentration with ETA antagonist, BQ-123. The ETB receptor inhibition with BQ-788 led to a 3-times less enhancement of endothelinic constriction suggesting the endothelial ETB receptor disability.