

Rezumat

Rezultatele studiului au demonstrat că cea mai frecventă patologie extragenitală care condiționează IFP este pielonefrita cronică, prezentă la fiecare a treia pacientă inclusă în studiu, și că fiecare a 5-a pacientă are ca factor de risc infecția cu CMV, HV, toxoplasmă și ureoplasmă. Conduita sarcinii la pacientele cu IFP a fost următoarea: Dopplerometria în dinamică peste 3 săptămâni după finisarea tratamentului. Indicații pentru operația cezariană de urgență servesc indicii velocimetrice critici în artera uterină și ombilicală și sindromul RDIU de gr. III. Indicații pentru operația cezariană planificată sunt retardul fetal de gr. II în lipsa efectului în urma tratamentului pe parcursul a 5-7 zile și prezența dereglărilor circulatorii în vasele sistemului mamă-placentă-făt.

Summary

The study results had appreciated that the most frequent extragenital pathology which caused FPI (fetoplacental insufficiency) was chronic pielonephritis present in every third patient included in the study and that each of the 5-th patient study has a risk factor infection with CMV, HSV, toxoplasmosis and ureoplasmosis. The tactics for the monitoring of pregnancy in patients with FPI were as following: recommendation of Doppler measurement in dynamics over 3 weeks after finishing the treatment. The indications for the urgent caesarian section serve the critical velocimetric signs in uterine and umbilical arteries and intrauterine delay syndromes of the III dgr. of the fetus development. Indications for the planned caesarian section are fetal retardation of the II dgr with no effect from treatment during 5-7 days and the presence of placental circulation disorders.

ROLUL OXIDULUI NITRIC ÎN MATURAȚIA CERVIXULUI UMAN

Rodica Catrinici, doctorandă, **Valentin Friptu**, dr. h. în medicină, prof. univ., USMF
„Nicolae Testemițanu”

Descoperirea factorului endotelial de relaxare [Furchgott și Zawadzki, 1980] și ulterior identificarea oxidului nitric (ON) [12] au fost considerate cele mai fascinante descoperiri din domeniul medicinei din anii '80. De aceea, nu a fost de mirare că ON a fost numit “molecula anului” în 1992, iar autorii acestei descoperiri au fost desemnați laureați ai Premiului Nobel în 1998.

ON este o moleculă de gaz inertă și un radical liber foarte reactiv, cu timpul de înjumătățire ultra-scurt, aproximativ 4 secunde. A fost demonstrat că ON prezintă un mediator major al numeroaselor procese biologice, participând la relaxarea musculaturii netede, la procese de apărare și de inflamație ale organismului [2, 12, 14, 18].

Oxidul nitric prezintă o moleculă de gaz fără culoare, foarte reactivă, care reglează diferite stări fiziologice și fiziopatologice din organism [1, 14]. ON se formează aproape în toate tipurile de celule și, cu toate că timpul de înjumătățire este foarte scurt, *in vivo* el penetrează țesuturile din jur și activează o varietate mare de mecanisme celulare [7, 9]. Este lipo- și hidrosolubil [18], se formează din L-arginină prin intermediul oxid -nitric- sintetazelor (ONS) [18, 20], care reprezintă un grup de enzime responsabile de reasamblarea structurală a citocrom- P-450 reductaza [16]. Biosinteza de ON începe de la L-arginină și oxigen molecular, utilizând nicotinamid-adenin dinucleotid-fosfatul în calitate de donator de electron, iar în calitate de cofactori-hem, tetrahidrobiopterina, calmodulina și flavin-adenin mono- și dinucleotidul, în reacția care necesită cinci electroni. Reacția totală constă din 2 etape de oxidare a L-argininei în ON și L-citrulină, având la fiecare etapă ca intermediar N-hydroxy-L-arginina și monooxigenaza I și II [1].

Se cunosc trei izoforme de ONS: neuronală (tip I, nONS, numită și bONS), inductibilă (tip II sau iONS) și endotelială (tip III sau eONS), sinteza lor fiind reglată de genele localizate în cromozomii 7, 12 și 17 [7].

ON servește ca mediator primar, care poate afecta direct și indirect celulele. Acțiunea directă este mediată de însăși molecula de ON, în timp ce acțiunea indirectă este cauzată de nitrogenul reactiv produs prin interacțiunea ON cu oxigenul sau cu radicalii de superoxid.

În cazul concentrației joase de ON, produs de eONS și ONS, prevalează acțiunea directă, iar la concentrația înaltă de ON, produs de iONS, predomină acțiunea indirectă. ON poate interacționa

cu hemul fără conținut de Fe și cu proteinele cu conținut de Zn, sau formează S-nitrosotiol prin nitroxilare [7, 9].

Acțiunea indirectă a ON include oxidarea, nitroxilarea și nitrarea [7]. Producerea de ON indusă de citokine cauzează citotoxicitate în celulele-țintă ale macrofagilor [9]. În reacție cu oxigenul (autooxidare), ON formează dinitrogen trioxid (N_2O_3), care poate media deaminarea și nitroxilarea de ADN. Prin reacție cu superoxide, ON produce peroxinitrit (ONOO-), care este un agent nitrat toxic și un oxidant puternic, modificând proteinele, lipidele, acidul tiroxinic și nucleic [7].

Depistarea ON endogen în sistemele biologice este problematică, din cauza timpului de înjumătățire foarte scurt. Pentru prima dată oxidul nitric s-a obținut cu ajutorul testelor de chimioiluminiscentă, prin interacțiunea lui cu ozonul reflector de lumină [20]. Ulterior, pentru depistarea ON, a fost folosit testul rapid chimioiluminiscent [7]. Măsurarea conversiei de arginină radiomarcată în citrulină poate fi utilizată pentru determinarea producerii de ON, la fel ca și formarea de mesager secundar cGMP [18]. Din păcate, această metodă poate da rezultate false din cauza că Hb leagă NO înaintea interacțiunii lui cu guanilat ciclaza. Producerea de ON de asemenea poate fi determinată prin activitatea pozitivă a NADPH diaforazei [8].

Evaluarea ON *in vivo* este mult mai dificilă. Funcția endotelială vasomotorie care reflectă producerea de ON *in vivo* poate fi măsurată prin pletismografia ocluziei venoase a antebrațului și prin analizarea undei pulsative. În pletismografie, vasodilatarea endotelium-dependentă este apreciată ca o sporire a fluxului sangvin, ca un răspuns la administrarea intraarterială a medicamentelor, cum ar fi acetilcolina, care mărește producerea de ON. Totuși, colectarea țesuturilor prin biopsie, *in vivo*, poate fi considerată neetică și frecvent cauzează traume, care pot artificial modifica producerea de ON [4].

ON rapid este transformat în metaboliții săi stabili, nitrați și nitriți (Nox) care pot fi testați *in vitro* și *in vivo* prin reacția Griess din lichidele fiziologice cum ar fi: plasma, urina, lichidul peritoneal, secretul cervical și folicular [9, 11]. Reagentul Griess formează cu nitriții coloranți-azo, care pot fi măsuși prin spectrofotometrie. Înainte de testare, nitrații trebuie să fie reduși în nitriți [11], iar plasma cercetată necesită să fie denaturată [19].

Alimentele bogate în nitrați: carnea roșie, multe dintre legume, ceaiurile, băuturile nealcoolice și vinul sporesc nivelul plasmatic al nitraților. De aceea, pentru testarea de Nox plasmatici, alimentele îmbogățite cu Nox trebuie să fie excluse cu 48 de ore înaintea colectării analizelor.

ON prezintă o moleculă importantă, implicată în reglarea diverselor mecanisme fiziologice și patologice [1, 2, 14, 18]. El relaxează mușchii vasculari netezi, inhibă agregarea plachetară, stimulează angiogeneza, reduce tensiunea arterială și transmite impulsul nervos. De asemenea, activează macrofagi pentru sinteza unei cantități mari de NO-distruător de microorganisme, în special prin iONS. Pe de altă parte, el poate acționa ca agent citotoxic în dereglări inflamatorii [1, 2, 14, 18].

În țesutul miometral, toate cele trei isoforme de ONS au fost determinate la numeroase specii, inclusiv la om [5, 8, 14]. ON inhibă contractibilitatea uterină pe parcursul sarcinii prin activarea căii de acțiune a guanilat cGMP-ciclazei solubile, iar relaxarea ON-indusă depinde de cGMP. Reducerea formării de ON și micșorarea sensibilității față de ON în sarcinile mature pot iniția travaliul [10, 17, 22].

Diverși ON-donatori inhibă contractibilitatea miometrului la femeile negravidе și la cele gravide care sunt și nu sunt în naștere, probabil, prin stimularea de ON [8]. ON produs de trofoblast și placentă joacă un rol însemnat în menținerea relaxării uterine și fluxului sangvin. În concluzie, ON pare a fi un element-cheie în procesul de reproducere și sarcină [10, 19].

Cervixul uman constă din celule musculare netede (10-15%) și țesut conjunctiv (85-90%). Țesutul epitelial cilindric din canalul endocervical conține glandele cu multe ramificații [6]. Stroma bazală constă preponderent din țesut conjunctiv extracelular, în special de tip I și III de collagen, iar tipul IV de collagen este prezent în celule musculare netede și în pereții vaselor sangvine. Fibrele de collagen redau o rigiditate care poate fi neutralizată rapid de către collagenază, însă sursa și controlul collagenazei deocamdată nu sunt bine cunoscute. Matricea este formată din apă, glicosaminoglicani și proteoglicani, precum și din dermatan sulfat, acid hialuronic și heparin sulfat. Fibrele elastice și elastinul funcțional sunt localizate printre fibrele de collagen într-o bandă subțire sub epitelium, conținutul de elastin și collagen fiind mai bogat în cervixul intern [6, 13, 15]. Cervixul suferă schimbări în două

etape: maturație, care implică rearanjarea colagenului, și dilatare. Maturația cervicală reamintește o reacție inflamatorie, care cuprinde un complex de cascade ale degradării enzimatică, cu rearanjarea matricei extracelulare (ECM) proteice și glicoproteice. Schimbările fiziologice care apar în timpul sarcinii condiționează hiperplazia și hipertrofia fibroblaștilor cervicali și celulelor musculare netede, împreună cu creșterea hidratării tisulare [10, 15, 17, 23].

Maturația cervicală este rezultatul transformării colagenului, cu sporirea ulterioară a conținutului de apă [15]. Cu ștergerea colului uterin, partea de sus se deschide (orificiul intern) și nu se distinge de segmentul inferior al miometrului. Astfel, orificiul intern al colului uterin se supune maximal maturației. În timpul dilatării cervicale, enzimele catabolice cauzează degradarea colagenică și schimbă arhitectura colagenului și de asemenea cauzează o degradare a altor proteine structurale [13]. Sporirea producerii factorului tumoral de necroză alfa (TNF α) și interleukina (IL)-1 β induc creșterea moleculelor de adeziune endotelială, iar neutrofilele extravazează în stroma cervicală. Creșterea concentrației acidului hialuronic se consideră ca fiind inductor de IL-1 β și TNF- α [23]. Nașterea este asociată cu o sporire de IL-1 β și IL-6 mRNA în cervix, IL-6 și IL-8 mRNA în corio-deciduă și IL-1 β , și IL-8 mRNA în amnion. Interleukina-8 este localizată în celulele stromale, macrofagi și granulocitele cervixului uman. Nivelul IL-8 cervicale corelează cu secreția de collagenază, care ulterior reglează remodelarea ECM cervical. Nivelul de IL-8 cervicală crește în nașterea vaginală la termen și corelează cu deschiderea cervicală și cu conținutul de metaloprotează-8 (MMP-8).

Deocamdată, nu a fost găsită nici o corelație între IL-8 și maturarea cervicală, dar a fost demonstrat că IL-8 este implicată în dilatarea colului uterin [21]. Totuși, IL-8 a fost utilizată farmacologic în maturația colului uterin la animale [13].

Creșterea sintezei de IL-8 stimulează producerea PG-ilor și leukotrienelor, cauzând dilatarea vaselor cervicale și ulterior promovând extravazarea leucocitelor. Prezența granulocitelor polimorfonucleare activate și degranulate se asociază cu degradarea ECM [15]. Secreția proteazelor după degranularea neutrofilelor provoacă o destabilizare a fibrelor de collagen. Progesteronul pare să fie și el implicat în controlul maturației cervicale, iar toate antiprogestinele studiate s-au dovedit efective în maturarea indusă a colului. Totuși, mecanismul acțiunii progesteronice rămâne a fi incomplet înțeles. Nivelul de progesteron seric scade în avorturile spontane, dar nu scade la debutul travaliului la termen. Totuși, tratamentul cu antiprogestine se administrează cu succes pentru inducerea nașterii la termen. Receptorii progesteronului uman (PR) există în două isoforme (PR-A și PR-B) și mediază diferite răspunsuri biologice. Acțiunea progesteronului poate fi exprimată prin multe căi, de exemplu, modificarea sensibilității PR, schimbarea concentrației de PR, sau poate apărea un efect post-receptor în miometriu și/sau cervix. De menționat că studiile recente au demonstrat schimbări ale PR isoformelor în bioplatele cervicale la femei înainte și după nașterile la termen, care susțin ideea că sistarea de progesteron apare la nivel de receptori din cervix la naștere [10, 13, 16].

Maturația cervicală include o varietate mare de mediatori ai inflamației, inclusiv PG și IL-8. Unul din acești mediatori este o protează inhibitorie a secreției leucocitare (SLPI), care este prezentă în mucusul cervical. În plus, factorul activator plachetar (PAF), care este un citokin proinflamator, accelerează collagenoliza prin inducerea monocitelor protein-chimioattractante (MCP 1) și reglează activarea și secreția celulelor T pe parcursul maturației cervicale. În sfârșit, un număr de neuropeptide, cum ar fi substanța P, capsaicina, neurokinina A, calcitonin-generelated peptidele și secretoneurina, aparțin substanțelor care pot contribui la maturația cervicală [10, 13, 16].

Cervixul uterin joacă un rol important în fiziologia gestației, contribuie la menținerea produsului de concepere intrauterin, iar, pe de altă parte, este capabil să devină moale înainte și în timpul travaliului și ulterior permite nașterea fătului.

Maturizarea colului este activ controlată și posedă schimbări similare procesului de inflamație, cu rearanjarea fibrelor cervicale de collagen [6]. Maturizarea colului uterin se produce cu schimbări de citochine locale, de prostoglandine și de metaloproteaze, care la rândul lor participă în procesul de inflamație și de metabolizare a colagenului. Acești factori, de asemenea, joacă un rol important în procesele de sinteză și de secreție a ON. Datele obținute în urma cercetărilor pe animale confirmă că ON participă în procesul de maturație cervicală [6, 14, 17], de aceea, există probabilitatea că ON cervical participă și la maturația cervixului uman.

Bibliografie selectivă

1. Aktan F., (2004) iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation, 639-653.
2. Alderton W., Cooper C., (2001) Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition, 593-615.
3. Ali M., Buhimschi I., (1997) Changes in expression of the nitric oxide synthase isoforms in rat uterus and cervix during pregnancy and parturition, 995-1003.
4. Benjamin N., Calver A., (1995) Measuring forearm blood flow and interpreting the responses to drugs and mediators, 918-923.
5. Buhimschi I., M. Jain, (1996) Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour, 1755-1766.
6. Danforth D., (1983) The morphology of the human cervix, 7-13.
7. Davis K., Martin E., (2001) Novel effects of nitric oxide, 203-236.
8. Ekerhovd E., Brannstorm M., (1997) Evidence for nitric oxide mediation of contractile activity in isolated strips of the human Fallopian tube, 301-305.
9. Farrell A., (1996) Nitric oxide, 7-20.
10. Garfield R., Saade G., (1998) Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labor, 673-695.
11. Green L., Wagner D., (1982) Analysis of nitrate, nitrite in biological fluids, 131-138.
12. Ignarro L., Buga G., (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide, 265-269.
13. Kelly R., (2002) Inflammatory mediators and cervical ripening, 217-224.
14. Korhonen R., Lahti A., (2005) Nitric oxide production and signaling in inflammation, 471-479.
15. Leppert P., (1995) Anatomy and physiology of cervical ripening, 267-279.
16. Marletta M., (1994) Nitric oxide synthetase: aspects concerning structure and catalysis.
17. Maul H., Longo M., (2003) Nitric oxide and its role during pregnancy, 359-380.
18. Moncada S., (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway, 2002-2022.
19. Moshage H., (1995) Nitrite and nitrate determinations in plasma, 892-896.
20. Palmer R., (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, 520-526.
21. Sakamoto Y., Moran P., (2004) Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening, 151-157.
22. Shi L., Griven R., (2003) Synergistic effects of antipogestins and iNOS or aromatase inhibitors and maintenance of pregnancy, 1077-1084.
23. Winkler M., (1999) Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition, 45-60.

Rezumat

Articolul prezintă o sinteză a datelor recente din literatura mondială, care analizează cercetări și studii consacrate rolului Oxidului Nitric în procesul de maturare a colului uterin.

Summary

The present study represents the novel data from the modern literature, where we described the recent methods and studies, where Nitric Oxide has a role in the human cervical ripening.

FACTORUL IMUN ȘI INFLUENȚA LUI ASUPRA OPRIRII ÎN EVOLUȚIE A SARCINII. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC ȘI SARCINA STAGNATĂ

Luminița Mihalcean, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Oprirea în evoluție a sarcinii reprezintă unul din eșecurile evoluției sarcinii. Pe lângă micșorarea natalității și creșterea numărului de avorturi, stagnarea sarcinii ocupă un loc important printre formele de pierdere reproductive. Rata sarcinii oprite în evoluție variază între 10 și 15% din numărul total de nașteri [15]. Studiul nostru a demonstrat că pe parcursul ultimilor ani în Republica Moldova se observă o creștere semnificativă a numărului de sarcini stagnante până la termenul de 21 de săptămâni.