

Redactor-șef Ion MEREUȚĂ

Vice-redactori M. EFTODI, Șt. GAȚCAN, V. GHERMAN
Asistenți ai redactorului L. MUNTEANU, S. LUPU, V. CARAUȘ
Redactor tehnic L. AXINTE, Redactor literar V. CIORNEI
Consultații juridice Gh. HIOARĂ

Colegiul de redacție:

I. ABABII, Chișinău, RM	V. PUȘKARIOV, Kiev, Ucraina
Gh. GHIDIRIM, Chișinău, RM	E. GUDUMAC, Chișinău, RM
C. EȚCO, Chișinău, RM	V. PROCOPIȘIN, Chișinău, RM
D. TINTIUC, Chișinău, RM	Gr. CHETRARI, Bălți, RM
M. CECAN, Chișinău, RM	N. TARAN, Chișinău, RM
M. MAGDEI, Chișinău, RM	V. GHICAVÎI, Chișinău, RM
V. FRIPTU, Chișinău, RM	V. HOTINEANU, Chișinău, RM
M. BULANOV, Moscova, Rusia	V. CIBOTARU, Chișinău, RM
M. NECHIFOR, Iași, România	V. SAVIN, Chișinău, RM
A. PETROPOULUS, Grecia	T. ȚÎRDEA, Chișinău, RM
I. COCUBO, Japonia	A. SAULEA, Chișinău, RM
Vadim COJOCARU, Chișinău, RM	A. COLOMEET, Chișinău, RM
Victor COJOCARU, Chișinău, RM	Iu. TITOV, Moscova, Rusia
A. TESTEMIȚANU, Chișinău, RM	I. CUVȘINOV, Chișinău, RM
I. CORCIMARU, Chișinău, RM	N. CAPROȘ, Chișinău, RM
D. SOFRONI, Chișinău, RM	T. VASILIEV, Chișinău, RM
S. SOFRONIE, Chișinău, RM	N. GHIDIRIM, Chișinău, RM
E. DIUG, Chișinău, RM	A. TÂNASE, Chișinău, RM
S. GROPPA, Chișinău, RM	Gr. ZAPUHLÎH, Chișinău, RM
V. BOTNARU, Chișinău, RM	S. ȘTEPA, Chișinău, RM
C. ANDRIUȚA, Chișinău, RM	B. MELNIC, Chișinău, RM
A. CERNÎI, Chișinău, RM	N. GLADUN, Chișinău, RM
Gh. MUȘET, Chișinău, RM	D. CROITORU, Chișinău, RM
V. BAIRAC, Chișinău, RM	B. UNTU, Chișinău, RM
G. NEMSADZE, Tbilisi, Georgia	L. PUTÎRSCHII, Minsk, Belarusi

Adresa redacției:

MD 2025, Chișinău, str. Testemițanu, 30
Institutul Oncologic din Moldova,
Clinica oncologie-microchirurgie, et.3
prof. univ. Ion Mereuță
fax: 73.33.27, e-mail: lax@mail.md

Rechizite bancare:

BC "Mobiasbanc"
Filiala nr.4
cod fiscal 39644014
cod bancar 280101810
cod de decontare 22240014984654

CUPRINS

<i>I. Mereuță, A. Saulea, L. Munteanu</i> PROCESUL REABILITAȚIONAL COMPLEX — ELEMENT BIOSOCIOADAPTATIV DE RECUPERARE ȘI REINTEGRARE	3
<i>L. Șaptefrați</i> RESTRUCTURAREA FIBRILARĂ ȘI VASCULARĂ A STROMEI ÎN CADRUL PROGRESIEI NEOPLAZIILOR COLULUI UTERIN	5
<i>M. Софрони, И. Дигол</i> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОНКОГЕННЫХ ТИПОВ ВПЧ В АССОЦИАЦИИ С ИНФЕКЦИЯМИ ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	8
<i>Fritz Janicke</i> ОДИНАКОВЫ ЛИ ВСЕ ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ? ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ	11
<i>L. Tofan-Scutaru</i> ENZIMELE LIZOZOMALE ÎN PANCREATITELE CRONICE	21
<i>A. Saulea, S. Lozovanu</i> MODIFICĂRILE ACTIVITĂȚII ENZIMELOR LIZOZOMALE ÎN LIMFOCITE ȘI NEUTROFILE INDUSE DE PLASMA RECE DE HELIU ȘI RAZELE UVC	29
<i>Dragan B., Saulea A., Romanov S., Minciună V.</i> ANALIZA DIFERITOR FORME DE TREMOR PATOLOGIC PRIN METODA TENZOTREMOROMETRIEI COMPUTERIZATE	32
<i>M. Todiraș</i> UNELE EVIDENȚE EXPERIMENTALE ALE REACTIVITĂȚII VASCULARE α_2 ADRENERGICE ÎN FUNCȚIE DE ABILITATEA SÎSTEMULUI NO	37
<i>E. Бенделик, Алсалием Сулайман</i> “REGESAN” В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО КЕРАТИТА, ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕГОСЯ ПОВЕРХНОСТНЫМИ ДЕФЕКТАМИ РОГОВИЦЫ	41
<i>L. Baxan, V. Ghicavii, I. Țibîrnă, V. Butorov</i> EFICACITATEA ENTEROSORBENTULUI CARBOSEM ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL AFECȚIUNILOR TRACTULUI GASTRO-INTESTINAL	43
IN MEMORIAM. ION PRISĂCARI	47

CONTENTS

<i>I. Mereuta, A. Saulea, L. Munteanu</i> COMPLEX INTEGRATIVE REHABILITATION – A BIO- SOCIO-ADAPTABLE PROCESS OF RECUPERATION AND RE-ACCLIMATION	3
<i>L. Saptefrati</i> FIBRILLAR AND VASCULAR REORGANIZATION OF THE STROMA DURING THE NEOPLASM PROGRESSION OF THE UTERUS.	5
<i>M. Sofroni, I. Digol</i> THE DISPERSION OF VPC ONCOGENIC TYPES IN ASSOCIATION WITH INFECTIONS WITH SEXUAL TRANSMISSION ON BREEDING WOMEN.	8
<i>Fritz Janicke</i> ARE ALL THE AROMATASUM INHIBITORS IDENTICAL? THE SPECTRUM OF EXISTING PROOFS	11
<i>L. Tofan-Scutaru</i> LISOSOMIC ENZYMES IN CHRONIC PANCREATITIS	21
<i>A. Saulea, S. Lozovanu</i> MODIFICATIONS OF THE LYSOSOMAL ENZYMES IN THE LYMPHOCYTES AND NEUTROPHILES INDUCED BY THE COLD HELIUM PLASMA AND BY UVC RAYS	29
<i>Dragan B., Saulea A., Romanov S., Minciuna V.</i> THE ANALYSIS OF DIFFERENT FORMS OF PATHOLOGIC TREMOR BY THE COMPUTERIZED TENZOTREMOMETRY METHOD	32
<i>M. Todiras</i> CERTIN EXPERIMENTAL EVIDENCES OF ALPHA-2 ADRENERGIC INDUCED VASCULAR REACTIVITY IN DEPENDENCE OF NO SYSTEM AVIALABILITY	37
<i>E. Bendelik, Alsaliem Sulaiman</i> REGESAN: FOR TRAUMATIC KERATITIS, WITH SUPERFICAL DEFECTS	41
<i>L. Baxan, V. Ghicavii, I. Tibirna, V. Butorov</i> EFFICIENCY OF ENTEROSORBENT CARBOSEM IN THE COMPLEX TREATMENT OF DISEASES OF GASTRO-INTESTINAL TRACT	43
IN MEMORIAM. ION PRISACARI	47

I. Mereuță, d.h.m., prof. univ., A. Saulea, d.h.m., prof. univ., L. Munteanu, d.ș.m.,
USMF "N. Testemițanu"

PROCESUL REABILITAȚIONAL COMPLEX — ELEMENT BIOSOCIOADAPTATIV DE RECUPERARE ȘI REINTEGRARE

The main purpose of the complex rehabilitating assistance activity in a prophylactic-preventive and curative-adaptable context has for basic principles the optimizing and amelioration of life quality and also the increase of people longevity. The importance of people longevity increase represents a basic criterion for manhood. The importance of genetic factors is indubitable in this context, but in last decades the intervention of milieu factors in basic devices of longevity points out.

Keywords: rehabilitation, re-acclimation, longevity.

Sistemului reabilitațional complex prin implicarea a unei multitudini de caracteristici își pune amprenta nu numai asupra dinamicii și profilul personalității, dar și pe elementele de bază ale sanogenezei. Sensibilitatea și predispoziția la anumite disfuncții ale organismului sunt puternic condiționate de stilul de viață structurat potrivit unei matrice culturale sau alteia. Ca urmare, aspectul reabilitațional în plan teoretic și practic trebuie să încorporeze nu numai boala sau bolnavul în sine, ci și în amplul context psihosociocultural.

Procesul reabilitațional integrativ se dezvoltă în acest context prin raportarea la caracteristicile somatosociopsihoculturale ale organismului, punând accentul pe metodele și procedeele de recuperare și de readaptare.

Orice demers în sfera personalității, fie el cu caracter teoretic sau aplicativ, trebuie să se bazeze pe corelarea dialectică permanentă a individualului și generalului, a concretului și abstractului, conștienți fiind că „individul” nu poate fi înțeles și explicat decât raportându-l la „general”, iar generalul nu poate fi sesizat și desprins decât în și prin individual.

Reabilitologia în context complex nu poate deveni cu adevărat viabilă ca știința decât în măsura în care se va elabora și operaționaliza paradigma conintegrării dinamice a individualului și generalului.

Specificitatea procesului complex reabilitațional ține de exigențele metodologice pe care le impune definiția global-integrativă

formulată de G Allport: personalitatea este unitatea bio-psiho-socială, care realizează o adaptare specifică a individului la mediu (Allport, 1980).

Rezultă deci că fiecare persoană își are propriul său „spațiu relațional”, prin care se deosebește de ceilalți semenii și prin care se definește pe sine în mod esențial.

Din punct de vedere neurosoma-opsihologic, relaționarea sistemului personalității cu mediul extern se întemeiază pe trei tipuri principale de legături funcționale:

1) primare (în cea mai mare parte determinate și programate genetic);

2) secundare (se elaborează pe baza celor primare, începând din primele momente ale vieții extrauterine.);

3) terțiare (de ordinul al treilea) se formează în baza percepției contextuale de sens.

În sfera sociomotivațională, ierarhizarea structurizată se produce nu numai după coordonata spațială (pe verticală – nivele subcorticale și corticale), ci și după cea temporală (a alternanței periodice). A. Maslov a reprezentat această organizare ierarhică a motivelor și necesităților în forma cunoscutei piramide care îi poartă numele și el a exprimat foarte clar o modalitate concretă de integrare ierarhică a motivației.

Autoreglarea globală se evidențiază în relaționarea generală a omului cu lumea, în dinamica devenirii și manifestării personalității lui în multitudinea și diversitatea situațiilor

existențiale, asigurând controlul asupra desfășurării autoreglărilor particulare și unificarea funcțional-finalistă a sistemului. Autoreglarea în plan somatopsihosocial își testează valențele adaptative și se validează în cadrul dinamicii raportului dintre solicitările interne și cele externe. Motivul reprezintă în sine o entitate operațională complexă, care generează, susține și direcționează (orientează) comportamentul. Modalitățile prin care se poate obține apropierea și concordanța dintre aceste solicitări sunt diferite:

- acomodarea, individul recurgând la învățare sau re-învățare pentru a achiziționa experiența nouă, adecvată situațiilor și solicitărilor în fața cărora este pus sau modificându-și atitudinea, unghiul de abordare și metoda de soluționare a situației;

- asimilarea, individul încercând să încorporeze situațiile în structurile sale actuale sau să le domine, transformându-le pentru ca ele să corespundă stărilor sale de necesitate (motivație);

- compromisul, cei doi termeni ai relației – individul și mediul – își fac reciproc concesii, ajungând la soluții de mijloc (care nu satisfac integral nici pe unul, nici pe celălalt, dar care sunt considerate de ambele părți drept convenabile în situația dată);

- elaborarea diverselor mecanisme de apărare și compensatorii.

Intersectarea și suprapunerea nu totală, ci doar parțială a solicitărilor interne și a celor externe fac ca interacțiunea individului cu lumea să aibă un caracter mai mult sau mai puțin contradictoriu și tensional, rămânând întotdeauna loc pentru apariția unor conflicte și pentru perturbarea echilibrului psihic al personalității.

Obiectivul principal al activității de asistență reabilitațională complexă în context profilactic-preventiv, cât și curative-adaptativ, are ca principii de bază optimizarea și ameliorarea calității vieții și sporirea longevității vieții populației.

Importanța prelungirii duratei de viață reprezintă un criteriu de bază al umanității. Este incontestabilă importanța factorilor genetici în

acest context, dar în decursul ultimilor decenii, se atenționează asupra intervenției factorilor de mediu în mecanismele de bază ale longevității.

Este specificată o diversitate a acestor factori: mediul prenatal, poluarea, radiațiile și diverși agenți cancerogeni, cu o axare deosebită a tabagismului și a carențelor nutriționale, medicamentele, stresul, nivelul de educație și condițiile de viață socio-profesională, izolarea, numărul de sarcini, sportul și exercițiile fizice etc.

Ideea de bază este că nu trebuie să interpretăm acești factori de mediu, ca fiind agenți, ale căror efecte pot fi adăugate la cele ce țin de factorii genetici, considerați de o natură total diferită. Se sugerează că, pentru a exercita o influență veritabilă, acești factori de mediu trebuie să acționeze asupra acelor mecanisme celulare, asupra cărora acționează și procesele genetice, în particular, mecanismele legate de stresul oxidativ și expresia genică.

Studiul longevității are o importanță deosebită în contextul procesului reabilitațional-adaptativ. Procesul actual de îmbătrânire demografică a populației, ne constrânge să reflectăm la condițiile de viață într-o lume populată de persoane vârstnice. Chiar dacă nu există un singur secret și bine individualizat, caracteristic persoanelor longevive, trebuie presupusă existența unor sisteme de apărare, cum ar fi de exemplu genele protectoare, dar și existența unor factori de mediu benefici. Descoperirea lor constituie o miză mare, întrucât ne face să înțelegem mai bine fenomenul de îmbătrânire cât și mecanismele somatopsihosocioreabilitațional-adaptative ce țin de implicarea asupra factorilor determinanți ai longevității.

BIBLIOGRAFIE:

1. Les facteurs environnementaux de la longevité. La Presse Medicale, Paris, 2003.
2. Wen-Hsien W. U. Pain management in cancer rehabilitation. Vol. I, 1997, p. 299-317.
3. Belmin J. Medicaments et sujets ages. //La Presse Medicale, 1999 (Nr 32).
4. Fong S.M. Women in an aging society, în «Economic and Social Implications of Population Aging», Part Two: Background papers, V, Women and youths, p. 331-343, 1999.

Prezentat — 17.10.2005

Recenzent: T. Grajdianu, d.h.ș.m., prof. univ.

L. Șaptefrăți, d.ș.m., lector superior, Catedra Histologie, Citologie și Embriologie
a USMF „Nicolae Testemițanu”

RESTRUCTURAREA FIBRILARĂ ȘI VASCULARĂ A STROMEI ÎN CADRUL PROGRESIEI NEOPLAZIILOR COLULUI UTERIN

The mesenchymal tissue remodeling is crucial in wide variety of developmental and physiological processes. The mesenchymal stroma also plays a key role in the development of different grades of epithelial neoplasia. The present study was performed by histochemical analyses and immunostaining of the tissue samples from 34 patients with koilocytosis, displasia, carcinoma in situ and invasive carcinoma of the uterine cervix in order to determine stromal modifications during the progression of the malignant processes. Collagen, an essential component of extracellular matrix, gradually increased in the deepest areas of the subepithelial stroma in cases of koilocytosis, mild displasia and decreased in the most cases of carcinoma in situ. Elastin fibers gradually disappeared during the progression of neoplastic process. The concentration of reticulin fibers gradually increased during this progression. A rich capillary network interfaced with the epithelium at the stromal-epithelial junction in displasia and the vessels obtained enlarged sinusoid aspects in some carcinoma in situ and invasive carcinoma.

Key-words: uterine cervix, neoplasia, stromal vessels and fibers, immunomorphology.

Schimbările care se produc în epiteliu în cadrul infecției cu papilomavirusuri, în procesele precanceroase (displazii), în carcinomul preinvaziv și cel invaziv ale colului uterin sunt larg investigate. Modificările structurale ale stromei conjunctive din leziunile menționate au rămas până în prezent în afara atenției cercetătorilor, deși datele din ultimii ani demonstrează că factorii de creștere secretați de celulele de origine mezenchimală din stroma conjunctivă au un rol important în proliferarea, diferențierea și morfogeneza structurilor epiteliale. Din datele lui Kodama J. și col., 1999 [1], unii factori produși de celulele stromale joacă un rol important în estimarea prognosticului neoplaziei colului uterin.

Rolul cauzativ al papilomavirusurilor (HPV) în cancerul colului uterin este ferm stabilit. Bosch F.X. și col. (1995) [2] au găsit gene de HPV în 93% de carcinoame de col uterin din 881 cercetate. Schimbările care se produc în epiteliu în urma infecției cu papilomavirusuri sunt expuse în numeroase lucrări științifice, rămânând în umbră modificările stromei conjunctive, deși datele din ultimii ani demonstrează că factorii de creștere secretați de celulele de origine mezenchimală din stroma conjunctivă au un rol important în proliferarea, diferențierea și morfogeneza structurilor epiteliale. Factorul

transformant de creștere-beta (TGF- β) este responsabil atât de formarea stromei și a matricei extracelulare, cât și de controlul proliferării celulelor epiteliale [3], deși în unele condiții poate să inhibe proliferarea celulelor epiteliale [4]. Acest factor este secretat de elementele stromale adiacente epiteliului neoplazic și, cum s-a constatat [4], deja în evinimentele timpurii ale transformării neoplazice a epiteliului cervical se produce diminuarea elaborării a TGF- β . Interleukina-6 (IL-6), secretată de limfocitele T, macrofage și alte celule stromale, are un rol important în promovarea creșterii în cancer [5]. Alte citokine, cum sunt IL-10 și IL-12 au o importanță enormă în reglarea răspunsului imun. S-a demonstrat [6] sporirea nivelului de IL-12 în displazii și carcinoame in situ comparativ cu epiteliul normal. De asemenea, expresia IL-10 crește paralel cu severitatea leziunilor. Conform unelor date [7], expresia factorului stimulator de colonii (GM-CSF) corelează cu agresivitatea tumorii. În ciuda datelor menționate, schimbările morfologice ale stromei conjunctive în cadrul progresiei neoplaziilor colului uterin nu sunt sistematic cercetate. Există totuși unele lucrări din care reiese utilitatea acestor cercetări. Din datele lui Sano T. și Ueki M. (1987) [8] reiese că numărul sporit de celulele plasmatică, fibre

reticulare și indicele colagen/colagenază sporit indică existența protecției în invazia carcinomului cervical. Kozłowski H. și Hrabowska M. (1976) [9] descriu trei tipuri de reacțe mezenchimală în carcinomul colului uterin (mixoid, angioplazic și fibroplastic), fără de a explica cum se instalează aceste tipuri de schimbări stromale în cadrul progresiei neoplaziei. Angiogeneza este un proces important, necesar pentru alimentarea masei tumorale aflată în permanentă creștere. Celulele stromale joacă un rol crucial în producerea factorilor angiogenici. Mai mult, după unele date [1] nivelul factorilor angiogenetici în stromă, cum este cel al factorului de creștere endotelial, derivat din plachetele sanguine (PD-ECGF), este deosebit de important în estimarea prognosticului neoplaziei.

Cercetările noastre au fost axate pe etapele modificărilor matricei extracelulare din stroma subepitelială în cadrul evoluției naturale a cancerului colului uterin. **Scopul** prezentei investigații a fost punerea în evidență a succesiunii schimbărilor stromale în funcție de sporirea severității neoplaziilor colului uterin, **obiectivele** principale fiind: determinarea densității fibrelor colagene, elastice, reticulare în cadrul progresiei neoplaziilor colului uterin și studiul rețelei vasculare în funcție de severitatea neoplaziilor.

Material și metode. Pentru realizarea acestor obiective au fost realizate cercetări privind stroma conjunctivă a colului uterin în leziunile koilocitice benigne, unde arhitectonica epitelului pluristratificat pavimentos rămânea neschimbată (9 cazuri), în displazii cu diferite grade de severitate (7 cazuri), în carcinomul in situ (5 cazuri) și în carcinomul invaziv (13 cazuri). În toate cazurile a fost utilizată colorația panoptică cu hematoxilină-eozină și colorația tricromă după Masson pentru evidențierea fibrelor de colagen și densității stromei conjunctive. Alte două colorații histocimice, colorația cu orceină și impregnația cu argint după Gordon-Sweet, au fost utilizate respectiv pentru evidențierea fibrelor elastice și fibrelor de reticulină. În investigațiile imunohistochimice au fost folosiți anticorpii monoclonali (firma DAKO) pentru distingerea celulelor endoteliale din vasele stromale (anticorpi Anti-CD34; clona QBEnd 10). O parte din preparatele imunohistochimice au fost colorate automat, utilizând sistemul de lucru DAKO autostainer.

Rezultatele obținute. Stroma exocervixului în leziunile koilocitice era alcătuită din țesut conjunctiv fibros lax, localizat în regiunea subepitelială, care trecea treptat în țesutul conjunctiv dens din profunzime. În stroma conjunctivă din profunzime, printre fibrele de colagen erau situate fascicule rare de celule musculare netede. La colorația tricromă după Masson se observa creșterea gradientului de colagenizare a stromei de la porțiunea ei superficială spre cea profundă. Fibrele elastice, subțiri, erau concentrate relativ omogen în stroma superficială. Densitatea lor puțin sporea în stroma profundă. Densitatea fibrelor de reticulină, precum și a celor de colagen, era mai sporită în profunzimea stromei.

În displaziile moderate, cele severe și în carcinomul in situ cantitatea fibrelor elastice diminuea, însă, în majoritatea cazurilor, colagenizarea stromei subepiteliale sporea, uneori observându-se inversia gradientului de colagenizare. Cantitatea fibrelor de reticulină era variabilă, în unele cazuri nu se modifica, în alte cazuri densitatea lor era crescută, îndeosebi în ariile subepiteliale.

În carcinomul invaziv, cu excepția unui caz, creștea esențial densitatea fibrelor reticulare. Acest fenomen apărea pe fondul unei strome destul de laxe și edematoase în zonele de invazie ale tumorii (densitatea fibrelor de colagen scădea considerabil până la absența lor totală). Pe de altă parte, în zonele centrale ale unor carcinoame avansate stroma era densă cu o colagenizare medie și cu o concentrație mare de fibre de reticulină. Fibrele elastice aproape lipseau, cu excepția cazului sus-menționat, în care fibrele reticulare erau puțin numerice. În acest carcinom, densitatea fibrelor elastice era considerabil crescută și asociată cu o densitate mică a fibrelor de colagen și de reticulină.

Examenul imunohistochimic al vaselor sanguine CD34 pozitive a relevat că în leziunile koilocitice benigne un număr extrem de mare de vase sanguine ale patului microcirculator traversau stroma colului uterin. Densitatea acestor vase era mai mare în regiunea subepitelială, decât în stroma profundă. Mai mult, această ordine de amplasare a vaselor sanguine nu a fost afectată nici de displaziile colului uterin cu diferit grad de severitate și nici în carcinomul in situ al acestui organ. În cazul carcinoamelor

invazive scadea considerabil cantitatea vaselor CD34 pozitive. În zona de invazie a tumori au fost decelate vase sanguine noi de diferit calibru, care conțineau eritrocite, dar nu se colorau cu anticorpii monoclonali anti-CD34.

Discuție. Datele obținute mărturisesc, că modificările stromale în patologia oncologică a exocolului uterin debutează concomitent cu dezvoltarea displaziilor ale epiteliului stratificat al colului uterin. Diminuarea concentrației fibrelor elastice tot mai pronunțată cu sporirea severității displaziei, după opinia noastră, este un factor de prognostic, deoarece, conform datelor lui Lapis K și Timar J. [10], concentrația mare de elastina stopează invazia tumorală. În majoritatea cazurilor, în displaziile severe și carcinoamele in situ, se produce o colagenizare subepitelială mai intensă, cu o densitate puțin schimbată a fibrelor de reticulină. Menționăm însă, că în unele neoplazii severe a fost sporită cantitatea fibrelor de reticulină. După unele opinii [11], procesele fibroproliferative (creșterea fibrelor de collagen și reticulină, cu mărirea densității stromei), pot preveni creșterea tumorală. Remarcăm, că este știut despre regresivitatea neoplaziilor în unele cazuri, însă nuse cunoscuți factorii care condiționează această regresivitate. Investigațiile stromei ar putea elucida factorii cauzali ai acestui fenomen.

În carcinomul invaziv stroma conjunctiva era esențial schimbată, comparativ cu cea caracteristică neoplaziilor moderate și chiar celor severe. Stroma „nouă”, compusă din celule stromale și matrice extracelulară, este laxă și edematoasă, cu un conținut redus de fibre de collagen și fibre elastice, un conținut sporit de fibre reticulare. Adevărat este că, stroma din „inima tumorii” este destul de densă cu o cantitate considerabilă de fibre de collagen, dar această stromă poate fi privită ca o restructurare a fostei periferiei tumorale.

Începând cu invazia tumorii, schimbările stromale sunt privite de unii autori drept consecință a creării de către celulele tumorale nediferențiate a unei strome „noi” [12]. După părerea noastră, formarea stromei „noi” apare în paralel cu procesul neoplazic în locurile de invazie activă a tumorii, în regiunea frontului de invazie, fiind produsul interacțiunii celulelor neoplazice cu cele stromale. În aceste arii stroma nou formată substituie structurile normale, facilitând invazia

celulelor tumorale. O permanentă restructurare a stromei în cadrul progresiei cancerului a fost numită de Sivridis E. și col. [13] ca fenomen de stromatogeneză. Investigațiile noastre arată că matricea extracelulară a stromei „noi” este bogată în fibre reticulare, ceea ce confirmă datele altor autori [8, 11, 13, 14]. După părerea noastră, fibrele reticulare inițiază neostromatogeneza, numărul acestora fiind în creștere în cadrul progresiei neoplaziei, și îndeosebi în jurul focarelor de invazie tumorală. Probabil, un număr mare de fibre reticulare în cazul neoplaziei incipiente poate fi considerat ca un criteriu de prognostic al invaziei tumorale timpurii.

Datele, obținute de noi, arată că numărul vaselor sanguine CD34- pozitive scade considerabil în carcinomul invaziv al colului uterin, pe fondul apariției vaselor CD34- negative în stroma tumorală. Pe de altă parte, conform datelor lui Sivridis E. și col. [13] în invazia tumorală crește numărul vaselor CD31- pozitive, iar după Kuzu. și col. [15] celulele endoteliale vasculare exprimă în egală măsură antigenele CD34 și CD31. Astfel, originea și tipul vaselor CD34- negative descrise de noi urmează a fi stabilite.

În încheiere, menționăm că remodelarea stromei reprezintă un fenomen complex, important în progresia tumorii, mecanismul stromatogenezei fiind obscur și încă inexplicabil.

Bibliografie:

1. Kodama J., Yoshinouchi M., Seki N., Hongo A., Miyagi Y., Kudo T. Angiogenesis and platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase expression in cervical cancer. *Int. J. Oncol.*, 1999, Jul; 15(1), p. 149-154.
2. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N., Sherman M., Jansen A.M., Peto J., Schiffman M.H., Moreno V., Kurman R., Shah K.V. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995, Jun 7; 87(11), p. 796-802.
3. Hazelbag S., Gorter A., Kenter G.G., van den Broek L., Fleuren G. Transforming growth factor-beta1 induces tumor stroma and reduces tumor infiltrate in cervical cancer. *Hum Pathol.*, 2002, Dec; 33(12), p. 1193-1199.
4. Comerci J.T. Jr, Runowicz C.D., Flanders K.C., De Victoria C., Fields A.L., Kadish A.S., Goldberg G.L. Altered expression of transforming growth factor-beta 1 in cervical neoplasia as an early biomarker in carcinogenesis of the uterine cervix. *Cancer*, 1996, Mar 15; 77(6), p. 1107-1114.
5. Srivani R., Nagarajan B. A prognostic insight on in vivo expression of interleukin-6 in uterine cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2003, May-Jun; 13(3), p. 331-339.
6. Giannini S.L., Al-Saleh W., Piron H., Jacobs N., Doyen J., Boniver J., Delvenne P. Cytokine expression in squamous

intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression. Clin. Exp. Immunol., 1998, Aug; 113(2), p. 183-189.

7. Bretscher V., Andreutti D., Neuville P., Martin M., Martin F., Lefebvre O., Gilles C., Benzonana G., Gabbiani G. GM-CSF expression by tumor cells correlates with aggressivity and with stroma reaction formation. J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 2000, Oct; 32(4), p. 525-533.

8. Sano T., Ueki M. Stromal reactions to squamous cell carcinoma of the cervix. Am. J. Obstet. Gynecol., 1987, Apr; 156(4), p. 906-910.

9. Kozlowski H., Hrabowska M. Types of mesenchymal reactions in the carcinoma of uterine cervix. Arch. Geschwulstforsch. 1976, 46(6), p. 478-489.

10. Lapis K., Timar J. Role of elastin-matrix interactions in tumor progression. Semin. Cancer Biol. 2002, Jun; 12(3), p. 209-217.

11. Jussila T., Kauppila S., Bode M., Tapanainen J., Risteli J., Risteli L., Kauppila A., Stenback F. Synthesis and

maturation of type I and type III collagens in endometrial adenocarcinoma. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004, Jul 15; 115(1), p. 66-74.

12. Kauppila S., Stenback F., Kacinski B.M., Carcangiu M.L., Risteli J., Risteli L. Characterization of type I collagen synthesis and maturation in uterine carcinosarcomas. Cancer. 1999, Oct 1; 86(7), p. 1299-1306.

13. Sivridis E., Giatromanolaki A., Koukourakis M.I. "Stromatogenesis" and tumor progression. Int. J. Surg. Pathol. 2004, Jan; 12(1), p. 1-9.

14. Stenback F. Collagen type III formation and distribution in the uterus: effects of hormones and neoplasm development. Oncology. 1989; 46(5), p. 326-334.

15. Kuzu I., Bicknell R., Harris A.L., Jones M., Gatter K.C., Mason D.Y. Heterogeneity of vascular endothelial cells with relevance to diagnosis of vascular tumours. J. Clin. Pathol. 1992, Feb; 45(2), p. 143-148.

Prezentat — 23.09.2005

Recenzent: A. Cernii, d.h.ș.m., prof. univ.

Мирча Софрони, Ирена Дигол, МСПУ Институт Онкологии Молдовы

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОНКОГЕННЫХ ТИПОВ ВПЧ В АССОЦИАЦИИ С ИНФЕКЦИЯМИ ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

This article examines the spreading of HPV oncogene types in association with sexually transmitted infections in women of reproductive ages of Republic of Moldova. Actual research proved that the HPV oncogene types are diagnosed in almost all women having STI's, especially in those with combinant sexually transmitted infections.

Key words: *human papillomavirus, sexually transmitted infection.*

Распространенность онкогенных типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) в ассоциации с инфекциями передаваемыми половым путем (ИППП) изучали в составе комплексных исследований, посвященных выявлению факторов риска инфицирования шейки матки онкогенными типами вируса папилломы человека. Основной целью этого раздела работы являлось определение частоты встречаемости онкогенных и неонкогенных типов ВПЧ среди женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Республики Молдова. При этом существенное значение придавали вопросу выявления онкогенных типов папилломавирусов среди женщин, страдающих ИППП.

Материалы и методы. Обследованию подвергнуто 355 женщин, проживающих в различных регионах республики, из которых

первую группу составили 250 женщин с ИППП, а во вторую группу вошли 105 пациенток без ИППП. Основной контингент обследованных находился в возрастной группе до 30 лет (54,9%). В ходе исследования использованы клинические, инструментальные, лабораторные методы (микроскопические, микробиологические, серологические, молекулярно-биологический), методы статистической обработки полученных данных и математического анализа.

Результаты и обсуждения. Установлено, что вирусы папилломы человека широко распространены среди женщин репродуктивного возраста Республики Молдова и обнаруживаются у 80 из 100 обследованных женщин. При этом ВПЧ высокого онкогенного риска регистрируется в 77,5±2,22% случаев.

В группе женщин с ИППП этот показатель оказался в 1,3 раза выше ($p < 0,01$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что среди молодых женщин (до 20 лет) частота встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска достигает практически 100%, независимо от наличия или отсутствия ИППП. В более старшем возрасте (20-29 и 30-39 лет) распространенность этой патологии была несколько ниже ($64,2 \pm 6,59\%$ – $82,9 \pm 4,50\%$) и также не зависела от наличия инфекций передаваемых половым путем. И только в возрастной группе 40-49 лет среди неинфицированных ИППП женщин ВПЧ высокого онкогенного риска обнаруживали в 4 раза реже.

Существующее в литературе [3, 4] мнение о том, что ВПЧ страдают преимущественно женщины с низким социальным статусом, не нашло подтверждения в наших исследованиях. Наблюдения показали, что в структуре распространенности онкогенных типов ВПЧ на долю студенток средних специальных учебных заведений и ВУЗов приходится 39,6%, служащих – 29,4%, безработных – 25,4% и рабочих – 5,6%.

Согласно данным литературы [2; 5], раннее начало половой жизни (до 18 лет) существенно увеличивает риск инфицирования ВПЧ. Подтверждением этому является выявленное нами 2-х и 13-кратное превышение показателей распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска в этой возрастной категории, по сравнению с женщинами, начавшими половую жизнь в 19-25 и после 25 лет.

Среди незамужних пациенток частота онкогенных типов ВПЧ была почти в 1,5 раза выше, чем среди замужних. Установлена прямая, высокая корреляционная связь ($r = 0,86$) между увеличением числа половых партнеров и частотой рассматриваемой патологии. Половой путь передачи ВПЧ-инфекции, связь между сексуальной активностью и распространенностью ВПЧ установлены и другими исследователями [1; 6; 7; 8; 11; 13]. Среди курящих женщин онкогенные типы ВПЧ выявляли на 15-17% чаще, чем среди некурящих, независимо от длительности и интенсивности курения, что соответствует данным, приведенным другими авторами [1].

Важной задачей исследования являлась попытка выявить частоту папилломавирусной

инфекции в ассоциации с инфекциями передаваемыми половым путем. Полученные данные показали, что в подавляющем большинстве случаев ($43,5 \pm 3,45\%$) имело место сочетание ВПЧ высокого онкогенного риска и хламидиоза. В 2 раза реже регистрировали исследуемый вирус в ассоциации с генитальным герпесом ($20,3 \pm 2,80\%$ случаев). Сочетание папилломавирусов с трихомонозом регистрировали в $12,6 \pm 2,30\%$ случаев. Что касается таких заболеваний, как сифилис и гонорея, то их выявление не превышало $4,3 \pm 1,42\%$.

Представляло интерес проанализировать, зависит ли распространенность ВПЧ от наличия у женщин моно- и смешанных инфекций передаваемых половым путем. Оказалось, что в обеих группах частота встречаемости ВПЧ высока и составляет $86,2 \pm 2,32\%$ и $87,5 \pm 5,23\%$ случаев соответственно. Попытка установить, какие типы ВПЧ распространены у женщин с моно- и смешанными инфекциями, выявила, что ВПЧ высокого онкогенного риска преобладают, достигая $80,5 \pm 2,74\%$ и $82,5 \pm 6,01\%$ соответственно; только у 12,5-13,8% женщин ВПЧ не обнаружены. Что касается других типов вирусов папилломы человека, то их частота встречаемости была незначительна (рис. 1).

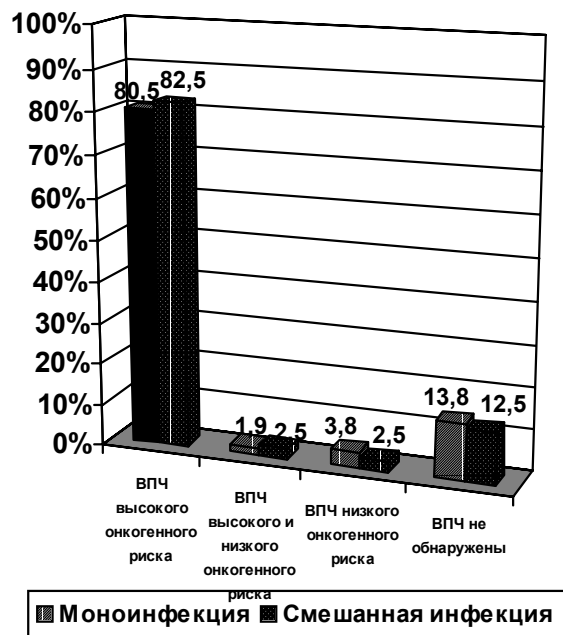


Рисунок 1. Частота выявления различных типов ВПЧ при моно - и смешанной инфекции гениталий

Поскольку ВПЧ высокого онкогенного риска широко распространены среди женщин с инфекциями передаваемыми половым путем,

было необходимо детально проанализировать, с какими видами ИППП чаще сочетается папилломавирусная инфекция (рис. 2).

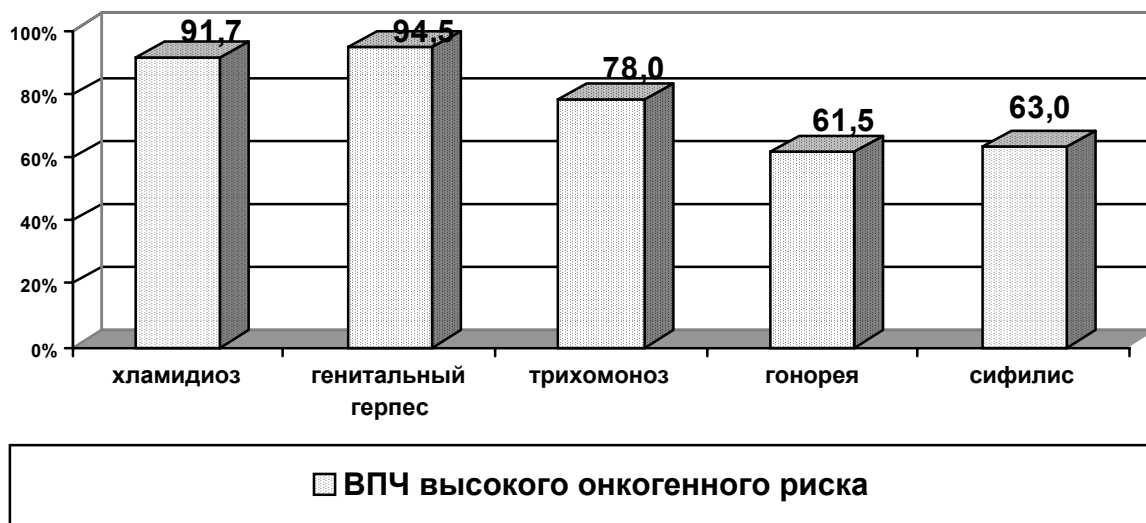


Рисунок 2. Сравнение частоты выявления ВПЧ высокого онкогенного риска при различных ИППП

Данные рисунка демонстрируют, что исследуемый вирус регистрируется практически у всех женщин с хламидиями, вирусом простого герпеса и более чем у 60% женщин – с трихомонозом, гонореей и сифилисом. Аналогичные данные были получены и другими исследователями [9; 10; 12].

Онкогенные типы ВПЧ были выявлены у каждой женщины, инфицированной следующими сочетаниями инфекций: хламидиоз+генитальный герпес, генитальный герпес+гонорея, генитальный герпес+сифилис, гонорея+сифилис, трихомоноз+гонорея+сифилис. Поскольку ВПЧ высокого онкогенного риска и его ассоциация с инфекциями передаваемыми половым путем является столь распространенной среди женщин репродуктивного возраста Республики Молдова, необходимо было оценить надежность используемых методов контрацепции. Наши исследования показали, что ни один из используемых методов (барьерный метод, комбинированные оральные контрацептивы, внутриматочная спираль, другие средства контрацепции (спермициды, биологический метод, прерванный половой акт), сочетанная контрацепция) не гарантирует от инфицирования онкогенными типами ВПЧ.

Использование барьерного метода снижает опасность инфицирования, однако даже при его применении вирусы папилломы человека обнаруживаются в 33,3±10,29% – 57,3±5,46% случаев.

Таким образом, результаты исследования позволяют констатировать, что папилломавирусы человека широко распространены среди женщин репродуктивного возраста Республики Молдова; ВПЧ высокого онкогенного риска встречаются практически у всех женщин с инфекциями передаваемыми половым путем, при этом более высокие показатели, превышающие 90%, присущи женщинам с выявленными хламидиями и генитальным герпесом. Наибольшую опасность представляют сочетанные инфекции передаваемые половым путем, которые в 100% случаев ассоциируются с онкогенными типами вируса папилломы человека. Все вышеизложенное позволяет, с одной стороны, отнести женщин с ИППП к категории лиц высокого риска вероятности возникновения онкологической патологии шейки матки, а с другой – ИППП может рассматриваться как маркер инфицирования онкогенными типами ВПЧ.

Результаты исследования диктуют необходимость, с целью охраны здоровья

женского населения, усовершенствования методов профилактики, повышения уровня знаний о рассматриваемых видах патологии, и своевременного лечения инфекций передаваемых половым путем.

Литература:

1. BAUER H.M., HILDESHEIM A., SCHIFFMAN M.N. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex. Transm. Dis.*, 1993, Vol. 20, P. 274-278.
2. CABALLERO O.L., VILLA L.L., SIMPSON A.J.G. Low stringency-PCR (LS-PCR) allows entirely internally standardized DNA quantitation. *Nucleic. Acid. Res.*, 1995, Vol. 23, P. 193-203.
3. COX I.T., LORINCZ A.T., SCHIFFMAN M.H. et al. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, Vol. 172, P. 946.
4. DALING J.R., MADELEINE M.M., MCKNIGHT B. et al. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1996, Vol. 5, №7, P. 541-548.
5. DILLNER J., LEHTINEN M., BJORGE T. et al. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1997, Vol. 89, №17, P. 1293-1299.
6. HILDESHEIM A., GRAVITT P., SCHIFFMAN M.N. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, DC. *Sex. Transm. Dis.*, 1993, Vol. 20, P. 279-285.
7. KJAER S.K., DEVILLIERS E.M., CAGLAYAN H. et al. Human papillomavirus, herpes-simplex virus and other potential risk factors for cervical cancer in a high-risk area (Greenland) and a low-risk area (Denmark): a second look. *Br. J. Cancer.*, 1993, Vol. 67, P. 830-837.
8. LORINCZ A. Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens. *Papillomavirus Rep.*, 1996, Vol. 7, P. 1-5.
9. MONSONEGO J., CESSOT G., GALAZKA A.R. et al. Randomised double-blind trial of recombinant interferon-beta for condyloma acuminatum. *Gemtounn. Med.*, 1996, Vol. 72, №2, P. 111-114.
10. NUNEZ-TROCONIS J.T. Cervical intraepithelial neoplasia: Chlamydia trachomatis and other co-factors. *Invest. Clin.*, 1995, Vol. 36, №3, P. 101-116.
11. ROLON P.A., SMITH J.S., MUNOZ H. et al. Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay. *Int. J. Cancer.*, 2000, Vol. 85, P. 486-491.
12. VILLA L.L. Human papillomavirus and cervical cancer. *Adv. Cancer Res.*, 1997, Vol. 71, P. 321-341.
13. WOODMAN C.B.J. et al. Human papillomavirus infection and risk of progression of epithelial abnormalities of the cervix. *Br. J. Cancer.*, 1996, Vol. 73, P. 553-556.

Prezentat — 4.10.2005

Recenzent: N. Bogdanscaia, d.h.ș.m.

Fritz Janicke, Больница Университета Гамбург-Эппендорф, Гамбург, Германия

ОДИНАКОВЫ ЛИ ВСЕ ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ? ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

The aromatase inhibitors of the third generation – letrozol, anastrozol and exemestan are taking the place of tamoxifen in the case of standard endocrine therapy for women in post-menopause which have breast cancer with positive receptors hormone. Aromatase inhibitors decrease the level of estrogen by aromatase inhibition – the ferment that is the catalyst of the last level of the estrogen bio-synthesis. We are observing in this publication the existing proofs of all three agents' efficiency in case of breast cancer treatment.

Keywords: hormonal therapy, aromatase inhibitors, letrozol, anastrozol, tamoxifen, breast cancer.

Вступление

В мире ежегодно у более чем 1 миллиона женщин развивается рак груди, и почти половина таких диагнозов устанавливается в Соединенных Штатах и Европе. Более того, около 400 000 из этих женщин от этой болезни умирают.¹ Приблизительно одна треть всех случаев рака груди является зависимой от эстрогена и отвечает на потерю эстрогена.² С этой целью были разработаны вещества,

нацеленные на путь биосинтеза эстрогена. До недавнего времени антиэстрогенный препарат тамоксифен, препятствующий связыванию эстрогена с его рецептором, представлял собой стандартное лечение в качестве гормональной терапии первой линии женщин в постменопаузе с запущенным или метастатическим рецептор эстроген – положительным (ER) раком груди и в качестве вспомогательной гормональной терапии для

пациентов с ER-положительным раком груди на ранней стадии.³ Однако тамоксифен имеет ограничения; только около 20-30% пациентов с заболеванием на поздней стадии отвечают на тамоксифен, а многие пациенты, которые вначале отвечали на лечение, в конечном счете, становятся резистентными.⁴⁻⁶

Более того, тамоксифен оказывает проэстрогенное воздействие на некоторые ткани, такие как эндометрий и сосудистая система, и, таким образом, оказывается связанным с редким, но представляющим угрозу для жизни, побочным явлением как тромбозом и рак матки.⁷

Ингибиторы ароматазы (ИА) – это новые препараты для эндокринного лечения первичного рака и рака груди на поздней стадии и они продемонстрировали свою эффективность у пациентов с раком груди, устойчивым к антиэстрогенам.⁸ Эти агенты ингибируют превращение андрогенов в эстрогены у женщин в постменопаузе, предотвращая, таким образом, интрамаммарную и периферическую выработку эстрогена. ИА третьего поколения – летрозол, анастрозол и экземестан вначале исследовались как препараты для первой и второй линии лечения метастатического рака груди поздней стадии, а совсем недавно были исследованы в неoadъювантном, адъювантном и расширенном адъювантном режиме терапии. Во всех этих случаях ИА продемонстрировали эффективность и безопасность, превосходящие таковые у тамоксифена.⁸ Следовательно, ИА начинают вытеснять тамоксифен в качестве стандартной эндокринной терапии рака груди в постменопаузе. Хотя эти препараты принадлежат к одному и тому же классу веществ, совокупные доказательства показывают, что все ИА неравноценны. При прямом их сравнении летрозол является наиболее мощным ингибитором ароматазы, и продемонстрировал превосходство над анастрозолом в снижении уровня эстрогенов в плазме.⁹ Далее, летрозол во второй линии гормонотерапии значительно усиливает ответ опухоли по сравнению с анастрозолом у пациентов с раком груди на поздней стадии.¹⁰ Более того, летрозол в настоящее время является единственным ИА, который значительно улучшает клинический ответ по сравнению с тамоксифеном при

неoadъювантной терапии, а летрозол демонстрирует устойчивое превосходство над тамоксифеном в качестве терапии первой линии рака груди на поздней стадии.^{4-5, 11, 12}

Недавние исследования продемонстрировали серьезные клинические данные относительно экземестана при раннем адъювантном и последовательном адъювантном режиме терапии рака груди. В противоположность летрозолу и анастрозолу, экземестан является стероидным агентом, андрогенная структура которого, как предполагалось заранее, окажет положительное воздействие на его токсичность, особенно в отношении метаболизма костей.¹³ Однако недавние доказательства при лечении раннего рака груди продемонстрировали, что экземестан связан с потерей минеральной плотности кости, аналогично тамоксифену, а также с ранее не регистрировавшимися видами токсичности, такими как диарея и расстройства зрения.^{14, 15}

Механизм действия ИА

Эстрогены являются мощным индуктором пролиферации опухоли у женщин с ER-положительным раком груди. У женщин в пременопаузе эстрогены синтезируются преимущественно в яичниках, а в грудь поступают с периферическим кровотоком. У женщин в постменопаузе эстрогены больше не вырабатываются в яичниках, а синтезируются преимущественно в надпочечниках, мышцах и жировой ткани путем превращения андрогенов в эстрогены с помощью фермента ароматазы. У этих женщин вклад эстрогенов из крови в повышение уровня грудного эстрогена невелик; однако, в жировой ткани груди синтезируется значительное количество эстрогенов, которое в ткани груди достигает концентраций, сравнимых с уровнями, обнаруживаемыми у женщин в пременопаузе.¹⁶ Более того, исследования продемонстрировали, что присутствие локальных клеток рака груди может усиливать активность ароматазы, приводя к значительному повышению концентраций эстрогенов в злокачественных тканях по сравнению с тканями незлокачественными.^{16,}

¹⁷

Ароматаза – это фермент цитохрома P450, ответственный за превращение андростенедиона в эстрон (E1) и превращение тестостерона в эстрадиол (E2).¹⁸ Таким образом, ИА уменьшают биосинтез эстрогена, снижая, таким образом, концентрации E1, E2 и эстрон сульфата (E1S) в сыворотке, а также и в маммарной ткани (рис. 1). Первый клинически доступный ИА, аминоклутетимид, демонстрировал эффективность во второй линии терапии рака груди на поздней стадии; однако, его широкое применение было ограничено общей токсичностью и отсутствием селективности в отношении фермента ароматазы, что приводило к общей токсичности и потере кортикостероидов у пациентов, получавших такую терапию.¹⁹

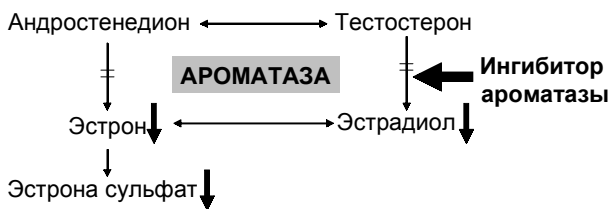


Рисунок 1. Механизм действия подавления активности ароматазы, фермента, катализирующего превращение андростенедиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол.

ИА подразделяются на 2 широкие категории, стероидные и нестероидные, различающиеся механизмом ингибирования.¹⁸ Стероидные ИА I типа, включая экземестан, ингибируют активность ароматазы путем необратимого связывания с активным

участком фермента. Таким образом, суточная доза экземестана приводит к полной инактивации ароматазы, период полувыведения которой составляет 27 часов. Напротив, нестероидные ИА II типа, такие как летрозол и анастрозол, связываются с ферментом ароматазой конкурентно и обратимо. Эти соединения третьего поколения высоко избирательны и при ежедневном введении *in vivo* ингибируют ароматизацию приблизительно на 98%.²⁰ Исследования продемонстрировали, что летрозол в 10-30 раз сильнее анастрозола в ингибировании ароматазы в установленных доклинических системах анализа, таких как клетки грызунов, нормальные фибробласты жировой ткани человека и линии клеток рака человека²¹, и летрозол приблизительно в 1,5-2 раза сильнее экземестана в подавлении уровня эстрогенов в плазме *in vivo*.¹⁸

In vivo, летрозол показывает более полное ингибирование ароматазы по сравнению с анастрозолом. В недавнем сравнительном исследовании летрозолола в сравнении с терапией анастрозолом, включающем 12 женщин в постменопаузе с метастатическим раком груди, летрозол подавлял уровни E1 и E1S в плазме значительно в большей степени, чем анастрозол (Рис. 2).⁹ Исследование было двойным слепым, рандомизированным и кроссоверным, в котором пациенты получали суточную оральную дозу 2,5 мг летрозолола или 1,0 мг анастрозолола в течение 6 недель перед переключением на альтернативный режим. В исходной точке - 6 и 12 недели, оценивались

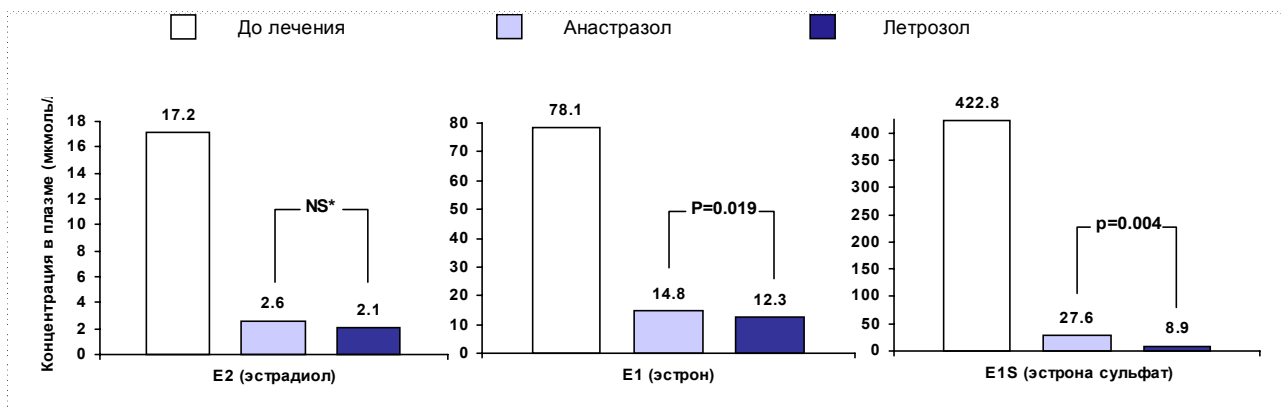


Рисунок 2. Летрозол подавляет уровни эстрогена и эстрон сульфата у женщин с раком груди на поздней стадии значительно сильнее, чем анастрозол. На графике показаны уровни концентраций эстрогена в плазме после 6 недель приема летрозолола (2,5 мг) или анастрозолола (1 мг). *Уровень эстрадиола был ниже порога чувствительности анализа. Данные Geisler et al.⁹

процесс ароматизации всего организма и концентрации эстрогена в плазме. При кросоверном планировании данного испытания была учтена межличностная изменчивость при ответе на ИА. Летрозол в результате дал более полное ингибирование ароматазы, чем анастрозол, при всех биохимических измерениях. В период лечения уровни ароматазы были выявлены у 11 из 12 пациентов, получавших анастрозол, но не были выявлены ни у одного из 12 пациентов, получавших летрозол. Среднее ингибирование ароматизации во всем организме составляло 97,3% для анастрозола против > 99,1% для летрозолола (P=0.002). После лечения летрозолом у всех 12 пациентов уровни ароматазы были ниже пределов выявления. Хотя наблюдаемые различия уровней E1 или E2 в плазме могут оказаться незначительными, дифференциальное воздействие ИА на внутриклеточную/внутриопухолевую выработку эстрогена имеют большое биологическое значение. Поскольку клетки рака груди, подвергшиеся долгосрочному воздействию потери эстрогенов, могут стать к эстрогену чрезвычайно чувствительными, даже небольшие различия в фармакологической активности ИА могут иметь важные клинические последствия.^{22, 23}

ИА в лечении рака груди

В настоящее время летрозол и анастрозол показаны для первой и второй линии терапии женщин в постменопаузе с гормон рецептороположительным или рецепторонеизвестным метастатическим раком груди на поздней стадии, тогда как экземестан одобрен для терапии второй линии.²⁰ Летрозол, анастрозол и экземестан были исследованы или исследуются в настоящее время у женщин с ранней стадией рака груди в неoadъювантном (летрозол и анастрозол), адъювантном (летрозол, анастрозол и экземестан) и расширенном адъювантном режиме терапии (летрозол). В испытаниях рака груди эти 3 агента продемонстрировали различную степень эффективности по сравнению со стандартным лечением (рис. 3).^{4-5, 11, 12, 15, 24-34} Летрозол превосходил тамоксифен в качестве неoadъювантного средства и терапии первой линии^{4-5, 11, 12} и превосходил мегестрол ацетат

(МА)³¹ и аминоклутетимид в качестве второй линии терапии.³⁴ Далее, летрозол был эффективнее плацебо в качестве расширенной адъювантной терапии.²⁸ В настоящее время летрозол исследуется в качестве раннего адъювантного средства в испытании BIG 1-98. Анастрозол превосходил тамоксифен в качестве раннего адъювантного средства,²⁶ был эквивалентен тамоксифену в качестве неoadъювантного средства и терапии первой линии^{29, 30} и превосходил МА в качестве терапии второй линии.³² Экземестан в сравнительном неoadъювантном режиме пока не изучался, но был эффективнее тамоксифена в последовательном раннем адъювантном испытании²⁷ и в качестве терапии первой линии,¹⁵ и превосходил МА в качестве терапии второй линии.³³

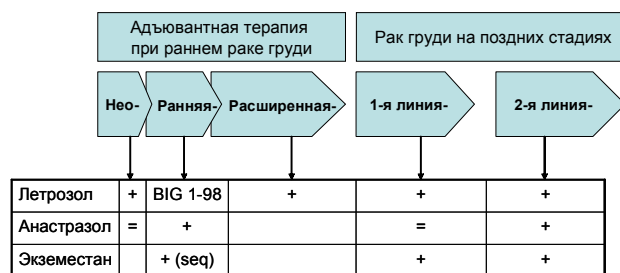


Рисунок 3. Терапия ИА эффективна в течение всего течения рака груди. ИА приведены как обеспечивающие превосходящую (+) или эквивалентную (=) клиническую пользу по сравнению со стандартной терапией. Seq = последовательная терапия. Данные из Eiermann et al., Ellis et al., Mouridsen et al., Mouridsen et al., Paridaens et al., Smith et al., Cataliotti et al., Baum et al., Coombes et al., Goss et al., Nabholtz et al., Bonnetterre et al., Buzdar et al., Buzdar et al., и Kaufmann et al.

Ранний рак груди: неoadъювантная и адъювантная терапия

Неoadъювантная или первичная системная терапия часто используется для уменьшения размера опухоли, что дает лучший хирургический результат. Доказано, что неoadъювантное лечение с применением ИА у женщин в постменопаузе с ER-положительным первичным раком груди является эффективной альтернативой тамоксифену и химиотерапии. Летрозол и анастрозол были изучены в неoadъювантном режиме терапии в рандомизированном прямом сравнении с тамоксифеном.^{11-12, 24, 25} В фазе III этих исследований, летрозол

последовательно демонстрировал превосходящую эффективность по сравнению с тамоксифеном, тогда как анастрозол оказался эквивалентным тамоксифену в отношении степени ответа, исходной конечной цели всех клинических неoadъювантных испытаний.

В III фазе клинических исследований летрозолола, 337 женщины в постменопаузе с ER-положительным и/или прогестерон рецептор (PgR)-положительным первичным нелеченным раком груди были рандомизированы для приема один раз в день летрозолола (2,5 мг) или тамоксифена (20 мг) в течение 4 месяцев.¹¹ Во время постановки диагноза, для всех рандомизированных пациентов считались невозможным сохранение груди. Первичной главной целью исследования была клиническая объективная степень ответа, с проведением ультразвукового обследования, маммографии; вторичной целью - была степень возможности сохранения груди при операции. Объективный клинический ответ опухоли (определяемый путем пальпации груди) наблюдался у 55% пациентов, получавших лечение летрозололом, по сравнению с 36% объективного ответа в группе тамоксифена ($P < 0,001$). Ультразвук продемонстрировал 35% объективного ответа в группе летрозолола против 25% в группе тамоксифена ($P = 0,042$). Превосходящая активность летрозолола была показана у пациентов с опухолями T2 (> 2 до < 5 см в диаметре) и у пациентов с более крупными опухолями. Регрессионный анализ показал, что у пациентов, получающих летрозолол, более чем вдвое чаще достигался клинический ответ, чем у пациентов получающих тамоксифен (соотношение шансов = 2,23; $P < 0,001$), взаимосвязи между исходом и исходным размером опухоли не наблюдалось. Что более важно, после лечения летрозололом 45% пациентов были пригодны к проведению операции с сохранением груди по сравнению с 35% пациентов, получавших тамоксифен ($P = 0,022$).¹¹ Безопасность летрозолола и тамоксифена была примерно одинаковой.

В корреляционном подразделе данного испытания для подтверждения гормон рецепторного статуса данных опухолей и для изучения взаимосвязи между уровнем экспрессии рецепторов гормонов и исхода после лечения летрозололом или тамоксифеном

были использованы иммуногистохимические методы.¹² Для определения уровня экспрессии рецептора была использована система подсчета Allred. В данной системе счет интенсивности (диапазон 0-3 баллов) прибавляется к счету частоты (диапазон 0-5 баллов), давая в результате числовое значение в 0-8 баллов, соответствующего уровню экспрессии рецепторов (0=экспрессия отсутствует; 8=сильная экспрессия).³⁵ Примечательно, что пациенты с более низким уровнем ER наиболее вероятно отвечали на летрозолол, чем на тамоксифен. Только пациенты со счетом Allred в 6-8 баллов отвечали на лечение тамоксифеном, тогда как пациенты со счетом Allred в 3 балла отвечали на летрозолол. Эти данные предполагают, что пациенты с положительной, но низкой экспрессией рецепторов гормонов могут получать преимущества от лечения летрозололом, и не обязательно от тамоксифена. Далее, различия в степени ответа между летрозололом и тамоксифеном были наиболее заметными в опухолях с чрезмерной экспрессией одного или обоих рецепторов фактора роста эпидермиса ErbB-1 и -2 (HER2/neu), белков, которые могут служить маркерами устойчивости к тамоксифену ($P < 0,001$).^{12, 36} Данные наблюдения предполагают, что передача сигналов ErbB-1 и ErbB-2 посредством ER может зависеть от эстрогена, поэтому рост ErbB-положительных опухолей можно эффективно подавлять терапией ИА, предполагая, что летрозолол будет играть более выжнюю роль в лечении раннего рака груди после предоперационной терапии.

В аналогичной программе клинического испытания анастрозолола, неoadъювантное использование анастрозолола дало незначительную разницу в степени ответа по сравнению с тамоксифеном в испытаниях «Аримидекс непосредственно перед операцией, тамоксифен или в сочетании с тамоксифеном» (IMPACT)²⁴ и «Аримидекс перед операцией в сравнении с тамоксифеном» (PROACT).²⁵ В этих рандомизированных исследованиях оценивалась объективный клинический ответ опухоли у 330 и 451 женщин в постменопаузе с ER-положительным операбельным раком груди, соответственно получающим

анастрозол, тамоксифен или комбинацию данных агентов в течение 3 месяцев. В испытании IMPACT, объективный клинический ответ был достигнут у 37,2% пациентов в группе анастрозола, 36,1% в группе тамоксифена и 39,4% в группе комбинации.²⁴ Аналогично, в испытании PROACT не было значительных различий в степени ответа, достигнутого для анастрозола по сравнению с тамоксифеном.²⁵ Однако в обоих испытаниях ИА были связаны с улучшением операбельности. В целом, тогда, как оба нестероидные ИА продемонстрировали эффективность в качестве неоадьювантных средств, летрозол оказался несколько более эффективным, чем анастрозол и тамоксифен. Будет ли клиническая польза летрозола у женщин в постменопаузе с раком груди также отражена превосходящей активностью при адьювантном режиме терапии, будет видно.

Данные про адьювантное применение ИА в рандомизированных исследованиях происходят из 3-х различных способов лечения рака груди (обсуждается Smith в данном выпуске). Испытание «Аримидекс, тамоксифен, один или в комбинации» (ATAC) показало, что анастрозол превосходно подходит для ранней адьювантной терапии, повышая уровень выживаемости без признаков заболевания по сравнению с тамоксифеном.²⁶ В недавно опубликованном испытании «Межгрупповое исследование экземестана» (IES) было показано, что экземестан повышает уровень выживания без заболевания при использовании в качестве последовательного адьювантного лечения после 2-3 лет приема тамоксифена по сравнению со стандартным 5-летним лечением тамоксифеном.²⁷ И, наконец, летрозол недавно стал первым препаратом, который продемонстрировал эффективность в расширенном адьювантном режиме терапии, приводя к значительному снижению риска рецидива заболевания среди женщин в постменопаузе, завершивших стандартную адьювантную терапию тамоксифеном, и продемонстрировал повышение общей выживаемости у пациентов с поражением лимфатических узлов.^{28, 37}

Ожидается, что результаты исследований по сравнению тамоксифена с летрозолом в раннем адьювантном режиме (BIG 1-98) и

экземестаном (TEAM), будут получены в ближайшее время. Испытание BIG 1-98 в дальнейшем будет направлено на установление последовательности летрозола и тамоксифена и обеспечения более определенным руководством относительно применения ИА при раннем раке груди.

Рак груди на поздней стадии: терапия первой линии

Некоторое время было широко распространено мнение о том, что ИА являются препаратами выбора для женщин в постменопаузе с эндокрин-чувствительным раком груди на поздней стадии. В рандомизированных испытаниях, анализирующих время до прогрессирования болезни (TTP), степень ответа и общую выживаемость (OS) у пациентов, которых лечили летрозолом, анастрозолом или экземестаном по сравнению с тамоксифеном: летрозол оказался более клинически значимым в качестве терапии первой линии; летрозол продемонстрировал значительные преимущества по всем конечным целям исследования по сравнению с тамоксифеном, тогда как экземестан показал значительную эффективность только в степени ответа, и анастрозол показал клиническую эффективность, сходную с таковой у тамоксифена.

В рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы, 907 женщин с раком груди на поздней стадии в постменопаузе с ER-положительным и/или PgR-положительным или рецепторнеизвестным статусом, были рандомизированы для назначения в качестве терапии первой линии с приемом один раз в день летрозола (2,5 мг) или тамоксифена (20 мг).^{4, 5} Последующий переход на другой препарат в качестве гормонотерапии второй линии, был возможен на выбор исследователя, если пациенты прогрессировали на первой линии лечения. Результаты данного испытания продемонстрировали, что летрозол значительно продлевает среднее TTP до 57% по сравнению с тамоксифеном (9,4 месяцев для летрозола против 6,0 месяцев для тамоксифена; $P < 0,0001$; рис. 4)⁵ и снижает риск прогрессирования до 30% ($P < 0,001$). Более того, стратифицированный множественный анализ продемонстрировал

это преимущество для всех подгрупп пациентов ($P < 0,05$)⁴ (рис. 5).^{5, 6} Данное исследование также показало, что степень объективного ответа была значительно выше у пациентов, получающих летрозол по сравнению с тамоксифеном (32% для летрозола против 21% для тамоксифена; $P < 0,001$).⁵ Поскольку средняя выживаемость (34 месяца против 30) сильно не отличалась, летрозол был связан со значительным, преимуществом одно- и двухлетней выживаемости по сравнению с тамоксифеном ($P = 0,003$).⁵ Исследовательский анализ общей выживаемости, включивший 448 пациентов, которые не перешли на альтернативный препарат после прогрессирования, показал значительный прирост средней выживаемости в 14 месяцев при лечении летрозолом, предполагая, что анализ общей выживаемости, вероятно, был нарушен при переходе пациента с одного препарата на другой во второй линии терапии (рис. 6). В целом, испытание первой линии летрозола по сравнению с тамоксифеном продемонстрировало значительное превосходство летрозола, как у пациентов с ER/PgR-положительными опухолями, так и у пациентов с неизвестным рецепторным статусом.

Напротив, 2 исследования анастрозола против тамоксифена продемонстрировали

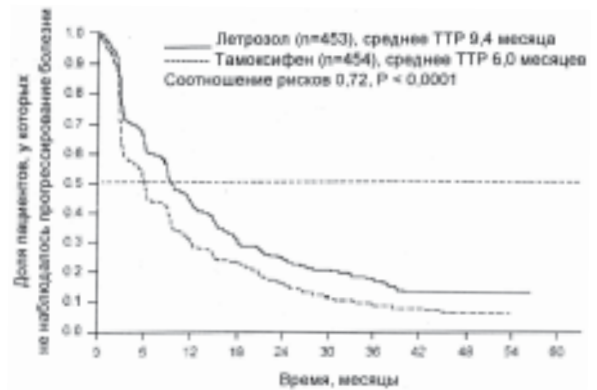


Рисунок 4. Летрозол значительно задерживал время до начала прогрессирования болезни у пациенток с раком груди на поздней стадии по сравнению с тамоксифеном. На кривых отмечено время до прогрессирования (TTP) при среднем периоде наблюдения 32 месяца для пациенток, получающих летрозол первой линии (n=453) против тамоксифена (n=454). Адаптировано с разрешения Mouridsen et al.⁵

сомнительные результаты.^{29, 30} В этих исследованиях женщинам с раком груди на поздней стадии в постменопаузе с ER-положительным и/или PgR-положительным или рецепторнеизвестным статусом в рандомизированном порядке было назначено лечение первой линии с приемом один раз в день анастрозола (1 мг) или тамоксифена (20 мг). Североамериканское исследование (N=353) продемонстрировало значительное возрастание TTP у пациентов, которых лечили анастрозолом по сравнению с тамоксифеном ($P = 0,005$), но никакой разницы в объективном ответе не наблюдалось.²⁹ Во втором международном испытании анализ данных 668 пациентов показал, что анастрозол во всех клинических конечных целях исследования просто был так же эффективен, как и тамоксифен.³⁰

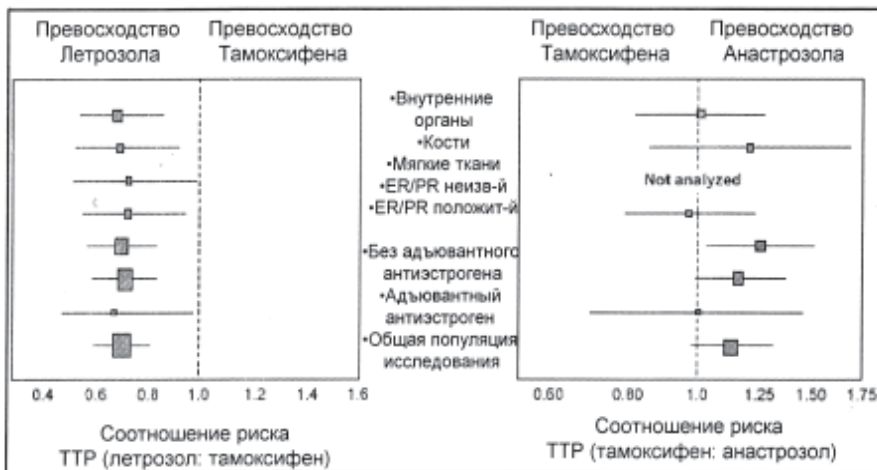


Рисунок 5. Летрозол и анастрозол против тамоксифена в качестве терапии первой линии у пациенток с раком груди на поздней стадии. Графики относительного риска прогрессирования болезни в подгруппах пациенток двух различных испытаний летрозола первой линии или анастрозола против тамоксифена. Летрозол последовательно увеличивал время до прогрессирования (TTP) по сравнению с тамоксифеном (левый график), тогда как анастрозол был эквивалентен тамоксифену в большинстве подгрупп (правый график). Квадратиками, нарисованными пропорционально числу пациенток в каждой подгруппе, отмечено соотношение риска, а линии представляют 95% доверительные интервалы. ER=рецептор эстрогена; PR=рецептор прогестерона; TTP = время до прогрессирования. Адаптировано с разрешения Mouridsen et al.⁵ и Bonnetterre et al.⁶

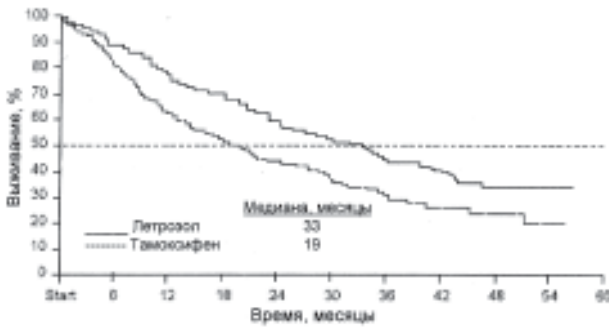


Рисунок 6. Летрозол повышает общую выживаемость по сравнению с тамоксифеном у пациенток с раком груди на поздней стадии, не перешедших на другой препарат. На кривых отмечена общая выживаемость пациенток первой линии гормонотерапии (летрозол [n=219], тамоксифен [n=229]), не перешедших на другой препарат в ходе исследования.

Проспективно спланированный анализ, объединивший результаты этих двух исследований не показал значительного улучшения в общем ТТР, степени ответа или выживаемости.⁶ Далее, объединенный анализ подгрупп продемонстрировал эквивалентный риск прогрессирования для пациенток, которых лечили анастрозолом и тамоксифеном, за исключением пациенток, которые были гормон рецептор положительными (рис. 5).^{5, 6}

Недавно сравнительное исследование III фазы экземестана по сравнению с тамоксифеном в качестве терапии первой линии для женщин в постменопаузе с гормонально зависимым метастатическим раком груди показало, что экземестан обеспечивал значительные клинические преимущества по сравнению с тамоксифеном.¹⁵ В этом открытом исследовании 382 пациентки были рандомизированы для ежедневного приема экземестан (25 мг) или тамоксифен (20 мг).

После медианы наблюдения в 29 месяцев, экземестан значительно повысил объективный ответ опухоли по сравнению с тамоксифеном (46% против 31% для тамоксифена; P=0,005).

Экземестан также увеличивал выживаемость без прогрессирования заболевания приблизительно до 4 месяцев (9,9 месяцев для экземестана против 5,8 месяцев для тамоксифена; P=0,121). Поскольку эта разница была статистически не значимой, задержка прогрессирования

болезни была сходной с наблюдаемой в испытании летрозола первой линии.⁵ Однако никакой разницы в общем выживании между группами продемонстрировано не было.

Терапия второй линии

При второй линии терапии рака груди на поздней стадии, летрозол, анастрозол и экземестан продемонстрировали значительное клиническое преимущество по сравнению с мегестрола ацетатом (МА) после прогрессирования болезни с тамоксифеном в первой линии терапии.^{31-33, 38-39} Последние данные рандомизированного открытого многоцентрового исследования в прямом сравнении 1,0 мг анастрозола с 2,5 мг летрозола в качестве второй линии гормонотерапии у 713 женщин в постменопаузе с раком груди на поздней стадии показали превосходящую клиническую активность летрозола по сравнению с анастрозолом.¹⁰ В то время как преимущество в ТТР (первичная конечная цель) или общей выживаемости не были статистически значимыми в пользу летрозола, летрозол показал значительно более высокую степень ответа по сравнению с анастрозолом (19% против 12%; P=0,013; рис. 7).¹⁰ Демографические и исходные характеристики заболевания были хорошо сбалансированы между 2 лечебными группами, включая гормонрецеп-торный статус и местонахождение опухоли; следовательно, разница в результатах, очевидно, не была итогом дисбаланса между лечебными

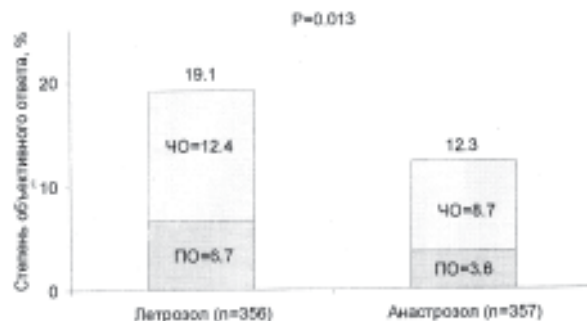


Рисунок 7. Летрозол значительно повышает степень ответа опухоли по сравнению с анастрозолом в лечении второй линии, после того, как пациентки с раком груди на поздней стадии потерпели неудачу с тамоксифеном. ЧО= частичный ответ; ПО= полный ответ. Данные Rose et al.

группами. Анализ степени объективного ответа, стратифицированный на группы с неизвестным гормонрецепторным статусом по сравнению с положительным рецепторным статусом, продемонстрировал, что анастрозол был так же эффективен, как и летрозол у пациентов, которые были гормонрецепторположительными (17,3% для летрозола против 16,8% для анастрозола). Однако ответ на лечение летрозолом значительно превосходил ответ на анастрозол у пациентов с неизвестным гормональным рецепторным статусом (20,8% для летрозола против 8,4% для анастрозола). Анализ ответа опухоли в зависимости от её местонахождения показал, что летрозол превосходил анастрозол у пациентов с вовлечением мягких тканей и внутренних органов по сравнению с костями ($P=0,012$). Результаты данного исследования предполагают, что превосходящее ингибирование ароматазы у летрозола, как обговаривалось ранее, у пациентов с раком груди на поздней стадии переходит в большие клинические преимущества.⁹ В частности, летрозол может быть более эффективным против опухолей, которые экспрессируют низкий уровень эстрогеновых рецепторов.

Заключение

Исследования показали, что не все ИА третьего поколения одинаково эффективны в лечении рака груди. При прямом сравнении с анастрозолом, летрозол продемонстрировал превосходящее ингибирование ароматазы, подавление эстрогенов и степень клинического ответа у пациенток с метастатическим раком груди на поздней стадии. Далее, летрозол является единственным ИА, продемонстрировавшим значительно более высокую степень ответа, чем тамоксифен в неoadъювантном режиме терапии, особенно у пациенток с низким уровнем ER. Летрозол также недавно был представлен как первый и единственный ИА, продемонстрировавший преимущества для пациенток в расширенном адъювантном режиме терапии, после стандартного курса приема тамоксифена.

Исследования ИА в гормонотерапии первой линии пациенток с раком груди на поздней стадии продемонстрировали, что

летрозол значительно превосходил тамоксифен во времени до прогрессирования заболевания и степени объективного ответа - преимущество, наблюдаемое во всех подгруппах пациентов. Напротив, стойкого превосходства анастрозола над тамоксифеном в качестве терапии первой линии установлено не было. Недавно в лечении первой линии экземестан продемонстрировал клиническое преимущество по сравнению с тамоксифеном. Однако летрозол является единственным ИА, связанным с увеличением общей выживаемости по таким показаниям в первый и второй годы наблюдения. Масса представленных данных предполагает, что все ИА являются эффективными агентами для лечения рака груди и должны рассматриваться в качестве альтернативы тамоксифену при терапии рака груди. Однако выяснилось, что летрозол несколько более мощный препарат, чем другие агенты, как клинически, так и в отношении подавления эстрогенов.

Литература:

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press. 2001: Accessed 2004.
2. Theobald AJ. Management of advanced breast cancer with endocrine therapy: the role of the primary healthcare team. *Int J Clin Pract* 2000;54:665–9.
3. Campos SM. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. *Oncologist* 2004;9:126–36.
4. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596–606.
5. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101–9.
6. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JMA, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Results of two randomized trials designed for combined analysis. *Arimidex Writing Committee; Investigators Committee Members. Cancer* 2001;92:2247–58.
7. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371–88.
8. Mouridsen H, Gershonovich M. The role of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30:33–45.
9. Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body

aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, crossover study. *J Clin Oncol* 2002;20:751–7.

10. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomized trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003;39:2318–27.

11. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527–32.

12. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808–16.

13. Goss PE, Qi S, Josse RG, et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 2004;34:384–92.

14. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, et al. Effect of exemestane on bone: a randomized placebo controlled study in postmenopausal women with early breast cancer at low risk. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 2004;23:6.

15. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts)—a randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 2004;23:6.

16. van Landeghem AA, Poortman J, Nabuurs M, Thijssen JH. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res* 1985;45:2900–6.

17. Miller WR, Mullen P, Sourdain P, Watson C, Dixon JM, Telford J. Regulation of aromatase activity within the breast. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;61:193–202.

18. Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002;95:2006–16.

19. Santen RJ, Worgul TJ, Samojlik E, et al. A randomized trial comparing surgical adrenalectomy with aminoglutethimide plus hydrocortisone in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1981;305:545–51.

20. Lonning P, Pfister C, Martoni A, Zamagni C. Pharmacokinetics of third-generation aromatase inhibitors. *Semin Oncol* 2003;30:23–32.

21. Bhatnagar AS, Brodie AM, Long BJ, Evans DB, Miller WR. Intracellular aromatase and its relevance to the pharmacological efficacy of aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:199–202.

22. Song RX, Santen RJ, Kumar R, et al. Adaptive mechanisms induced by long-term estrogen deprivation in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2002;193:29–42.

23. Masamura S, Santner SJ, Heitjan DF, Santen RJ. Estrogen deprivation causes estradiol hypersensitivity in human breast cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2918–25.

24. Smith I, Dowsett M on behalf of the IMPACT Trialists Royal Marsden Hospital, London, United Kingdom. Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. Presented at: The 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas; December 3–6, 2003.

25. Cataliotti L, Buzdar A, Noguchi S, Bines J. Efficacy of preoperative Arimidex (anastrozole) compared with Tamoxifen (PROACT) as neoadjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Eur J Cancer* (abstract) 2004;2(suppl):69.

26. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802–10.

27. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081–92.

28. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793–802.

29. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758–67.

30. Bonnetterre J, ThuErlmann B, Robertson JFR, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. For the Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3748–57.

31. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19:3357–66.

32. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83:1142–52.

33. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:1399–411.

34. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomized trial comparing 2.5 mg daily, 0.5mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Ann Oncol* 1998;9:639–45.

35. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155–68.

36. Newby JC, Johnston SR, Smith IE, Dowsett M. Expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 during the development of tamoxifen resistance in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:1643–51.

37. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:88.

38. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453–61.

39. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2000–11.

Liudmila Tofan-Scutaru, Catedra Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
(Șef catedră: d. h. ș. m., profesor universitar Vlada-Tatiana Dumbrava)

ENZIMELE LIZOZOMALE ÎN PANCREATITELE CRONICE

It was elaborated a new test of stimulation of the pancreas: aminophylline-glucose intravenous test. For the estimation of the role of lysosomal enzymes in the diagnosis of chronic pancreatitis, it was studied the activity of arylsulphatase, beta-glucosidase, beta-glucuronidase, in the dynamic of tissue of stimulation in healthy persons and in patients with chronic pancreatitis, the forms: persistent and with relapses. In patients with chronic pancreatitis from the both parts it was determined still before stimulation and it was maintained after stimulation a considerably increased activity in comparison with the witness for aryl sulphatase, beta-glucosidase, beta-glucuronidase, which suggests the participation of those, in chronic pancreatitis pathogenesis and can be useful for the evaluation of the inflammatory process from pancreas.

Key words: lysosomal enzymes, arylsulphatase, beta-glucosidase, beta-glucuronidase, diagnosis, chronic pancreatitis, test, stimulation, aminophylline, glucose.

Actualitatea temei studiate. Rolul lizozomelor și al enzimelor lizozomale serice în bolile pancreatice la oameni, inclusiv, în pancreatitele cronice (PC) este elucidat în multe studii științifice [4; 5; 6; 7; 21]. Lezarea celulelor în perioada de inflamație duce nu numai la distrugerea membranelor celulare, dar și a celor lizozomale cu ieșirea enzimelor lizozomale în țesuturi, mărirea și răspândirea ulterioară a inflamației, participând în așa mod în patogenia pancreatitelor [3; 21]. Jucova E. N. sugerează, că enzimele lizozomale participă în mecanismele de acutizare a pancreatitelor cronice, determinând atât gradul și răspândirea procesului inflamator, cât și gravitatea evoluției bolii [21].

Secreția enzimelor lizozomale se stimulează de enzimele intestinale, atât în condiții fiziologice, cât și în cele patologice [9; 10]. Datele experimentale demonstrează creșterea enzimelor lizozomale în suc pancreatic în dinamica stimulării cu ceruleină în cazuri fiziologice și patologice [1; 9; 10]. S-a dovedit, că în condiții fiziologice de tip “rație alimentară” enzimele lizozomale sunt secretate în suc pancreatic ca răspuns la stimulare cu hormonii intestinali în aceeași manieră ca și enzimele pancreatice digestive clasice. În cazul obstrucției ductale granulele zimogene, co-localizate cu enzimele lizozomale, sunt secretate în suc pancreatic în cantități mărite. Se sugerează, că celulele acinoase alterate secretă enzime lizozomale potențial periculoase, care joacă rol patofiziologic important în dezvoltarea

pancreatitelor [9]. Studiarea enzimelor lizozomale pe durata stimulării cu secretagogi pancreatici în condiții patologice (obstrucție ductală) demonstrează rolul important al creșterii fragilității celulei și a organelor subcelulare cu exces al secreției de enzime lizozomale în patogenia leziunilor pancreatice [11]. În rezultatul unui studiu experimental savanții japonezi conchid, că administrarea etanolului în combinație cu stimularea exocrină cauzează co-localizarea enzimelor lizozomale cu enzimele pancreatice în același compartiment subcelular cu rezervuar în ductul pancreatic și propun un mecanism posibil pentru pancreatita alcoolică [10]. Se consideră, că în evoluția stadiilor inițiale ale pancreatitei acute cerulein-induse în fracțiunea subcelulară are loc redistribuirea enzimelor lizozomale, a catepsinei B de la granulele lizozomale la granulele zimogene, co-localizarea catepsinei B cu enzimele digestive și creșterea fragilității lizozomale, mitochondriale și celulare în cadrul celulei acinare [11; 12]. Se comunică despre capacitatea catepsinei de a activa tripsinogenul și despre labilitatea lizozomelor pancreasului, ce corespunde gradului schimbărilor patologice în țesutul pancreatic [10; 11]. Sunt relatări despre activitate serică crescută a enzimelor lizozomale (beta-glucozidaza, beta-glucuronidaza, arilsulfataza) la pacienți cu pancreatită acută distructivă comparativ lotului martor [8].

În cercetări experimentale cu studierea activității enzimelor lizozomale în pancreatita edematoasă după stimulare cu ceruleină s-a

determinat în 67-69% creștere evidentă a fracțiilor libere a beta-glucuronidazei, beta-N-acetylhexosaminidazei, catepsinei, fosfatazei acide, ce a apărut la a șasea oră și s-a menținut până la a 12h cu scădere la a 24h și restabilire la 48 ore după stimularea supramaximală [1].

Obiectivele lucrării:

Studierea activității enzimelor lizozomale: ariilsulfataza A și B, beta-glucozidaza, beta-galactozidaza, beta-glucuronidaza în dinamica testului euphyllin-glucozic intravenos la pacienți cu pancreatite cronice, formele persistente și cu recidive și la persoane clinic sănătoase.

Material și metodă. S-au cercetat 43 pacienți cu PC: 25 femei și 18 bărbați, vârsta medie – $42,12 \pm 1,47$ ani, durata bolii – $4,60 \pm 0,50$ ani. Pacienții au fost împărțiți în loturi după formele clinice: forma persistentă (PCP) – 15 pacienți (8 femei și 7 bărbați, vârsta medie – $43,07 \pm 2,86$ ani, durata bolii – $4,47 \pm 0,82$ ani) și forma cu recidive (PCR) – 28 pacienți (17 femei și 11 bărbați, vârsta medie – $41,61 \pm 1,69$ ani, durata bolii – $4,68 \pm 0,65$ ani). Am decis să includem în forma clinică „persistentă” pancreatitele cronice, care evoluează latent sau cu sindrom algic puțin exprimat, monoton, continuu, fără exacerbari pronunțate, deoarece în aceste cazuri procesul patologic progresează ferm, persistent. În scopul stabilirii diagnosticului de pancreatită cronică s-a efectuat un complex de cercetări clinice, de laborator și instrumentale. Diagnosticul de PC a fost stabilit în baza datelor de anamneză, clinice și para-clinice necesare.

Lotul martor (LM) a fost constituit din 15 persoane clinic sănătoase (8 femei și 7 bărbați, vârsta medie – $23,81 \pm 0,51$ ani) fără anamneză ereditară agravată și fără dereglări autoimune, în absența bolilor pancreatice, hepatice și gastrointestinale, ale sistemelor cardio-vascular, respirator și ale țesutului conjunctiv.

Pentru explorarea pacienților cu PC a fost elaborat testul euphyllin-glucozic intravenos (TEGIV). Esența testului constă în stimularea simultană a funcțiilor exocrină și endocrină ale pancreasului cu soluții de euphyllină 2,4% – 10ml și glucoză 40% – 50 ml, administrate succesiv intravenos după colectarea conținutului duodenal prin metoda poliportionată, care include și golirea veziculei biliare concomitent cu colectarea conținutului gastric. Bază a acestui test a servit „Metoda de efectuare a probei funcționale de efort pentru determinarea funcțiilor pancreasului,

stomacului, vezicii biliare și căilor biliare” (inventatori: Dumbrava V.-T., Tofan L., Lupașco I.) (titular: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu” din Republica Moldova), pentru care a fost obținut Brevet de invenție MD 913 G2, acordat la 28.02.1998. BOIP nr.2/98.

Acest studiu prezintă rezultatele cercetării enzimelor lizozomale în serul sangvin a jeun și după 5min, 10min, 30min, 60min și 120 minute de la stimularea intravenoasă. Cercetarea activității enzimelor lizozomale s-a efectuat în Laboratorul Biochimic al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, orașul Chișinău, șef: doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar Valentin Gudumac, la analizatorul „ФП-901”.

Determinarea activității β -galactozidazei s-a efectuat după procesul descris de Асатиани В. С. «Ферментные методы анализа», Москва. «Наука», 1969, pag. 471 – 472. Principiul procedurii e bazat pe determinarea spectrofotometrică a nitrofenolului, care se formează la hidroliza enzimatică a substratului – p-nitrofenil β -D-galactopiranozid.

Determinarea activității β -glucuronidazei s-a efectuat după metoda Fishman, 1967, descrisă în: «Лизосомы, методы исследования». Под редакцией Дж. Дингла. Москва. «Мир». 1980, pag. 93 – 95. Principiul procedurii e bazat pe hidroliza enzimatică a p-nitrofenil- β -D glucopiranozidului. Produsul reacției – p-nitrofenolul – are o colorație galbenă, intensitatea căreia corelează cu activitatea enzimei și se determină spectrofotometric.

Determinarea activității ariilsulfatazei A și B s-a efectuat după metoda Roe J., 1955, descrisă de Асатиани В.С. «Ферментные методы анализа», Москва. «Наука», 1969, pag. 508 – 509. Principiul metodei e bazat pe estimarea spectrofotometrică a cantității de p-nitrocatehină – produsul reacției de hidroliză fermentativă a p-nitrocateholsulfatului de potasiu. P-nitrocatehina în mediul bazic are o colorație vișinie, intensitatea căreia corelează cu activitatea enzimei.

Acest material a fost prelucrat logic și statistic prin utilizarea unui program special de statistică: „Statistica Stat Soft. Version 6. <http://www.statsoft.com>”.

Rezultate.

Lotul martor

La persoanele clinic sănătoase toate enzimele lizozomale sunt a jeun în limitele normalului

(tab. 1). Stimularea n-a provocat schimbări elocvente ale lor pe parcursul a 120 minute de monitorizare.

Curba, ce prezintă cinetica arilsulfatazei în lotul martor are formă aplatisată cu tendință de coborâre neînsemnată (fig. 1). Urmărind modificările dinamice ale beta-glucozidazei, beta-glucuronidazei, beta-galactozidazei în acest lot, observăm dinamică similară a enzimelor numite pe parcursul testului: tendință de coborâre la primele 5 minute de la stimulare cu ridicare ulterioară treptată la 30 minute, apoi scădere până la datele inițiale și mai jos la 60 și 120 minute de la stimulare (figurile 2 – 4).

Valorile medii ale beta-glucozidazei din LM prezintă corelare veridică în dinamica TEGIV cu datele corespunzătoare ale beta-glucuronidazei ($r=0,81$; $p<0,05$) și beta-galactozidazei ($r=0,85$; $p<0,05$). Valorile medii ale beta-glucuronidazei din lotul martor în dinamica TEGIV corelează veridic cu datele corespunzătoare ale beta-galactozidazei ($r=0,87$; $p<0,05$)

Pacienții cu pancreatită cronică, forma persistentă

Nivelul tuturor enzimelor lizozomale studiate de noi la pacienții cu pancreatită cronică persistentă este mai înalt comparativ lotului martor. În lotul cu PCP valorile enzimelor lizozomale în proba bazală, cât și modificările lor pe parcursul cercetării după stimulare se caracterizează prin o variabilitate mare. La pacienții din acest lot TEGIV n-a provocat pe durata cercetării schimbări statistic veridice ale enzimelor lizozomale comparativ probei a jeun.

În lotul pacienților cu PCP încă până la stimulare arilsulfataza are valori semnificativ crescute ($5,52\pm0,60\text{nmol/s/l}$, $p<0,05$) comparativ datelor corespunzătoare din lotul martor ($3,70\pm0,42\text{nmol/s/l}$) (tab. 1). La toate etapele după

stimulare valorile medii ale arilsulfatazei în lotul cu PCP depășesc statistic veridic datele corespunzătoare din lotul martor (5min, 10min, 30min, 60min și 120min, respectiv: $p<0,01$; $p<0,05$; $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,05$) (tab. 1).

Curba, ce prezintă dinamica arilsulfatazei în lotul cu PCP pe parcursul TEGIV diferă ca formă de cele respective din lotul martor și din cel cu PCR, prezintă apogeu ($7,88\pm1,43\text{nmol/s/l}$) la 60min și revine la inițial la 120 minute de la stimulare (fig. 1). Cu toate că ascendența arilsulfatazei este ne sugestivă comparativ inițialului, la acest moment se mărește diferența dintre valorile medii ale acestei enzime în lotul pacienților cu PCP comparativ datelor corespunzătoare din lotul martor ($3,32\pm0,36\text{nmol/s/l}$, $p<0,01$) și apare diferență veridică ($p<0,05$) față de datele respective din lotul cu PCR ($5,03\pm0,60\text{nmol/s/l}$) (tab. 1, fig. 1).

Valorile medii ale arilsulfatazei din lotul cu PCP prezintă corelare veridică în dinamica TEGIV cu datele corespunzătoare ale beta-glucuronidazei ($r=0,91$; $p<0,05$) din același lot.

Valorile medii ale beta-glucozidazei la pacienții cu PCP în proba a jeun ($22,52\pm5,39\text{nmol/s/l}$) depășesc semnificativ ($p<0,01$) datele corespunzătoare din lotul martor ($6,08\pm0,71\text{nmol/s/l}$) (tab. 1, fig. 2). Pe parcursul stimulării la primele 5 minute, similar celorlalte loturi, se determină scădere cu revenire treptată la valorile inițiale și mai sus la 60min și 120 minute de la stimulare. La 5, 10, 60 și la 120 minute după stimulare valorile medii ale beta-glucozidazei în lotul cu PCP (respectiv: $13,88\pm3,97$, $16,35\pm5,21$, $24,13\pm6,34$, $24,89\pm6,60\text{nmol/s/l}$) depășesc statistic veridic datele corespunzătoare din lotul martor (respectiv: $4,71\pm0,89$, $p<0,05$; $5,49\pm0,84$, $p<0,05$; $4,90\pm0,95$, $p<0,01$; $4,97\pm0,78\text{nmol/s/l}$, $p<0,01$) (tab. 1, fig. 2).

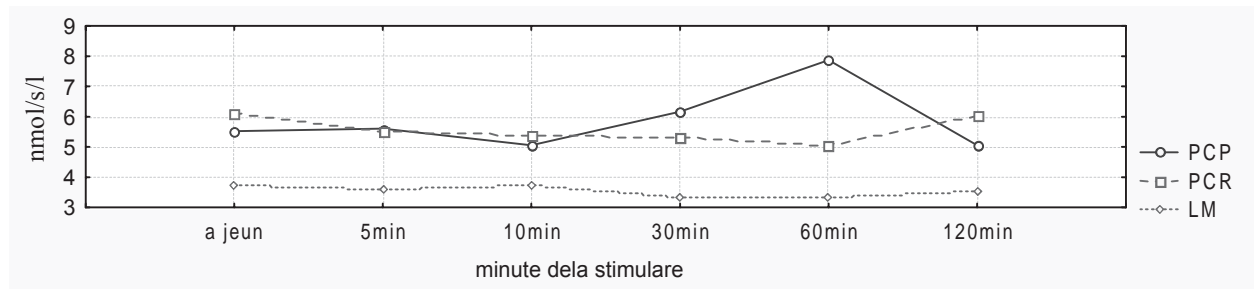


Figura 1. Arilsulfataza în dinamica TEGIV

Notă: TEGIV – testul eufhyllin-glucozic intravenos; PCP – pancreatită cronică persistentă; PCR – pancreatită cronică cu recidive; LM – lotul martor.

Tabelul 1

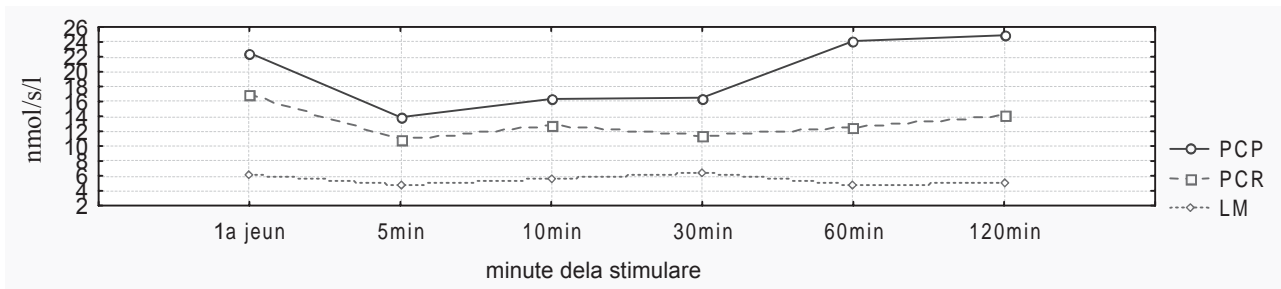
**Activitatea enzimelor lizozomale în dinamica TEGIV
la pacienți cu pancreatite cronice și la persoane sănătoase**

Indicii studiați ($M \pm m$) nmol/s/l și loturile cercetate	Până la stimulare	Momentul studierii de la stimulare				
	A jeun	La 5min	La 10min	La 30min	La 60min	La 120min
Arilsulfataza, PCP, (n=15)	5,52±0,60 *	5,60±0,46 **	5,05±0,40 *	6,17±1,26 *	7,88±1,43 **	5,06±0,59 *
Arilsulfataza PCR, (n=28)	6,08±0,77 *	5,50±0,66 *	5,37±0,62	5,29±0,61 *	5,03±0,60	6,03±0,68 *
Arilsulfataza LM, (n=15)	3,70±0,42	3,60±0,32	3,71±0,38	3,33±0,27	3,32±0,36	3,54±0,43
β-glucozidaza PCP, (n=15)	22,52±5,39 **	13,88±3,97 *	16,35±5,21 *	16,49±5,83	24,13±6,34 **	24,89±6,60 **
β-glucozidaza PCR, (n=28)	16,98±3,74 *	10,88±3,31	12,82±3,60	11,30±2,91	12,56±3,19	14,10±3,17 *
β-glucozidaza LM, (n=15)	6,08±0,71	4,71±0,89	5,49±0,84	6,48±0,79	4,90±0,95	4,97±0,78
β-glicuronidaza PCP, (n=15)	10,71±1,26 *	10,20±1,12 **	10,12±1,21 **	10,60±1,18 *	12,17±1,56 **	10,58±0,98 **
β-glicuronidaza PCR, (n=28)	10,94±0,72 **	9,94±0,87 **	9,46±0,71 **	9,89±0,79 *	9,34±0,78 *	10,77±0,99 **
β-glicuronidaza LM, (n=15)	7,42±0,69	5,69±0,81	5,89±0,70	7,06±0,74	6,42±0,89	6,02±0,80
β-galactozidaza PCP, (n=15)	4,81±0,68	4,40±0,46	4,67±0,64	6,61±1,22	5,32±0,63	4,91±0,72
β-galactozidaza PCR, (n=28)	5,20±0,52	4,33±0,46	4,17±0,50	4,51±0,53	5,09±0,74	5,05±0,54
β-galactozidaza LM, (n=15)	4,47±0,34	3,40±0,63	3,86±0,61	4,80±0,60	4,12±1,13	4,09±0,62

Notă: diferența statistic veridică între datele prezentate de pacienții cu pancreatite cronice comparativ datelor respective din lotul martor, însemnată: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; TEGIV – testul ephyllin-glucozic intravenos; PCP – pancreatită cronică persistentă; PCR – pancreatită cronică cu recidive; LM – lotul martor; ; ($M \pm m$) – (media aritmetică ± eroarea standard).

Valorile medii ale beta-glucozidazei, determinate în dinamica TEGIV la pacienții din lotul cu PCP prezintă corelare veridică ($r=0,92$; $p < 0,05$) cu valorile medii corespunzătoare ale beta-galactozidazei din lotul cu PCR.

Nivelul beta-glicuronidazei în lotul cu PCP este semnificativ crescut, atât în proba a jeun ($10,71 \pm 1,26$ nmol/s/l, $p < 0,05$), cât și pe tot parcursul cercetării după stimulare (la 5, 10, 30, 60 și 120 minute, respectiv: $10,20 \pm 1,12$, $p < 0,01$;


Figura 2. Beta-glucozidaza în dinamica TEGIV

Notă: TEGIV – testul ephyllin-glucozic intravenos; PCP – pancreatită cronică persistentă; PCR – pancreatită cronică cu recidive; LM – lotul martor.

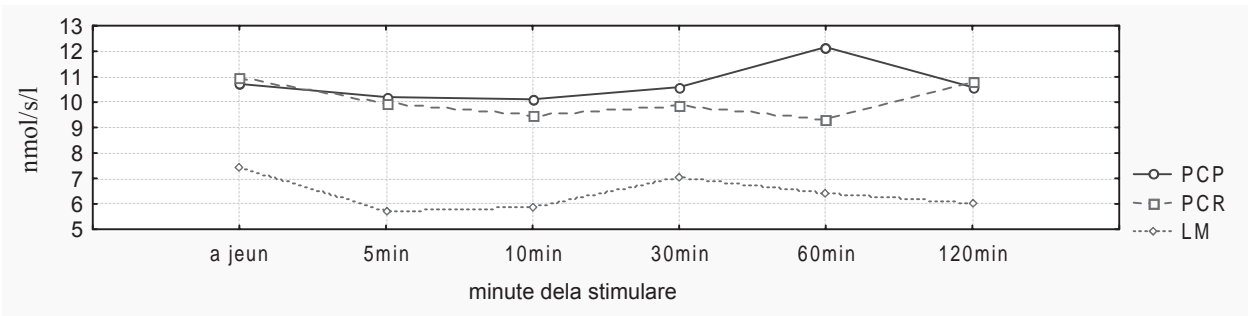


Figura 3. Beta-glucuronidaza în dinamica TEGIV

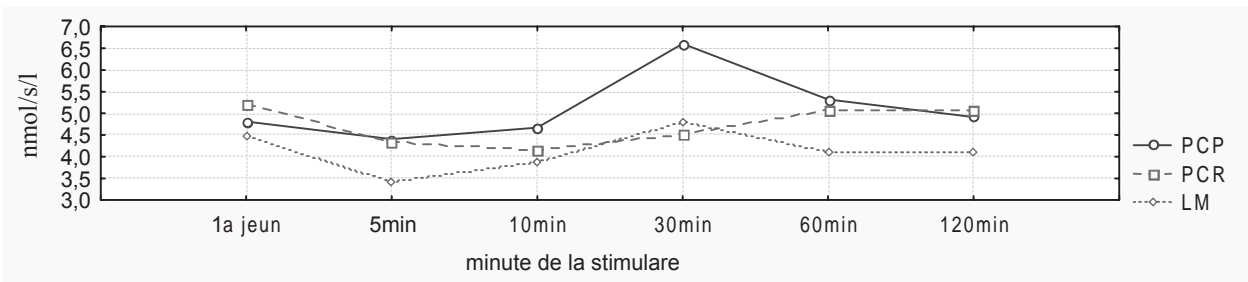


Figura 4. Beta-galactozidaza în dinamica TEGIV

Notă: TEGIV – testul euphyllin-glucozic intravenos; PCP – pancreatită cronică persistentă; PCR – pancreatită cronică cu recidive; LM – lotul martor.

10,12±1,21, p<0,01; 10,60±1,18, p<0,05; 12,17±1,56, p<0,01; 10,58±0,98nmol/s/l, p<0,01) comparativ datelor corespunzătoare din lotul martor, respectiv: 7,42±0,69, 5,69±0,81, 5,89±0,70, 7,06±0,74, 6,42±0,89, 6,02±0,80nmol/s/l) (tab. 1, fig. 3).

Valorile medii ale beta-galactozidazei pe durata cercetării în cadrul TEGIV nu se deosebesc veridic la pacienții cu PCP de celelalte loturi (tab. 1). Curba, care prezintă modificările dinamice ale beta-galactozidazei pe parcursul TEGIV în lotul cu PCP este similară ca formă și se află la nivel ne semnificativ mai înalt comparativ celei din lotul martor (fig. 4).

Efectuarea statisticii descriptive „pas cu pas” a permis relevarea unor enzimele lizozomale, cercetarea cărora în dinamica TEGIV poate servi ca indici utili pentru evaluarea procesului inflamator în pancreas la pacienții cu pancreatită cronică persistentă: a) date crescute comparativ celor corespunzătoare din lotul martor: arilsulfataza – a jeun: p<0,05 și la 5min, 10min, 30min, 60min, 120min după stimulare, respectiv: p<0,01; p<0,05; p<0,05; p<0,01; p<0,05; beta-glucozidaza – a jeun: p<0,01 și la 5min, 10min, 60min, 120min după stimulare, respectiv: p<0,05; p<0,05; p<0,01; p<0,01; beta-glucuronidaza – a jeun: p<0,05 și la 5min, 10min, 30min, 60min,

120min după stimulare, respectiv: p<0,01; p<0,01; p<0,05; p<0,01; p<0,01; b) date, ce le depășesc și pe cele corespunzătoare din lotul cu PCR: arilsulfataza – 60 minute după stimulare: ; p<0,05).

Pacienții cu pancreatită cronică, forma cu recidive

La pacienții cu pancreatită cronică cu recidive nivelul enzimelor lizozomale studiate în lucrarea prezentată pe durata TEGIV este, în general, mai înalt comparativ lotului martor. În lotul cu PCR, analog lotului cu PCP, valorile enzimelor lizozomale atât a jeun, cât și după stimulare se caracterizează prin o variabilitate destul de mare. Nici una dintre enzimele lizozomale cercetate nu prezintă pe parcursul cercetării după stimulare schimbări statistic veridice comparativ datelor corespunzătoare din proba a jeun, situație similară celorlalte loturi.

În lotul pacienților cu PCR arilsulfataza prezintă în proba a jeun valori medii sugestiv crescute (6,08±0,77nmol/s/l, p<0,05) comparativ datelor corespunzătoare din lotul martor (3,70±0,42nmol/s/l) (tab. 1, fig. 1). Curba, ce prezintă dinamica arilsulfatazei pe parcursul TEGIV în lotul cu PCR are tendință de coborâre cu revenire la inițial spre sfârșitul testului (fig. 1). După stimulare se menține diferența veridică

($p < 0,05$) între valorile arilsulfatazei în lotul pacienților cu PCR (la 5min, 30min și 120 minute, respectiv: $5,50 \pm 0,66$, $5,29 \pm 0,61$, $6,03 \pm 0,68$ nmol/s/l) comparativ datelor corespunzătoare din lotul martor ($3,60 \pm 0,32$, $3,33 \pm 0,27$, $3,54 \pm 0,43$ nmol/s/l) (tab. 1). La 60 minute de la stimulare în lotul cu PCR este mai evidentă coborârea, dar în cel cu PCR – ascendența acestei enzime cu diferență veridică ($p < 0,05$) între aceste loturi (tab. 1, fig. 1).

În dinamica TEGIV s-a determinat corelare veridică a valorilor medii ale arilsulfatazei din lotul cu PCR cu datele corespunzătoare ale beta-glucuronidazei ($r = 0,96$; $p < 0,05$) din același lot.

Valorile beta-glucozidazei la pacienții cu PCR în proba a jeun ($16,98 \pm 3,74$ nmol/s/l) depășesc semnificativ ($p < 0,05$) datele corespunzătoare din lotul martor ($6,08 \pm 0,71$ nmol/s/l) (tab. 1, fig. 2). Activitatea acestei enzime în lotul cu PCR prezintă tendință de scădere după stimulare cu revenire ulterioară către sfârșitul testului la inițial. Nivelul beta-glucozidazei rămâne, totuși, ridicat în acest lot (la 5, 10, 30, 60 și 120 minute de la stimulare, respectiv: $10,88 \pm 3,31$, $12,82 \pm 3,60$, $11,30 \pm 2,91$, $12,56 \pm 3,19$, $14,10 \pm 3,17$ nmol/s/l) comparativ datelor corespunzătoare din lotul martor ($4,71 \pm 0,89$, $5,49 \pm 0,84$, $6,48 \pm 0,79$, $4,90 \pm 0,95$, $4,97 \pm 0,78$ nmol/s/l), dar diferența valorilor medii este statistic veridică ($p < 0,05$) doar la 120 minute de la stimulare (tab. 1, fig. 2). Valorile medii ale beta-glucozidazei în lotul cu PCR nu se deosebesc semnificativ de cele corespunzătoare din lotul cu PCR, atât până la stimulare, cât și după aceasta.

Nivelul beta-glucuronidazei în lotul cu PCR este crescut elocvent, atât în proba a jeun ($10,94 \pm 0,72$ nmol/s/l, $p < 0,01$), cât și pe tot parcursul cercetării după stimulare (la 5, 10, 30, 60 și 120 minute, respectiv: $9,94 \pm 0,87$, $p < 0,01$; $9,46 \pm 0,71$, $p < 0,01$; $9,89 \pm 0,79$, $p < 0,05$; $9,34 \pm 0,78$, $p < 0,05$; $10,77 \pm 0,99$ nmol/s/l, $p < 0,01$) comparativ datelor corespunzătoare din lotul martor, (a jeun și după stimulare, respectiv: $7,42 \pm 0,69$, $5,69 \pm 0,81$, $5,89 \pm 0,70$, $7,06 \pm 0,74$, $6,42 \pm 0,89$, $6,02 \pm 0,80$ nmol/s/l), dar nu se deosebește semnificativ de datele corespunzătoare din lotul cu PCR (tab. 1, fig. 3).

La pacienții cu PCR valorile medii ale beta-galactozidazei pe parcursul TEGIV nu se deosebesc veridic de celelalte loturi (tab. 1). Curba, care prezintă modificările dinamice ale beta-galactozidazei pe parcursul TEGIV în lotul cu PCR diferă ca formă de celelalte loturi - tendința de scădere la primele 5 minute se

menține timp mai îndelungat (fig. 4). După stimulare diferență veridică între valorile medii ale acestei enzime, prezentate de pacienții cu PCR comparativ datelor corespunzătoare din alte loturi nu se stabilește.

În dinamica TEGIV la pacienții din lotul cu PCR s-a relevat corelare veridică ($r = 0,92$; $p < 0,05$) a valorilor medii ale beta-galactozidazei cu valorile medii corespunzătoare ale beta-glucozidazei din același lot. Valorilor medii ale beta-galactozidazei din lotul pacienților cu PCR corelează invers în dinamica TEGIV cu markerii ai funcției endocrine în același lot: glicemia ($r = -0,94$; $p < 0,05$), insulina imuno-reactivă ($r = -0,91$; $p < 0,05$), peptida C ($r = -0,92$; $p < 0,05$).

Efectuarea statisticii descriptive „pas cu pas” a permis relevarea unor enzime lizozomale, cercetarea cărora în dinamica TEGIV poate servi ca indici utili pentru evaluarea procesului inflamator în pancreas la pacienții cu pancreatită cronică cu recidive: a) date crescute comparativ celor corespunzătoare din lotul martor: arilsulfataza – a jeun: $p < 0,05$ și la 5min, 30min, 120min după stimulare, respectiv: $p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$; beta-glucozidaza – a jeun: $p < 0,05$ și la 120min după stimulare: $p < 0,05$; beta-glucuronidaza – a jeun: $p < 0,01$ și la 5min, 10min, 30min, 60min, 120min după stimulare, respectiv: $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,01$.

Sinteza rezultatelor obținute

Mecanismul de acțiune al testului euphyllin-glucozic intravenos:

- Secreția pancreatică exocrină este supusă controlului neurohumoral [13; 14; 15].
- Adenilatciclaza activează proteinkinaza AMP-dependentă cu participarea adenozinmonofosfatului ciclic (AMP-c) [15].
- AMP-c este mediator al pancreoziminei și secretinei în acțiunea lor excitantă asupra pancreasului exocrin [17].
- AMP-c potențează influența glucozei asupra secreției insulinei și mărește secreția insulinei de către glanda pancreatică [17; 18].
- Euphyllina ca inhibitor al fosfodiesterazei nucleotide contribuie acumulării AMP-c (Jord S., Bernard M., 1970).
- Glucoza este stimulatorul fiziologic de bază al secreției insulinei [20].
- Prin prezența sistemului portal insuloacinar de vascularizare a pancreasului exocrin se realizează acțiunea locală a hormonilor insulari [14; 16; 24].

• Colectarea conținutului duodenal include mecanismul "duodeno-pancreatic" de autoreglare a secreției pancreatice [23].

Nivelul enzimelor lizozomale, studiate în dinamica TEGIV este, în general, mai înalt la pacienții cu PC comparativ lotului martor. În loturile cu PC s-au determinat încă până la stimulare și s-au menținut după stimulare valori semnificativ crescute comparativ datelor corespunzătoare din lotul martor pentru arilsulfatază, beta-glucozidază, beta-glucuronidază. În ambele loturi cu pancreatite cronice activitatea enzimelor lizozomale se caracterizează prin o variabilitate mare, atât a jeun, cât și după stimulare, ceea ce, posibil, a influențat rezultatele prelucrării statistice: absența deosebiriilor statistic veridice comparativ lotului martor la anumite intervale de timp. Este de remarcat, că TEGIV n-a provocat creștere statistic veridică după stimulare a enzimelor lizozomale comparativ datelor inițiale din fiecare lot, dar tipul răspunsului la stimularea glucozo-euphyllinică în loturile studiate este diferit. La pacienții din lotul cu PCP nivelul enzimelor lizozomale este după simulare, în principiu, mai înalt decât cel respectiv din lotul cu PCR, dar datele statistice nu prezintă deosebiri elocvente pentru beta-glucozidază, beta-glucuronidază și beta-galactozidază. Activitatea arilsulfatazei la 60 minute de la stimulare este mai mare în lotul cu PCP comparativ celui cu PCR, ceea ce sugerează a servi indice suplimentar de diagnostic diferențial între aceste forme de pancreatite.

Nivelul beta-galactozidazei la pacienții cu pancreatite cronice din ambele loturi este în dinamica TEGIV ridicat statistic ne elocvent comparativ lotului martor. Studiarea activității acestei enzime în serul sangvin la pacienți cu pancreatite cronice s-a dovedit a fi ne informativă.

Datele obținute în studiul enzimelor lizozomale sunt în concordanță cu alte date de literatură despre cercetarea enzimelor lizozomale la pacienți cu pancreatite acute și cronice [6; 8; 21]. Prin examinarea activității enzimelor lizozomale în sucul pancreatic la pacienți cu PC calculoasă Figarella C. și coautorii au stabilit comparativ lotului martor: valori semnificativ crescute ale beta-glucozidazei, alpha-glucozidazei, alpha-galactozidazei și fosfatazei acide, nivel crescut fără depășire a limitei superioare a normalului pentru alpha-mannozidază, beta-glucuronidază și tendință de creștere, statistic ne elocventă a

beta-hexozaminidazei, alpha-glucozidazei și fosfatazei alcaline [6]. Studiind activitatea câtorva enzime lizozomale în ser la pacienți cu PA comparativ persoanelor sănătoase, Calvo P. și coautorii comunică activitate semnificativ crescută a beta-N-acetylglucosaminidazei și beta-D-glucozidazei [2].

Sunt studii experimentale despre examinarea activității enzimelor lizozomale pe durata stimulării funcției exocrine a pancreasului [10; 11]. Examinarea posibilității secreției enzimelor lizozomale în sucul pancreatic după stimularea cu secretagogi în condiții fiziologice și patologice demonstrează, că concentrația enzimelor lizozomale în sucul pancreatic crește după stimulare ca și cea a enzimelor pancreatice digestive clasice [11]. Aceasta sugerează că enzimele lizozomale sunt prezente în granulele zimogene și în condiții normale și pot avea rol patofiziologic, ceea ce poate aduce aport în lămurirea patogeniei pancreatitei, luând în considerare că catepsina B poate activa tripsinogenul [11].

Apariția enzimelor lizozomale în cantități crescute în sânge mărturisește despre profunzimea răspândirii procesului inflamator în pancreas, determinând gravitatea bolii [21]. Rolul distructiv și inflamator al enzimelor lizozomale la ieșirea acestora din lizozome în țesuturi este bine cunoscut [21]. Se afirmă, că structurile acinoase nu sunt unica sursă a enzimelor lizozomale în parcursul puseului acut al pancreatitelor cronice, altă sursă fiind prezentată de enzimele lizozomale provenite prin distrugerea neutrofilelor, activate de tripsină și concentrate în focarul inflamator [21]. Se sugerează, că α -1-antitripsinaina realizează prin intermediul tripsinei acțiune inhibitoare asupra formării enzimelor lizozomale în celulele polinucleare [22]. Sunt opinii, că cauza includerii enzimelor lizozomale, prezente în țesutul pancreatic, în mecanismul inflamării este deficitul inhibitorilor proteazici și hiperactivarea la acești bolnavi a proceselor de peroxidare lipidică [22; 21].

Se consideră, că decompensarea lizozomală în celulele acinoase pancreatice cu activarea ulterioară a zimogenilor poate avea rol important ca mecanism de inițiere în pancreatita acută [1]. Rezultate ale cercetărilor experimentale (M. Z. Steer et al., 1984) arată, că în pancreatite se observă dereglarea formării granulelor în aparatul Goldji al celulelor acinoase, care duce la formarea granulelor lizosomal-secretoare comune cu activarea masivă a enzimilor

pancreatice de cele lizozomale. Aceasta poate fi moment trigger în dezvoltarea pancreatitelor, mai ales, în prezența factorilor, ce măresc permeabilitatea membranelor celulare și subcelulare (stres, septicemie, alcool, pesticide, viruși, etc.) [19].

Concluzii:

■ La pacienții cu pancreatite cronice conținutul seric al enzimelor lizozomale atât a jeun, cât și în dinamica TEGIV după stimulare se caracterizează prin variabilitate mare.

■ TEGIV n-a provocat creștere statistic veridică după stimulare a enzimelor lizozomale comparativ datelor inițiale din fiecare lot, dar tipul răspunsului la stimulare este diferit în diferite loturi.

■ La pacienții cu pancreatite cronice din ambele loturi s-a determinat încă până la stimulare și s-a menținut după stimulare activitate semnificativ crescută comparativ datelor corespunzătoare din lotul martor pentru arilsulfatază, beta-glucozidază, beta-glucuronidază.

■ Activitatea arilsulfatazei la 60 minute de la stimulare este mai mare în lotul cu PCP comparativ celui cu PCR, ceea ce sugerează a servi un indice de diagnostic diferențial între aceste forme de pancreatite.

■ Nivelul seric mai înalt al enzimelor lizozomale: arilsulfatază, beta-glucozidază, beta-glucuronidază la pacienții cu pancreatite cronice comparativ persoanelor sănătoase sugerează participarea lor în patogenia pancreatitelor cronice.

■ Nivelul beta-galactozidazei la pacienții cu pancreatite cronice din ambele loturi este pe durata cercetării până și după stimulare ridicat statistic ne elocvent comparativ lotului martor.

■ Cercetarea activității enzimelor lizozomale ar putea fi una dintre metodele suplimentare utile pentru punerea în evidență a procesului patologic în pancreas la pacienții cu pancreatite cronice.

Referințe bibliografice:

1. Baniukiewicz AA, Dlugosz JW, Gabryelewicz A. The lysosomal hydrolases in the rat pancreas after maximal or supramaximal stimulation with cerulein. *Int J Pancreatol*. 1994 Aug; 16(1): 71-9. PMID: 7806914. Gastroenterology Department, Medical Academy, Bialystok, Poland.

2. Calvo P, Barba JL, Cabezas JA. Serum beta-N-acetylglucosaminidase, beta-D-glucosidase, alpha-D-glucosidase, beta-D-fucosidase, alpha-L-fucosidase and beta-D-galactosidase levels in acute viral hepatitis, pancreatitis, myocardial infarction and breast cancer. *Clin Chim Acta*. 1982 Feb 26; 119(1-2): 15-9. PMID: 6800674.

3. Dzieniszewski P, Gabryelewicz A. Pancreas; pancreatitis – Polish accomplishments. *J Physiol Pharmacol*. 2003 Dec; 54 Suppl 3:155-66. Metabolic Diseases and Gastroenterology Department of the Food and Nutrition Institute in Warsaw, Poland. PMID: 15075470.

4. Figarella C, Amouric M, Carrere J, Miszczuk-Jamska B, Guy-Crotte O. Pancreatic proteins in normal state and pancreatic diseases in pancreatic juice and blood. *Ric Clin Lab*. 1984 Jul-Sep; 14(3): 349-59. PMID: 6522956.

5. Figarella C, Amouric M, Guy-Crotte O. Role of lysosomes in pancreatic diseases. *Int J Pancreatol*. 1988; 3 Suppl 1:S9-18. PMID: 3062103. Groupe de Recherche sur Les Glandes exocrines, Marseille, France.

6. Figarella C, Vogt E, Hosli P. Alkaline phosphatase and acid lysosomal hydrolases in pancreatic juice and fibroblast cell cultures of patients with chronic calcifying pancreatitis. *Eur J Clin Invest*. 1982 Apr; 12(2): 145-9. PMID: 6807685.

7. Figarella N., Amouric E., Guy-Crotte I. Enzyme activation and liberation: intracellular/ extracellular event. // In: Berjer H.G., Buchler M., eds. *Acute pancreatitis: research and clinical management*. - Berlin, Germany: Springer-Verlag. - 1987. P. 53-60.

8. Gagauz I. Tactica chirurgicală și rezultatele precoce în tratamentul pancreatitei acute distructive. Autoreferat al tezei de doctor în științe medicale. /Conducător științific: Ghidirim Gh. Chișinău. 2000.

9. Hirano T, Manabe T, Printz H, Saluja A, Steer M. Secretion of lysosomal and digestive enzymes into pancreatic juice under physiological and pathological conditions in rabbits. *Nippon Geka Hokan*. 1992 Mar 1; 61(2):103-24. PMID: 1382403. First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Japan.

10. Hirano T, Manabe T. Effect of ethanol on pancreatic lysosomes in rats: a possible mechanism for alcoholic pancreatitis. *Nippon Geka Hokan*. 1993 Jan 1;62(1):16-23. PMID: 8352636. First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Japan.

11. Hirano T. Lysosomal enzyme secretion into pancreatic juice in rats injected with pancreatic secretagogues and augmented secretion after short-term pancreatic duct obstruction. *Nippon Geka Hokan*. 1994 Jan 1; 63(1):21-35. First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Japan.

12. Lerch MM, Albrecht E, Ruthenburger M, Mayerle J, Halangk W, Kruger B. Pathophysiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003 Nov; 27(4):291-6. Department of Medicine A, Ernst-Moritz-Arndt Universität, Greifswald, Germany. lerch@uni-greifswald.de PMID: 14576489.

13. Noble MD, Liddle RA. Neurohormonal control of exocrine pancreatic secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Sep; 21(5): 531-7. PMID: 16093766.

14. Pandolf, Stephen J. Neurohumoral control of exocrine pancreatic secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*. 20(5): 435-438, September 2004.

15. Shetzline, Michael A. MD, PhD; Liddle, Rodger A. MD. Neurohumoral control of the exocrine pancreas. *Current Opinion in Gastroenterology*. 15(5): 380, September 1999.

16. Винокурова Л. В., Астафьева О. В.. Хронический алкогольный панкреатит: нарушение экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы, принципы лечения. Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва. *Consilium medicum*. Tom 04. N7.2002.

17. Геллер Л. И., Пашко М. М., Обухова Г. Г. Влияния некоторых фармакологических средств на инкреторную активность поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. // Тер. архив. 1989. Т.61. № 12. стр.112-114.
 18. Генес С. Г., Журова М. В., Полтораку В. В. Современные представления о механизме индукции глюкозы секреции инсулина. // Проблемы эндокринологии. 1980. Т. XXVI. №5. Стр. 73-81.
 19. Дегтярева И. И. Хронический панкреатит. #4 | 2002. <http://www.health-ua.com/2002/04/pancreatit.php>
 20. Думбрава В.-Т. А. Хронические диффузные заболевания печени и сахарный диабет. Автореферат диссертации доктора медицинских наук. Кишинёв. 1993.
 21. Жукова Е. Н. Лизосомальные ферменты в механизмах

обострения хронического панкреатита. // Российский гастроэнтерологический журнал. 1997. №1. С. 17-19.
 22. Жукова Е. Н. Роль депрессии биоантиоксидантов и дефицита ингибитора протеаз б-1-антитрипсина в механизме активации свободнорадикального окисления и протеолиза при хроническом панкреатите. // Терапевтический.архив. 2000. N 2. С.29-31.
 23. Коротько Г. Ф. Регуляция секреции поджелудочной железы. РЖГТК, 1999. N 4. С. 6 –14.
 24. Хендерсон Д. М. Патофизиология органов пищеварения. BINON Publishers. Москва. 2001. С.197-224.

Prezentat — 15.11.2005

Recenzent: C. Babiuc, d.ș.m., profesor universitar

Aurel Saulea, Svetlana Lozovanu,
 Catedra Fiziologie și Reabilitare medicală, USMF “N.Testemițanu”
 Chișinău, Republica Moldova

MODIFICĂRILE ACTIVITĂȚII ENZIMELOR LIZOZOMALE ÎN LIMFOCITE ȘI NEUTROFILE INDUSE DE PLASMA RECE DE HELIU ȘI RAZELE UVC

The neutrophils have greater sensitivity to helium plasma radiation, which is manifested by the activation of all studied lysosom enzymes. The activity of these enzymes in the lymphocytes' suspension decreases in same conditions. The helium plasma radiation and ultraviolet rays as plasma's component don't have the same effects on the enzymatic potential of these cells. Probably, the targets for the action of these physical factors in lymphocytes and neutrophils are different.

Key words: lysosom enzymes; neutrophils; lymphocytes; helium plasma radiation.

Lizozomii joacă un rol primordial în activitatea vitală a celulei. Datorită proprietăților lor structural-funcționale unice, dinamicității și plasticității, lizozomii se comportă ca modulatori ai diferitor procese intracelulare în condițiile acțiunii factorilor stresanți, când celula se află într-o stare de maximă activitate funcțională (Durahton J. et al., 2000; Witko-Sarsat V. et al., 1999, 2000; DiMartino S.J. et al., 2001).

Întrucât practic nu este posibil de a lua în considerație toți factorii, care exercită influență asupra raportului cauză-efect, la aprecierea legăturilor reciproce între fenomene se iau în considerație numai cei mai importanți, care exercită cea mai pronunțată influență, sau care prezintă cel mai vast interes. Reieșind din postulatul utilizării în practica medicală a plasmelor gazate inerte de heliu, ca unul din factorii nemedicamentoși (Брехов Е.И et al., 1987, 1992), este evidentă necesitatea studiului influenței asociate a plasmelor fizice de heliu, cât

și analiza acțiunii distinctive a componentelor acestora: undelor electromagnetice, spectrului ultraviolet, vizibil, infraroșu, ionilor și ozonului.

Scopul lucrării date este consacrat studiului interferenței radiației plasmelor “nobile” de heliu (PH) și spectrului ultraviolet cu lungimea de undă 200-290 nm (UVC), ca component ai plasmelor fizice, asupra activității enzimelor lizozomale-cheie din limfocite și neutrofile, care nu sunt reflectate în deplină măsură în literatura de specialitate.

Materiale și metode

Sângele integral a fost recoltat pe heparină litiată, 50UI/10 ml sânge în cantitate de 10 ml, de la 22 persoane sănătoase în vîrstă de 17-38 ani.

Separarea neutrofilelor și limfocitelor, după sedimentarea eritrocitelor pe gelatină 3% s-a efectuat în gradient dublu de ficol-verografin prin centrifugare 30 min la 1000 rot/min. Suspensia finală de limfocite și neutrofilele spălată de 2 ori cu soluție fiziologică prin centrifugare 10 min

la 1000 rot/min, a fost standardizată în camera Goreaev, concentrația finală a limfocitelor $1-2 \times 10^6$ celule/ml suspensie, și 2×10^4 neutrofile/1ml suspensie. Suspensiile finale de limfocite și neutrofile, constituiau 95-96% limfocite sau neutrofile respectiv (verificate prin colorația Tloy-Gvurwold-Giems) și viabilitatea celulelor studiată prin colorație cu tripan albastru - 95% celule viabile.

Iradieria suspenziilor finale de limfocite și neutrofile cu PH, la distanța de 5 mm, s-a efectuat timp de 20 s în regim de impulsuri cu durata fiecăruia 40 mks. Pentru studierea acțiunii razelor UVC, suspenziile finale de neutrofile și limfocite au fost iradiate în același regim prin prisma de cuarț. Control au servit celulele neiradiate.

Starea funcțională a **aparaturii lizozomal** din limfocite și neutrofile a inclus studierea activității elastazei, fosfatazelor acidă și alcalină, catepsinelor D, L+H, G, și a β -galactozidazei, N-acetil- β -D-galactozaminidazei în loturile celulelor iradiate cu PH, raze UVC și lotul de control.

Activitatea enzimelor lizozomale în suspensiile de limfocite și neutrofile a fost determinată prin metoda spectrofotometrică și exprimată în nmol/s-l. (Gudumac V., Baciuc E., 1996).

Rezultate și discuții

Analiza datelor expuse în Tabelul I, II a pus în evidență devieri radicale contradictorii în realizarea acțiunii PH și a radiației UV la nivelul aparatului lizozomal al limfocitelor și neutrofilelor.

Rezultatele obținute denotă că radiația UVC contribuie la diminuarea activității elastazei *limfocitare* cu 24% ($P < 0,01$), același efect se constată și la acțiunea radiației PH – activitatea acesteia scade cu 26% ($P < 0,01$) față de lotul martor. În suspenziile de *neutrofile* radiația PH ca și radiația UVC nu influențează activitatea elastazei lizozomale.

Activitatea fosfatazei alcaline *limfocitare* la acțiunea PH crește doar cu 32% ($P < 0,001$). O majorare apreciabilă a potențialului hidrolitic a fosfatazei alcaline, s-a constatat în limfocitele supuse radiației UVC. Activitatea acestei enzime a crescut de 17 ori ($P < 0,001$) comparativ cu lotul de control.

Este evidentă diminuarea activității fosfatazei alcaline cu 65% în *neutrofilele* supuse PH comparativ cu lotul martor $P < 0,001$. Datele obținute denotă o majorare convingătoare a activității fosfatazei alcaline în neutrofile UVC indusă vs. lotul martor: activitatea acesteia crește de 4 ori ($P < 0,001$).

Fosfataza acidă demonstrează o activitate redusă, cu 26%, în suspensiile *limfocitare* supuse radiației PH; se comportă la fel și în condițiile iradierii UVC – scade cu 37% ($P < 0,05$) în raport cu activitatea acesteia în lotul martor.

Asupra activității fosfatazei acide din *neutrofile*, PH are acțiune inhibitoare - cu 90% scade activitatea acesteia față de control. Scăderea activității fosfatazei acide neutrofilice cu 27% ($P < 0,05$) indusă de razele UVC, comparativ cu lotul de control, confirmă că acțiunea inhibitoare a fluxului plasmatic asupra activității acesteia în suspensiile de neutrofile, în mare măsură este determinată de UVC.

Radiația PH contribuie la micșorarea activității catepsinei D cu 28% ($P < 0,01$) și a catepsinei G cu 87% ($P < 0,001$) în suspensiile *limfocitare*, iar activitatea catepsinei L, H crește de 6 ori ($P < 0,001$) comparativ cu activitatea acestor enzime în limfocitele intacte.

Activitatea catepsinelor din limfocitele supuse acțiunii radiației UVC suferă modificări analogice celor induse de acțiunea plasmei fizice de heliu integre. Aceasta sugerează că cel puțin o parte din efectele induse în limfocite de PH sunt determinate de acțiunea razelor UVC ca component al plasmei.

Astfel, în *neutrofile* supuse radiației PH se constată o scădere a activității catepsinei D cu 60% ($P < 0,001$). Mai puțin scade activitatea catepsinei L, H, doar cu 17% față de valoarea martor ($P < 0,05$), iar activitatea catepsinei G neutrofilice în condițiile menționate crește de 3 ori comparativ cu martorul ($P < 0,001$).

În mod similar se comportă catepsina D în suspensiile de neutrofile supuse radiației UVC: scade cu 38% ($P < 0,001$) față de control. Creșterea activității, UVC indusă, a catepsinei G neutrofilice cu 100% ($P < 0,001$) vs. lotul martor, confirmă activarea proteolizei extracelulare efectuate de această enzimă în suspensiile de neutrofile la acțiunea fluxului plasmatic de heliu. Asupra catepsinei L, H razele UVC induc efect opus, ce nu este în concordanță cu acțiunea plasmei fizice. În timp ce radiația PH micșorează activitatea acestor catepsine, razele UVC o măresc semnificativ cu 53% ($P < 0,001$) față de lotul martor.

În *limfocite*, radiația PH, sporește activitatea enzimatică a β -galactozidazei și N-acetil- β -D-galactozaminidazei; activitatea acestora crește cu 50% și 87% respectiv ($P < 0,001$), vs. martor.

Nivelul comparativ de scădere a activității β -galactozidazei din limfocite sub influența razelor UVC, prezintă diferență semnificativă ($P < 0,05$) cu cea circumscrisă, fiind cu 40% mai diminuată. Activitatea N-acetil- β -D-galactozaminidazei în limfocite a demonstrat o majorare de 2 ori mai pronunțată, $P < 0,001$, la acțiunea iradiației UVC, comparativ cu cele circumscrise.

Referitor la activitatea acestor enzime din aparatul lizosomal al *neutrofilelor*, remarcăm un fenomen diametral opus la acțiunea radiației PH: activitatea β -galactozidazei scade cu 38% ($P < 0,001$), iar a N-acetil- β -D-galactaminidazei cu 20% ($P < 0,001$) vs. martor.

În baza investigațiilor efectuate se poate de afirmat că razele UVC, provoacă efect asemănător plasmei fizice asupra potențialului hidrolitic al neutrofilelor, prin intermediul diminuării activității β -galactozidazei. Activitatea acesteia scade cu 29%, față de activitatea acesteia în lotul de control ($P < 0,01$).

În același timp am constatat modificările diametral opuse ale activității N-acetil- β -D-

galactozaminidazei neutrofilice induse de razele UVC comparativ cu acțiunea radiației PH. Activitatea acesteia crește 48% ($P < 0,001$) față de valoarea martor la acțiunea UVC.

Astfel, putem conchide, că neutrofilele posedă o sensibilitate mai pronunțată față de radiația PH, care se menține sau devine mai pronunțată odată cu mărirea timpului expunerii la radiație ionizantă. Ce ține de activitatea enzimelor lizosomale limfocitare, am constatat fenomenul inversării sau diminuării activității majorităților enzimelor studiate, odată cu creșterea timpului expunerii la radiație ionizantă.

În concluzie putem menționa, că grație particularităților structural-morfologice și funcțional-biochimice ale limfocitelor și neutrofilelor radiației PH și razele UVC ca component a acesteia exercită efecte nu întotdeauna identice asupra potențialului enzimatic al acestor celule. Probabil punctele țintă de acțiune a factorilor fizici nominalizați din limfocite și neutrofile sunt diferite.

Tabelul I

Influența radiației plasmei reci de heliu și razelor UVC asupra activității enzimelor lizosomale din limfocite ($M \pm m$)

Enzimele studiate (n=22)	Loturile de studiu		
	Control	Plasma de heliu	Razele UVC
<i>Elastaza</i> nmol/s·l	248,63 \pm 26,86	183,76 \pm 3,67 **	186,70 \pm 9,97 **
<i>Fosfataza alcalină</i> nmol/s·l	25,84 \pm 4,07	34,21 \pm 3,17	453,52 \pm 46,05 ***
<i>Fosfataza acidă</i> nmol/s·l	141,68 \pm 24,89	104,47 \pm 12,96	88,88 \pm 9,72 *
<i>Catepsina LH</i> , mkg/s·l	0,83 \pm 0,16	4,63 \pm 0,32 ***	3,06 \pm 0,64 ***
<i>Catepsina D</i> mkg/s·l	6,02 \pm 0,39	4,30 \pm 0,34 **	3,79 \pm 0,57 **
<i>Catepsina G</i> nmol/s·l	2,14 \pm 0,21	0,29 \pm 0,10 ***	2,64 \pm 0,46
<i>β-galactozidaza</i> nmol/s·l	5,65 \pm 0,73	8,47 \pm 1,06 *	3,41 \pm 0,50 *
<i>N-acetil-β-D-galactozaminidaza</i> nmol/s·l	18,20 \pm 1,65	34,07 \pm 2,29 ***	36,20 \pm 3,56 ***

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, unde p – coeficientul semnificației diferenței indicilor studiați față de lotul de control

Tabelul II

Influența radiației plasmei reci de heliu și razelor UVC asupra activității enzimelor lizosomale din neutrofile ($M \pm m$)

Enzimele studiate (n=22)	Loturile de studiu		
	Control	Plasma de heliu	Razele UVC
<i>Elastaza</i> nmol/s·l	167,80 \pm 3,54	165,99 \pm 2,43	168,80 \pm 1,97
<i>Fosfataza alcalină</i> nmol/s·l	51,51 \pm 4,26	17,96 \pm 1,25 ***	202,70 \pm 17,99 ***
<i>Fosfataza acidă</i> nmol/s·l	178,81 \pm 20,64	18,12 \pm 1,86 ***	129,52 \pm 6,66 *
<i>Catepsina LH</i> mkg/s·l	2,46 \pm 0,21	2,04 \pm 0,14 *	3,77 \pm 0,23 ***
<i>Catepsina D</i> mkg/s·l	7,26 \pm 0,52	2,90 \pm 0,31 ***	4,52 \pm 0,29 **
<i>Catepsina G</i> nmol/s·l	0,89 \pm 0,06	2,72 \pm 0,31 ***	1,74 \pm 0,11 ***
<i>β-galactozidaza</i> nmol/s·l	5,85 \pm 0,64	3,64 \pm 0,35 ***	4,16 \pm 0,33 **
<i>N-acetil-β-D-galactozaminidaza</i> nmol/s·l	33,28 \pm 2,82	26,75 \pm 1,90 *	48,46 \pm 3,20 ***

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, unde p – coeficientul semnificației diferenței indicilor studiați față de lotul de control

Bibliografie:

1. Durahton J., Belorsej D., Carrere J. et al. Effect of DNase on the activity of neutrophil elastase, cathepsin G and proteinase 3 in the presence of DNA // FEBS Letter 473(2000) pp. 154-156.
2. Witko-Sarsat V., Cramer E.M, Hieblat C. Et al. Presence of proteinase 3 in secretory vesicles: Evidence of a novel, highly mobilizable intracellular pool distinct from ayurophil granules.// Blood, 1999a,Vol.94,p.2487-2496.
3. Wittko-Sansat V., Rieu Ph., Deseamps-Latscha B. Et al. Neutrophils: Molecules, Functions and Pathophysiological Aspects.//Lab.Investigation, 2000, Vol.80, p.617-653.
4. DiMartino S.J., Shah A.B. et al. Elastase controls the binding of the Vitamin D-binding protein (Gc-globulin) to neutrophils: a potential role in the regulation of C5a

cochemotactic activity. J. Immunol. 2001, Vol.166, p.2688-2694.

5. Брехов Е.И., Козлов И.П., Пекшев А.В. и др. Электродуговые генераторы плазмы для медицины: исследования, разработки, применения. // Генераторы потоков электродуговой плазмы, сб.научных статей, Новосибирск, 1987, стр. 140-159.

6. Брехов Е.И., Ребизов Б.Ю., Тартынский С.И. и др. Применение плазменных потоков в хирургии (практическое пособие). М. 1992.

7. V.Gudumac, Elena Baciu. și V.Marin "Metode de dozare a activității enzimaticе" // Elaborare metodică, Chișinău, 2001, p.60.

Prezentat — 17.08.2005

Recenzent: N. Demișcan, conferențiar universitar

Dragan B*. Saulea A.* Romanov S.** Minciună V*.

*Catedra fiziologie și reabilitare medicală, USMF „N. Testemițeanu”, Chișinău

**Institutul de Fiziologie „I. P.Pavlov” Sanct Petersburg, Rusia

ANALIZA DIFERITOR FORME DE TREMOR PATOLOGIC PRIN METODA TENZOTREMOROMETRIEI COMPUTERIZATE

The analysis of parameters of movements is usually used for study of motor control mechanisms in the normal central nervous system, or for diagnosis of pathological states. However, for these purposes it is more suitable to investigate the parameters of muscle isometric efforts that reflect most fully the structure (voluntary and involuntary components) of motor commands in accordance with the principle of the final pathway or Herrington's funnel.

Key words: tremor, isometric efforts, voluntary control, central motor control system.

Oscilațiile involuntare a segmentelor mobile ale sistemului locomotor caracterizează starea SNC. Creșterea amplitudinii și modificarea frecvenței oscilațiilor comparativ cu norma (frecvența și amplitudinea tremorului fiziologic) sunt semne ale dereglării mecanismelor centrale sau periferice de reglare a mișcărilor. Un semn al lezării SNC este tremorul părților corpului, cauzat de insuficiența extrapiramidală sau de altă patologie. La o asemănare vizuală, tremorul poate fi de natură ereditară, ca tremorul esențial, psihogenă, poate apărea în rezultatul folosirii preparatelor medicamentoase sau poate să fie provocat de traume cerebrale etc. În aceste cazuri este important nu numai diagnosticul precoce a posibilelor stări patologice, dar și aplicarea tacticii adecvate de tratament, precum și controlul eficacității tratamentului medicamentos și a procedurilor terapeutice.

Scopul studiului prezent a constatat în dezvoltarea particularităților parametrilor

componentului voluntar și involuntar al efortului izometric gradat la persoane sănătoase și cu disfuncții a sistemului de control locomotor.

Subiecți și metode.

Studiul a fost realizat pe un lot de 100 persoane cu limitele de vârstă 20-70 ani, dintre care 20 persoane tinere și de vârstă medie (20-55 ani) la care nu s-a înregistrat tremor patologic, 10 persoane în etate (55-70 ani) la care nu s-a înregistrat tremor patologic și pacienți cu dereglări a sistemului de control motor: 50 pacienți - cu sindromul parkinsonian și 20 pacienți – cu tremor esențial.

Pentru studierea parametrilor efortului izometric voluntar și a mișcărilor involuntare (tremorului), care reflectă starea funcțională a sistemului de control locomotor, a fost utilizată metoda tenzotremorometriei computerizate descrisă anterior [1,2,3].

Implicarea căii piramidale și a căilor extrapiramidale (cu structurile subcorticale) au determinat modul testării:

1. testul unu și doi - înregistrarea parametrilor efortului izometric, corespunzător, minimal și maximal: subiecții realizau efortul numai cu degetele, mâinile fiind fixate la nivelul articulației radcarpiene (predomină componentul cortical al controlului motor);

2. testul trei și patru - înregistrarea parametrilor efortului izometric, corespunzător, minimal și maximal: subiecții realizau efortul cu mâinile întinse în față orizontal (predomină componentul postural al controlului motor).

În caz de disfuncție a sistemului de control motor, în el poate apărea o activitate ciclică mărită, ce provoacă contracții involuntare a mușchilor, care conduc la oscilații necontrolate a segmentelor mobile ale corpului. Pe figura 1 sunt redată secvențe tipice a oscilațiilor involuntare ale efortului izometric menținut voluntar la valori

aproximativ egale înregistrate concomitent la ambele mâini (tenzogramele din mijlocul figurii) și densitățile spectrale a oscilațiilor eforturilor voluntare (în valori absolute) a unui subiect sănătos și trei pacienți cu diagnosticul corespunzător: „boala Parkinson, forma tremblantă”, „tremor esențial”, „boala Parkinson, forma rigidă -akinetică” (testul 3).

La subiecții sănătoși (Fig.1A) componentul involuntar al efortului izometric (tremorul fiziologic) se caracterizează prin oscilații de amplitudini relativ joase și frecvență neregulată și este reprezentat aici pentru comparație în aceeași scară cu componentul involuntar al efortului izometric (tremorul patologic) al pacienților cu boala Parkinson și tremor esențial. Amplitudinea maximală a densității spectrale este repartizată în diapazonul 0-1 Hz, căreia, după

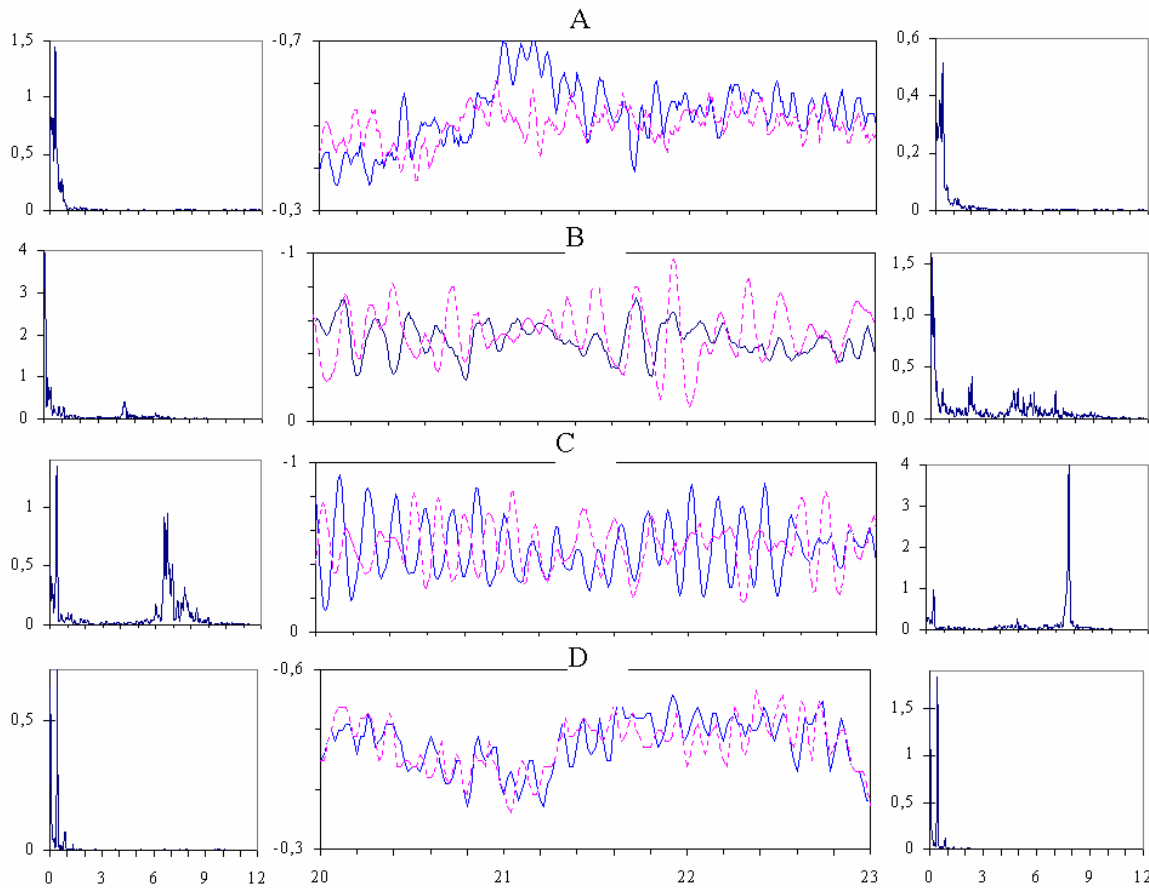


Figura1. Secvențe a oscilațiilor involuntare ale efortului izometric menținut voluntar la valori aproximativ egale înregistrate concomitent la ambele mâini (tenzogramele din mijlocul figurii: curbele întrerupte – mâna stângă, curbele ne întrerupte – mâna dreaptă) și densitățile spectrale a oscilațiilor eforturilor voluntare (în valori absolute). A-subiect sănătos; B-D, pacienți cu diagnosticul corespunzător: „boala Parkinson, forma tremblantă”, „tremor esențial”, „boala Parkinson, forma rigidă -akinetică”. (testul 3) OX – pentru tenzotremorograme, timpul, sec., pentru spectrograme - frecvența, Hz. OY – pentru tenzotremorograme, efortul, N., pentru spectrograme - puterea spectrală, valori absolute.

păreră noastră, îi corespunde controlul voluntar, conștient al efortului în timpul urmăririi semnelor pe ecranul monitorului (retrocontrol vizual).

La dereglarea structurilor centrale a sistemului de control motor se modifică forma și amplitudinea oscilațiilor. În boala Parkinson (forma tremblantă) și tremorul esențial crește puterea spectrală a oscilațiilor involuntare în diapazonul 2-10 Hz și se îngustează semnificativ spectrul frecvențelor joase ce caracterizează controlul voluntar.

La pacienții cu boala Parkinson forma tremblantă (Fig.1B) oscilațiile involuntare ale efortului (tremorul patologic) sunt mai puțin neregulate și au amplitudine considerabil mai mare comparativ cu tremorul fiziologic, iar la pacientul prezentat sunt mai exprimate la mâna dreaptă, cea ce se confirmă prin compararea puterii spectrale a oscilațiilor efortului în diapazonul 2-10 Hz la ambele mâini.

La pacienții cu tremor esențial (Fig.1C) oscilațiile involuntare ale efortului se caracterizează în primul rând prin creșterea amplitudinii (în cazul nostru mai evident la mâna stângă) și apariția oscilațiilor periodice

caracteristice – în formă de fus și paterne complexe de unde sinusoidale care, după părerea noastră, pot fi corelate cu lezarea anumitor structuri centrale ale creierului. Analiza spectrală în cazul prezentat indică o creștere a puterii spectrale a oscilațiilor involuntare în diapazonul 5-9 Hz mai considerabilă la mâna stângă.

În boala Parkinson, forma rigidă -akinetică caracteristica (amplitudinea și forma) oscilațiilor involuntare ale efortului izometric menținut voluntar e asemănătoare cu norma fiziologică, însă activitatea în limitele controlului voluntar este semnificativ micșorată și componentii de frecvență înaltă nu sunt exprimați.(Fig.1D)

Pe figura 2 sunt redată secvențe tipice a oscilațiilor involuntare ale efortului izometric voluntar înregistrate simultan la mâna dreaptă și stângă la valoarea submaximală a efortului de circa 30 N (testul 4) a subiecților prezentați anterior și rezultatele analizei spectrale (scara logaritmică) a oscilațiilor efortului voluntar.

Valorile medii ale efortului izometric și a deviațiilor standard ale efortului (componentul voluntar) și tremorului (componentul involuntar) la acești subiecți sunt prezentate în tabelul 1.

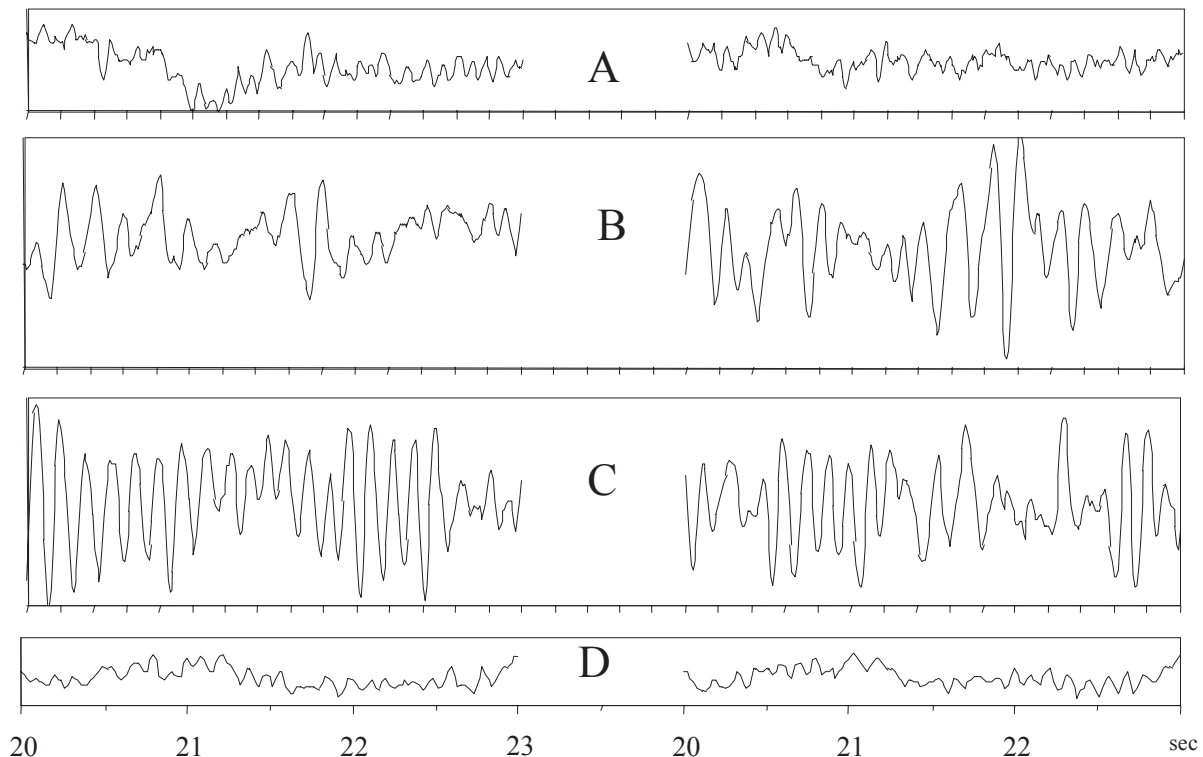


Figura 2. Compararea diferitor forme de tremor (A-D). Tremorul e înregistrat simultan la mâna dreaptă și stângă la un efort voluntar de circa 30 N (Tab.1). Fragmente de 3 sec. a tremorului izometric pentru mâna stângă (pe stânga) și pentru mâna dreaptă (pe dreapta) sunt prezentate în aceeași scară a efortului.

Tabelul 1

Caracteristicile comparative a valorilor medii a forței izometrice și a deviațiilor standard ale efortului (componentul voluntar) și tremorului (componentul involuntar) la subiecții al căror tremor este prezentat pe Fig.2.

Subiecți (Fig. 24)	Diagnosticul clinic	Vârsta (ani)	Mâna	Efort izometric N, (M/SD)	Tremor (SD)
A (bărbat)	sănătos	50	stângă	3,27±0,09	±0,07
			dreaptă	2,91±0,06	±0,04
B (bărbat)	Boala Parkinson (BP)	70	stângă	3,10±0,15	±0,12
			dreaptă	3,11±0,13	±0,14
C (bărbat)	Tremor esențial	49	stângă	3,03±0,10	±0,17
			dreaptă	3,01±0,11	±0,19
D (femeie)	BP, forma rigidă - akinetică	50	stângă	2,93±0,08	±0,05
			dreaptă	2,73±0,10	±0,05

Pe figura 3 sunt reprezentate rezultatele analizei spectrale (scara logaritmică) a oscilațiilor efortului voluntar submaximal a subiectului sănătos și pacienților ai căror tremor este arătat pe figura 2.

Astfel, analiza Fourier evidențiază următoarele particularități:

În primul rând este necesar de menționat, că la subiecții sănătoși distribuția densității spectrale a oscilațiilor efortului izometric gradat este continuă în limitele de 0-15 Hz (cu unele

vârfuri) și puterea spectrală crește în aceste limite liniar (în scară logaritmică) cu creșterea valorii efortului voluntar, iar spectrul se extinde spre valorile de frecvență mai înaltă. Dacă efortul voluntar crește până la nivelul apropiat de cel maximal ce poate fi menținut timp de 60-80 sec fără a surveni oboseala, puterea componentelor spectrale crește considerabil în intervalul de 8-13 Hz și depășește valorile puterii spectrale ale intervalelor alăturate. Creșterea efortului voluntar e însoțită și de creșterea puterii spectrale în

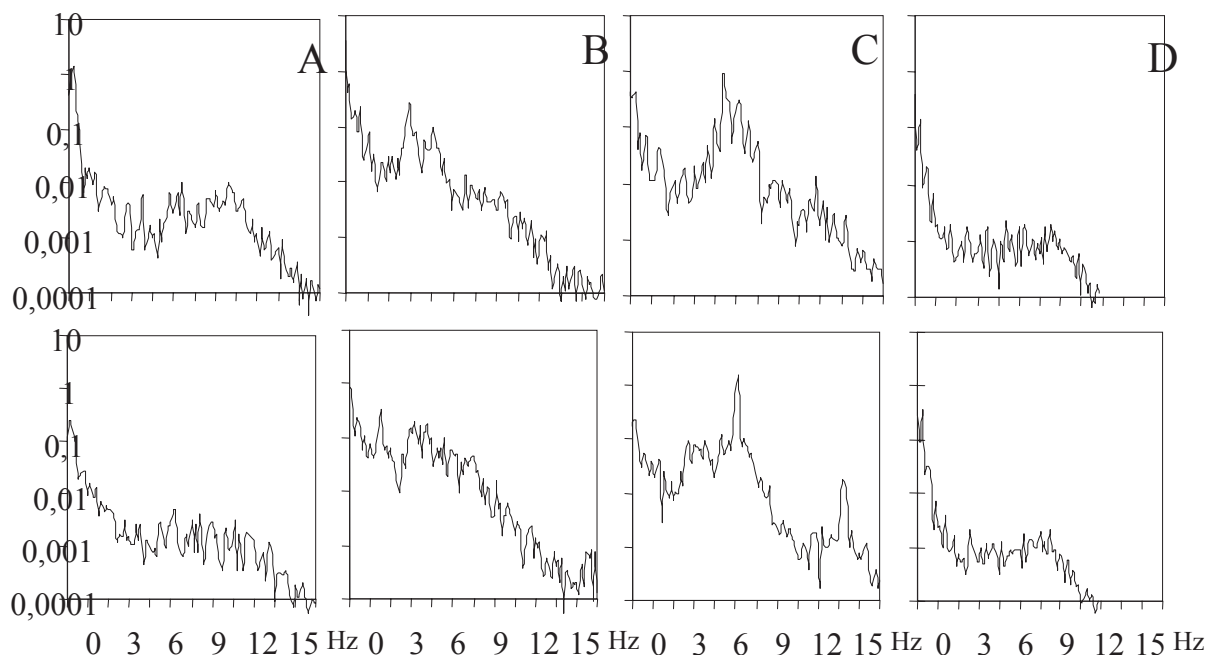


Figura 3. Estimări a densității spectrale (scara logaritmică) a oscilațiilor efortului izometric voluntar submaximal al subiectului sănătos și pacienților ai căror tremor este arătat pe figura 2. Densitatea spectrală în rândul de sus corespunde efortului voluntar al mâinii stângi, iar în rândul de jos – al mâinii drepte. A- D corespunde subiecților caracterizați în tabelul 1.

intervalul de 0-3 Hz. În aceste condiții se evidențiază diapazonul "interzis" de 4-7 Hz în care nu are loc creșterea puterii componentelor spectrale comparativ cu limitele de frecvență alăturate (Fig.3). Deosebiri individuale considerabile se evidențiază în diapazonul 0-1 Hz în condiții de efort maximal (ca în exemplul relatat în mai sus), care, după părerea noastră, caracterizează posibilitățile controlului voluntar al efortului. Pentru toate persoanele sănătoase investigate repartizarea frecvențelor în spectrele puterii și amplitudinea componentelor spectrale după limita diapazonului de 0-4 Hz rămân relativ aceleași.

La persoanele sănătoase amplitudinea componentelor spectrale din diapazonul de 2-13 Hz corespunde în general intervalului de 0.01-0.001 al valorilor densității spectrale, (în scară logaritmică), care poate fi definit ca intervalul activității normale a sistemului de reglare motorie.

Cu totul altă distribuție a puterii spectrale a oscilațiilor efortului izometric se evidențiază în stările patologice ale sistemului de control motor. În cazul formei tremblante a bolii Parkinson și tremorului esențial (TE) densitatea spectrală depășește considerabil nivelul de 0,01 în diapazonul 2-13 Hz, iar valorile indicilor componentului involuntar al reglării motorii depășește valorile densității spectrale în limitele 0-1 Hz ce corespund controlului voluntar. Vârfuri caracteristice se evidențiază la frecvențele de 4.5 Hz și 6 Hz pentru pacientul B și de 6 Hz și 7.5 Hz pentru pacientul C. Pentru forma rigidă - akinetică (Fig. 3D) indicii densității spectrale în intervalul 2-13 Hz sunt apropiați de nivelul de 0.001, iar diapazonul semnificativ al oscilațiilor este limitat de frecvența maximală de 12-13 Hz. Densitatea spectrală în intervalul de 0-1 Hz rămâne aproximativ la același nivel de 0,1-1.

Puterea de bază a spectrului oscilațiilor efortului izometric menținut voluntar e concentrată în intervalul de 0-15 Hz, deși la unii pacienți noi găsim vârfuri separate neînsemnate în intervalul de 13-20 Hz ca la pacienții B și C, sau la frecvențele de 30 Hz și 40 Hz, discutate de McAuley et. al. [4].

În caz de disfuncție a sistemului extrapiramidal analiza spectrală evidențiază vârfuri locale ale densității spectrale după diapazonul de frecvențe ce corespunde componentului voluntar al controlului motor (0-2 Hz) deja la valori minimale ale efortului izometric. Cu mărirea efortului puterea acestor vârfuri

crește pe fondalul activității scăzute sau suprimate în diapazonul de frecvențe de peste 8 Hz și scade puterea componentelor spectrale în intervalul de frecvențe ce corespunde controlului voluntar, care se îngustează până la 1-1,5 Hz. Intervalul frecvențelor de 4-7 Hz se evidențiază prin creșterea considerabilă a puterii componentelor spectrale, iar diapazonul "interzis" care în normă are limitele 4-7 Hz se deplasează spre limitele de 2-5 Hz. Dacă vârful patologic local este în regiunea frecvențelor joase (4-5 Hz), atunci extinderea spectrului la creșterea efortului voluntar are loc în direcția frecvențelor mai înalte și invers, dacă vârful patologic este în limitele de 7-8 Hz., extinderea spectrului puterii la creșterea efortului voluntar are loc preponderent în direcția frecvențelor joase.

În norma fiziologică cu mărirea efortului izometric voluntar densitatea spectrală sumară crește monoton. Densitatea spectrală sumară a componentului involuntar al efortului este mai mică comparativ cu densitatea spectrală sumară a componentului voluntar la valori mici și moderate ale efortului (până la 35 N). La mărimi submaximale și maxime ale efortului componentul involuntar depășește după valorile absolute densitatea spectrală sumară a componentului voluntar al efortului.

În disfuncții centrale ale sistemului de control motor se observă o modificare ne monotonă a densității spectrale sumare și o depășire a puterii spectrului componentului voluntar de puterea spectrului componentului involuntar la toate valorile efortului. Comparativ cu persoanele sănătoase este mărită valoarea absolută a puterii sumare a spectrului și se evidențiază un vârf al puterii la eforturi de 10-20 N și o micșorare a puterii spectrului la eforturi de 20-30 N.

În normă deviațiile standard a efortului voluntar și a oscilațiilor componentului involuntar se exprimă printr-o funcție exponențială în creștere odată cu mărirea efortului. Dispersia oscilațiilor componentului involuntar (tremorului) este considerabil mai mică decât a oscilațiilor efortului voluntar și cantitativ coincide pentru mâna dreaptă și stângă spre deosebire de dispersia oscilațiilor componentului voluntar. În stări patologice ale SNC acești parametri reprezintă dependență ne monotonă. Diferențele în distribuția componentelor spectrale în diapazonul de frecvențe abordat pentru oscilațiile involuntare

și voluntare în mâna dreaptă și stângă sunt evident determinate de structurile lezate ale SNC.

Concluzii.

Aceste investigații ne-au permis să evidențiem particularitățile tremorului înregistrat în condiții izometrice la persoane sănătoase și la pacienți cu dereglări a sistemului de control locomotor, inclusiv cu lezări a sistemului extrapiramidal.

În componenții spectrali ai efortului izometric se reflectă activitatea mecanismelor spinale de control a contracțiilor musculare și particularitățile influențelor eferente a mecanismelor de control programat și voluntar a posturii și mișcărilor. Duratele ciclurilor de propagare a impulsurilor în rețele neuronale aparte sunt reflectate corespunzător de anumite intervale de frecvențe ale spectrogramelor analizate.

Bibliografie:

[1]. Romanov, S.P., Yakimovsky, A.F., and Pchelin, M.G., 1996, A tensometry technique of quantitative estimation of tremor, *Sechenov Physiol. J. (Russia)*. 82:118.

[2]. Romanov S., Saulea A., Dragan "Tensotremorographi as testing procedure to differentiate the different forms of tremors." "Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering - 3"(p.527 -532), Lisabona- 2000.

[3]. Dragan B. „Perspectivele tenzotremorometriei computerizate în examinarea tremorului fiziologic și patologic.” Materialele Conferinței a II Naționale de Inginerie Biomedicală, București, 13-14 decembrie 2001.

[4] McAuley, J. H., Rothwell, J. C., and Marsden, C. D. Frequency peaks of tremor, muscle vibration and electromyographic activity at 10 Hz, 20 Hz and 40 Hz during human finger muscle contraction may reflect rhythmicities of central neural firing. *Exp. Brain Res.* 114: 525-541, 1997.

Prezentat — 2.08.2005

Recenzent: N. Demișcan, conferențiar universitar

Mihail Todiraș, doctor în științe medicale, colaborator științific superior, IMSP "Institutul Oncologic"

UNELE EVIDENȚE EXPERIMENTALE ALE REACTIVITĂȚII VASCULARE α_2 ADRENERGICE ÎN FUNCȚIE DE ABILITATEA SISTEMULUI NO

The study aimed the evaluation of the in vitro reactivity modifications of the aorta, a.carotidis and a.femoralis rings up on Clonidine action in dependence on functional state of vascular endothelium as well as NO synthesis level. Has been established that L-Arginine use, the NO precursor, markedly lowered the Clonidine induced vasoconstriction, but ring denudation or NOS inhibitors utilization higher have augmented the alpha-2 adrenergic induced vascular constriction level. Isoturon and Difetur led to a higher alpha-2 adrenergic induced constrictor level.

Key words in vitro reactivity modifications of the aorta, L-Arginine, alpha-2 adrenergic.

Introducere

Intricarea neuro-umorală dintre structurile simpatico-adrenergice, pe de o parte, și cele colinergice, pe de alta, dublată de interdependența simpatico-parasimpatică fac adeseori dificilă identificarea și diferențierea lor morfo-chimică și funcțională. Promovarea efectelor simpatico-adrenergice sunt dispensabile de tipul receptorilor antrenați. Două tipuri (α și β) din care fac parte mai multe subtipuri de receptori sunt responsabile de declanșarea răspunsului vascular, determinând pe măsură specificitatea reactivității adrenergice în diferite paturi vasculare [4;9;10;18].

În ultimii ani au fost obținute progrese considerabile în studierea efectelor adrenergice la nivelul musculaturii netede vasculare. Dacă

inițial s-a crezut ca receptorii α_1 sunt localizați exclusiv postsinaptic, iar α_2 postsinaptic, ulterior s-a demonstrat, că ambele subtipuri de receptori au sediu atât presinaptic, cât și postsinaptic [5;9;13]. Este demonstrat, că receptorii α_1 sunt situați preponderent la nivel postsinaptic (receptorii presinaptici α_1 stimulează eliberarea mediatorului), iar α_2 sunt localizați nu numai presinaptic, dar și postsinaptic. Întrucât ambele subtipuri de receptori postsinaptici (α_1 și α_2) induc vasoconstricție, s-a ajuns la concluzia, că diferențierea lor funcțională nu se poate face prin studierea acțiunii lor [4;11;13]. Evenimente similare se produc și la nivelul membranei celulei musculaturii netede vasculare, unde remediile cu acțiune selectivă pentru ambele subtipuri de receptori induc efect vasoconstrictor, iar raportul

valorii efectului vasoconstrictor la nivelul vaselor de calibru mare este net în favoarea subtipului α_1 [10;16].

Descoperirea existenței mai multor subtipuri de receptori adrenergici de tipul α_2 (A,B,C) și evidențierea eterogenității lor (unii din ei sensibili la compuși cu structură imidazolinică, imidazolică și guanidinică) a condus la stabilirea mecanismului de acțiune a clonidinei la nivel vascular. Pe musculatura netedă de la nivelul aortei și altor vase de calibru, clonidina induce acțiune vasoconstrictoare preponderent prin intermediul receptorilor adrenergici de tipul α_2 [1;2;3;4].

Un rol deosebit în modularea reactivității vasculare adrenergice deține endoteliul vascular și monoxidul de azot (NO), iar alterarea intimei sau inhibarea eliberării de NO repercută spre augmentarea contracției adrenergice a vasului [7].

În peretele vascular, sinteza de NO se realizează prin oxidarea grupării terminale guanidil-nitrogen al L-argininei din ciclul ornitinic sub acțiunea NOS (nitric oxid sintetazei), proces ce depinde primordial de integritatea și starea funcțională a țesutului endotelial. La nivelul musculaturii netede vasculare, acțiunea NO este promovată prin intermediul cGMP-ului, mesager secundar care determină vasorelaxare [8;14].

Este cunoscut, că derivații izotioureici posedă proprietăți inhibitorii asupra NOS [15], iar izoturonul și difeturul potențiază acțiunea vasoconstrictoare a fenilefrinei, posibil datorită reducerii nivelului de NO în peretele vascular [17].

Studiul a avut ca scop investigarea influenței diferenței nivelului de NO în reactivitatea adrenergică realizată de clonidină la nivel de aortă, arteră carotidă și arteră femurală cu și fără endoteliu. Un punct aparte a constituit cercetarea acțiunii izoturonului și a difeturului comparativ cu concentrațiile echimolare de L-NAME (inhibitor clasic neselectiv al isoformelor de NOS) în promovarea reactivității vasculare la aplicarea clonidinei.

Material și metode

Investigațiile experimentale *in vitro* au fost efectuate în baia de organ izolat. Cercetările au fost modelate pe inele de aortă, artera carotidă și femurală, recoltate de la șobolani linia Wistar. Pentru perfuzie s-a utilizat mediu Krebs-Henseleit, barbotat cu carbogen la temperatura constantă 37°C. Înregistrarea motricității inelelor

s-a efectuat cu ajutorul sistemului computerizat TSE (Germania) cu 4 băițe similare cu volumul 20 ml. Astfel a fost posibil ca concomitent pe inele prelevate de la același animal să fie efectuate mai multe protocoale experimentale în condiții similare.

După exanghinarea animalului s-au recoltat aortă, a.a. carotidă și femurală, care au fost separate de țesutul adiacent, fragmentate în inele și montate în celulele de lucru ale instalației. Inelele de aortă au fost pretensionate la 2 gr, iar fragmentele din arterele carotidă și femurală la 1,5 gr. Echilibrarea țesutului a durat 90-120 minute, cu înlocuirea perfuzatului la fiecare 15-20 min.

Inițial s-a testat posibilitatea contractilă maximă a inelelor indusă prin depolarizare cu soluție de KCl (140mM), iar valoarea vasoconstricției astfel obținute a fost folosită ulterior ca referință pentru comparația acțiunii vasoconstrictoare realizate de remediile studiate în experiment. Ulterior s-a testat acțiunea fenilefrinei (agonist selectiv a receptorilor adrenergici de tipul α_1) 10^{-5} M, fapt ce a condiționat efect vasoconstrictor maximal receptor-dependent. În platoul vasoconstricției adrenergice a fost injectat carbacolul (10^{-5} M), care a demonstrat abilitatea endoteliului de promova vasorelaxarea. Testul cu carbacol a servit ca martor farmacologic în investigarea integrității funcționale a endoteliului. O serie de inele au fost supuse dezendotelizării prin răzuirea mecanică a intimei, iar testul cu carbacol (absența răspunsului relaxant) a estimat lipsa funcțională a endoteliului.

Ulterior, după înlăturarea remediilor menționate din perfuzat și reechilibrarea inelelor, mediul de perfuzie a fost tratat cu clonidină (10^{-5} M). Pretratarea inelelor cu substanțele care modifica nivelul de NO în perfuzat s-a efectuat cu 15 minute înainte de injectarea clonidinei. D-arginina a servit ca substanță de referință a L-argininei.

Rezultate

S-a constatat, că clonidina a determinat acțiune vasoconstrictoare pe toate tipurile de inele utilizate în experiment. Mărimea constricției produse de clonidină a fost raportată la nivelul vasoconstricției realizate de KCl (140 mM).

Pe inele de aortă cu endoteliul intact valoarea nivelului constrictor realizat de agonistul α_2 adrenergic a constituit $5,24 \pm 0,39\%$, iar pe cele dezendotelizate s-a atestat un efect mai pronunțat

și a alcătuit $13,29 \pm 0,72\%$ din valoarea vasoconstricției decelate prin depolarizare. La nivel de a.carotidă acțiunea clonidinei pe inele cu endoteliul nerăzuit și pe cele dezendotelizate a constituit respectiv $9,80 \pm 0,61\%$ și $20,63 \pm 1,09\%$. Totodată, pe inele de artera femurală, s-a constatat, că clonidina a realizat $6,76 \pm 0,49\%$ în prezența endoteliului și $15,54 \pm 0,86\%$ în lipsa lui. Astfel efectele vasoconstrictoare realizate de clonidină pe fragmentele prelevate din artera carotidă au fost mai pronunțate comparativ cu cele de pe inele de aortă și a.femurală.

Nivelul crescut de NO determinat de pretratarea inelelor cu L-arginină (10^{-5} M) a redus considerabil acțiunea vasoconstrictoare a clonidinei. La nivel de aortă, valoarea vasoconstricției induse de clonidină s-a micșorat cu $45,99\%$ pe inele cu endoteliul intact și cu $38,67\%$ pe cele dezendotelizate. Reduceri considerabile s-au atestat și pe inelele de a. carotidă, unde în prezența endoteliului nivelul constricției decelate a constituit $44,59\%$ din valoarea efectului atestat în seria de referință, iar în cazul denudării preparatelor valoarea a reprezentat $60,68\%$. Concomitent, L-arginina a diminuat acțiunea clonidinei și pe inelele prelevate din a.femurală, unde contracția decelată în prezența endoteliului s-a redus cu $49,26\%$ și cu $40,66\%$ în lipsa lui.

Pretratarea inelelor cu D-arginină (10^{-5} M) nu a modificat substanțial gradul reactivității vasculare induse de clonidină deoarece valorile procentuale ale constricțiilor induse de clonidină au fost asemănătoare cu cele din seria de referință.

Reducerea sintezei de NO, prin pretratarea inelelor cu L-NAME (10^{-5} M), a potențat considerabil gradul efectului vasoconstrictor indus de clonidină. Astfel, pe inele cu endoteliul intact recoltate din aortă valoarea nivelului constrictor al α_2 adrenomimeticului s-a majorat cu $182,63\%$, iar pe inele dezendotelizate cu $122,42\%$. Inhibitorul NOS a intensificat acțiunea clonidinei la nivel de arteră carotidă cu endoteliul intact și dezendotelizată respectiv cu $177,34\%$ și $123,51\%$. În același timp, a crescut considerabil și acțiunea clonidinei pe inele prelevate din artera femurală. Răspunsul decelat pe inelele intacte s-a mărit cu $172,04\%$, iar pe cele dezendotelizate cu $139,77\%$.

Pretratarea inelelor cu izoturon (10^{-5} M) a determinat sporirea acțiunii vasoconstrictoare a clonidinei pe inele de aortă cu endoteliul intact cu $266,22\%$, iar pe inelele dezendotelizate cu $156,65\%$. Derivatul izotioureic a augmentat nivelul constrictor pe inele de arteră carotidă atât cu endoteliul intact, cât și pe cele denudate, unde nivelul constricției decelate a crescut cu $281,12\%$

Tabel 1

Valorile răspunsului vasoconstrictor al clonidinei pe inele de aortă, aa. carotidă și femurală în dependență de nivelul de NO

Tipul protocolului (pretratare cu)	Originea vasului					
	aorta		artera carotidă		artera femurală	
	intactă	fără endoteliu	intactă	fără endoteliu	intactă	fără endoteliu
Serie de referință (fără pretratare)	$5,24 \pm 0,39$	$13,29 \pm 0,72$	$9,80 \pm 0,61$	$20,63 \pm 1,09$	$6,76 \pm 0,49$	$15,54 \pm 0,84$
L-arginină (10^{-5} M)	$2,83 \pm 0,17^*$	$8,15 \pm 0,54^*$	$4,37 \pm 0,27^*$	$12,52 \pm 0,81^*$	$3,43 \pm 0,26^*$	$9,22 \pm 0,65^*$
D-arginină (10^{-5} M)	$5,62 \pm 0,32$	$13,34 \pm 0,82$	$10,11 \pm 0,65$	$20,88 \pm 1,18$	$7,09 \pm 0,45$	$16,31 \pm 1,03$
L-NAME (10^{-5} M)	$9,57 \pm 0,63^*$	$17,27 \pm 1,04^*$	$17,38 \pm 0,95^*$	$25,48 \pm 1,34^*$	$11,63 \pm 0,68^*$	$21,72 \pm 1,23^*$
izoturon (10^{-5} M)	$13,95 \pm 0,80^{*+}$	$20,82 \pm 1,12^{*+}$	$27,55 \pm 1,53^{*+}$	$30,69 \pm 1,62^{*+}$	$20,17 \pm 1,19^{*+}$	$25,94 \pm 1,36^{*+}$
difetur (10^{-5} M)	$14,31 \pm 0,84^{*+}$	$20,56 \pm 1,16^{*+}$	$28,09 \pm 1,47^{*+}$	$31,14 \pm 1,65^{*+}$	$20,68 \pm 1,23^{*+}$	$26,12 \pm 1,41^{*+}$

Legendă: Datele reprezintă valorile vasoconstricției induse de clonidină (10^{-5} M) raportată la cea produsă de KCl (140 mM) (*)- semnificativ comparativ cu seria control

(+) – semnificativ raportat la seria în care s-a efectuat pretratarea cu L-NAME

și respectiv cu 148,76%. În același timp, izoturonul a potențat acțiunea constrictoare a clonidinei la nivel de arteră femurală, unde s-a atestat o supranivelare a valorii efectului constrictor cu 298,37% pe inele cu endoteliul intact și cu 166,92% pe inele dezendotelizate.

Administrarea difeturului (10^{-5} M) în aceeași consecutivitate, de asemenea, a condus la creșterea contractibilității α_2 adrenergice. La nivel de aortă cu endoteliul intact derivatul alchilizotiuoreic a majorat acțiunea vasoconstrictoare a clonidinei cu 273,09%, determinând totodată creșterea valorilor constrictoare și pe inele dezendotelizate cu 154,7%. În condiții similare fragmentele de arteră carotidă cu endoteliu și cele dezendotelizate și-au sporit contracția cu 286,63% și respectiv cu 150,94%. Pe de altă parte, difeturul a sporit contractibilitatea α_2 adrenergică pe inelele de arteră femurală cu endoteliu cu 305,91% și a celor dezendotelizate cu 168,08%.

Discuții

Elucidarea particularităților reactivității vasculare la aplicarea stimulului α_2 adrenergic contribuie la evaluarea complexă a mecanismelor simpatic în controlul vegetativ. Utilizarea clonidinei este larg răspândită în tratamentul HA. Administrarea agoniștilor α_2 -adrenergici se bazează pe principiul acțiunii lor asupra receptorilor postsinaptici centrali fapt ce conduce la diminuarea tonusului simpatic periferic. Pe de altă parte, activarea receptorilor adrenergici de pe endoteliocite stimulează sinteza mesagerilor secunzi cu acțiune vasorelaxantă, fapt ce contribuie la diminuarea vasoconstricției induse de catecolamine.

În cadrul studiului prezent, potențarea contractilității vasculare la aplicarea clonidinei pe inele dezendotelizate demonstrează acțiunea deprezoare a endoteliului vascular în medierea răspunsului α_2 -adrenergic. Este posibil, că o dată cu denudarea fragmentelor au fost înlăturați și receptorii α_2 , care în aorta de șobolan, conform supoziției, predomină pe endoteliocite și promovează acțiune vasorelaxantă. Acest fapt a fost demonstrat și de alți autori [7], care au arătat că alterarea endoteliului sau inhibarea NOS se repercutează prin augmentarea contracției vasculare adrenergice. Așadar, alterarea endoteliului vascular poate contribui la augmentarea intensității fazei hipertensive tranzitorii induse de clonidina administrată intravenos.

Un alt aspect al acțiunii clonidinei, pe inelele utilizate în experimente, constă în dependența gradului de contracție a vaselor de nivelul oxidului nitric. Acest fenomen, prezent mai evident pe fragmente cu endoteliul intact, demonstrează importanța NO și a intimei vasului în modularea reactivității α_2 adrenergice. Astfel, L-arginina reduce considerabil acțiunea vasoconstrictoare a clonidinei, iar inhibitorii NOS, din contra, o potențează. McLean M.R. et al. [12], pe artere pulmonare de iepure, au demonstrat că L-NAME potențează acțiunea constrictoare a NA mediată îndeosebi prin intermediul receptorilor α_2 miocitari și, totodată, inhibând influența NO, cea determinată de stimularea receptorilor α_2 endoteliali. In vivo, pe arterele simpatectomizate ale mușchilor scheletici, la pisicile expuse hemoragiei acute, s-a demonstrat că catecolaminele circulante induc formarea de EDRF-NO prin stimularea receptorilor α_2 -adrenergici endoteliali. Conform opiniei lui Ekelund U. et al. [6], în cazul hemoragiei acute, în controlul tonusului vascular se formează un efect feed-back negativ, care este reversat de L-NAME.

De menționat, că izoturonul și difeturul în comparație cu concentrațiile echimolare de L-NAME au potențat mai evident efectele vasoconstrictoare a clonidinei, fapt ce sugerează utilitatea acestor remedii în contracararea hipotoniilor condiționate de supradozarea remediilor cu acțiune α_2 -adrenomimetică.

Așadar, acest studiu contribuie la elucidarea mecanismelor de acțiune a izoturonului și difeturului, remedii autohtone, utilizate cu succes în contracararea hipotoniilor acute cauzate de diverse stări patologice.

Concluzii

1. Stimularea receptorilor adrenergici α_2 vasculari induce vasoconstricție care se corelează cu nivelul de NO.

2. Izoturonul și difeturul, comparativ cu concentrațiile echimolare de L-NAME, potențiază acțiunea vasoconstrictoare a clonidinei la o cotă mai superioară.

Bibliografie:

1. Allan D.R., Penner S.B., Smyth D.D.: Renal imidazoline preferring sites and solute excretion in the rat. Br.J.Pharmacol.1993;108:870-75

2. Bousquet P., Bricc G., Dontenwill M. et al.: Pharmacology of imidazoline receptors and cardiovascular regulation. Imidazoline receptors and blood pressure. Therapie. 1992;47(6):525-30

3. Coupry J., Limon I., Tesson F. et al.: Imidazoline-guanidine site: a subtype of imidazoline receptors. *Therapie* 1992;47:519-24

4. Cuparencu Barbu, Pleșca Luminița: Actualități în farmacologie și fiziopatologie. Editura Dacia, Cluj-Napoca; 1995:308p.

5. Daniel E.E., Low A.M., Lu-Chao H., Gaspar V, Kwan CY: Characterization of alpha-adrenoceptors in canine mesenteric vein. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*1997;30(5):591-8.

6. Ekelund U., Bjornberg J., Mellander S.: Alpha 2-adrenoceptor activation may trigger the increased production of endothelium-derived nitric oxide in skeletal muscle during acute haemorrhage. *Acta Physiol Scand.* 1998;164(3):285-92

7. El-Mas M.M., Daabees T.T., Elgowelli H.M., Abdelgail AGA: Enhanced endothelial nitric oxide activity contributes to the reduced responsiveness of vascular alpha(1)-adrenoceptors following aortic barodenervation. *Eur.J. Pharmacol.*1997;337:235-43

8. Furchgott R.F., Zawadzky J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6

9. Haulică Ioan, Dobrescu Gioconda: Transmiterea sinaptică. Editura Academiei Române, București;1999:230p.

10. Hill B.J., Dyer D.C.: Pharmacological characterization of alpha-adrenoceptors in the bovine median caudal artery. *Eur. J. Pharmacol.* 1997;27;339(2-3):147-51

11. Karasawa Y., Koss M.C.: Postjunctional alpha 1- and

alpha 2-adrenoceptors in cat forepaw vasculature. *Jpn. J. Pharmacol.* 1993;62(2):211-4

12. MacLean M.R., McCulloch K.M., McGrath J.C.: Influences of the endothelium and hypoxia on alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor-mediated responses in the rabbit isolated pulmonary artery. *Br J Pharmacol.* 1993;108(1):155-61

13. Owen M.P.: Functional characterization of alpha adrenoceptors on rabbit intrarenal arteries in vitro. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*1993;265(2):807-12

14. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6

15. Southan G.J., Szabo C., Thiemeermann C.: Isothioureas: potent inhibitors of nitric oxide synthases with variable isoform selectivity. *Br.J.Pharmacol.* 1995;114:510-6

16. Steen S., Sjoberg T., Skarby T.V., Norgren L., Andersson K.E.: Postjunctional alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors mediating contraction in isolated human groin arteries and veins. *Acta Physiol.Scand.*1984;122(3):323-9

17. Stratu Ecaterina, Ghicavii V., Todiraș M.: Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune a derivaților izotioureici. Conferința anuală a USMF "N.Testemițanu 2000"- Probleme medico-biologice și fundamentale. Vol 1:182-7

18. Strosberg A.D.: Structure, function and regulation of adrenergic receptors. *Science* 1993;2:1198-1217

Prezentat — 22.11.2005

Recenzent: M .Sofroni, d.h.ș.m., prof. univ.

Е. Бенделик, Алсалием Сулайман, Кафедра глазных болезней

"REGESAN" В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО КЕРАТИТА, ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕГОСЯ ПОВЕРХНОСТНЫМИ ДЕФЕКТАМИ РОГОВИЦЫ

40 patients with traumatic keratitis and superficial corneal defects have been examined. The topical treatment included „Regesan” cellular protector with regenerative properties. 83% of these patients had defect epithelisation to 2-7 days of treatment.
Key words: "Regesan", keratitis and superficial corneal defects.

АКТУЛЬНОСТЬ: Одной из наиболее актуальных проблем офтальмологии являются травмы органа зрения в связи с их распространением в промышленности, быту, сельском хозяйстве, в военное и мирное время, среди взрослых и детей. Травмы причиняют серьезные нарушения формы и функций органа зрения вследствие самого повреждения и сопутствующих ему или отдаленных осложнений и поэтому имеют высокий удельный вес в этиологии слепоты и инвалидности [1].

Повреждения глаз могут возникать под влиянием механических (ранения), химических, термических и лучевых факторов (ожоги).

Поверхностные повреждения глазного яблока возникают в результате минимальных

механических воздействий. Под их влиянием наступает раздражение конъюнктивы, ее гиперемия и отечность, что создает благоприятную почву для патогенного воздействия микробов, постоянных обитателей конъюнктивального мешка, и последующего развития кератоконъюнктивальных осложнений. Повреждение ногтем, веткой дерева, песчинками, шелухой злаков и др. может сопровождаться нарушением целостности эпителия роговицы – эрозией, которая проявляется резкой, болью, светобоязнью, блефароспазмом, слезотечением и видимым после окраски флюоресцеином, дефектом эпителия. Восстановление поверхностных дефектов как

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту

Возраст	от 18-30 лет	от 30-45 лет	от 45-60 лет	от 60-85 лет
группа исследования	19 (47,5%)	12 (30%)	7 (17,5%)	2 (5%)
группа контроля	25 (62,5%)	11 (27,5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)

Таблица 2

Сроки эпителизации дефектов роговицы у пациентов группы исследования (применение «Regesan»)

Диагноз	Кол-во пациентов	День эпителизации или выздоровление	Время нахождения в стационаре (дни)
Травматический кератит	М – 13 20(50%) Ж – 7	На 2-3 день	3 – 6
	М – 13 (32,5%)	На 3-5 день	7 – 9
	М – 4 (10%)	На 5-7 день	10 – 12
	М – 3 (7,5%)	На 7-9 день	14 – 17

Таблица 3

Сроки эпителизации дефектов роговицы у пациентов группы контроля (без применения «Regesan»)

Диагноз	Кол-во пациентов	День эпителизации или выздоровление	Время нахождения в стационаре (дни)
Травматический кератит	М – 9 11(27,5%) Ж – 2	На 2-3 день	3 – 6
	М – 5 (12,5%)	На 3-5 день	7 – 9
	М – 7 (17,5%)	На 5-7 день	10 – 13
	М – 7 (17,5%)	На 7-9 день	14 – 18
	М – 10 (25%)	На 9-15 день	19 – 25

правило происходит в течении несколько дней при условии отсутствия каких либо осложнений, в частности, инфицированности, что может провоцировать возникновения инфильтрата, абсцесса или язвы роговицы [1-2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: Применение препарата «Regesan» при травматических кератитах, характеризующихся поверхностными дефектами с оценкой его терапевтического эффекта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: Исследование проводилось в отделении глазных болезней Республиканской Клинической Больницы и Клинической Муниципальной Больницы «Sf. Treime». Было исследовано 40 (М-36, Ж-4) пациентов в возрасте от 18 до 85 лет (см. таб.1) с травматическим кератитом (группа исследования).

В комплексном лечении травматического кератита нами местно применялся препарат

«Regesan», представляющий собой масло из виноградных косточек, в качестве цитопротекторного и регенерирующего средства. Препарат инсталлировали в конъюнктивальный мешок по 2 капли 4 раза в день.

Группу контроля составили 40 (М-38, Ж-2) пациентов в возрасте 18 – 85 с аналогичной патологией роговицы (см. таб.1).

Методы исследования: традиционное офтальмологическое исследование, включая биомикроскопию с использованием флюоресцентной окраски роговицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ:

В результате применения препарата «Regesan» у 40 пациентов с травматическим кератитом происходил процесс эпителизации в различные сроки. Как правило, регенерация поверхностных роговичных дефектов у этих пациентов

ускорялась по сравнению с группой контроля (см. таб. 2-3).

В основной группе эпителизация наблюдалась на 2-3 день у 20 (50%) пациентов, на 3-5 день у 13 (32,5%) пациентов, на 5-7 день у 4 (10%) пациентов, на 7-9 день у 3 (7,5%) пациентов. В отличии от этого в контрольной группе эпителизация на 2-3 день произошло лишь у 11 (27,5%) пациентов, на 3-5 день – у 5 (12,5%) пациентов, на 5-7 день - 7 (17,5%) пациентов, на 7-9 день - 7 (17,5%) пациентов, а также на 9-15 день у 10 (25%) пациентов.

Применение препарата «Regesan» в лечении пациентов с травматическими кератитами обуславливает ускорение процессов регенерации поверхностных дефектов

роговицы, сокращая сроки выздоровления, тем самым обосновывая терапевтическую эффективность данного лекарственного средства у данной категории пациентов.

ВЫВОД:

Применение препарата «Regesan» оказывает положительный терапевтический эффект при лечении поверхностных травматических дефектов роговицы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Федоров С.Н., Ярцева Н.С., Исманкулов А.О. Глазные болезни. Москва 2000. Стр. 176-179.
2. Кацнельсон А. А., Бунин А. Я. Глазные болезни. Москва: Медицина, 1992

Prezentat — 25.10.2005

Recenzent: I. Jeru, d.h.ș.m.

Ludmila BAXAN*, Victor GHICAVII**, Ion ȚÎBÎRNĂ**, Valentina BUTOROV**

* - Institutul Național de Farmacie

** - Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

EFICACITATEA ENTEROSORBENTULUI CARBOSEM ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL AFECȚIUNILOR TRACTULUI GASTRO-INTESTINAL

There were examined 54 patients with chronic pancreatitis, chronic enterocolitis and dyspepsia non-ulcerative. It was established that the inclusion of enterosorbent carbosem in the complex treatment of diseases of gastro-intestinal tract has exerted a beneficent effect in the evolution of clinical symptoms with 2-3 days earlier regression of dyspeptic and pain syndromes in comparison with standard treatment.

Key-words: carbosem, pancreatitis, chronic enterocolitis, enterosorption.

Introducere.

Studiile contemporane ale gastroenterologilor demonstrează creșterea frecvenței afecțiunilor cronice ale tractului gastro-intestinal atât la adulți, cât și la copii [1-3]. În diverse țări morbiditatea pancreatitei cronice constituie 5-7 cazuri noi la 100 000 populație. În ultimii 40 ani a avut loc o creștere dublă a morbidității [2]. Aceasta e legat nu numai de îmbunătățirea metodelor de diagnostic a patologiei, ci și de creșterea întrebuirii alcoolului în unele țări, intensificarea acțiunii factorilor nocivi ai mediului ambiant, care, influențând genomul celular, reduc mecanismele de protecție. Insuficiența exocrină a pancreasului este una din cele mai grave consecințe ale pancreatitei cronice, care conduce la dereglări grave ale digestiei în urma descompunerii incomplete a componentelor alimentare, îndeosebi proteinelor și lipidelor și

dereglarea proceselor de absorbție [4]. În enterocolitele cronice are loc afectarea mucoasei intestinului, se modifică structura sa, se reduc proprietățile de sorbție, se dereglează procesele de absorbție [1]. Pentru profilaxia și lichidarea sindromului de endotoxicoză, cât și corecția dereglărilor disbiotice, în tratamentul complex al patologiilor TGI se utilizează enterosorbția [5-12]. Ea este o metodă fiziologică, neinvazivă, practic lipsită de reacții adverse, capabilă să prelungească și să potențeze acțiunea altor metode de tratament, să reducă progresarea afecțiunilor cronice [6,7,9]. Carbosemul este un enterosorbent indigen obținut pe baza semințelor de struguri.

Scopul studiului: aprecierea eficacității carbosemului în tratamentul complex al afecțiunilor tractului gastro-intestinal față de tratamentul standard stabilit.

Material și metode.

Studiul dat s-a efectuat în corespundere cu planul preliminar de randomizare ca studiu clinic de faza a III-a.

Pacienții au fost selectați din secțiile terapie nr.1 și terapie nr. 2 ale Spitalului Clinic Municipal nr.4.

Cercetările clinice au fost efectuate la 54 pacienți cu vârsta de la 16 până la 60 ani cu afecțiuni ale tractului gastro-intestinal: pancreatită cronică cu dereglarea funcției exocrine, enterocolită cronică nespecifică, dispepsie non-ulceroasă. În lotul de bază au fost selectați 30 pacienți. Repartizarea pacienților conform sexului și vârstei este prezentată în tabelul I.

Tabelul I

Repartizarea pacienților din lotul de bază după sex și grupa de vârstă

Sex	Vârsta				Total
	16-30 ani	31-40 ani	41-50 ani	Peste 50 ani	
Bărbați	1	1	5	3	10
Femei	1	2	5	12	20
Total	2	3	10	15	30

În lotul de referință au fost incluși 24 pacienți cu afecțiuni similare, vârstă și sex corespunzător persoanelor din lotul de bază.

Criteriile de includere în grup:

- Bărbați și femei cu vârsta între 16 și 60 ani.
- Pacienți cu pancreatită cronică cu dereglarea funcției exocrine.
- Pacienți cu enterocolită cronică nespecifică.
- Pacienți cu dispepsie non-ulceroasă.
- Pacienți care au semnat consimțământul pentru efectuarea tratamentului.

Criteriile după care pacienții au fost omiși din grup:

- Pacienți cu ulcer stomacal în faza de acutizare.
- Pacienți cu hemoragii gastro-intestinale.
- Pacienți cu obstrucții ale tractului gastro-intestinal.
- Pacienți cu hemoroizi în faza de acutizare.

Carbosemul s-a administrat în componența terapiei complexe în doză de 0,6 g de 4 ori pe zi, peste 1,5-2 ore după mese și utilizarea altor medicamente. Concomitent pacienților li se efectua tratament cu remedii analgezice, antisecretoare, spasmolitice, fermenți, electroliți, vitamine. Pacienților din lotul martor li s-a administrat tratament de bază fără carbosem.

Aprecierea eficacității enterosorbentului carbosem s-a efectuat în baza:

a) metodelor clinice: studierea evoluției sindroamelor și simptomelor clinice – algic, dispeptic, neuroastenic; b) metodelor de laborator: aprecierea dinamicii acidității bazale, indicilor biochimici – ALT, AST, creatinina, bilirubina, glucoza, colesterolul, trigliceridele.

Rezultate și discuții.

La internarea în staționar sindromul algic abdominal a fost constatat la 93,3% pacienți din lotul de bază și 91,6% pacienți din lotul de referință. Toți bolnavii prezentau fenomene dispeptice de diversă intensitate: grețuri, eructații, senzație de gust amar, balonarea abdomenului, dereglări de scaun, prezența mucusului în fecale. Componența cantitativă și calitativă a microflorei intestinale a fost neuniformă: E. coli, Proteus, fungi (1×10^6 - 1×10^7).

Estimarea timpului mediu de abolire a manifestărilor sindromului algic și dispeptic a relevat o ameliorare semnificativă la lotul de pacienți, la care tratamentul standard a fost suplimentat cu carbosem. Astfel, termenul mediu de jugulare a sindromului algic la pacienții care au urmat tratament de bază a constituit $5,6 \pm 0,1$ zile, iar la pacienții care au administrat și enterosorbentul carbosem acest termen a constituit doar $3,7 \pm 0,1$ zile ($p < 0,001$) (tab.II). Termenul mediu de dispariție a durerii la palparea abdomenului a constituit $10,8 \pm 0,9$ zile la pacienții din grupul de comparație și $8,2 \pm 0,3$ zile ($p < 0,05$) la pacienții din grupul de bază (tab.II). La pacienții care au urmat tratament standard termenul mediu de abolire a manifestărilor sindromului dispeptic (greață, disconfort abdominal, eructații, meteorism, dereglări de scaun) a constituit $8,2 \pm 0,4$ zile, iar la pacienții cu tratament complex cu carbosem – $6,1 \pm 0,3$ zile ($p < 0,01$) (tab.II).

Tabelul II

Eficiența clinică comparativă a tratamentului complex al afecțiunilor tractului gastro-intestinal suplimentată cu enterosorbentul carbosem față de tratamentul standard

Indicii	Lotul de bază (tratament cu carbosem) (n=30)	Lotul martor (tratament standard) (n=24)
Termenul mediu de jugulare a sindromului algic, zile	$3,7 \pm 0,1^{***}$	$5,6 \pm 0,1$
Termenul mediu de dispariție a durerii la palparea abdomenului, zile	$8,2 \pm 0,3^*$	$10,8 \pm 0,9$
Termenul mediu de abolire a mani-festărilor sindromului dispeptic, zile	$6,1 \pm 0,3^{**}$	$8,2 \pm 0,4$

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențe dintre lotul martor și lotul de bază.

După 10 zile de tratament sindromul algic a fost jugulat la toți pacienții, atât din lotul de bază, cât și cel de referință. La pacienții care au administrat carbosem sindromul dispeptic a involuat complet la 20 (66,7%) pacienți (fig.1), totodată la 33,3% (10) s-au menținut unele manifestări dispeptice și după tratament (tab.III). La pacienții din lotul martor combaterea sindromului dispeptic s-a constatat la 11 (45,8%) pacienți (fig.1), păstrându-se în 13 (54,2%) cazuri (tab.III).

Tabelul III

Manifestările clinice la pacienții cu afecțiuni ale tractului gasro-intestinal după 10 zile de tratament

Sindroamele și simptomele clinice	Lotul de bază (n=30)		Lotul martor(n=24)	
	Inițial	După tratament	Inițial	După tratament
Sindrom algic	28 (93,3%)	0	22 (91,6%)	0
Manifestări dispeptice	30 (100%)	10 (33,3%)	24 (100%)	13 (54,2%)

Carbosemul a fost tolerat bine de către toți pacienții, reacții adverse pe parcursul studiului nu au fost remarcate.

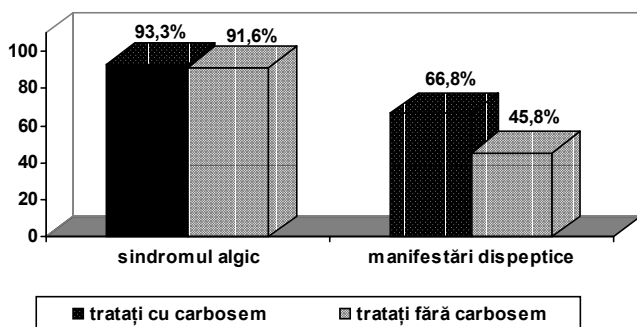


Figura 1. *Evoluția simptomelor și sindroamelor clinice la pacienții cu afecțiuni ale TGI sub acțiunea diferitor programe de tratament (tratamentul de bază și cel suplimentat cu carbosem).*

Deci, rezultatele obținute au demonstrat o evoluție pozitivă mai evidentă a sindroamelor și simptomelor clinice la pacienții, care au administrat carbosem în tratamentul complex al afecțiunilor tractului gastro-intestinal.

Cercetările efectuate au demonstrat că la pacienții din ambele loturi influența tratamentului administrat asupra secreției gastrice acide bazale este identică. Astfel secreția gastrică acidă bazală în lotul de bază a scăzut de la $5,38 \pm 0,72$ mmol până la $1,62 \pm 0,58$ mmol ($p < 0,001$), iar în lotul de referință – de la $5,42 \pm 0,71$ mmol până la $1,65 \pm 0,53$ mmol ($p < 0,001$).

Valorile indicilor biochimici (ALT, AST, creatinina, bilirubina, glucoza, colesterolul, trigliceridele) la pacienții incluși în studiu au fost determinate inițial și după 10 zile de tratament. S-a determinat nivelul crescut al bilirubinei $21,4 \pm 0,63$ mcmol/l, care după tratamentul cu carbosem a revenit la valorile normale – $20,0 \pm 0,57$ mcmol/l (tab.IV). Nivelurile plasmatiche ale ALT, AST, creatininei, glucozei, colesterolului, trigliceridelor atât inițial, cât și după tratament s-au aflat în limitele normei (tab.IV).

Tabelul IV

Modificările valorilor biochimice ale sângelui sub influența tratamentului complex cu includerea enterosorbentului carbosem

Indicii biochimici	Norma	Valorile inițiale	Valorile postcurative
ALT, mmol/l	0,3-1,0	$0,58 \pm 0,01$	$0,57 \pm 0,02$
AST, mmol/l	0,3-1,0	$0,46 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,05$
Creatinina, mcmol/l	44-115	$90 \pm 2,3$	$76 \pm 2,8$
Bilirubina, mcmol/l	8,5-20,5	$21,4 \pm 0,63$	$20,0 \pm 0,57$
Glucoza, mmol/l	3,5-6,5	$4,45 \pm 0,43$	$4,27 \pm 0,21$
Colesterol, mmol/l	2,9-6,5	$4,86 \pm 0,85$	$4,62 \pm 0,68$
Trigliceride, mmol/l	0,5-2,28	$1,78 \pm 0,37$	$1,96 \pm 0,56$

Disfuncția organelor tractului gastro-intestinal, dereglând procesul de digestie, conduce la dezvoltarea disbacteriozei, dereglarea metabolismului și acumularea metaboliților intermediari toxici cu dezvoltarea sindromului de intoxicație endogenă. Intensificarea peroxidării lipidelor conduce la afectarea membranelor celulare și acumularea radicalilor liberi, hidroperoxidilor, aldehydilor și cetonelor [12]. Ca urmare are loc afectarea funcțiilor hepatice, renale, suprimarea imunității. La rândul său disbacterioza manifestă o acțiune patogenică multiplă asupra sistemului digestiv și imun, deoarece flora normală a TGI joacă un rol important în formarea reactivității imune a organismului, participă în procesele metabolice, sinteza vitaminelor, unor aminoacizi și unui șir întreg de compuși biochimici [13]. Una din funcțiile de bază a microbiocenozei este acțiunea sa antagonistă față de microorganismele patogene și cele de putrefacție, care în disbacterioză încep să se multiplice intensiv și să funcționeze activ cu formarea excesivă a substanțelor înalt toxice (indol, scatol, fenol,

histamină, putrescină, cadaverină etc.). Afectarea mucoasei intestinale din cadrul afecțiunilor cronice ale TGI, precum și extinderea excesivă a peretelui intestinal de către gazele formate în rezultatul putrefacției intraluminale (amoniu, hidroxid de sulf, etc.) provoacă dereglarea funcției de barieră a intestinului și facilitează pătrunderea masivă în sânge a toxinelor bacteriene și altor toxine, ce agravează și mai mult endotoxemia [7].

Eficacitatea clinică a enterosorbției în afecțiunile tractului gastro-intestinal e determinată de adsorbția toxinelor eliminate în chimus cu secretul mucoasei intestinale, ficatului și pancreasului; imobilizarea bacteriilor patogene și toxinelor bacteriene; absorbția gazelor, stimularea receptorilor din tractul gastro-intestinal. Enterosorbentul carbosem, legând substanțele toxice în lumenul intestinal, întrerup procesele de reabsorbție și recirculare a lor în organism. Totodată eliminarea substanțelor toxice, formate în intestin, atenuează sarcina funcțională a ficatului, ceea ce disponibilizează forțe de rezervă pentru potențialul său de dezintoxicare, influențează pozitiv starea funcțională a altor organe și sisteme, inclusiv asupra sistemului imun, contribuind la subcompensarea imunodeficitului secundar [14].

După datele din literatura de specialitate, includerea enterosorbției în tratamentul complex al afecțiunilor cronice ale tractului gastro-intestinal a influențat benefic asupra evoluția patologiei – dispariția mai precoce a simptomatologiei clinice, normalizarea microbiocenozei intestinale, scăderea termenilor terapiei de detoxicare [7-12, 15].

Concluzii.

La pacienții cu pancreatită cronică, enterocolită cronică nespecifică, dispepsie non-ulceroasă, care au administrat carbosem, s-a înregistrat o regresie a manifestărilor dispeptice și sindromului algic cu 2-3 zile mai precoce în comparație cu lotul martor. Administrarea preparatului nu a modificat valorile biochimice ale sângelui. Reacții alergice și efecte adverse pe parcursul studiului la pacienții tratați cu carbosem nu s-au înregistrat. Deci, eficacitatea, simplitatea și inofensivitatea administrării carbosemului permite de a-l recomanda în calitate de

enterosorbent pentru optimizarea tratamentului complex al afecțiunilor cronice ale tractului gastro-intestinal.

Rezumat.

S-au examinat 54 pacienți cu pancreatită cronică, enterocolită cronică nespecifică, dispepsie non-ulceroasă. S-a stabilit că includerea carbosemului în tratamentul complex al pacienților cu afecțiuni ale TGI exercită un efect benefic în evoluția manifestărilor clinice cu regresia mai precoce cu 2-3 zile a sindromului algic și dispeptic, în comparație cu tratamentul standard.

Referințe.

1. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. – К.: Демос. – 2000. – С. 321.
2. Охлобыстин А. В. Лечение хронического панкреатита.// Справочник поликлинического врача. – 2002. – Том 2. – № 4. – С.12-15.
3. Белоусов Ю. В. Заболевания поджелудочной железы у детей: панкреатит или панкреатопатия?// Здоровье Украины. – 2004. – №26. – С. 28-32.
4. Кубышкин В. А.. Профилактика и лечение хронического панкреатита.// Российский Медицинский Журнал. – 2002. – Том 10. – №26. – С. 1204-1206.
5. Гуревич К. Я., Костюченко А. Л. Современная концепция применения методов эфферентной терапии при эндогенной интоксикации. В кн.: Эндогенные интоксикации. Тезисы международного симпозиума. – СПб. – 1994. – С. 89–94.
6. Козлов С. В. Влияние различных энтеросорбентов и энтерального питания на химус, интоксикацию, переваривающую и всасывающую функцию кишечника. В кн.: Абдоминальная хирургия. – Ярославль. – 1999. – С. 119–121.
7. Энтеросорбция.// Под ред. Белякова Н.А. – Л.:Центр сорбционных технологий. – 1991. – С.328.
8. Фролькис А.В. Энтеросорбент полифепан в лечении заболеваний органов пищеварительной системы.// Терапевтический архив. – 1997. - №2. – С. 76-80.
9. Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В. Применение энтеросорбентов в медицине.// Тихоокеанский медицинский журнал. – 1999. – №2. – С. 84-89.
10. Бабаян М.Л. Применение Смекты в лечении заболеваний желудочно–кишечного тракта.// Российский Медицинский Журнал. – 2004. – Том 12. – №16. – С. 972-976.
11. Чернобровый В. Н. Применение препарата энтеросгель для лечения дисбактериоза кишечника.//Провизор–2004. – №15. – С. 24-26.
12. Гриценко Е. Н. , Шевченко Ю. Н., Семенов В. Г. Применение детоксиканта «Энтеросгель» в комплексном лечении заболеваний органов ЖКТ.// Провизор. – 2005. – №16. – С. 10-14.
13. Ардатская М. Д. и др. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения.// Терапевтический архив. – 2001. – № 2. – С. 67–72.
14. Соломенников А.В. Механизмы энтеросорбции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – Москва. – 1994. – С. 18.
15. Герашенко И. И. Силикс — отечественный сорбент многоцелевого назначения.// Провизор. – 2005. – №9. – С. 31-33.

Prezentat — 27.09.2005

Recenzent: V. Gonciar, Dr., conferențiar

**În memoria Ilustrului Savant în domeniul Ocrotirii Sănătății al Republicii Moldova
din secolul XX, doctorului habilitat în medicină, profesorului universitar
Ion Prisăcaru — la 70 de ani de la naștere**

În 1935 la 5 făuraș
În familia Prisăcaru s-a născut al treilea băiețaș
Cu numele de Ionaș,
Mezinul mamei, drăgălaș!

Cu toate că pe atunci erau vremuri grele,
Traversând prin ani de război, secetă, foamete și alte rele,
Toate suferințele le-a îndurat
Și din ele cu mare noroc a scăpat!

A absolvit 7 clase în satul natal Ruseni, Edineț
Cu rezultate mai strălucitoare decât alți băieți
În legătură cu ce părinții l-au îndemnat
Să purceadă mai departe la studiat.

În Bălți, la Colegiul de Medicină
Pentru a obține o specialitate mai fină.
Colegiul medical cu mențiune l-a finisat
Și prin liderii studențești a avansat!

În 1953, fără examene, a fost admis la facultatea de medicină
Pentru a face părinților inima mai plină.
Paralel a studiat și ca felcer în condiții spitalicești a activat,
Până când studiile în Institutul de Medicină le-a finisat!

Prin aceasta o practică mai vastă în medicină a acumulat
Ce i-a dat posibilitatea problemele complicate de sănătate mai ușor de rezolvat.
În activitatea de medic să fie mai încrezut și curajos
Și să ducă populației suferinde mai mult folos!

În timpul studiilor a mai activat
Șef de club al Institutului Medical de Stat,
Care în biserica „Sfântul Nicolae” pe atunci era amplasat,
Conform ideologiei ateismului de comuniști inventat!

În 1955 fiind și eu student în anul I la medicină pe Ion Prisăcaru l-am memorizat,
Deoarece era flăcău chipeș, zdravăn și fizic bine dezvoltat
Întrucât, dacă la club la dans ai întârziat
Și domnul I. Prisăcaru cu echipa de gardă te-a observat,
În acea seară în club n-ai mai intrat!

În 1959, după finisarea cu eminentă a medicinei facultate
Domnul doctor I. Prisăcaru a început marea Sa activitate
În spitalul din Cornești, îmbrățișând a otolaringoloiei specialiatte,
Pentru populația din Valea Culei fiind o vitală necesitate!

Doi ani a mai activat și Director al acelu spital
Ridicând nivelul asistenței medicale la un ggrad substanțial
Despre aceasta îmi povesteau rudele mele din Măgurele,
Deoarece sub dirijarea lui, pacienții erau salvați de la mulzte rele!

În 1963 a fost admis în Kiev la doctorantura în traumatologie,
Dar finisarea ei nu s-a întâmplat să fie,
Fiindcă în Țară a fost rechemat
Și instructor la CC al Moldovei a fost nominalizat.

Iar când domnul Nicoale Testemițanu, Ministru Sănătății a fost numit,
I. Prisăcaru Șeful secției ocrotirii sănătății la CC al Moldovei a devenit.
Sub conducerea lor medicina se dezvoltă în ascensiune,
Ambii făcând pentru ea fapte bune!

Însă în 1968 Ministrului N. Testemițanu comuniștii i-au incriminat „naționalismul”,
Ce pe atunci combătea „comunismul”,
Ambii fiind aspru pedepsiți și criticați
Din posturile ocupate fiind disponibilizați!

Ulterior I. Prisăcaru asistent la Catedra de organizare a Sănătății a fost anajat
Și având în 1967 susținută teza de doctorat,
În 1968 la postul de lector superior rapid a avansat,
Unde fiind la aceeași facultate l-am cunoscut mai detaliat.

Activând pe tărâm obștesc mai mulți ani împreună
La facultatea de Medicină Preventivă.
Era un bărbat solid, curajos, direct, cu spirit de inițiativă
Care totdeauna emana numai energie pozitivă!

Avea o putere de convingere extraordinară,
Care la multe personalități marcante din Alma Mater era mai rară.
Ierarhic ulterior rapid a avansat,
Activând în Institutul Medical de Stat.

De la medic simplu, asistent, lector superior, conferențiar universitar
Până la doctor habilitat, profesor universitar
Șef de catedră, decan, Parlamentar Deputat,
În Primul Parlament al Țării, ales democrat!

A activat Președinte al Comisiei Parlamentare pentru probleme de sănătate și sociale,
Fiind pentru populație extrem de necesare.
Pentru eforturile depuse și meritele Sale
A fost decorat cu multe diplome și medalie,

În 1989 i-a fost conferit
Titlul onorific de „Om Emerit”,
Fiind cam puțin pentru lucrul înfăptuit,
Dar dumnealui și cu acestea a rămas mulțumit.

Peste cinci ani a revenit în fruntea Catedrei de organizare a medicinei sociale,
Având multe planuri și idei de pus la cale,
Însă un atac de cord la răpit subit
În al 61-lea an neîmplinit!

Prin aceasta Țara Moldovei a rămas orfană încă de un Stejar,
Care de mult în ea nu mai răsar!
De un Stejar de-a lui Ștefan,
Precum a fost Prisăcaru Ioan!

Dumnezeu să-l odihnească
În Împărăția Sa Cerească!

28.06.2005

*Constantin Andriuță,
profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova,
Șef Catedră Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicale, USMF „Nicolae Testemițanu”*