

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.12-008.331.1-07:616-056.52-053.2 (043.2)

BICHIR-THOREAC LILIANA

**ESTIMAREA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI A UNOR
FACTORI DE RISC ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIII
OBEZI ȘI SUPRAPONDERALI**

321.03 – CARDIOLOGIE

Rezumatul

Tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2023

Teza a fost elaborată în laboratorul științific de Cardiologie pediatrică, IMSP Institutul de Cardiologie
Conducător științific:

Nelea Mătrăgună, dr. hab. în șt. med., conferențiar cercetător

Referenții oficiali:

COBET Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar (specialitatea 321.03. Cardiologie)

STAMATI Adela, doctor în științe medicale, conferențiar universitar (specialitatea 321.03. Cardiologie)

Componența Consiliului științific specializat:

Președinte

ELEONORA VATAMAN, dr. hab. în șt. med., profesor universitar

Secretar științific

COJOCRI Svetlana, doctor în științe medicale, cercetător științific coordonator

Membri:

REVENCO Ninel, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

CARAUȘ Alexandru, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

CIOBANU Nicolae, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Susținerea va avea loc în data de **14 decembrie, 2023, ora 14⁰⁰** în ședința Consiliului științific specializat din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (MD-2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu 29/1, sala de conferințe).

Teza de doctor în științe medicale și rezumatul lucrării pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul de Cardiologie, str. Testemițanu, 20 și la pagina web al ANACEC.

Rezumatul a fost expedit la data de 31.10. 2023

Secretar științific al Consiliului științific specializat,
Svetlana Cojocari, dr. în st. med.

Conducător științific
Nelea Mătrăgună, dr. hab. în șt. med.,
conferențiar cercetător

Autor
Liliana Bichir-Thoreac

CUPRINS

Reperetele conceptuale ale cercetării	4
Conținutul tezei	
1. Factori de risc cardiovasculari contribuabili în hipertensiunea arterială pediatrică	7
2. Material și metode de cercetare	7
3. Evaluarea parametrilor de stres oxidativ și a factorilor de risc modificabili cu influență asupra sistemului redox la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi	7
3.1. Caracteristica clinică comparativă a loturilor de cercetare	7
3.2. Evaluarea influenței factorilor de risc postnatali	8
3.3. Evaluarea factorilor de risc modificabili, ca verigă de influență asupra sistemului redox	8
3.4. Estimarea parametrilor de stres oxidativ	9
3.5. Determinarea nivelului seric al Homocisteinei ca marker al stresului oxidativ și disfuncției endoteliale	17
4. Evaluarea parametrilor biochimici și hemodinamici la copiii cu hipertensiune arterială	18
4.1. Aprecierea valorilor serice ale proteinei C reactive (PCR-hs)	18
4.2. Evaluarea parametrilor metabolismului glucidic și lipidic	19
4.3. Aspecte ale parametrilor hemodinamici la copiii cu hipertensiune arterială esențială, supraponderali și obezi	20
Concluzii generale	22
Recomandări practice	23
Bibliografie	24
Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei	27
Adnotare	32
Română	32
Rusă	33
Engleză	34

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei.

Prevalența crescândă a hipertensiunii pediatrice primare și urmărirea acesteia în hipertensiunea adultă, indică importanța determinării patogeniei sale pentru inițierea în timp util a unor măsuri adecvate de prevenție, diagnostic și tratament. Istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară este un factor de risc nemodificabil puternic asociat cu hipertensiunea arterială și pare să joace un rol relevant în dezvoltarea anomaliilor metabolice [1,2]. Cercetările compartimentului dat la copii sunt restrânse, informația purtând un caracter lacunar și incomplet, totuși, sunt efectuate tentative de a edifica acest capitol în populația pediatrică. Cu toate că, există date reduse care să ghideze clinicienii cu privire la posibila relevanță dintre hipertensiunea arterială și istoricul familial agravat, totuși, mecanismele explicabile prin care istoricul familial agravat ar fi asociat cu hipertensiunea arterială sunt: creșterea reabsorbției proximale renale de sodiu, hiperinsulinemia, reducerea precoce a elasticității vasculare și rigiditate crescută a vaselor [3].

În ultimul deceniu au fost aduse dovezi a faptului că, excesul ponderal în perioada de copilărie și adolescență, are tangența directă cu hipertensiunea arterială. Epidemia în ascensiune a obezității din perioada copilăriei, combinată cu un stil de viață sedentar, a contribuit semnificativ la majorarea hipertensiunii arteriale pediatrice [4,5,6,7].

Unii factori de risc care contribuie la realizarea hipertensiunii arteriale pot fi prezenți imediat după naștere. Studiile epidemiologice arată că, copiii născuți prematuri și greutate corporală mică, prezintă un risc mai mare de hipertensiune arterială primară, totodată sunt aduse dovezi clare vizavi de rolul alimentației naturale în prevenirea ulterioară a hipertensiunii arteriale și obezității. Cercetările ultimilor ani au demonstrat faptul că, o abordare nutrițională corectă, precum și a factorilor de stres psihosociali, poate preveni și diminua hipertensiunea arterială, care este un factor de risc major pentru infarct miocardic și accident vascular cerebral [8-11, 12-16, 17,18].

Teoria radicalilor liberi de oxigen este cunoscută de peste 50 de ani, cu toate acestea, abia în ultimele două decenii a fost descoperit rolul acestora în dezvoltarea diverselor maladii. Studiile experimentale au demonstrat o legătură puternică dintre hipertensiunea arterială și parametri stresului oxidativ. Chiar dacă se discută în continuare, că producția excesivă de specii reactive de oxigen este cauza sau consecința hipertensiunii arteriale, mai multe dovezi în vitro și în vivo sugerează că, acestea suscită activarea mecanismelor moleculare specifice, care la rândul lor, cresc nivelul tensiunii arteriale. Declanșarea hipertensiunii arteriale prin prisma stresului oxidativ se datorează implicării a mai multor mecanisme, unele din acestea fiind indispensabile cu disfuncția endotelială [19,20-24].

În ultimii ani, studiile de cercetare au investigat rolul homocisteinei în bolile cardiovasculare pediatrice, atât pentru a determina relația lor cu severitatea acestora, cât și pentru a utiliza homocisteina ca biomarker prognostic pentru un risc crescut de complicații [25,26]. Homocisteina provoacă leziuni endoteliale, îmbunătățește producerea speciilor reactive de oxigen prin procesul de autooxidare, afectează sinteza de NO, activează metaloproteinele matriceale, ceea ce duce la creșterea depunerii de colagen și are drept rezultat fibroza vasculară [27-30].

Prin urmare, hipertensiunea arterială reprezintă un impediment major în sănătatea publică mondială și câștigă rapid teren în populația pediatrică, fiind necesare cercetări în vederea unei percepții mai clare a mecanismelor patogenice de dezvoltare ale acesteia.

Scopul studiului: Evaluarea particularităților stresului oxidativ și a rolului unor factori de risc contribuabili în evoluția HTA la copiii supraponderali și obezi cu istoric familial agravat.

Obiective:

1. Evaluarea comparativă a diferitor factori de risc ai HTA la copiii supraponderali și obezi, cu sau fără istoric familial agravat în generația I de rudenie, cu vârsta până la 45 de ani.
2. Evaluarea activității stresului oxidativ prin determinarea produselor de peroxidare și a componentelor enzimaticice ale sistemului antioxidant la copiii supraponderali și obezi cu HTA.
3. Evaluarea particularităților metabolismului lipidic și glucidic în contiguitate cu hs-CRP, parametrii ECG și EcoCG la copiii supraponderali și obezi cu HTA.
4. Evaluarea comparativă a nivelului seric al homocisteinei, ca marker al disfuncției endoteliale, în funcție de prezența/absența istoricului familial agravat, la copiii hipertensivi supraponderali și obezi.

Sinteza metodologiei de cercetare. A fost realizată o cercetare de tip caz control, care a inclus 75 de pacienți hipertensivi, cu vârsta medie de 14,6 ani, supraponderali și obezi, fiind divizat în două loturi de cercetare în funcție de prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară. Lotul de control constituit din 35 voluntari sănătoși, cu vârsta similară, fete și băieți, prealabil informați despre scopul și metodele cercetării, nefumători, fără afecțiuni cronice sau patologii acute actuală, fără antecedente erodocolaterale agravate prin patologie cardiovasculară și obezitate. Copiii incluși în cercetare au fost intervievați printr-un șir de întrebări, care au avut ca scop evidențierea factorilor de risc perinatali, particularităților preferințelor alimentare, regimului alimentar, nocivităților familiale, prezența istoricului familial agravat prin patologii cardiovasculare. Dintre indicatorii biochimici au fost apreciați: parametrii metabolismului glucidic și metabolismului lipidic, indicatori ai stresului oxidativ, Homocisteina, NO, hs-PCR, AIM.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost definită o cercetare de tip caz control, care în premieră pentru RM, a determinat modificările stresului oxidativ și disfuncție endotelială în corelație cu factorii de risc inclusiv istoric familial agravat, cu un rol important în realizarea hipertensiunii arteriale la copiii supraponderali și obezi.

Rezultatele principal noi pentru știință și practică obținute. Rezultatele obținute au demonstrat importanța impactului istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară, care, în combinație cu biomarkerii de stres oxidativ (PPOA, DAM, AAT, GR) și disfuncție endotelială (hiperhomocisteinemie, S nitrosotoli, NO) la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi, confirmă utilitatea acestora în calitate de biomarkeri precoci în diagnosticul hipertensiunii arteriale, va face posibilă înțelegerea mai cuprinzătoare a mecanismelor de realizare a hipertensiunii arteriale, precum și inițierea precoce a măsurilor de profilaxie, diagnostic și tratament.

Semnificația teoretică. Evaluarea rolului istoricului familial agravat și a altor factori de risc de comun cu markerii SOX și a hiperhomocisteinemiei, au contribuit semnificativ la o înțelegere mai profundă a acestor procese fiziopatologice, care se implică în evoluția HTA la copiii cu exces ponderal.

Valoarea aplicativă. Cercetarea markerilor de stres oxidativ, care se reflectă în HTA de comun cu factorii de risc, la copiii supraponderali și obezi, va permite elaborarea unor algoritme de diagnostic precoce și la necesitate, inițierea unui tratament.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele au fost implimentate în laboratorul științific de cardiologie pediatrică al IMSP Institutul de Cardiologie, precum și în cadrul secției de pediatrie, profil cardiologic al IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”,

Sumarul compartimentelor tezei.

Teza este reflectată pe 154 de pagini și este formată din: introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări, indice bibliografic care cuprinde 261 de surse. Teza conține 37 de tabele și 45 de figuri.

Publicații la tema tezei. Rezultatele științifice ale cercetării au fost publicate în 50 de lucrări, dintre care 21 articole și 29 teze.

1. FACTORI DE RISC CARDIOVASCULARI CONTRIBUABILI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PEDIATRICĂ

Acest capitol reflectă stadiul actual al cunoașterii problemei abordate, prin analiza cercetărilor, investigațiilor, cu predilecție din ultimii cinci ani, al influenței istoricului familial agravat, factorilor de risc postnatali, factori de risc alimentari, stresului cronic, ca markeri biologici importanți față de diferite etape evolutive ale hipertensiunii arteriale esențiale în populația pediatrică. Concomitent au fost studiate și analizate sursele bibliografice care au documentat date cu referire la declanșarea hipertensiunii arteriale prin prisma stresului oxidativ și a disfuncției endoteliale.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Studiul caz -control a inclus **75 de copii** hipertensivi supraponderali și obezi care au constituit lotul general de studiu. Ulterior, în funcție de prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani, s-au format două loturi de cercetare. Concomitent, a fost format lotul de control constituit din 35 de voluntari sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani. Platforma de examinare a pacienților a inclus: anchetarea, examenul clinic, examenul paraclinic (analiza generală a sângelui, colesterol total, HDL, LDL colesterol, trigliceride, glucoza a jeun, testul toleranței la glucoză, proteina C reactivă înalt sensibilă (CRP-HS), parametri de stres oxidativ (DAM, PPOA, AAT, SOD, GPx, GRx, GST, CAT, AIM, PFGA), biomarkeri ai disfuncției endoteliale (Homocisteina, NO, S-nitrosotiolii), MAATA, ECG, EcoCG+Doppler. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală, cu obținerea în forma scrisă, a consimțământului părinților și copiilor, pentru participarea în studiu. Rezultatele cercetării au fost supuse unei analize statistice și au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. În acest capitol a fost desfășurată caracteristica lotului general de cercetare precum și caracteristica lotului de pacienți cu istoric familial agravat.

3. EVALUAREA PARAMETRILOR DE STRES OXIDATIV ȘI A FACTORILOR DE RISC MODIFICABILI CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI REDOX LA COPIII HIPERTENSIVI, SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI

3.1 Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare. Grupul general, constituit din 75 de pacienți hipertensivi, supraponderali și obezi, a fost divizat în două loturi de cercetare în funcție de prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară: Lotul I-35 de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-, (vârsta medie $14,83 \pm 0,3$ ani), dintre ei băieți 22 (62,9%)

și fete 13 (37,1%). Lotul II-40 copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ (vârsta medie $14,6 \pm 0,3$ ani), inclusiv 28 (70%) băieți și 12 (30%) fete.

3.2 Evaluarea influenței factorilor de risc postnatali. În cercetarea noastră o pondere mai mare de prematuri a fost determinată în lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ (42,5%), comparativ cu lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- (40%). O greutate la naștere < 2500gr. a fost stabilită la 8 (20%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și la 11 (31,4%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-. Totodată, o masă ponderală la naștere în limitele normalului (2500-4300gr.) au avut 32 (80%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 24 (68,6%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- ($p > 0,05$).

În studiu am constatat că, au beneficiat de alimentație naturală doar 16 (40%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 17 (48,6%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-. Evaluarea duratei alimentației naturale a desemnat că, au fost alimentați la sân < 3 luni 19 (47,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 17 (48,6%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-. Au fost alimentați la sân în decurs de 3-6 luni – 16 (40%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 14 (40%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-. De o alimentație naturală mai mare de 6 luni au beneficiat doar 5 (12,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 4 (11,4%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- (χ^2 0,022; $p > 0,05$). Alimentați mixt (alăptarea la sân + amestecuri adaptate) au fost 18 (45%) dintre copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și 15 (42,9%) copii HTA, supraponderali, obezi, IFA-. La alimentație artificială au fost 6 (15%) din copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și doar 3 (8,6%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- (χ^2 0,974; $p > 0,05$). Evaluarea duratei alimentației naturale în funcție de greutatea la naștere, în lotul copiilor hipertensivi, supraponderali obezi, IFA+, a evidențiat că, majoritatea copiilor (87,5%) născuți cu greutatea mică (<2500gr.) au fost alimentați doar 3 luni, 1 copil (12,5%) a fost alimentat cu o durată 3-6 luni și nici un copil nu a beneficiat de o alimentație naturală cu o durată mai mare de 6 luni.

3.3 Evaluarea factorilor de risc modificabili, ca verigă de influență asupra sistemului redox. Anchetarea pacienților din cercetare a evidențiat faptul că, preferă grăsimi animale 36 copii (90%) din lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și 30 copii (85,7%) din lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA-. Numărul celor care preferă grăsimile vegetale, sau consumă produse fără grăsimi fiind semnificativ mai mic. Cu referire la utilizarea carbohidraților am stabilit că, 23 (57,5%) din grupul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și 17 (48,6%) din cei HTA supraponderali, obezi IFA- consumă dulciuri și produse făinoase 1-2 ori pe săptămână. Concomitent am stabilit că, mai puține fructe și legume sunt consumate de către copiii HTA supraponderali, obezi, IFA+, utilizarea zilnică a acestora fiind constatată doar la 1 (2,5%) copil,

majoritatea din ei- 30 (75%) întrebându-le doar 1-2 ori pe săptămână ($p<0,05$). Am stabilit că, majoritatea copiilor HTA supraponderali, obezi, IFA+ 24 (60%) nu preferă pește și doar 16 (40%) din ei utilizează peștele 1-2 ori pe săptămână, spre deosebire de cei HTA supraponderali, obezi, IFA- unde 11 (31,4%) de copii nu consumă pește, iar 24 (68,6%) copii preferă peștele 1-2 ori pe săptămână ($p<0,01$). Consumul de carne slabă 1-2 ori pe săptămână, a fost stabilit la 35 (87,5%) din cei cu istoric familial agravat, și doar 5 (12,5%) copii folosesc în alimentație carnea cu o frecvență de 3-4 ori pe săptămână. Situație similară este stabilită și la capitolul utilizării cerealelor și produselor acidolactice, cu încălcarea normativelor de vârstă [206], de consum a acestor produse.

3.4 Estimarea parametrilor de stres oxidativ. Dintre parametrii sistemului prooxidant au fost evaluați: Dialdehida malonică (DAM) și produșii proteici de oxidare avansată (PPOA). Paralela tasată între parametrii sistemului prooxidant față de lotul de control a arătat următoarele: copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ au avut un nivel seric al DAM de 28,05 $\mu\text{mol/l}$, față de 6,01 $\mu\text{mol/l}$ în lotul de control ($p<0.001$); PPOA -89,45 $\mu\text{M/l}$ față de 31,48 $\mu\text{M/l}$ în lotul de control ($p<0.001$). Tendințe similare au fost observate și în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA-: DAM a fost de 27,52 $\mu\text{mol/l}$ față de 6,01 $\mu\text{mol/l}$ în lotul de control ($p<0.001$); PPOA a fost de 84,58 $\mu\text{M/l}$ față de 31,48 $\mu\text{M/l}$ în lotul de control ($p<0.001$). Comparând loturile de cercetare între ele am obținut nivele mai ridicate ale DAM și PPOA la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (Figura 1; Figura 2).

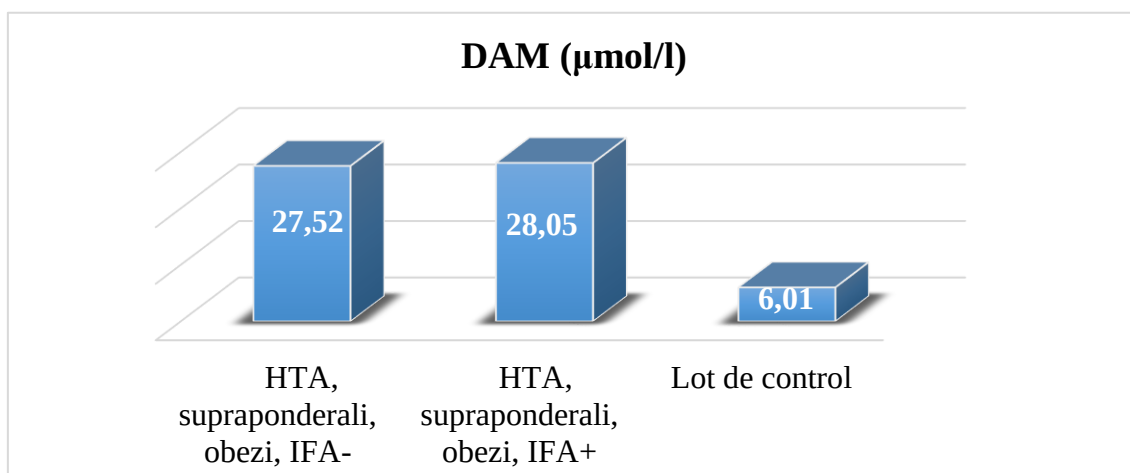


Fig. 1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul DAM

Notă: $p_{1,2}>0.05$; $p_{1,3}<0.001$; $p_{2,3}<0.001$

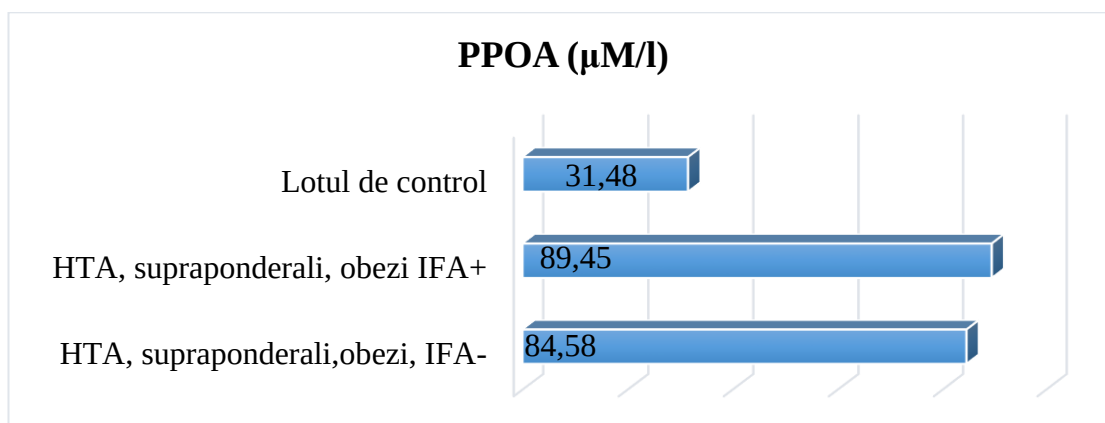


Fig. 2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de PPOA

Notă: $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$

Nivelul Dialdehidei malonice s-a corelat pozitiv cu valorile COL ($r=+0,256$; $p<0.05$), HDL-C ($r=+0,326$; $p<0.01$), PCR-hs ($r=+0,301$; $p<0.01$), Hcy ($r=+0,248$; $p<0.01$), PPOA ($r=+0,224$; $p<0.05$), SOD ($r=+0,404$; $p<0.01$); NO ($r=+0,439$; $p<0.01$), AIM ($r=+0,630$; $p<0.01$), PFGA ($r=+0,457$; $p<0.01$), S-nitrosotoli ($r=+0,578$; $p<0.01$). Totodată, DAM s-a corelat negativ cu AAT ($r=-0,841$; $p<0.01$), GPx ($r=-0,373$; $p<0.01$), GRx ($r=-0,386$; $p<0.01$), CAT ($r=-0,280$; $p<0.01$) (Figura 3).

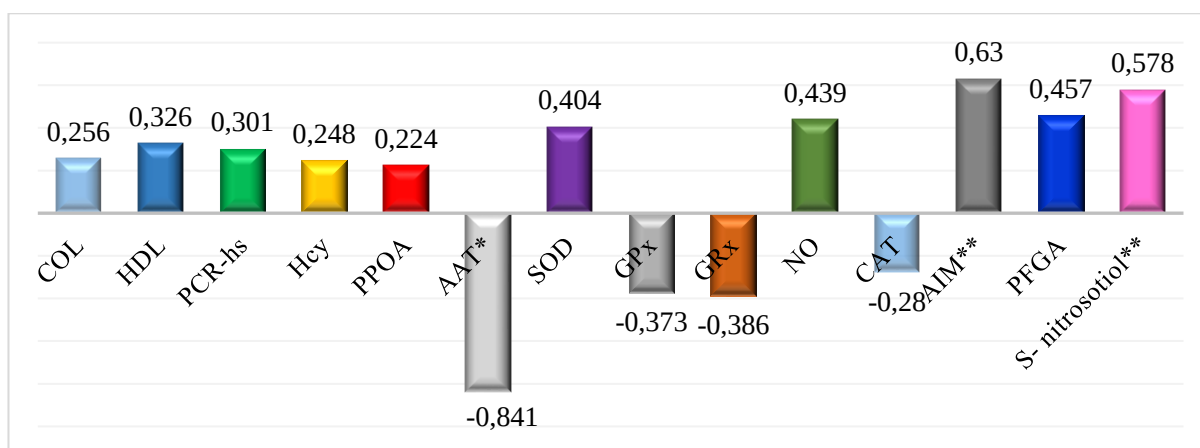


Fig. 3. Corelațiile cu semnificație statistică ale DAM

Notă: *corelație puternică; ** corelație medie

PPOA s-au corelat pozitiv cu TG ($r=+0,359$; $p<0.01$), PCR-hs ($r=+0,334$; $p<0.01$), Hcy ($r=+0,224$; $p<0.05$), SOD ($r=+0,538$; $p<0.01$), AIM ($r=+0,338$; $p<0.01$), PFGA ($r=+0,576$; $p<0.01$) și negativ cu GPx ($r=-0,533$; $p<0.01$), GRx ($r=-0,451$; $p<0.01$), NO ($r=-0,544$; $p<0.01$), CAT ($r=-0,522$; $p<0.01$), G-S-T ($r=-0,378$; $p<0.01$) (Figura 4).

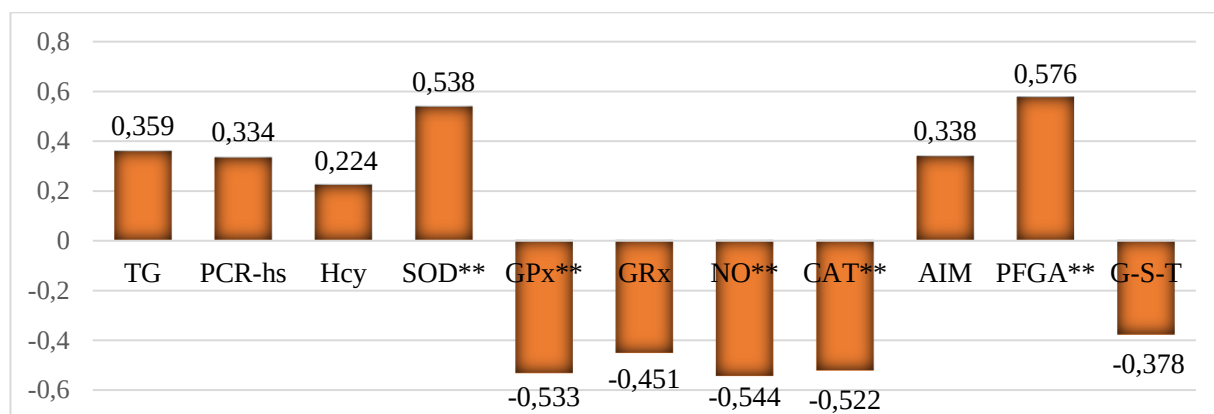


Fig. 4. Corelațiile cu semnificație statistică ale PPOA

Notă: ** corelație medie

Evaluarea sistemului antioxidant. Drept reprezentanți al sistemului enzimatic antioxidant endogen au fost evaluați: Glutation reductaza (GRx), Glutation peroxidaza (GPx), Glutation S transferaza (GST), Superoxiddismutaza (SOD), Catalaza (CAT), precum și activitatea antioxidantă totală (AAT).

Analizând poziția sistemului enzimatic antioxidant la copiii cercetați, am constatat că, copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ sau remarcant semnificativ față de cei IFA -și lotul martor prin valori serice diminuate ale GPx-6,77 nmol/s/L, GRx-1,61 ng/ml și GST-31,72 nMol/s. L. Copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA-, deasemenea au deținut nivele serice micșorate ale GPx (7,73 nmol/s/L), GRx (1,7 ng/ml), GST (30,25 nMol/s. L.), față de lotul de control (GPx- 17,57 nmol/s/L; GRx- 2,26 ng/ml; GST- 37,41 nMol/s. L.), datele purtând un caracter semnificativ statistic ($p < 0.001$) (Figura 5).

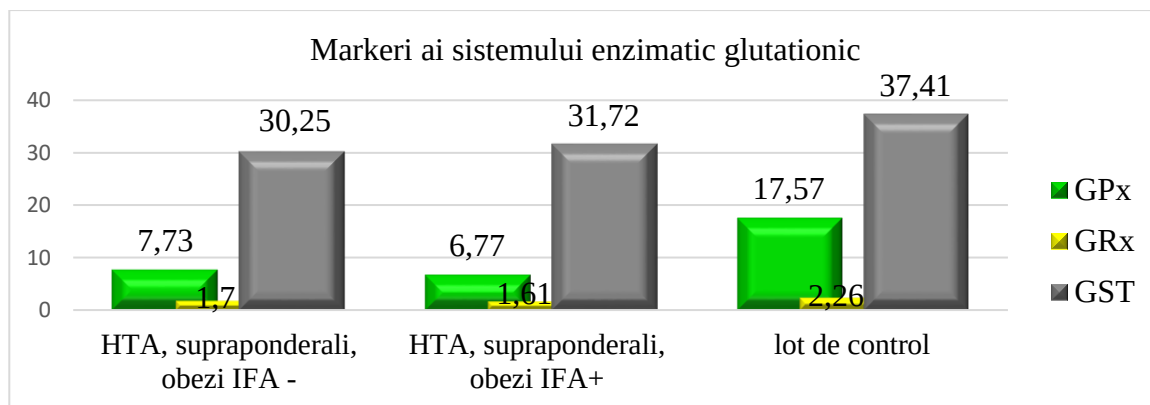


Fig. 5. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de sistemului enzimatic antioxidant endogen

Activitatea SOD la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ a avut un nivel cel mai ridicat (1296,68 u/g. Prot), comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi, IFA- (1281,76 u/g. Prot) și lotul de control (878,8 u/g. Prot) (Figura 6).

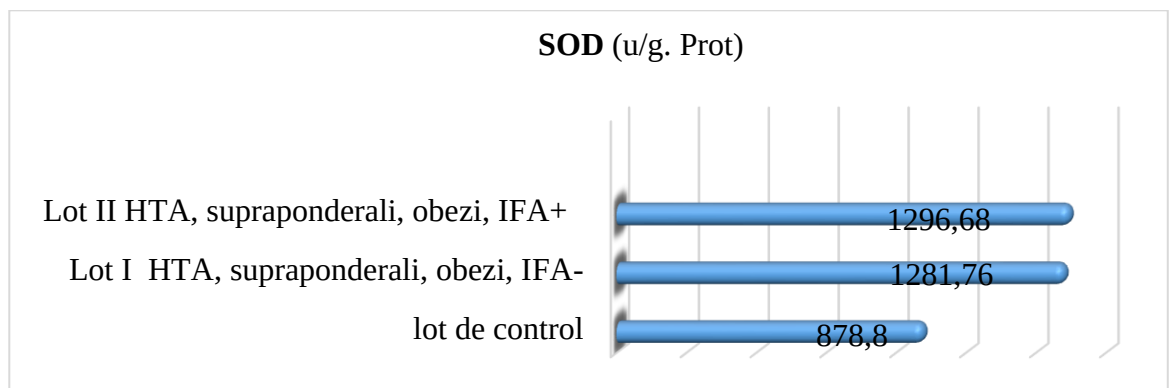


Fig. 6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul SOD

Notă: $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$

Valorile serice ale SOD s-au corelat pozitiv cu PCR-hs ($r=+0,451$; $p<0.01$), Hcy ($r=+0,371$; $p<0.01$), DAM ($r=+0,404$; $p<0.01$), PPOA ($r=+0,538$; $p<0.01$), AIM ($r=+0,520$; $p<0.01$), PFGA ($r=+0,447$; $p<0.01$), concomitent s-a corelat negativ cu AAT ($r=-0,488$; $p<0.01$), GPx ($r=-0,628$; $p<0.01$), GRx ($r=-0,464$; $p<0.01$), NO ($r=-0,538$; $p<0.01$) și CAT ($r=-0,610$; $p<0.01$) (Figura 7).

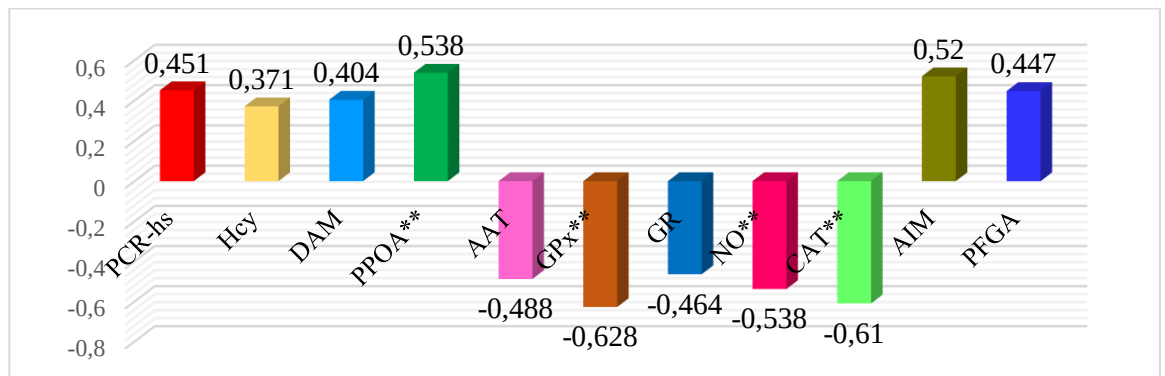


Fig. 7. Corelațiile cu semnificație statistică ale SOD

Notă: ** corelație medie

Cu referire la nivelul seric al CAT am constatat că, aceasta a fost cea mai diminuată la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și a constituit 15,69 mmol/s.l, vs cei HTA, supraponderali, obezi, IFA- (15,83 mmol/s.l) și lotul martor (25,29 mmol/s.l) (Figura 8).

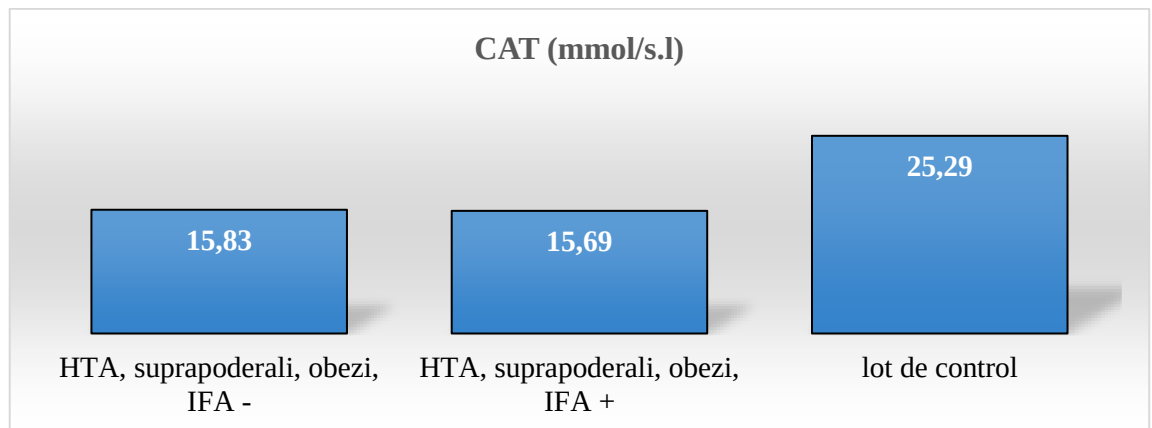


Fig. 8. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul CAT

Notă: $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$

Profilul capacității AAT a fost cel mai diminuat în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (0,43 ABTS) spre deosebire de cei din lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA- (0,44 ABTS) ($p>0.05$). Comparând AAT cu lotul martor am determinat că, acesta a avut nivele important mai înalte (0,58 ABTS) și a purtat un caracter semnificativ statistic (<0.001) (Figura 9).

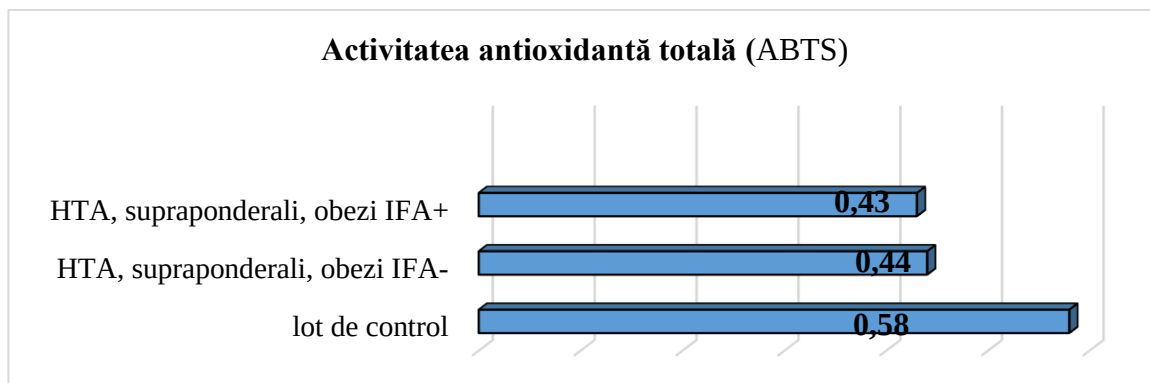


Fig. 9. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul AAT

Notă: $p_{1,2}>0.05$; $p_{1,3}<0.001$; $p_{2,3}<0.001$

Activitatea antioxidantă totală a corelat negativ cu DAM ($r=-0,841$; $p<0.01$), SOD ($r=-0,485$; $p<0.01$), Hcy ($r=-0,415$; $p<0.01$), PCR-hs ($r=-0,397$; $p<0.01$), AIM ($r=-0,753$; $p<0.01$), PFGA ($r=-0,404$; $p<0.01$), și pozitiv cu GPx ($r=0,479$; $p<0.01$), GRx ($r=0,316$; $p<0.01$), NO ($r=0,457$; $p<0.01$), CAT ($r=0,317$; $p<0.01$) (Figura 10).

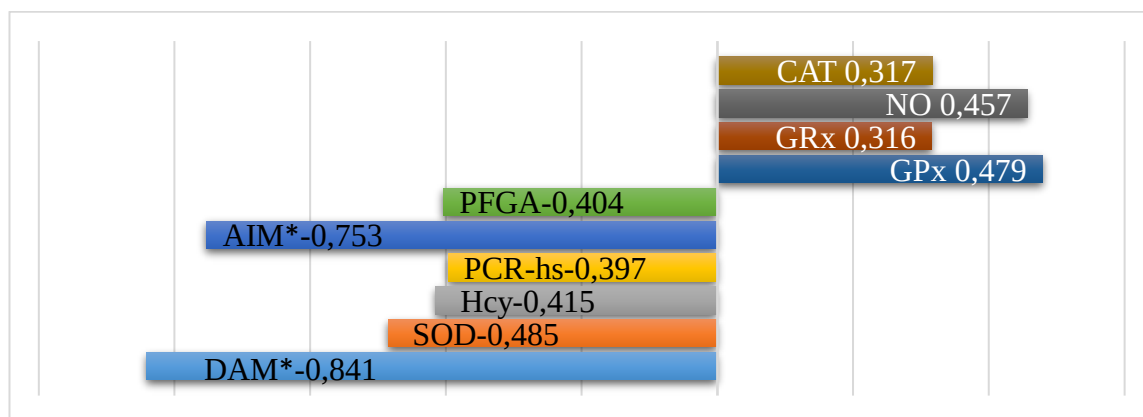


Fig. 10. Corelațiile cu semnificație statistică ale AAT

Notă: *corelație puternică

Deși fără semnificație statistică, nivelul S-nitrosotiolilor a evidențiat valori serice majorate în lotul copiilor cu istoric familial agravat ($4,02 \mu\text{M/L}$) comparativ cu lotul copiilor fără istoric familial agravat ($3,97 \mu\text{M/L}$). Ambele loturi de cercetare au avut valori majorate semnificativ statistic comparativ cu lotul de control ($2,4 \mu\text{M/L}$; $p<0.001$). Când privește nivelul seric al oxidului nitric (NO), cele mai mici valori au fost desemnate în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA+ ($73,99 \mu\text{mol/l}$), comparativ cu cei hipertensivi, supraponderali, obezi IFA- ($74,4 \mu\text{mol/l}$) și lotul de control ($91,51 \mu\text{mol/l}$; $p<0.001$) (Figura 11).

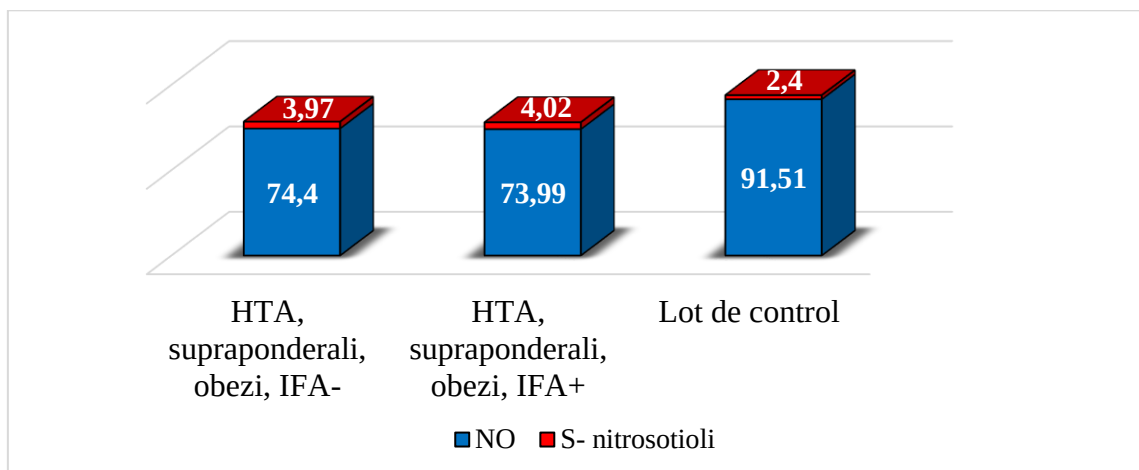


Fig. 11. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul S-nitrosotiolilor (μM/L) și NO (μmol/l)

Printre corelațiile NO s-au remarcat: corelație pozitivă cu GPx ($r=+0,521$; $p<0.01$), GRx ($r=+0,378$; $p<0.01$), CAT ($r=+0,541$; $p<0.01$), și negativă cu Hcy ($r=-0,275$; $p<0.05$), PCR-hs ($r=-0,402$; $p<0.01$), DAM ($r=-0,439$; $p<0.01$), PPOA ($r=-0,544$; $p<0.01$), PFGA ($r=-0,540$; $p<0.01$) și AIM ($r=-0,499$; $p<0.01$) (Figura 12).

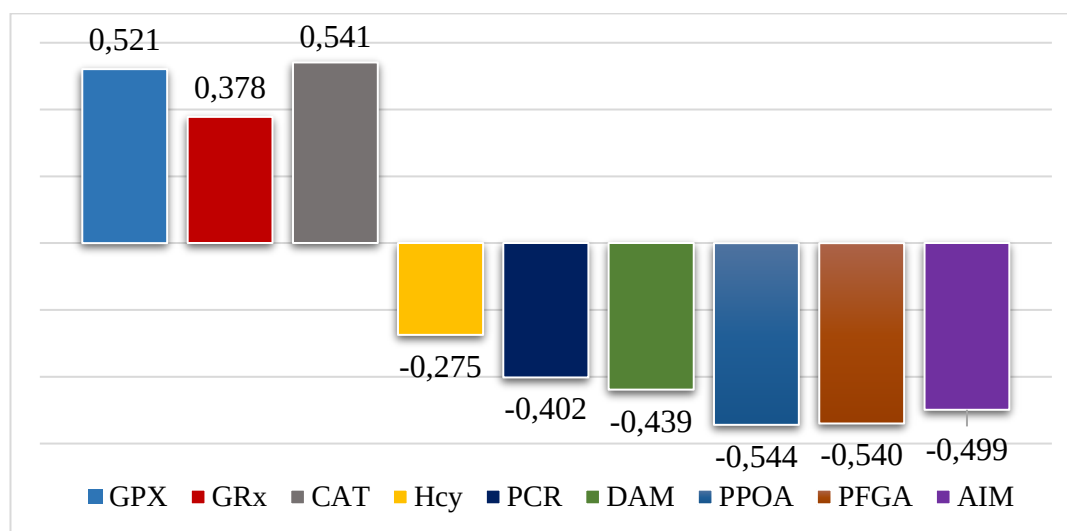


Fig. 12. Corelațiile cu semnificație statistică ale NO

Evaluarea altor parametri de stres oxidativ. AIM a avut cele mai mari valori în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (15,302 nM/l), spre deosebire de lotul de copii HTA, supraponderali, obezi, IFA- (14,49 nM/l). Valorile din loturile de cercetare comparativ cu lotul de control (9,99 nM/l), au purtat un caracter semnificativ statistic ($p<0.001$). Producții finali de glicare avansată (PFGA), au avut nivele semnificativ mai înalte la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($329,65 \pm 17,2$ μM/l) comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($290,60 \pm 18,88$ μM/l) și lotul de control ($175,86 \pm 8,09$ μM/l) ($p<0.001$) (tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de alți parametri ai SOX

	Lotul I		Lotul II		Lot de control		p1,2	p1,3	p2,3
	HTA, supraponderali, obezi, IFA- N= 35		HTA, supraponderali, obezi, IFA+ N= 40		normotensivi, normoponderali N= 35				
	M	m	M	m	M	m			
AIM (nM/l)	14,49	0,49	15,30	0,44	9,98	0,34	>0.05	<0.001	<0.001
PFGA (μM/l)	290,60	18,88	329,65	17,02	175,86	8,09	>0.05	<0.001	<0.001

Evaluarea parametrilor de stres oxidativ în funcție de IMC. Analiza comparativă a parametrilor de stres oxidativ a evidențiat o majorare a PPOA (87.890μM/l) și reducerea a activității antioxidante totale (AAT) la copiii HTA, supraponderali IFA+ (0.410 ABTS) vs copii HTA, supraponderali IFA- (PPOA-78.044 μM/l; AAT-0.506 ABTS) (p<0.05). Oxidul nitric s-a constatat mai diminuat la copiii supraponderali cu istoric familial agravat (75.620 μmol/l), spre deosebire de supraponderalii fără istoric familial agravat prin boli cardiovasculare (77.323 μmol/l). Producții finali de glicare avansată (PFGA) în calitate de indicatori ai scăderii rigidității vasculare, au fost majorați la supraponderalii cu IFA+ (389.075 μM/l), comparativ cu supraponderalii fără IFA (249.550 μM/l), datele fiind statistic semnificative (p<0.05) (tabelul 2).

Tabelul 2. Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la copiii supraponderali

	HTA (N=21)						p
	Supraponderali IFA-			Supraponderali IFA+			
	N	M	m	N	M	m	
DAM (μM/l)	8	19.095	10.110	13	18.433	6.170	>0.05
PPOA (μM/l)	8	78.044	14.826	13	87.890	10.396	>0.05
AAT (ABTS)	8	0.506	0.027	13	0.410	0.037	<0.05
SOD (u/g. Prot)	8	1340.088	20.077	13	1363.048	64.796	>0.05
GPx (nmol/s/L)	8	9.840	0.977	13	7.182	1.560	>0.05
GRx (ng/ml)	8	1.785	0.138	13	1.422	0.057	<0.05
NO (μmol/l)	8	77.323	2.457	13	75.620	2.305	>0.05
CAT (mmol/s.l)	8	15.873	1.651	13	14.059	0.838	>0.05
PFGA(μM/l)	8	249.550	26.592	13	389.075	49.066	<0.05
G-S-T (nMol/s. L)	8	28.969	3.584	13	37.257	4.846	>0.05
S-nitrosotioli (μM/L)	8	3.963	0.330	13	3.930	0.243	>0.05
IMC	8	25.073	0.296	13	25.786	0.436	>0.05

Examinarea comparativă a acelorași parametri la pacienții hipertensivi cu obezitate au semnalat nivele ridicate ale DAM (32,675 μM/l) și PPOA (90.198 μM/l) la copii HTA, obezi, IFA + comparativ cu cei HTA, obezi, IFA – (DAM-24,087 μM/l; PPOA-86.520 μM/l). Afectarea sistemului glutatonic a fost mai evidentă la copiii HTA, obezi, IFA + (GPx-6.572 nmol/s/L; GRx-

1.519 ng/ml) comparativ cu cei HTA, obezi, IFA- (GPx-7.103 nmol/s/L; GRx-1.786 ng/ml), însă fără semnificație statistică. Oxidul nitric a fost mai diminuat la copiii obezi cu istoric familial agravat (72, 997 μ mol/l) față de cei fără istoric familial agravat (73,512 μ mol/l) (tabelul 3).

Tabelul 3. Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la copiii obezi

	HTA (N=54)						p
	Obezi, IFA-			Obezi, IFA+			
	N	M	m	N	M	m	
DAM (μM/l)	27	24.087	3.416	27	32.675	4.039	>0.05
PPOA (μM/l)	27	86.520	8.330	27	90.198	7.171	>0.05
AAT (ABTS)	27	0.434	0.022	27	0.401	0.020	>0.05
SOD (u/g. Prot)	27	1264.485	26.119	27	1264.709	25.444	>0.05
GPx (nmol/s/L)	27	7.103	0.621	27	6.572	0.420	>0.05
GRx (ng/ml)	27	1.786	0.116	27	1.519	0.089	>0.05
NO (μmol/l)	27	73.512	1.803	27	72.997	1.855	>0.05
CAT (mmol/s.l)	27	15.815	0.598	27	16.483	0.800	>0.05
PFGA(μM/l)	27	312.044	15.712	27	310.371	24.262	>0.05
G-S-T (nMol/s. L)	27	30.641	2.540	27	29.050	3.085	>0.05
S- nitrosotioli (μM/L)	27	3.970	0.172	27	4.067	0.246	>0.05
IMC	27	31.505	1.012	27	31.622	0.845	>0.05

Evaluarea parametrilor de stres oxidativ în funcție de vârstă și sex. Analiza comparativă a parametrilor de stres oxidativ, a evidențiat un nivel mai ridicat ale DAM (24,716 μ M/l) și PPOA (87,484 μ M/l) la fetele IFA+ spre deosebire de fetele IFA-, iar AAT și SOD au avut practic aceeași cotă în ambele subloturi. Parametrii sistemului enzimatic antioxidant a fost diminuat la fetele cu IFA+ (GPx-6,286 nmol/s/L; GRx-1,638 ng/ml; GST-29,133 nMol/s. L) comparativ cu fetele IFA- (GPx-7,20 nmol/s/L; GRx-1,723 ng/ml; GST-27,998 nMol/s. L) (p>0.05) (tabelul 4).

Tabelul 4. Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la fete

	Fete (N=25)				
	HTA, supraponderali, obezi, IFA- (N=13)		HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (N=12)		p
	M	m	M	m	
DAM (μM/l)	22.896	3.928	24.716	3.919	>0.05
PPOA (μM/l)	82.585	9.492	87.484	6.533	>0.05
AAT (ABTS)	0.445	0.023	0.445	0.022	>0.05
SOD (u/g. Prot)	1265.393	25.25	1268.771	28.824	>0.05
GPx (nmol/s/L)	7.20	0.639	6.286	0.372	>0.05
GRx (ng/ml)	1.723	0.112	1.638	0.099	>0.05
NO (μmol/l)	75.479	1.42	75.399	1.678	>0.05
CAT (mmol/s.l)	15.653	0.745	15.215	0.671	>0.05
PFGA(μM/l)	329.058	23.995	267.35	20.126	>0.05
G-S-T (nMol/s. L)	27.998	2.177	29.133	2.798	>0.05
S-nitrosotioli (μM/L)	3.733	0.148	4.113	0.225	>0.05

Analiza comparativă a parametrilor de stres oxidativ la băieții cu istoric familial agravat a evidențiat nivele majorate, statistic semnificative ale PPOA (94,031 $\mu\text{M/l}$), AAT (0,412 ABTS), SOD (1361,766 u/g.prot), G-S-T (37,748 nMol/s. L), PFGA (344,865 $\mu\text{M/l}$), CAT (16,816 mmol/s.l), comparativ cu băieții din lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA- ($p<0.05$). Totodată, valorile serice ale GPx (7,901 nmol/s/L), GRx (1,528 ng/ml), NO (72,079) și S-nitrosotiolilor (3,813 $\mu\text{M/L}$) au fost diminuate la băieții cu istoric familial agravat, datele purtând un caracter semnificativ statistic. (tabelul 5).

Tabelul 5. Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la băieți

	Băieți (N=50)				
	HTA, supraponderali, obezi, IFA- (N=22)		HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (N=28)		p
	M	m	M	m	
DAM ($\mu\text{M/l}$)	35.339	6.657	35.817	7.033	>0.05
PPOA ($\mu\text{M/l}$)	87.962	11.212	94.031	12.423	<0.05
AAT (ABTS)	0.401	0.03	0.412	0.033	<0.05
SOD (u/g. Prot)	1309.473	38.09	1361.766	61.146	<0.05
GPx (nmol/s/L)	8.622	1.03	7.901	1.697	<0.05
GRx (ng/ml)	1.669	0.173	1.528	0.113	<0.05
NO ($\mu\text{M/l}$)	71.481	3.147	72.079	3.139	<0.05
CAT (mmol/s.l)	16.125	0.963	16.816	1.372	<0.05
PFGA ($\mu\text{M/l}$)	330.654	22.463	344.865	38.856	<0.05
G-S-T (nMol/s. L)	34.086	4.216	37.748	5.767	<0.05
S-nitrosotoli ($\mu\text{M/L}$)	4.367	0.294	3.813	0.314	<0.05

3.5 Determinarea nivelului seric al Homocisteinei ca marker al stresului oxidativ și disfuncției endoteliale. Valorile homocisteinei serice au fost majorate în ambele loturi de cercetare, comparativ cu lotul de control, ceea ce indică asupra faptului că, hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea disfuncției endoteliale în hipertensiunea arterială și obezitate. Însă, copiii hipertensivi, supraponderali, obezi cu istoric familial agravat (15,87 mol/L vs 6,75 mol/L ; $p<0.001$) s-au remarcat prin cele mai înalte nivele ale homocisteinei serice față de lotul de control. Analizând nivelul seric al homocisteinei între loturile de cercetare, am evidențiat valori mai mari ale acesteia în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (15,87 mol/L) comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- (12,3 mol/L), datele fiind statistic semnificative ($p<0.05$) (Figura 13).

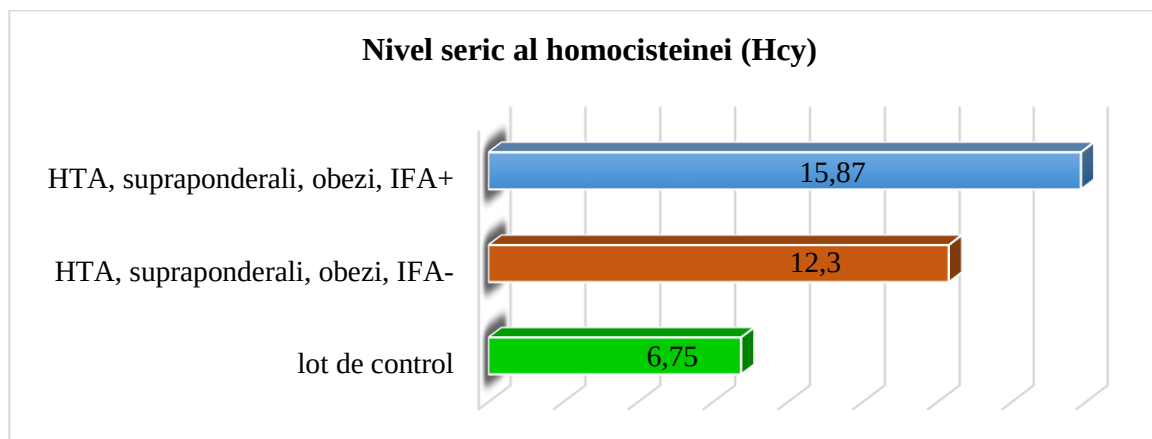


Fig. 13. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al Hcy

Printre corelațiile homocisteinei serice s-au remarcat corelații pozitive cu PCR-hs ($r=+0,388$; $p < 0.01$), DAM ($r=+0,249$; $p < 0.01$), PPOA ($r=+0,244$; $p < 0.05$), SOD ($r=+0,371$; $p < 0.01$), AIM ($r=+0,328$; $p < 0.01$), PFGA ($r=+0,207$; $p < 0.05$) și negativ cu AAT ($r=-0,415$; $p < 0.01$), GPx ($r=-0,371$; $p < 0.01$), GRx ($r=-0,320$; $p < 0.01$), NO ($r=-0,275$; $p < 0.01$), CAT ($r=-0,407$; $p < 0.01$) (Figura 14).

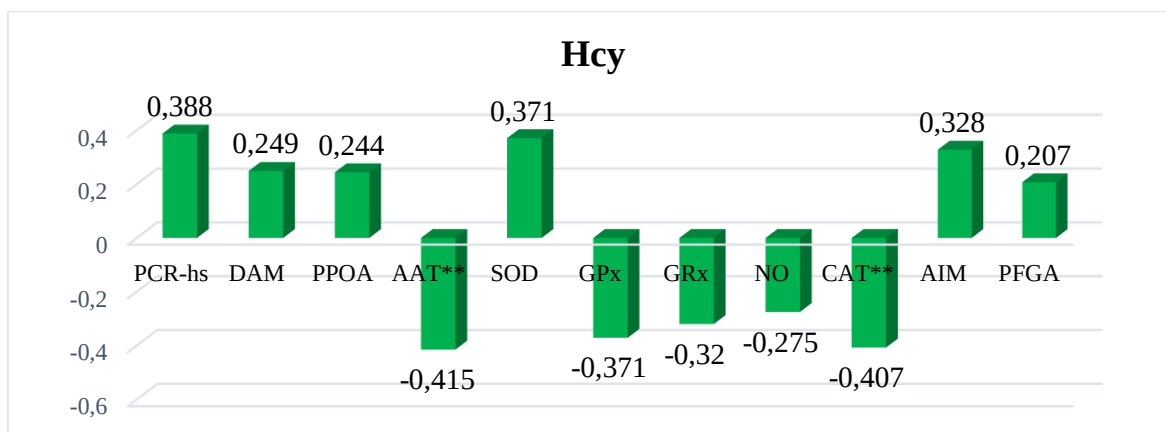


Fig. 14. Corelațiile cu semnificație statistică ale Hcy

Notă: **corelație medie

4. EVALUAREA PARAMETRILOR BIOCHIMICI ȘI HEMODINAMICI LA COPIII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

4.1 Aprecierea valorilor serice ale proteinei C reactive (PCR-hs). Cele mai mari valori serice ale PCR-hs comparativ cu lotul de control au fost determinate în lotul copiilor HTA, supraponderali obezi, IFA+ ($3,87 \pm 0,39$ pg/ml), urmat de lotul copiilor HTA, supraponderali obezi, IFA- ($3,71 \pm 0,27$ pg/ml) (Figura 15).

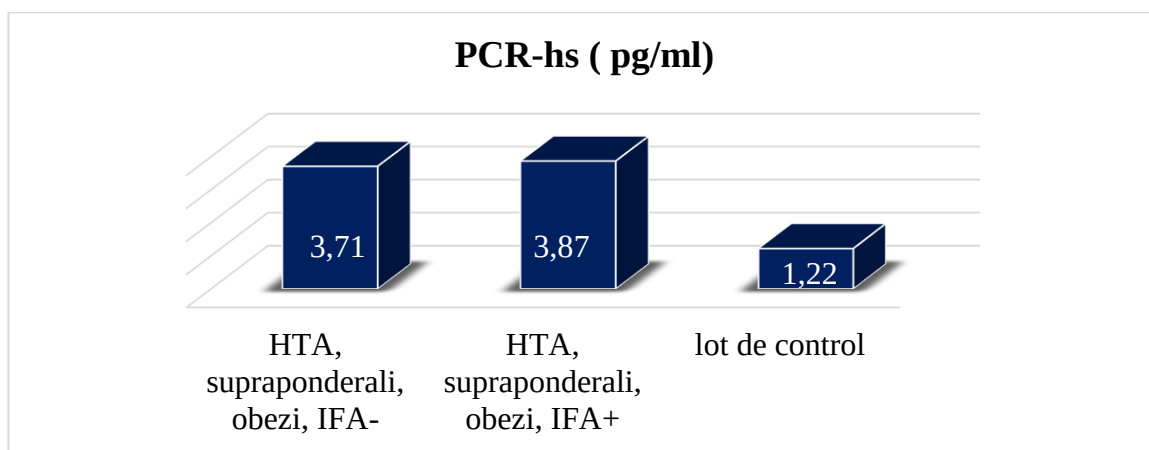


Fig.15. Caracteristica comparativă ale PCR-hs în loturile de cercetare

4.2. Evaluarea parametrilor metabolismului glucidic și lipidic. Valorile glicemiei a jeun, și a celei postprandiale nu au depășit normativele de vârstă la copii, însă cele mai înalte valori s-au constatat la copiii hipertensivi, supraponderali, obezi cu IFA+ (tabelul 6).

Tabelul 6. Caracteristica comparativă a valorilor glicemice în loturile de cercetare

	75 copii hipertensivi						
	Lotul I HTA, supraponderali, obezi IFA-			Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+			p
	N	M	m	N	M	m	
Glicemia a jeun	35	4,483	0,096	40	4,663	0,098	>0.05
Glicemia postprandială 1 oră	35	5,575	0,121	40	5,643	0,146	>0.05
Glicemia postprandială 2 ore	35	4,768	0,082	40	4,914	0,087	>0.05

Evaluarea valorilor parametrilor spectrului lipidic a evidențiat că, cel mai înalt nivel al colesterolului total a fost determinat la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($4,82 \pm 0,155$ mmol/l) atât față de lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA- ($4,39 \pm 0,209$ mmol/l) cât și față de lotul martor ($4,10 \pm 0,065$ mmol/l). Cât privește HDL colesterolul, deși fără veridicitate statistică, cele mai mici valori au fost determinate la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($1,22 \pm 0,068$ mmol/l) comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($1,26 \pm 0,081$ mmol/l).

Cu referire la LDL colesterol constatăm cei mai mari indicatori ale acestuia în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($2,61 \pm 0,142$ mmol/l) comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- ($2,58 \pm 0,128$ mmol/l) și lotul de control ($1,75 \pm 0,026$ mmol/l). Tendințe similare s-au remarcat și în privința trigliceridelor, fiind stabiliți cei mai mari indici în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($1,64 \pm 0,143$ mmol/l) atât în raport cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- ($1,28 \pm 0,106$ mmol/l) cât și cu lotul de control ($1,21 \pm 0,034$). Datele au purtat un caracter semnificativ statistic ($p < 0.05$) (tabelul 7).

Tabelul 7. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii spectrului lipidic

	Lotul I HTA, supraponderali, obezi IFA- N=35			Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+ N=40			Lot de control Normotensivi, normoponderali N=35			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
CT mmol/l	35	4,39	0,209	40	4,82	0,155	35	4,10	0,065	>0.05	>0.05	<0.001
HDL mmol/l	35	1,26	0,081	40	1,22	0,068	35	1,88	0,007	>0.05	<0.001	<0.001
LDL mmol/l	35	2,58	0,128	40	2,61	0,142	35	1,75	0,026	>0.05	<0.001	<0.001
TG mmol/l	35	1,28	0,106	40	1,64	0,143	35	1,21	0,034	<0.05	>0.05	<0.01

4.3 Aspecte ale parametrilor hemodinamici la copiii cu hipertensiune arterială esențială, supraponderali și obezi. Frecvența medie a contracțiilor cardiace s-au încadrat în limitele normativelor de vârstă și a constituit $78,543 \pm 2,379$ bătăi pe minut la copiii HTA, supraponderali, obezi IFA- și $77,425 \pm 2,065$ bătăi pe minut la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($p > 0.05$). Nu s-au constatat diferențe semnificativ statistice între loturi și la ceilalți parametri ECG: PQ, QT, R-R, QRS. Cu referire la parametrii ecocardiografici, diferențe statistic semnificative nu au fost înregistrate, totuși s-au constatat valori mai înalte ale DTS ($30,029 \pm 0,973$ mm), DTD ($47,600 \pm 0,803$ mm), SIV ($9,629 \pm 0,232$ mm), PPVS ($10,390 \pm 0,800$ mm) și al AS ($35,213 \pm 0,891$ mm) în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA- (DTS $28,964 \pm 0,88$ mm; DTD $45,936 \pm 1,673$ mm; SIV $9,500 \pm 0,180$ mm; PPVS $9,771 \pm 0,205$ mm; AS $33,457 \pm 0,554$ mm), ($p > 0.05$). Deși nesemnificativ statistic, toți parametrii protocolați la MATA/24 ore, au fost mai majorați la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ comparativ cu cei hipertensivi supraponderali, obezi, IFA- ($p > 0.05$) (tabelul 8).

Tabelul 8. Caracteristica comparativă a parametrilor MATA/24 ore în loturile de cercetare

	Lotul I HTA, supraponderali, obezi IFA- N=35			Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+ N=40			p
	N	M	m	N	M	m	
Media TAS /24 ore	35	135,425	1,757	40	136,086	1,624	>0.05
Media TAD/24 ore	35	83,725	0,911	40	84,800	1,244	>0.05
Media TAS/zi	35	137,950	2,038	40	138,714	1,608	>0.05
Media TAD/zi	35	84,050	1,168	40	85,914	1,286	>0.05
Media TAS/ noapte	35	124,075	2,057	40	124,657	2,186	>0.05
Media TAD/ noapte	35	70,150	1,292	40	72,486	1,352	>0.05
TAS maximă	35	168,425	2,982	40	168,714	2,564	>0.05
TAD maximă	35	115,100	3,241	40	117,714	3,581	>0.05

În lotul copiilor HTA, supraponderali obezi, IFA+ valorile TAS au corelat pozitiv cu trigliceridele ($r=+0,410$; $p<0.05$) și negativ cu GPx ($r=-0,346$; $p<0.05$). Totodată valorile TAD au corelat pozitiv cu PPOA ($r=+0,338$; $p<0.05$), AAT ($r=+0,407$; $p<0.05$) și negativ cu S-nitrosotioli ($r=-0,436$; $p<0.01$) (Figura 16).

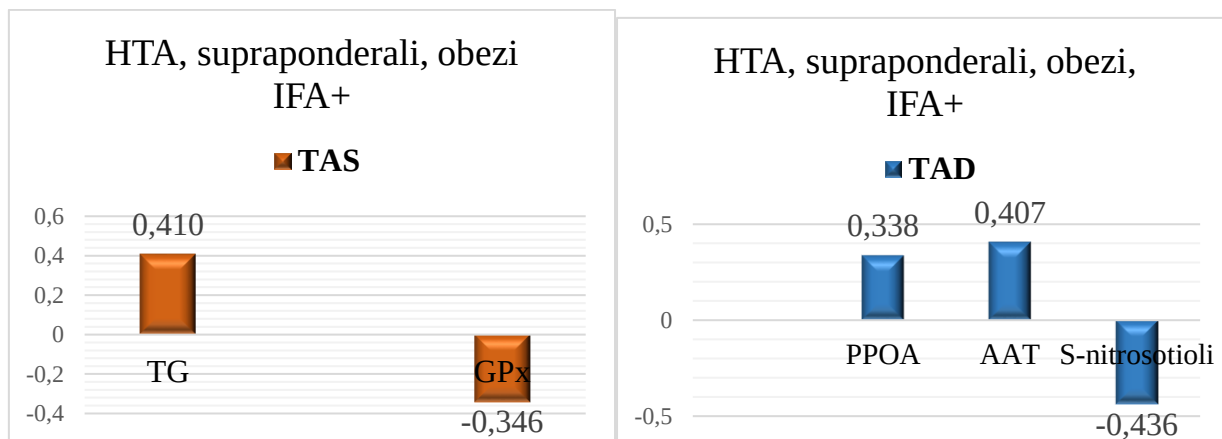


Fig. 16. Corelațiile cu semnificație statistică ale TAS și TAD la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+

Printre corelațiile cu semnificație statistică ale TAS la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA- s-a evidențiat corelație negativă cu S- nitrosotioli ($r=-0,385$; $p<0.05$), iar TAD a corelat negativ cu NO ($r=-0,378$; $p<0.05$) și pozitiv cu G-S-T ($r=+0,376$; $p<0.05$) (Figura 17).

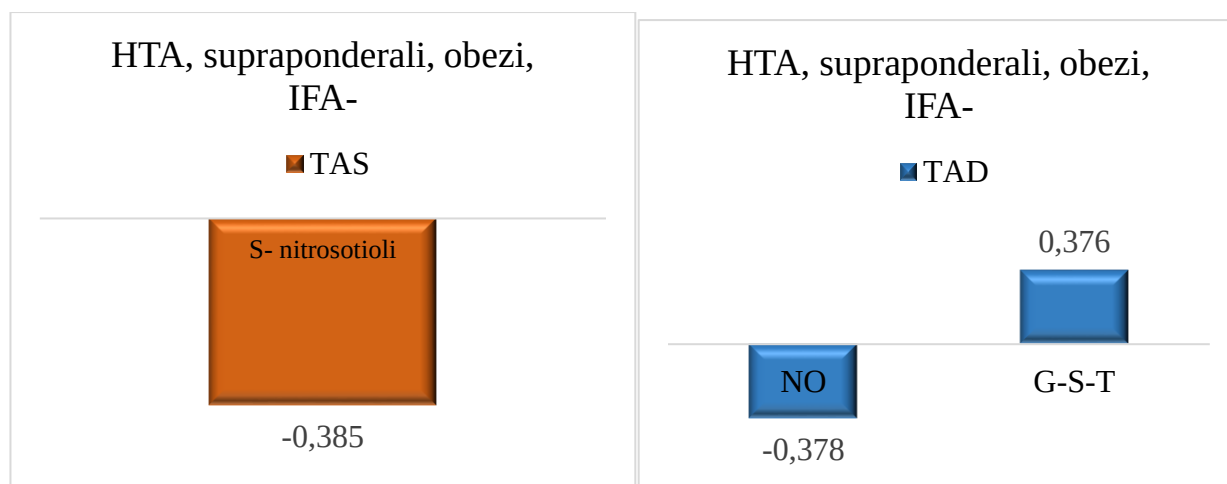


Fig. 17. Corelațiile cu semnificație statistică ale TAS și TAD la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA-

Discuția celor mai relevante rezultate. Recapitularea rezultatelor obținute în urma studiului finalizat, relevă faptul că, hipertensiunea arterială, în contextul excesului ponderal, reprezintă o importantă problemă de sănătate pentru copiii din Republica Moldova, și dovedește importanța istoricului familial agravat pentru evoluția și severitatea hipertensiunii arteriale. Natura

multifactorială a hipertensiunii arteriale pediatrice implică contribuția mai multor verigi patogenice, un rol deosebit fiind acordat stresului oxidativ și disfuncției endoteliale, care au o influență complexă asupra fenomenelor neuro-imuno-metabolice. Examinarea unui șir de parametri ai stresului oxidativ și a unor markeri de disfuncție entotelială (homocisteina și NO) au conturat faptul că, istoricul familial agravat influențează apariția precoce a stresului oxidativ la copiii hipertensivi cu exces ponderal, instalarea unor modificări patologice la nivel endotelial, manifestat prin scăderea elasticității peretelui vascular și prezența aterosclerozei subclinice. Evidențele atestate sub acest aspect ne-au sugerat faptul că identificarea parametrilor de prognostic (istoric familial agravat, exces ponderal) asociați cu determinarea parametrilor de stres oxidativ, în calitate de markeri precoci a severității maladiei, vor justifica inițierea unor măsuri terapeutice adecvate, ce vor contribui la reducerea dizabilității prin boli cardiovasculare.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE

1. Istoricul familial agravat în generația I de rudenie la copiii hipertensivi supraponderali și obezi a excelat prin prezența la tați a HTA și a diabetului zaharat la cote de 70% și respectiv, 10%, iar la mame a HTA și a obezității la cote de 20-25%. Evaluarea factorilor de risc cu referire la evoluția HTA la acești copii, comparativ cu lotul copiilor IFA- a evidențiat: rata mai mare a celor născuți prematur (42,5%) și cu greutate mică la naștere (20%), a celor alimentați natural doar primele trei luni de viață (47,5%), o rată mai mare a copiilor cu alimentație compromisă prin consumul redus de pește (40 vs 68,6%), fructe și legume (22,5 vs 48,6%), precum și consum excesiv de grăsimi (67,5 vs 25,7%).
2. Copiii supraponderali și obezi cu HTA s-au afirmat prin creșterea notabilă a activității stresului oxidativ, estimat prin nivele circulante ale 11 markeri, comparativ cu copiii sănătoși. Prezența istoricului familial agravat s-a manifestat prin valori mai mari ale DAM și PPOA în asocieră cu valori diminuate ale principalilor markeri antioxidanți (AAT, CAT, GR, GPx, NO) versus copiii fără IFA, diferențele semnificative fiind relevate vizavi de AAT, GRx și PFGA la compararea loturilor copiilor cu supraponderabilitate. Astfel, AAT și GRx sunt reduse în medie cu 20%, iar PFGA au un nivel excedent de 57%.
3. Aprecierea impactului istoricului familial agravat asupra activității stresului oxidativ la copiii supraponderali și obezi cu HTA în funcție de gender, a evidențiat o pondere convingătoare a acestuia la băieți, în baza devierilor semnificative ale tuturor markerilor examinați, față de lotul fără IFA. Determinarea markerilor stresului oxidativ în funcție de categoriile de vârstă, 10-15 ani și 16-18 ani, nu a înregistrat schimbări semnificative.

4. Profilul lipidic la copiii hipertensivi supraponderali și obezi cu HTA și IFA+ s-a remarcat prin creșterea semnificativă a trigliceridelor cu 30% comparativ cu copiii IFA-, s-a asociat cu un nivel circulant mediu mai mare al PCR, care a depășit în ambele loturi valoarea de 3,0 mg/L, ceea ce indică asupra riscului cardiovascular înalt. Nivelul glicemiei a jeun și al glicemiei postprandiale, cât și parametrii ECG și EcoCG nu au deviat semnificativ pe fundalul istoricului familial agravat.
5. Nivelul seric al homocisteinei la copiii hipertensivi supraponderali și obezi este dublu peste control, iar istoricul familial agravat excelează printr-o creștere semnificativă cu 29% a markerului, comparativ cu lotul copiilor fără IFA. O corelare negativă de intensitate medie-înaltă stabilită între homocistenă și 2 indici ai capacității antioxidante- AAT și catalaza (-0,415 și -0,407), evidențiază legătura patogenetică între hiperhomocisteinemie și activarea stresului oxidativ la copiii cu HTA.
6. Problema științifică abordată în lucrarea data, a constat în evaluarea factorilor de risc contribuabili și a rolului stresului oxidativ în evoluția HTA la copiii supraponderali și obezi cu istoric familial agravat, fapt ce, a condus la evidențierea unor repere fiziopatologice și de diagnostic precoce a HTA, care justifică inițierea măsurilor profilactice timpurii, ce vor contribui la reducerea dizabilității prin boli cardiovasculare, fiind o importantă componentă socio-economică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Rezultatele cercetării argumentează necesitatea depistării precoce la nivel de asistență medicală primară, a familiilor tinere cu istoric familial agravat prin hipertensiune arterială și obezitate, cu impunerea unor măsuri de informare cu referire la riscul de apariție a hipertensiunii arteriale la descendenți; respectarea unui mod de viață sănătos în deosebi în perioada sarcinii; încurajarea alimentației la sân; respectarea calorajului în alimentația copilului; control regulat al datelor antropometrice, TA, profilului lipidic și glucidic, în perioada pre și pubertară, la copiii cu istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară.
2. Este recomandabil determinarea parametrilor de stres oxidativ (DAM, PPOA, PFGA, GRx, AAT), care au avut o corelație puternică la copiii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat demonstrat în studiul nostru, în calitate de markeri precoci a severității maladii, cu inițierea în timp util a unui complex de măsuri terapeutice.

3. Includerea în programul de examinare a PCR, NO, S- nitrosotiolilor la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi, dovedit în cercetarea noastră, pentru determinarea precoce a inflamației sistemice și disfuncției endoteliale.
4. Completarea programului de examinare, la nivel de staționar, prin aprecierea nivelului seric al homocisteinei a copiilor hipertensivi, supraponderali și obezi și inițierea tratamentului medicamentos la un nivel a acesteia mai mare de normă.

BIBLIOGRAFIE

1. GUPTA-MALHOTRA, Monesha, SHAHRUKH HASHMI, Syed, MICHELLE S. Barratt, et. al. Familial aggregation of first degree relatives of children with essential hypertension. In: *Blood Pressure*. 2018, vol. 27(5), pp. 289-296, ISSN 1651-1999. Disponibil: DOI: 10.1080/08037051.2018.1463818.
2. DI, Cao, YEWEI, Chen, XUAN Gao, et al. Hypertension in 172 Chinese Children: An 8-Year Retrospective Study. In: *Journal of NIPPON medical School*. 2021,
3. ABBASI, J. The Paternal Epigenome Makes Its Mark. In: *JAMA*. 2017, vol.317(20), pp.2049-2051. ISSN 1538-3598. Disponibil: doi:10.1001/jama.2017.1566.
4. WÜHL, Elke. Hypertension in childhood obesity. In: *Acta paediatrica*. 2018, Vol.108, Issue1, pp. 37-43. ISSN:1651-2227. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/apa.14551>.
5. <https://childhoodobesityfoundation.ca>.
6. PARKER, ED., SINAIKO AR., KHARBANDA, EO, et al. Change in Weight Status and Development of Hypertension. In: *Pediatrics*. 2016 vol.137, pp. e2015-1662. ISSN 1098-4275.
7. FLECHTNER-MORS, M. NEUHAUSER, H., REINEHR, T., ROOST, HP et al. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. In: *Am J Cardiol*. 2015, vol. 115, pp.1587–1594. ISSN 1879-1913.
8. KNOP, MR., GENG, TT., GORNY, AW. et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies. In: *J Am Heart Assoc*. 2018, vol.7(23), pp. e008870. ISSN:2047-9980. Disponibil: doi:10.1161/JAHA.118.008870.
9. WERES, Aneta, BARAN, Joanna, CZENCZEK-LEWANDOWSKA, Ewelina, et. al. Impact of Birth Weight and Length on Primary Hypertension in Children. In: *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019, vol.16, pp. 4649; ISSN:1660-4601. Disponibil: doi:10.3390/ijerph16234649.

10. CHATMETHAKUL, T., ROGHAI, RD. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and prematurity. In: *J Endocrinol*. 2019, vol. 242(1), pp. T21-T32. ISSN: 1687-8345. Disponibil: doi:10.1530/JOE-18-0687.
11. YU-TING, Huang, HSIANG-YU, Lina, CHUNG-HSING, Wangb, et. al. Association of preterm birth and small for gestational age with metabolic outcomes in children and adolescents: A population-based cohort study from Taiwan. In: *Pediatrics and neonatology*. 2018, vol.59, issue2, pp.147-153. ISSN 1875-9572. Disponibil: DOI:https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.07.007
12. MILIKU, Kozeta, MORAES, Teo J, BECKER, Allan B., et al. Breastfeeding in the First Days of Life Is Associated With Lower Blood Pressure at 3 Years of Age. In: *Journal of the American Heart Association*. 2021, vol.10, pp. e019067. ISSN: 2047-9980. Disponibil: https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019067 2021.
13. WHO. Organization World Health Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. In: *WHO Geneva, Switzerland*. 2018, vol 57, pp. 1716–1722.
14. TOEWS, Ingrid, et al. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. In: *BMJ (Clinical research ed.)*. 2019, vol. 364, pp. k4718. ISSN 1756-1833. Disponibil: doi:10.1136/bmj.k4718.
15. NIU, Tian, et al. “Sodium and potassium intakes among US infants and preschool children, 2003-2010. In: *The American journal of clinical nutrition*. 2013, vol. 98 (4) pp. 1113-22. ISSN 1938-3207. Disponibil: doi:10.3945/ajcn.113.060012.
16. CAMPANOZZI, Angelo, et al. High sodium and low potassium intake among Italian children: relationship with age, body mass and blood pressure. In: *PloS one*. 2015, vol. 10(4), pp. e0121183. ISSN 1932-6203. Disponibil: doi:10.1371/journal.pone.0121183.
17. SHAOYONG, Su et. al. Adverse Childhood Experiences and Blood Pressure Trajectories From Childhood to Young Adulthood. The Georgia Stress and Heart Study. In: *Circulation*. 2015, vol.131, pp.1674–1681. ISSN1524-4539. Disponibil: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013104.
18. PIERCE, Jacob B., et.al. Association of Childhood Psychosocial Environment With 30-Year Cardiovascular Disease Incidence and Mortality in Middle Age. In: *Journal of the American Heart Association*. 2020, vol.9, pp. e015326. ISSN: 2047-9980. Disponibil: https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015326.

19. TOUYZ, Rhian M et al. "Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension." In: *The Canadian journal of cardiology*. 2020, vol. 36 (5), pp.659-670. ISSN1916-7075. Disponibil: doi:10.1016/j.cjca.2020.02.081
20. **BICHIR-THOREAC, Lilia**. Aspecte a unor parametri de stres oxidativ la copii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020, vol. 1(65), pp. 280-289. ISSN 1857-0011.
21. BERNATOVA, I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? In: *BioMed Res Intern*. 2014, vol.2014, pp. 598271.ISSN 17357136.Disponibil:http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/598271.
22. GALLO, G., VOLPE, M., SAVOIA, C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. In: *Frontiers in medicine*. 2022, vol. 8, pp. 798-958. ISSN 2296-858X. Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>.
23. POPOVICI, M. COBEȚ, V. IVANOV, Victoria, TODIRAȘ, M. POPOVICI, I. Endoteliul și patologia cardiovasculară. Elan-Poligraf. 2005, pp.1-196. ISBN 9975-9817-7-1.
24. AMBROSINO, Pasquale et al. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. In: *Journal of cardiovascular development and disease*. 2022, vol. 9 (5), pp. 136. ISSN 2308-3425.
25. LIANG, Lu,WANG, Tian-you, CHANG, Hui-bo, et al. The relationship between plasma homocysteine levels and essential hypertension in children. In: *Chinese Journal of practical pediatrics*. 2008. Disponibil: [www. Cnki. com.cn](http://www.cnki.com.cn).
26. LAN-HONG, MA. The relationship between homocysteine and essential hypertension in Kazakh adolescents from pasturing area of Xinjiang. In: *International Journal of Pediatrics*. 2013, vol. 40(4), pp.410-413. ISSN 1687-9759.
27. WU, H., WANG, B., BAN, Q et al. Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province, China. In: *BMJ Open*. 2018, vol.8, pp. e021103. ISSN 2044- 6055. Disponibil: doi:10.1136/bmjopen-2017-021103.
28. KRUGER, Herculina S., DU PLESSIS, Jacomina P., NIENABER-ROUSSEAU, Cornelia, et al. The Relationship of Circulating Homocysteine with Fibrinogen, Blood Pressure, and Other Cardiovascular Measures in African Adolescents. In: *THE journal of Pediatrics*. 2021, vol. 234, pp. 158-163. ISSN: 0022-3476. Disponibil: doi:http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.03.034.E.
29. COSTA, Priscila Ribas de Farias, KINRA, Sanjay, D'ALMEIDA, Vânia Assis, OLIVEIRA, Ana Marlúcia. Serum homocysteine and cysteine levels and associated factors

in children and adolescents. In: *Nutr. clin. diet. hosp.* 2017, vol.37(1), pp. 106-116. ISSN: 2116057. Disponibil: DOI: 10.12873/371ribasdefarias.

30. CHORI, B.S., DANLAD, B., INYANG, B.A. et al. Hyperhomocysteinemia and its relations to conventional risk factors for cardiovascular diseases in adult Nigerians: the REMAH study. In: *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021, vol.21, pp.102. ISSN: 14712261. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01913-x>.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Articole în reviste științifice

1.1 în reviste din străinătate recunoscute

1. МЭТРЭГУНЭ, Н.Г., **БИКИР-ТХОРЯК, Л.И.**, КОЖОКАРЬ, С.В., ЕРОХИНА, О.В., БАБИЙ, К.В. Факторы риска и клинико-метаболические аспекты в развитии артериальной гипертензии у детей. В: *Перинатология и педиатрия*. 2014, том 59, №3, стр.95-98. ISSN 1992-5891.
2. МЭТРЭГУНЭ, Н.Г., **БИКИР-ТХОРЯК, Л.И.**, КОЖОКАРЬ, С.В. Влияние поведенческих факторов риска на развитие артериальной гипертензии у детей. В: *Современная педиатрия*. 2019, nr.5 (101), стр.49-57. ISSN 2663-7553.
3. КОЖОКАРЬ, С. В, МЭТРЭГУНЭ, Н. Г., **БИКИР-ТХОРЯК, Л. И.** Перинатальное программирование артериальной гипертензии и ожирения у детей. В: *Современная педиатрия*. 2019, nr.4 (11), стр.24-33. ISSN 2663-7553.

1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

4. COJOCARI, S., MĂTRĂGUNĂ, N., REVENCO, N., **BICHIR-THOREAC, L.**, GUȚUL, T. Oportunități diagnostice ale hipertensiunii arteriale la copiii cu obezitate și supraponderali. În: *Buletinul de perinatologie*. 2009, vol.43, nr.3, pp.112-115. ISSN 1810-5289 (Categoria C).
5. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.**, SUVEICĂ, L. Factorii de risc și impactul clinico-metabolic la copiii hipertensivi obezi și supraponderali. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2010, vol.25, nr.2, pp.41-44. ISSN1857-0011 (Categoria B).
6. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.**, CULICOVA, O., SUVEICĂ L. Factorii de risc cu impact major în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. În: *Curierul Medical*. 2011, vol.324, nr.6, pp.68-71. ISSN 1857-0666 (Categoria B).
7. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.**, SUVEICĂ, L., GUȚU, T., CULICOVA, O. Factori de risc reprezentativi, dereglări metabolice și hormonale la copiii supraponderali, obezi și hipertensivi. În: *Curierul medical*. 2012, vol.330, nr.6, pp.3-8. ISSN 1857-0666 (Categoria B).
8. **BICHIR-THOREAC, Lilia**. Unele aspecte ale stresului oxidativ în hipertensiunea arterială la copii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2013, vol.1(37), pp.135-139. ISSN 1857-0011. (Categoria B).
9. MĂTRĂGUNĂ, N., EROHINA, O., GURDUZA, O., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.**, TANASE, L. Oportunități terapeutice în tratamentul hipertensiunii

- arteriale la copii. În: *Curierul medical*. 2013, vol.56, nr.1, pp. 52-58. ISSN 1857-0666. (Categorie B).
10. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.**, EROHINA, O., BABII, C. Hipertensiunea arterială la copii: noi tendințe și provocări. În: *Buletinul de perinatologie*. 2013, 2(58)-3(59), pp.114-122. ISSN 1810-5289 (Categorie B).
 11. MĂTRĂGUNĂ, N., **BICHIR-THOREAC, L.** Rolul homocisteinei în hipertensiunea arterială la copiii supraponderali și obezi. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2014, vol. 43, nr.2, pp.119-121. ISSN 1857-0011 (Categorie B).
 12. **BICHIR-THOREAC, LILIA**. Homocisteina factor de risc independent în hipertensiunea arterială la copii. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, vol. 2(51), pp.169-171. ISSN 1857-0011 (Categorie B).
 13. COJOCARI, S., MĂTRĂGUNĂ, N., **BICHIR-THOREAC, L.** Factorii de risc ai sindromului metabolic la copii: rolul obezității. În: *Buletin de perinatologie*. 2018, vol. 80, nr.4, pp.3-13. ISSN 1810-5289 (Categorie B).
 14. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.** Rolul factorilor de risc prenatali, a homocisteinei și vitaminei D în realizarea hipertensiunii arteriale la copii. În: *Buletin de perinatologie*. 2018, vol 80, nr.4, p.34-42. ISSN 1810-5289 (Categorie B).
 15. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR – THOREAC, L.** Noi viziuni asupra factorilor de risc ai hipertensiunii arteriale esențiale la copii–rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinемiei. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, vol. 61, nr.1, pp. 97-109. ISSN 1857-0011 (Categorie B).
 16. **BICHIR-THOREAC, L.**, MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S. Estimarea unor markeri ai disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi supraponderali și obezi cu istoric familial agravat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, vol. 61, nr.1, pp.195-201. ISSN 1857-0011 (Categorie B).
 17. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.** Factorii de risc asociați hipertensiunii arteriale la copii. În: *Buletin de perinatologie*. 2019, vol.84, nr. 3, pp.57-74. ISSN 1810-5289 (Categorie B).
 18. **BICHIR-THOREAC, LILIA**. Aspecte a unor parametri de stres oxidativ la copii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020, vol. 1(65), pp. 280-289. ISSN 1857-0011 (Categorie B).

2. Articole în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

19. **BICHIR-THOREAC, Liliana**, MĂTRĂGUNĂ, Nelea, COJOCARI, Svetlana. Factorii de risc postnatali în hipertensiunea arterială la copii cu exces ponderal și istoric familial agravat prin boli cardiovasculare. In: *Buletin de perinatologie. Materialele conferinței „Managementul interdisciplinar al copilului„*. Chișinău, 2022, Nr.5, pp. 39- 50. IBSN 978-9975-58-274-2.

3. Teze în culegeri științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

20. МЭТРЭГУНЭ, Н. Г., КОЖОКАРЬ, С.В., **БИКИР-ТХОРЯК, Л. И.** Особенности артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. В:

- Сборник материалов с XVI съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».* 2009, стр.275. Disponibil:www.pediatr-russia.ru
21. МЭТРЭГУНЭ, Н. Г., **БИКИР-ТХОЛЯК, Л. И.**, КОЖОКАРЬ С.В, РЕВЕНКО, Н.Е, СУВЕЙКЭ, Л.Н. Факторы риска и клинико-метаболические изменения у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. В: *Сборник материалов с XIV съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».* 2010, стр.568. Disponibil: www.pediatr-russia.ru
 22. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.** Implicări metabolice în dezvoltarea hipertensiunii arteriale la copiii și adolescenții supraponderali și obezi. În: *Al 9-lea congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice.* 2011, p.11-12.
 23. МЭТРЭГУНЭ, Н.Г., КОЖОКАРЬ, С. В., **БИКИР-ТХОЛЯК, Л. И.**, РЕВЕНКО, Н.Е. Компоненты метаболического синдрома у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. В: *Материалы III Конгресса педиатров стран СНГ.* Москва 19-20 апреля 2011, стр.46-47.
 24. МЭТРЭГУНЭ, Н.Г., **БИКИР-ТХОЛЯК, Л. И.**, КОЖОКАРЬ, С. В. Анализ факторов риска в зависимости от образа жизни и культуры питания у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. В: *Вопросы Современной педиатрии. Сборник материалов XV конгресса педиатров России.* Москва 14-17 февраля 2011, стр. 600. Disponibil:www.pediatr-russia.ru
 25. MATRAGUNA, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.** The implication of the metabolic process in the development of the arterial hypertension at children with overweight and obesity. In: *The II World pediatric congress,* 2012, p.298.
 26. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.** Importanța diagnostică a markerilor proinflamatorii la copii hipertensivi, supraponderali și obezi. În: *Al 10-lea congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice.* 2012, p.18-19.
 27. МЭТРЭГУНЭ, Н., РЕВЕНКО, Н., **БИКИР-ТХОЛЯК, Л.**, КОЖОКАРЬ, С., ЕРОХИНА, О., ТЭНАСЕ, Л. Роль питания в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. В: *Вопросы детской диетологии.* 2012, № 6, стр.57-59.
 28. МЭТРЭГУНЭ, Н.Г., **БИКИР-ТХОЛЯК, Л.И.**, КОЖОКАРЬ, С.В. Метаболические изменения в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. В: *Материалы V региональной научно-практической конференции „Воронцовские чтения.* Санкт-Петербург, 2012, стр.150.
 29. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.**, EROHINA, O., BABII, C. Variații metabolico-hormonale în hipertensiunea arterială la copiii supraponderali și obezi. În: *Urgențe în pediatrie. Boli cronice în pediatrie.* Academia de Științe Medicale, Societatea Română de Pediatrie, 2014, p.135.
 30. **BICHIR-THOREAC, L.,** MĂTRĂGUNĂ, N. **Importanta homocisteinei în hipertensiunea arteriala la copii supraponderali si obezi. În: Urgențe în pediatrie. Boli cronice în pediatrie.** Academia de Științe Medicale, Societatea Română de Pediatrie, 2014, p.134.
 31. МЭТРЭГУНЭ, Н.Г., **БИКИР-ТХОЛЯК, Л.И.** Роль гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. В: *Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок*

- и общество: проблемы здоровья, развития и питания». 2014, стр.97.
Disponibil:<https://essuir.sumdu.edu.ua>
32. **BICHIR-THOREAC, L.**, MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S. Aspecte ale sistemului enzimatic antioxidant endogen la copiii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat. În: *Romanian Journal of Cardiology*. 2020, Vol. 30, .pp.12-13. ISSN 1220-658X.
 33. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.** Markerii ai inflamației cronice în hipertensiunea arterială și obezitatea la copii. În: *Romanian Journal of Cardiology*. 2020 Vol. 30, .pp.22-24. ISSN 1220-658X.
 34. МЭТРЭГУНЭ, Н. Г., ЧЕБАНУ, Н. В., **БИКИР-ТХОРЯК, Л. И.**, КОЖОКАРЬ, С. В., БАБИЙ, К.В. Значение определения эластичности сосудов у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. В: *Сборник тезисов XVIII Конгресса педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии"*, 2015, стр.159.
 35. МЭТРЭГУНЭ, Н. Г., ЧЕБАНУ, Н. В., **БИКИР-ТХОРЯК, Л. И.**, КОЖОКАРЬ, С. В., ЕРОХИНА, О.В., БАБИЙ, К.В. Влияние хронического воспаления на эластичность сосудов у детей с эссенциальной артериальной гипертензией и избыточной массой тела. В: *Тезисы XIV Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии с международным участием»*. 2015, стр. 169.
Disponibil:www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/196/236/
 36. МЭТРЭГУНЭ, Н.Г., **БИКИР-ТХОРЯК, Л.И.**, КОЖОКАРЬ, С.В., ЕРОХИНА, О.В., БАБИЙ, К.В. Маркеры воспаления у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. В: *Российский форум с международным участием «Современная педиатрия»*. 17–18 июня 2016, Санкт-Петербург, стр. 57-58.
 37. КОЖОКАРЬ, С.В., МЭТРЭГУНЭ, Н.Г., РЕВЕНКО, Н.Е., **БИКИР-ТХОРЯК, Л.И.**, ДОЛАПЧИУ, Е.В. Метаболические изменения у детей с избыточной массой тела и ожирением. В: *Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии»*. 2016, стр.33.
Disponibil:www.almazovcentr.ru/wp-content/uploads/thesis-endocrinology.pdf
 38. COJOCARI, S., MĂTRĂGUNĂ, N., **BICHIR-THOREAC, L.** Impactul factorilor de risc prenatali asupra hipertensiunii arteriale și sindromului metabolic. În: *Materialele conferinței naționale cu participare internațională „Zilele pediatriei Iașene”*. Ediția XXX. 2017, p.38.
 39. MĂTRĂGUNĂ, N., REVENCO, N., **BICHIR-THOREAC, L.**, COJOCARI, S. Estimarea elasticității arteriale la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi. În: *Materialele conferinței naționale cu participare internațională „Zilele pediatriei Iașene”*. Ediția XXX, 2017, p.77.
 40. **BICHIR-THOREAC, L.** Evaluation of the endothelial dysfunction in hypertensive children with overweight. În: *Archives of Disease in Childhood*. 2017, volume 102, issue suppl 2, P 187. (IF: 3.231). Disponibil:<http://adc.bmj.com/content/102/suppl-2/A106.1>
 41. **BICHIR-THOREAC, L.**, MĂTRĂGUNĂ, N., REVENCO, N., COJOCARI, S. Rolul disfuncției endoteliale în hipertensiunea arterială la copii cu exces ponderal. În: *Materialele conferinței naționale cu participare internațională „Zilele pediatriei Iașene”*. Ediția XXXI, 2018, p.113.
 42. MĂTRĂGUNĂ, N., REVENCO, N., **BICHIR-THOREAC, L.**, COJOCARI, S., DOLAPCIU, E. Sistemul nervos simpatic- relevanța sa în hipertensiunea arterială și

- obezitate la copii. În: *Materialele conferinței naționale cu participare internațională „Zilele pediatriei Iașene”*. Ediția XXXI, 2018, p.115.
43. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.** Impactul factorilor de risc prenatali în hipertensiunea arterială la copii. În: *Congresul de Cardiologie Pediatrică din Romania cu participare internațională*. Volum de rezumate, 2018, p. 69.
 44. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.** Relationship between low-grade inflammation and arterial hypertension at obese children. În: *European Journal of Pediatrics*. 2017, volume 176, issue 11, P 186 (IF:1,921).
 45. МЭТРЭГУНЭ, Н.Г., **БИКИР-ТХОРЯК, Л.И.**, КОЖОКАРЬ, С.В. Факторы риска артериальной гипертензии у детей. В: *Материалы Украинской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы питания, диагностика и лечение детей с соматической патологией»*. Харьков, 2019, стр. 148-151.
 46. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., **BICHIR-THOREAC, L.** Impactul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemieii asupra valorilor tensionale la copii. În: *Al XIV-lea Congres Național de Pediatrie „Prezent și viitor în pediatria practică”*. Cluj-Napoca, 2019, CO 11.

3.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

47. MATRAGUNA, N., **BICHIR-THOREAC, L.**, COJOCARI, S., EROHINA, O. Estimation of the role of the homocysteine as a marker of the endotelial disfunction at children with arterial hypertension, obesity and overweight. În: *Archive of the Balkan Medical Union*, 2013, vol.48, p.86.

3.3. în lucrările conferinței științifice naționale

48. **BICHIR-THOREAC, L.**, MĂTRĂGUNĂ, N. Rolul stresului oxidativ la copii hipertensivi, supraponderali și obezi. În: *„Actualități în Pediatrie”*, Volum de Rezumate. Chișinău, 2014, MoldMedizin & MoldDent, p.11.

ADNOTARE

Liliana Bichir-Thoreac. Estimarea parametrilor stresului oxidativ și a unor factori de risc în hipertensiunea arterială la copiii obezi și supraponderali, teză de doctor în medicină, Chișinău, 2023

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografia cu 261 surse, 154 de pagini, 37 de tabele, 45 de figuri. Rezultatele cercetării au fost publicate în 50 de lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** hipertensiune arterială, copii, stres oxidativ, factori de risc

Domeniul de studiu: cardiologie

Scopul lucrării: Evaluarea particularităților stresului oxidativ și a rolului unor factori de risc contribuabili în evoluția HTA la copiii supraponderali și obezi cu istoric familial agravat.

Obiectivele lucrării: Evaluarea comparativă a diferitor factori de risc ai HTA la copiii supraponderali și obezi, cu sau fără istoric familial agravat în generația I de rudenie, cu vârsta până la 45 de ani; evaluarea activității stresului oxidativ prin determinarea produselor de peroxidare și a componentelor enzimactice ale sistemului antioxidant la copiii supraponderali și obezi cu HTA; evaluarea particularităților metabolismului lipidic și glucidic în contiguitate cu hs-CRP, parametrii ECG și EcoCG la copiii supraponderali și obezi cu HTA; evaluarea comparativă a nivelului seric al homocisteinei, ca marker al disfuncției endoteliale, în funcție de prezența/absența istoricului familial agravat, la copiii hipertensivi supraponderali și obezi. **Noutatea și originalitatea științifică:** A fost realizată o cercetare de tip caz control, care în premieră a determinat modificările stresului oxidativ și disfuncție endotelială în corelație cu factorii de risc, inclusiv istoric familial agravat, cu un rol important în realizarea HTA la copii. **Rezultatele principale noi pentru știință și practică obținute:** A fost demonstrată importanța istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară care, în combinație cu biomarkerii de stres oxidativ și disfuncție endotelială la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi, confirmă utilitatea acestora în diagnosticul precoce al HTA, cu o înțelegere mai clară a mecanismelor patogenice și inițierea precoce a măsurilor de profilaxie, diagnostic și tratament. **Semnificația teoretică:** evaluarea rolului istoricului familial agravat și a altor factori de risc de comun cu markerii SOX și a hiperhomocisteinемiei, au contribuit semnificativ la o înțelegere mai profundă a acestor procese fiziopatologice, care se implică în evoluția HTA la copiii cu exces ponderal. **Valoarea aplicativă:** Cercetarea marcherilor de stres oxidativ, care se reflectă în HTA de comun cu factorii de risc, la copiii supraponderali și obezi, va permite elaborarea unor algoritme de diagnostic precoce și la necesitate, inițierea unui tratament. **Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele au fost implementate în laboratorul științific de cardiologie pediatrică al IMSP Institutul de Cardiologie, precum și în cadrul secției de pediatrie, profil cardiologic al IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco,,

РЕЗЮМЕ

Бикир-Тхоряк Лилия Ильинична. Определение параметров окислительного стресса и некоторых факторов риска в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Кишинэу, 2023

Структура диссертации: введение, 4 главы, общие выводы и практические рекомендаций.

Библиография включает: 261 источников, 154 страниц, 37 таблиц и 45 фигур. По теме

опубликованы 50 научных работ. **Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дети,

оксидативный стресс (ОС), факторы риска. **Область исследования:** кардиология. **Цель**

исследования: Особенности ОС и роли некоторых факторов риска в развитии АГ у детей

с отягощенным семейным анамнезом (ОСА), избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением.

Задачи исследования: Сравнительное определение наличия факторов риска сердечно-

сосудистых заболеваний, способствующих развитию АГ у детей с ИМТ и ожирением без/с

ОСА в первом поколении родства, в возрасте до 45 лет; оценка активности ОС путем

определения продуктов перекисного окисления и ферментных компонентов

антиоксидантной системы у детей с АГ, ИМТ и ожирением; определение параметров

липидного и углеводного обменов во взаимосвязи с показателями ЦРБ, ЭКГ и ЭхоКГ у

детей с АГ, ИМТ и ожирением; определение сывороточного уровня гомоцистеина (Гц) как

маркера эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии АГ у детей без/с ОСА, и ожирением.

Научная новизна и оригинальность исследования: Впервые были определены

изменения параметров ОС и ЭД, которые в сочетании с факторами риска включая ОСА,

играют важную роль в развитии АГ у детей. **Новые основные результаты для науки и**

практики: Полученные данные показали важность ОСА сердечно-сосудистой патологией в

развитии АГ у детей с ИМТ и ожирением, которые в сочетании с биомаркерами ОС и ЭД

играют важную роль в качестве ранних диагностических биомаркеров АГ. **Теоретическая**

значимость: Роль ОСА и других факторов риска, совместно с маркерами ОС и

гипергомоцистеинемией, в значительной степени способствовала более глубокому

пониманию патофизиологических процессов, вовлеченных в эволюции АГ у детей с ИМТ.

Практическая значимость: Определение маркеров ОС в сочетании с факторами риска,

отражающихся на развитие АГ у детей с избыточной массой тела и ожирением, позволит

разработать алгоритмы ранней диагностики и лечения. **Внедрение научных результатов:**

Результаты исследования были внедрены в клиническую работу научной лаборатории

детской кардиологии, Института Кардиологии, а также в педиатрическом отделении с

кардиологическим профилем ДКБ «Валентин Игнатенко».

SUMMARY

Lilia Bichir-Thoreac. Estimation of the oxidative stress and risk factors parameters in arterial hypertension at children with obesity and overweight. Kishinau, 2023

Structure of the thesis: introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography with the list of the 261 sources, 154 pages, 37 tables, 45 figures. The results were published in 50 scientific works. **Key words:** arterial hypertension, children, oxidative stress, risk factors (RF). **Investigation domain:** cardiology. **Objective of the investigation:** Evaluation of the peculiarities of oxidative stress (OS) and the role of some contributing RF in the evolution of arterial hypertension (AH) in overweight (OW) and obese (OB) children with an aggravated family history (FH). **The aims of the work:** Comparative evaluation of different RF of AH in OW and OB children, with or without aggravated FH in the first generation of relatives, aged up to 45 years; assessment of OS activity by determining peroxidation products and enzyme components of the antioxidant system in OW and OB children with AH; evaluation of the peculiarities of lipid and carbohydrate metabolism in conjunction with hs-CRP, ECG and EcoCG parameters in OW and OB children with AH; the comparative evaluation of the serum level of homocysteine, as a marker of endothelial dysfunction (ED), according to the presence/absence of aggravated FH, in OW and OB hypertensive children. **Scientific novelty and originality:** The research of the case control type that for the first time determined OS modifications and ED as correlated with the RF including the aggravated FH having an important role in the realization of the AH in children. **Fundamentally new results for science and practice obtained:** The results obtained showed the importance of the aggravated FH that in combination with the biomarkers of the OS and ED at OB and OW children with hypertension confirm their utility as biomarkers in early diagnosis of AH, as well as organization of early prophylaxis measures, diagnosis and treatment. **Theoretical significance:** the evaluation of the role of aggravated FH and other RF in common with SOX markers and hyperhomocysteinemia, contributed significantly to a deeper understanding of these pathophysiological processes, which are involved in the evolution of hypertension in OW children. **Applicative value:** Investigation of the OS markers that are reflected in AH together with the RF at children and teenagers with obesity and OW will permit the development of the algorithm of the early diagnosis and initiation of the necessary treatment. **Implementation of the scientific results.** The results of the research were implemented within the scientific laboratory of paediatric cardiology in Cardiological Institute as well as the paediatric section with the cardiology profile in the City Children's Hospital V. Ignatenco.

BICHIR-THOREAC LILIANA

**ESTIMAREA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI A UNOR
FACTORI DE RISC ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIII
OBEZI ȘI SUPRAPONDERALI**

321.03 – CARDIOLOGIE

Rezumatul

Tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 27.10.2023
Hârtie offset. Tipar offset.
Coli de tipar:.....Comanda nr.....

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj 40 ex.

Îl „Covalciuc Maria" Chișinău, str. Vl. Corolenco 61/3