

11. Daniel S, Bereczki D: Alcohol as a risk factor for hemorrhagic stroke. *Ideggyogy Sz.* 2004, vol. 57, p.247-256.
12. Frangogiannis NG: Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost.* 2007, vol. 97, p. 738-747.
13. Fulton T. Crews, Rabih Bechara, Lou Ann Brown. Cytokines and Alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006, vol. 30, nr. 4, p. 720–730.
14. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE: Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006, vol. 60, p.S3-S11.
15. Kelly A. Nordyke Messingham , Douglas E. Faunce, Elizabeth J. Kovacs. Alcohol, injury, and cellular immunity. În: *Alcohol.* 2002, vol. 28, p. 137–149.
16. Lee HT, Park SW, Kim M, D'Agati VD: Acute kidney injury after hepatic ischemia and reperfusion injury in mice. *Lab Invest.* 2009, vol. 89, p.196-208.
17. Paulo F.D. Baua, Claiton H.D. Bauc, Guido A. Rosito. Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers. *Alcohol.* 2007. vol. 41, p. 479-488.
18. Thomas J. Waldschmidta, Robert T. Cooka, Elizabeth J. Kovacs. Alcohol and inflammation and immune responses: summary of the 2006 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting. *Alcohol.* 2008, vol. 42, p. 137-142.
19. Vanlangenakker N, Berghe TV, Krysko DV, Festjens N, Vandenabeele P. Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr Mol Med.* 2008, vol. 8, p.207- 220.
20. Zhen Huang and Åke Sjöholm. Ethanol Acutely Stimulates Islet Blood Flow, Amplifies Insulin Secretion, and Induces Hypoglycemia via Nitric Oxide and Vagally Mediated Mechanisms. *Endocrinology.* 2008, vol. 149, nr. 1, p.232–236.

CORELAȚII DINTRE ACTIVITATEA PROTEINEI C -REACTIVE ȘI CERULOPLASMINEI ÎN ȘOCUL HEMORAGIC RESUSCITAT CU ACID HIALURONIC

Victoria Rotaru, Corneliu Hangan, Eleonora Borș, Veronica Cernit, Iuliana Feghiu
Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică, USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

Correlation between activity of C- reactive protein (CRP) and ceruloplasmine in haemorrhagic shock revived with hyaluronic acid

Haemorrhagic shock is manifested through local and diffuse inflammatory process. The pathogenetic factors of systemic inflammation are acute phase proteins and oxygen free radicals. CRP and ceruloplasmine are recognized as markers of local and diffuse inflammatory process. Postinfusionale syndrome triggers a set of tissue damages additional to hypovolemic impact, which are assigned to reperfusion syndrome, and are mediated by oxidative stress, and respectively, detrimentally affected by acute phase proteins, proinflammatory cytokines, metals and modulators proteins of oxidative stress (transferrin-iron, ceruloplasmine-copper).

Rezumat

Șocul hemoragic se manifestă prin proces inflamator local și difuz. Factorii patogenetici ai inflamației sistemice sunt proteinele fazei acute și radicalii liberi de oxigen. PCR și ceruloplasmina sunt recunoscuți drept markeri fideli ai procesului inflamator local și difuz. Sindromul postinfuzional declanșează un set de alterări tisulare adiționale impactului

hipovolemic, care sunt atribuite efectului de reperfuzie și sunt mediate predilect prin stresul oxidativ și, respectiv, influențate detrimental de către proteinele fazei acute, citokinele proinflamatoare, metalele și proteinele modulatorie a stresului oxidativ (transferina – fierul, ceruloplasmina – cuprul).

Actualitatea

Șocul hemoragic se caracterizează prin modificarea concentrației proteinelor fazei acute cauzate de alterările primare și/sau secundare a celulelor, structurilor extracelulare [1]. Proteina C reactivă (PCR) este o proteină plasmatică sintetizată de ficat și de adipocite. Ea este un marker al inflamației sistemice a organismului, ce participă la eliminarea substanțelor necrotice din organism fixând lipoproteidele cu densitate joasă și foarte joasă. Manifestând funcție imunomodulatoare, interacționează cu Fc-receptorii de pe suprafața celulelor imunocompetente - monocite, T-killeri, T-supresori și participă la fixarea ligandului cu activarea complementului. Proteina C-reactivă inhibă eliberarea citokinelor proinflamatorii prin mecanism de fixare a fosfolipidelor membranare.

Stresul oxidativ joacă un rol esențial în patogenia șocului hemoragic și în evoluția sindromului de disfuncție poliorganică. Radicalii liberi de oxigen posedă acțiune alterativă directă asupra membranei celulare, dar realizează și acțiune stimulatorie independentă asupra eliberării mediatorilor inflamatori. Ceruloplasmina se impune prin diminuarea ratei formării radicalilor liberi de oxigen, capabilă să declanșeze procese oxidative. Efectele oxidative pot avea impacte benefice, mai ales în cadrul șocului hemoragic și anume formarea stocului de nitrit (NO_2^-), o rezervă biologică a NO, care se formează prin oxidarea NO în prezența ceruloplasminei [5]. Nitritul este redus până la NO prin intermediul dioxihemoglobinei, ceea ce majorează conținutul de monoxid de azot în condițiile de ischemie și hipoxie.

Obiectivul actualei lucrări este estimarea corelației dintre activitatea proteinei C - reactive și ceruloplasmină pe parcursul șocului hemoragic până și după resuscitare cu soluție acid hialuronic.

Material și metode

În experiențele proprii șocul hemoragic a fost reprodus la iepuri masculi de laborator (masa corporală 2,3-2,5 kg), utilizând modelul clasic [3].

Aplicând anestezie locală cu Sol. Novocaină 5%-10 ml, a fost preparată vena femurală. Sângele a fost exfuzat în 3 prize (câte 15-20 ml la fiecare) la intervale de 15-20 min, volumul de sânge pierdut fiind de circa 45-55 ml (5-7% din masa corpului), ceea ce constituie aproximativ 40% din volumul total de sânge. Presiunea sanguină finală a fost menținută la nivel de șoc sever - 40 ± 5 mm Hg. Aceste valori au fost menținute prin efuzii și reinfuzii repetate de sânge pe o perioadă până la 24 ore. Estimările biochimice ale sângelui s-au efectuat inițial, la sfârșitul perioadelor de 90 min, 5 ore și 24 ore ale evoluției șocului hemoragic.

Primele 5 ore animalele rămâneau fixate pe măsuțe. După aceasta animalele erau eliberate și întreținute în condiții identice la temperatura de 25-30°C cu acces liber la apă și hrană pentru a studia durata vieții animalelor din fiecare lot. Pe tot parcursul vieții se studia starea generală a animalelor. La finele experiențelor animalele au fost sacrificate prin eutanazie.

Concentrația proteinei C-reactive plasmatică (*mg/dl*) a fost determinată prin metoda Slide-format (latex).

Concentrația ceruloplasminei plasmatică (*mg/dl*) a fost determinată prin metoda imunoturbidimetrică.

Rezultatele și discuții

Valorile markerilor inflamației sistemice și stresului oxidativ pe parcursul șocului hemoragic pîna și după resuscitare cu acid hialuronic sunt redată în tabelul 1.

Tabelul 1. Valorile serice ale PCR și ale ceruloplasminei (mg/dl) pe perioada sindromului postinfuzional în resuscitarea cu soluție acid hialuronic

| Indice | Inițial | Nivel preinfuzional | Sindromul postinfuzional | | |
|---------------------------|---------------|---------------------------------------|---|------------------------|------------------------|
| | | | 90 min | 5 ore | 24 ore |
| PCR n=8 | 48,6± 3,2 | 61,2±3,6 +26% vs inițial p<0,05 | +10% vs preinfuzie p>0,05 | -11% vs -AH, p>0,05 | -7% vs -AH, p>0,05 |
| Ceruloplas mina n=8 | 4,8 ± 0,23 | 6,3±0,3 +31% vs inițial p<0,05 | +3% vs nivel preinfuzional p>0,05 | -8% vs -AH, p>0,05 | -16% vs -AH, p>0,05 |

Legendă:

p – valoarea semnificației comparativ cu indicele inițial sau cu indicele preinfuzie;

% - diferența relativă a indicelui respectiv față de valoarea lui inițială (până la hemoragie) sau cea preinfuzională (până la resuscitare, deci la min 90 al ȘH) sau față de valoarea postinfuzională, când resuscitarea ȘH s-a efectuat fără acid hialuronic (-AH)

Valorile serice ale PCR au scăzut pe fondalul resuscitării cu sol. AH . Astfel la min 90 a sindromului postinfuzional PCR a crescut nesemnificativ cu 10%, ceea ce reprezintă un increment cu circa 1/3 mai mic față de nivelul preinfuzional. Către ora 5 valoarea absolută a PCR la această perioadă este cu 11% (p>0,05) mai mică *vis-a-vis* indicelui de referință. De menționat că la sfârșitul perioadei de 24 ore valoarea absolută a PCR este cu 7% (p>0,05) sub valoarea de referință.

Așadar, resuscitarea ȘH prin infuzia cu sol.AH a fost asociată și de un grad notabil mai mic al creșterii nivelelor circulante ale PCR, datorită stimulării sintezei hepatice reduse a proteinei C reactive.

Or terapia infuzională a ȘH cu acid hialuronic atenuază incrementul PCR, atenuază intensitatea răspunsului inflamator sistemic și, respectiv, intensitatea sindromului postinfuzional. Deoarece sindromul inflamației sistemice este pârghia fiabilă a sindromului postinfuzional, a alterării și disfuncției organice inerente perioadei de reperfuzie utilizarea AH este patogenetic argumentată [2].

Dinamica ceruloplasminei a demonstrat un diapazon de creștere mai constrâns în special la ora 5 a sindromului postinfuzional, când aceasta elevă semnificativ în serul sanguin la cote maxime (tab.1). În cadrul acestui interval de timp incrementul ceruloplasminei a măsurat aproximativ 2/3 din rata de referință a creșterii și nivelul seric atestat crescut cu 3% față de cel preinfuzional, avea o marjă de eroare nesemnificativă. Și la sfârșitul orei 24 conținutul seric al ceruloplasminei era notabil mai mic (cu 16%) decât cel din lotul fără acid hialuronic. Mai mult, la sfârșitul sindromului postinfuzional ceruloplasmina a fost individualizată la valori aproape similare celor normale, în timp ce dinamica de referință se impune prin valori veritabil crescute.

În ansamblu, datele obținute validează capacitatea acidului hialuronic de a atenua răspunsul inflamator sistemic în cadrul sindromului postinfuzional și efect antioxidant prin prevenirea creșterii sanguine a ceruloplasminei, ultima fiind estimată și drept o proteină-marker a fazei acute.

Concluzii

1. Răspunsul inflamator sistemic în șocul hemoragic se manifestă prin creșterea nivelului seric al PCR pe perioada de 5 ore a șocului hemoragic.
2. Ceruloplasmina manifestă o creștere negativă pe parcursul a 5 ore de șoc hemoragic .
3. Inflamația sistemică pe fondal de ȘH se caracterizează prin creșterea corelativă a proteinei C reactive și ceruloplasminei.
4. Resuscitarea ȘH prin infuzie de acid hialuronic a condus la o atenuare notabilă a creșterii concentrației PCR și ceruloplasminei , diminuând răspunsul inflamator sistemic și stresul oxidativ din cadrul sindromului postinfuzional.

Bibliografie

1. DUTTON R. Current concepts of hemorrhagic shock. *Anesthesiology Clinic*, 2007, 25: 23-34.
2. KLABUNDE RE. The pathophysiology of hemorrhagic shock. PPT, 2004.
3. MAURITZ JL, Renedo J, Barrion JP et al. Experimental models of hemorrhagic shock. *Nutr Hosp*, 2007, 22: 190-8.
4. LIU LL, Dubick MA. Hemorrhagic shock-induced vascular hyporeactivity in the rat: Relationship to gene expression of nitric oxide synthase, endothelin-1, and select cytokines in corresponding organs. *The Journal of surgical research*. 2005, 125(2): 128-136.
5. PHILLIPS CR, Wong CN, Oyama TT et al. Nitrite consumption and production in the cardiopulmonary circulation during hemorrhagic shock and resuscitation. *Critical Care*, 2008, 12(Suppl 2): 383-9.

ACȚIUNEA OXIHIPERBARIEI ASUPRA PROCESULUI DE DEZAMINARE OXIDATIVĂ ÎN CREIER LA COMPRIMAREA ÎNDELUNGATĂ A ȚESUTURILOR MOI

Corneliu Hangan, Eleonora Borș, Victoria Rotaru, Veronica Cernit, Iuliana Feghiu
Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Oxydative deamination in brain in conditions of crushing of soft tissues and hyperbaric oxygenation

Decreasing of L-glutamate contents in the brain tissue during crush-syndrome was discovered. Also the increasing of α -ketoglutarate contents was observed. Including of L-glutamate in energy dependent system "ammoniac-ketoglutarate-glutamate-glutamine" has a protective effect on the nervous system. Hyperbaric oxygenation may restore L-glutamate contents in the brain and normalize α -ketoglutarate metabolism and improve the nervous system function.

Rezumat

La animalele cu CÎȚM hiperoxibaria contribuie la mărirea cantității de L-glutamat în creier, care se include activ în mecanismele de apărare a sistemului nervos față de efectele nefaste prin detoxicarea amoniacului în sistemul energodependent amoniac-&-cetoglutarat-glutamat-glutamină, tinde să normalizeze nivelul α -cetoglutaratului, stimulează reacțiile de oxido-reducere. În același rând oxihiperbaria, este probabil o veriga, care unește metabolismul aminoacizilor cu ciclul acizilor tricarboxilici în creier.