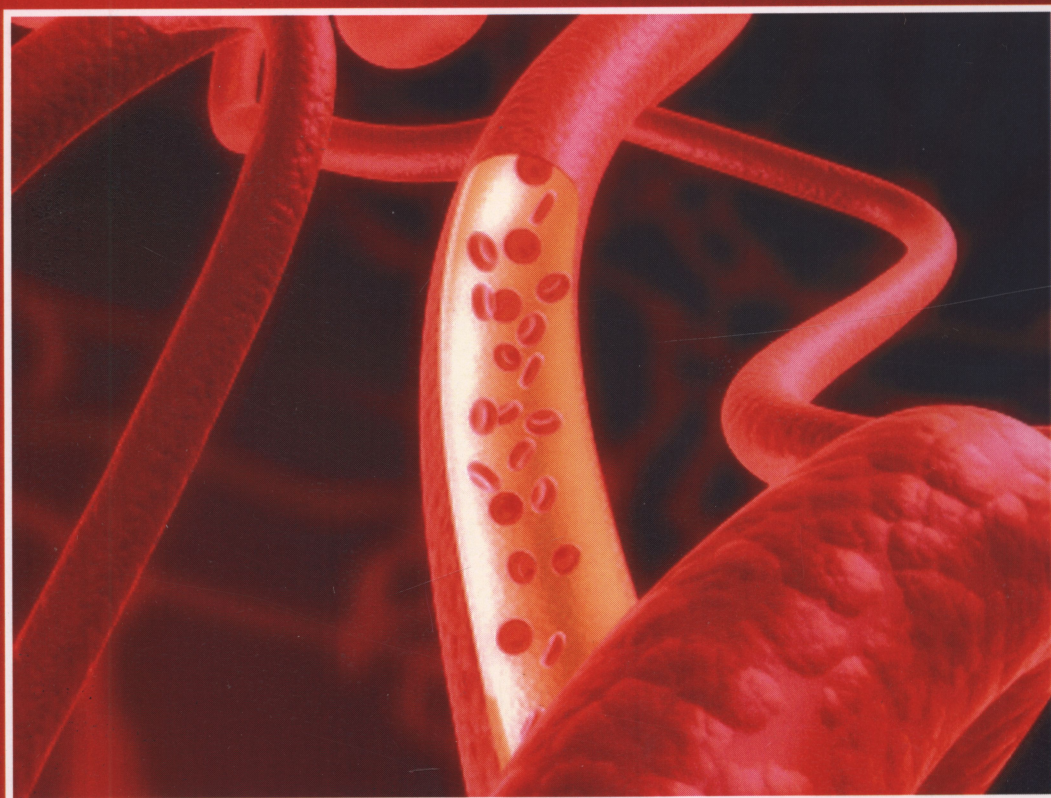


UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
CATEDRA FIZIOPATOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE CLINICĂ

Anatolie VIȘNEVSCHI

**PARTICULARITĂȚILE PATOGENIEI
ȘOCULUI HEMORAGIC PE FONDAL
DE INOXICAȚIE ACUTĂ CU ALCOOL**



Anatolie VIȘNEVSCHI

PARTICULARITĂȚILE PATOGENIEI ȘOCULUI HEMORAGIC PE FONDAL DE INOXICAȚIE ACUTĂ CU ALCOOL

Lucrarea a fost aprobată de către Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății
proces verbal Nr.2 din 10 mai 2010

Autor:

Anatolie Visnevski, doctor în medicină, conferențiar universitar,
catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

RECENZENT:

Victor Cojocaru, doctor habilitat în medicină, profesor universitar;
Victor Vovc, doctor habilitat în medicină, profesor universitar

*In monografie sunt elucidate particularitățile patogeniei șocului hemoragic pe fondal de etanolism acut și sunt expuse date contemporane din literatura mondială precum și rezultatele studiilor experimentale ale autorului, fiind elucidată interconexiunea dintre modificarea statutului hemodinamic, enzimemic, nivelul citokinemiei și a tabloului morfologic din organele de importanță vitală.
Monografia este utilă celor care au tangență cu această stare extremă răspândită, severă și imprevizibilă prin evoluție și prin complicații.*

Visnevski, Anatolie

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Particularitățile patogeniei șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu alcool / Anatolie Visnevski ; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică. – Ch. : "Foxtro" SRL, 2010. – 126 p.
50 ex.

ISBN 978-9975-4093-6-0.
615.099:616-099
V 68

CUPRINS

1. Modificarea homeostaziei în cadrul șocului hemoragic pe fondalul intoxicației acute cu alcool

1.1. Aspecte patogenetice ale șocului hemoragic.....	10
1.2. Mecanisme moleculare ale șocului hemoragic	14
1.3. Metabolismul alcoolului etilic.....	21
1.4. Contribuția etanolului în compromiterea reactivității imunologice.....	26
1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice.....	32
1.6. Tehnici de resuscitare și tratament a ȘH.....	34
1.7. Leziunile de reperfuzie posthemoragică	37

2. Modificarea statutului hemodinamic, biochimic și morfologic în cadrul șocului hemoragic

2.1. Aspecte hemodinamice ale șocului hemoragic.....	41
2.2. Modificările biochimice în cadrul șocului hemoragic	44
2.3. Nivelul citokinemiei în șocul hemoragic experimental	48
2.4. Tabloul histologic al organelor de importanță vitală în șocul hemoragic.....	50

3. Dishomeostaziile induse de alcoolul etilic în cadrul șocului hemoragic experimental

3.1. Modificarea nivelului presiunii arteriale medii și a frecvenței contracțiilor cardiace în cadrul șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie	57
3.2. Variațiile nivelului biomarkerilor în serul sanguin în șocului hemoragic experimental pe fondal de alcoolemie	61
3.3. Modificările nivelului citokinelor pro-și antiinflamatoare induse de alcool în șocul hemoragic	65
3.4. Leziunile organelor de importanță vitală induse de alcool la animalele cu șoc hemoragic ..	69

4. Aspecte ale terapiei patogenetice a șocului hemoragic experimental

4.1. Modificările hemodinamice, biochimice și morfologice în cadrul șocului hemoragic resuscitat cu Difetur	72
4.2. Aspecte hemodinamice, biochimice și morfologice în șocul hemoragic resuscitat cu Dextran 70	80
4.3. Evoluția indicilor hemodinamici, markerilor biochimici (enzimemia și citokinemia) și modificărilor morfologice în șocului hemoragic experimental resuscitat prin combinația Difetur cu Dextran 70.	87

5. Contribuții la tratamentul patogenetic al șocului hemoragic pe fondal de etanolism acut

5.1. Evaluări hemodinamice, biochimice, morfologice rezultante a terapiei patogenetice cu Difetur.	94
5.2. Modularea răspunsului hemodinamic, biochimic și inerențelor morfologice în cadrul șocului hemoragic cu alcoolemie prin resuscitarea cu Dextran 70.....	102
5.3. Modificarea indicilor hemodinamici, markerilor biochimici și a tabloului histologic în șocului hemoragic cu alcoolemie resuscitat prin combinația Difetur și Dextran 70.....	108

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezentau un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni - intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni - intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatiche

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni - intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatiche/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

Consumul de alcool crește nivelul de endotine, această relație fiind direct proporțională cu doza de alcool consumat. Unele studii au demonstrat că creșterea nivelului de endotine la persoanele cu abuz cronic de alcool poate fi unul din mecanismele dezvoltării hipertensiunii arteriale la aceste persoane [172].

Vasdev et al. au analizat efectul consumului moderat de vin roșu asupra proprietăților adezive ale monocitelor umane față de endoteliul vascular la bărbații sănătoși [194]. Adeziunea monocitelor de endoteliul vascular indusă de TNF a fost abolită la consumul vinului roșu. Autorii sugerează că acest efect poate fi datorat inhibiției expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor. Studii in vitro au demonstrat că TNF inhibă proliferarea celulelor endoteliale și procesul de reendotelizarea în cadrul leziunilor arteriale.

1.5. Impactul alcoolului și a leziunilor traumatice

Consumul de alcool reprezintă un factor de risc major pentru toate tipurile de leziuni- intenționate și neintenționate. Este cunoscut și faptul că etanolul modifică răspunsul fiziologic al organismului în cadrul traumelor de diferită genă și contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor [145, 177].

Patogenia leziunilor traumatice/hemoragice în cadrul intoxicației cu alcool este asociată cu hipotensiune marcată din cauza dereglării răspunsului neuroendocrin care vizează restabilirea stabilității hemodinamice. La șobolani, intoxicația acută cu alcool urmată de șoc hemoragic (durată 60 min., PA- 40 mmHg) demonstrează că inițial animalele intoxicate cu alcool prezintă un nivel mai redus al PA și o micșorarea marcantă a nivelului PA ca răspuns la hemoragie comparativ cu lotul animalelor fără alcool. Ca rezultat, s-a emis ipoteză că aceste modificări se datorează tulburării eliberării de catecolamine și vasopresină ca răspuns la hemoragie, scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului sau a răspunsului vascular neadecvat față de factorii presori la animalele intoxicate cu etanol [12,150]. După cum s-a menționat anterior, hipotensiunea arterială marcată indusă de alcool poate fi atribuită incapacității musculaturii netede de a răspunde la agenții vasoconstrictori. Studiul experimental arată că la intoxicația acută cu etanol scade contractilitatea inelelor de aortă față de fenilefrină [165, 207]. Mai mult decât atât, s-a arătat că intoxicația cu alcool accentuează creșterea nivelului alanin aminotransferazei în serul sanguin în șocul hemoragic [18]. Aceste observații sugerează accentuarea leziunilor celulare induse de intoxicația cu alcool în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool de asemenea modulează răspunsul citokinic la hemoragie. În concordanță cu unele date experimentale, hemoragia induce o creștere a expresiei TNF α și IL-1 α în țesuturile pulmonilor și splinei în șocul hemoragic. Intoxicația cu alcool scade nivelul TNF α în pulmoni însă nu produce modificări semnificative a nivelului IL-1 α în plămâni și a nivelului TNF α și IL-1 α în splină. Aceste dereglări în sinteza citokinelor din cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol, posibil pot fi cauzate de afectarea răspunsului neuroendocrin în special de scăderea nivelului de epinefrină și norepinefrină. Unele studii au stabilit efectele imunomodulatoare ale sistemului neuroendocrin în special rolul sistemului nervos simpatic. Simpatectomia accentuează expresia citokinelor proinflamatoare în țesuturile pulmonilor și splinei [164].

Modificări marcante a expresiei citokinelor proinflamatoare în țesuturi, cu creșterea apoptozei neutrofilelor și scăderea activității fagocitare după faza de resuscitare a fost ob-

servată la animalele tratate cu alcool. Aceste modificări ale markerilor imunității nespecifice sunt asociate cu creșterea morbidității și mortalității din cauza *Klebsiella pneumoniae* în perioada de recuperare al animalele intoxicate cu alcool în cadrul șocului hemoragic [31, 63].

Rezultatele investigațiilor clinice a pacienților cu șoc hemoragic demonstrează alterări semnificative la pacienții cu alcoolemie majoră. În particular, a fost observat nivelul crescut al interleukinei -18 și a interleukinei-6 la acești pacienți. Deși, aceste studii clinice au fost efectuate pe un număr nesemnificativ de pacienți, a fost demonstrat că alcoolul modulează răspunsul citokinic în cadrul șocului hemoragic și crește riscul mortalității la aceștia [45,66].

Rezultatele studiilor efectuate pe rozătoare, demonstrează imunosupresie evidentă la animalele intoxicate cu alcoolul și supuse șocului combustional. S-a determinat că administrarea orală a etanolului urmată de șoc combustional inhibă semnificativ proliferarea limfocitelor T și B și crește translocarea bacteriană din tractul digestiv. De asemenea s-a demonstrat că etanolul augmentează și leziunile sistemului nervos central în cadrul stărilor extremale prin amplificarea edemului cerebral [90]. Alcoolul în cadrul șocului combustional sporește procesul formării radicalilor liberi în ficat și contribuie la dezvoltarea leziunilor hepatice. Rezultatele investigațiilor experimentale au identificat tulburări majore în imunitatea mediată celular: scăderea chemotaxiei limfocitare, inhibiția procesului de proliferare celulară și a sintezei de citokine [63, 66].

Similar rezultatelor clinice, o creștere dramatică a nivelului de IL-6 a fost observată și în modelul experimental de intoxicație acută cu etanol asociat cu șoc combustional. Nivele crescute ale IL-6 au fost determinate și în omogenatele hepatice la șoriceii cu șoc combustional pe fondal de alcoolemie. Deoarece IL-6 este necesară pentru generarea unui răspuns imun productiv, nivelul crescut al acesteia contribuie la inițierea răspunsului inflamator neadecvat observat în studii experimentale și clinice. În plus, nivelul crescut al IL-6 poate reprima direct proliferarea limfocitară prin oprirea ciclului celular în faza G0/G1 și indirect prin stimularea producerii a TGF- β . TGF- β este un potent supresor al funcțiilor limfocitare prin inhibiția producerii a IL-2 și scăderea expresiei receptorilor pentru IL-2. Micșorarea semnificativă a producerii IL-2 de către splenocitele șoriceilor în cadrul șocului combustional pe fondal de alcoolemie, sugerează că efectul imunosupresiv al IL-6 este realizat prin intermediul inhibiției sintezei IL-2. Nivelul crescut al IL-6 la șoriceii supuși șocului combustional pe fondal de intoxicație cu etanol este asociat cu diminuarea nivelului de glucocorticoizi comparativ cu nivelul acestora la animalele supuse șocului combustional fără alcoolemie. Administrarea glucocorticoizilor la animalele cu șoc combustional pe fondal de alcoolemie scade nivelul IL-6 și restabilește funcțiile sistemului imun [74].

Unele studii au demonstrat o scădere a producerii IL-4 (citokină antiinflamatoare) în cadrul șocului combustional asociat cu alcoolemie. Mai mult ca atât, administrarea in vivo a IL-4 reduce nivelul de IL-6 și restabilește capacitatea proliferativă a splenocitelor.

Utilizând modele experimentale de șoc combustional asociate cu intoxicație cu etanol pe șoriceii s-a confirmat o creștere semnificativă a mortalității și a răspunsului inflamator după infectarea intratraheală cu *Pseudomonas aeruginosa*. Creșterea nivelului citokinelor proinflamatoare (IL-6 și TNF- α) și o amplificare a infiltrației leucocitare în pulmoni a fost observată la șoriceii cu șoc combustional asociat cu intoxicație acută cu alcool. Producerea excesivă de

chemokine, expresia excesivă a moleculelor de adeziune și leziunile endoteliului vascular se fac responsabili de acumularea aberantă a leucocitelor în țesutul pulmonar [96].

Este cunoscut faptul că atât etanolul cât și ischemia intestinală dereglează funcția de barieră a intestinului și crește posibilitatea dezvoltării stărilor de sepsis în cadrul șocului de diferită origine. Efectele combinate ale acțiunii alcoolului și ischemiei asupra epiteliului intestinal actualmente sunt puțin elucidate. Studii efectuate pe culturi celulare (Caco2) au arătat că atât la tratarea cu alcool cât și în condiții de hipoxie crește sinteza de către aceste celule a IL-6 și a TNF- α . În plus, alcoolul și hipoxia au efect aditiv asupra procesului de apoptoză și asupra permeabilității celulare aceasta fiind cea mai vădită în lotul celulelor tratate cu alcool și supuse hipoxiei. Aceste date sugerează că alcoolul și ischemia pot avea efecte sinergiste asupra procesului de producere a citokinelor și asupra permeabilității intestinale [15, 16, 122, 145].

Așadar, alcoolul determină efecte negative asupra organismului manifestate prin compromiterea homeostaziei hemodinamice, imune și metabolice.

1.6. Tehnici de resuscitare și tratament a ȘH

Abordarea tradițională a managementului șocului hemoragic este direcționată asupra controlului hemoragiei și restabilirii perfuziei organelor prin administrarea diferitor soluții pentru resuscitare [37, 76, 95]. Date experimentale și clinice contemporane evidențiază diferite efecte adverse induse de soluțiile utilizate în procesul de resuscitare a persoanelor cu șoc hemoragic. Actualmente, studiile clinico-experimentale sunt orientate spre fortificarea armamentariului remediilor farmacologice utilizat în tratamentul patogenetic complex al șocului hemoragic [141].

Infuziile de substanțe cristaloide și transfuziile de sânge sunt cele mai importante în tratamentul pre- și intraspitalicesc a șocului hemoragic [108]. Transfuziile de sânge sunt solicitate pentru repleția capacității de transport a oxigenului, dar de obicei sângele nu poate fi utilizat la etapa prespitalicească deoarece necesită refrigerare. La etapa prespitalicească sunt recomandate utilizare a 4 tipuri de soluții.

Soluția Ringer lactat (RL) este cea mai disponibilă și frecvent utilizată în resuscitarea șocului hemoragic. Această soluție este necostisitoare și echilibrează rapid compartimentul extracelular, restabilind deficitul de lichide asociat hemoragiei. Administrarea volumelor masive de Ringer lactat rezultă în micșorarea presiunii oncotice în spațiul vascular. Deoarece administrarea cristaloizilor este un fenomen de rutină la resuscitarea pacienților cu șoc hemoragic, unele studii au pus semne de întrebare asupra efectelor acestora asupra răspunsului imun indus de șocul hemoragic.

Infuzia rapidă a volumelor mari de soluții cristaloide conduc la creșterea rapidă a returului venos spre inimă și respectiv a rezistenței vasculare periferice. Dacă funcția cordului este compromisă de starea hipovolemică, ischemică și hipoxică îndelungată atunci suprasolicitarea prin volum și rezistență provoacă afectarea funcțională a miocardului și poate induce insuficiență contractilă marcată. Ultimul aspect este rezultatul alterării miocardiocitelor în condițiile activării stresului oxidativ și a excesului de calciu asociate sindromului de reperfuzie, asociat cu dereglări electrofiziologice, inclusiv fibrilația atrială. Comparativ cu plasma sanguină, soluția RL are osmolaritatea mai redusă (273 mOsm/l *versus* 285-295 mOsm/l) re-

spectiv volumul mare de soluție RL reduce osmolaritatea plasmei sanguine și poate contribui la dezvoltarea edemului cerebral [136, 141]..

Investigații experimentale au demonstrat că soluția Ringer lactat exacerbează producerea de către neutrofile a radicalului superoxid și crește capacitatea de adeziune a acestora față de endoteliul vascular. Este remarcabil faptul că infuzia soluției Ringer lactat la animale fără șoc hemoragic de asemenea este urmată de activarea neutrofilelor. Neutrofilele umane izolate tratate cu soluție RL cresc sinteza speciilor reactive de oxigen [86]. De asemenea a fost demonstrat că resuscitarea agresivă cu soluții cristaloide este urmată de creșterea nivelului de citokine proinflamatoare (IL-1, IL-6 și TNF). Resuscitarea cu soluție RL a șocului hemoragic amplifică procesul de apoptoză a celulelor din intestine și ficat. Unul din avantajele semnificative ale soluției Ringer lactat este furnizarea surselor de bicarbonați ca rezultat al metabolizării lactatului la CO_2 și H_2O , și spre deosebire de bicarbonat Ringer lactat nu precipitează calciul administrat intravenos în soluții [155, 159, 171].

Administrarea soluțiilor coloidale ce tind a se menține în compartimentul vascular este susținută pentru tratamentul șocului hemoragic. Deoarece soluțiile coloidale se mențin timp mai îndelungat în spațiul vascular, administrarea acestora în volume mai mici la resuscitarea șocului hemoragic ating stabilitate hemodinamică mai evidențiată comparativ cu soluțiile cristaloide. Totuși, soluțiile coloidale sunt mai costisitoare, scad nivelul calciului ionizat din serul sanguin și scad nivelul imunoglobulinelor circulante. Multiple studii experimentale și clinice au comparat efectele resuscitării cu cristaloizi și coloizi [148, 159, 174].

Eliminarea soluțiilor coloidale (Dextrani) din organism preponderent are loc prin rinichi, deteriorând funcțiile renale. În cadrul infuziilor de Dextran crește riscul dezvoltării insuficienței renale, datorită precipitației moleculelor mici în sistemul reticuloendotelial cu afectarea aparatului glomerular până la dezvoltarea perioadei de anurie. În condițiile creșterii marcante a permeabilității vasculare, moleculele cu masă moleculară mare extravazează în sectorul extravascular provocând expansiunea edemului interstițial. În condițiile hipovolemiei, presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare scade, respectiv infuzia soluțiilor coloidale sporesc semnificativ presiunea oncotică contribuind la diminuarea filtrației glomerulare. Acest mecanism al insuficienței renale poate fi diminuat prin administrarea concomitentă și a soluțiilor cristaloide cu scopul refacerii presiunii de perfuzie [192].

Unele studii demonstrează că dextranii cu masă moleculară mare administrați în doze mari interferează sistemul sanguin de coagulare, fenomen cu importanță deosebită în cadrul hemoragiilor. Dextranii inhibă proprietățile adezive ale plachetelor prin asocierea cu factorul von Willebrand și cu alți factori de coagulare (II, V, VII), creând astfel condiții favorabile pentru instalarea sindromului hemoragic. În plus, preparatele coloidale sintetice potențează sistemul fibrinolitic prin creșterea ponderii activatorului plasminogenului și a alfa2- antiplasminei.

O complicație severă indusă de infuzia preparatelor coloidale este posibilitatea dezvoltării reacțiilor alergice la unele substanțe coloidale sintetice așa ca dextranii. Aceste reacții sunt asociate cu anticorpii dextranici, care se crede a fi prezenți la majoritatea populației umane în cantități mici. Este demonstrat, că cele mai severe reacții alergice induse de dextrani au fost observate la persoanele care prezentau un titru crescut de anticorpi dextranici. În general, pentru a provoca dezvoltarea reacțiilor alergice este necesară administrarea unui

volum neînsemnat de dextran și de obicei reacția se dezvoltă în primele minute după infuzie. Cazuri mai frecvente de reacții alergice au fost apreciate la administrarea dextranilor cu masa moleculară $> 100,000$ comparativ cu reacțiile alergice dezvoltate la administrarea dextranilor de ultima generație. În general, dezvoltarea reacțiilor alergice la administrarea dextranilor cu masa moleculară de 75,000 ori mai mică este un fenomen destul de rară cu o incidență de 0.013%- 0.024%. Majoritatea cazurilor de reacții alergice au fost observate la administrarea dextranilor la persoanele în etate. Comparativ cu alte substanțe coloide utilizate în resuscitarea șocului hemoragic, incidența reacțiilor alergice induse de dextrani este de 2 ori mai mică comparativ cu albumina și de 6 ori mai redusă comparativ cu gelatina [220,221].

Studii clinice și experimentale au demonstrat eficacitatea administrării volumelor mici de soluții hipertionice (5ml/kg NaCl 7,5%) în procesul de resuscitare prespitalicească a șocului hemoragic. Soluțiile hipertionice administrate în volume mici ameliorează microcirculația, stabilizează presiunea arterială și debitul cardiac și nu afectează funcțiile sistemului imun. Soluțiile hipertionice previn răspunsul inflamator la pacienții traumatizați prin blocarea activării monocitelor și neutrofilelor [142]. Expunerea neutrofilelor acțiunii soluțiilor hipertionice produce o creștere a nivelului intracelular de AMP ciclic care interferează mecanismele de activare a neutrofilelor. În cadrul șocului hemoragic experimental s-a apreciat o reducere a nivelului de citokine proinflamatoare (IL-1 α , IL-1 β și IL-2) la administrarea soluțiilor hipertionice saline. Afectarea microcirculației în șocul hemoragic se datorează cu predilecție edemului endoteliocitelor în detrimentul menținerii unui calibru adecvat perfuziei. Soluțiile hipertionice saline, prin formarea unui gradient osmotic, facilitează eliberarea lichidului din celulele endoteliale restabilind lumenul vascular [50,53, 61].

Hipoxia este unul din factorii patogenetici de bază a leziunilor celulare atât în perioada hemoragiei cât și în perioada de resuscitare datorită micșorării presiunii parțiale a oxigenului în sânge. În acest context este importantă efectuarea hemotransfuziei, care este o măsură obligatorie în cadrul hemoragiilor masive [175]. Hemotransfuziile sunt asociate atât cu efecte pozitive (crește capacitatea oxigenică a sângelui) cât și cu efecte adverse așa ca șocul hemolitic postransfuzional, impactul infecțios, șocul anafilactic și tulburări reologice [76, 123, 157]. O altă modalitate de redresare a capacității oxigenice a sângelui în cadrul șocului hemoragic este utilizarea substituenților sanguini care nu necesită condiții speciale de păstrare și nu posedă reacțiile adverse menționate. Substituenții sanguini transportori de oxigen pot fi divizați în două tipuri: produse pe bază de hemoglobină și substituenți pe bază de fluorocarbon. Emulsiile pe bază de fluorocarbon sunt ușor de produs, au o perioadă de valabilitate lungă și posedă efecte imunogene minime. Substituenții sanguini pe bază de hemoglobină posedă capacitate oxigenică notabil mai mare și un apreciabil efect oncotic. Dezavantajele includ perioada scurtă de semiviață, potențial de toxicitate renală, hipertensiune pulmonară și efecte imunogene. Experimentele pe animale și studiile clinice au demonstrat că substituenții sanguini pe bază de hemoglobină posedă efect vasoconstrictor datorită micșorării nivelului de NO prin conjugarea cu hemoglobina modificată care poate penetra endoteliul vascular. De asemenea preparatele pe bază de hemoglobină modificată nu reduc rata mortalității în cadrul șocului hemoragic și amplifică acidoza [87, 124].

1.7. Leziunile de reperfuzie posthemoragică

Dezvoltarea leziunilor de reperfuzie începe odată cu perioada de reoxigenare a țesuturilor ischemiate. Indiferent de cauza hipoxiei, endoteliul vascular pare a fi veriga principală a patogeniei leziunilor de reperfuzie. Celulele endoteliale sunt foarte sensibile față de hipoxie, manifestând modificări caracterizate prin creșterea volumului, dereglări ale citoscheletului, micșorarea fluidității membranare, micșorarea aderenței față de membrana bazală și față de leucocitele activate [47, 52].

Leziunile endoteliale sunt localizate pe tot traseul patului vascular, în special la nivelul arteriolelor, capilarelor și venulelor. Leziunile venulelor în perioada de reperfuzie se manifestă prin agregare leucocitară-plachetară, adeziunea endotelială a leucocitelor, migrarea transendotelială și creșterea producerii oxidanților.

În procesul de adeziune la endoteliul vascular și facilitarea extravazării ulterioare leucocitele utilizează diferite proteine de adeziune. Toate 3 tipuri de selectine (endotelială-E, plachetară-P și leucocitară-L) sunt implicate în diverse aspecte ale leziunilor de reperfuzie. Moleculele de adeziune intercelulară (ICAM-1) sunt expresate de către endoteliul lezat și expresia acestora este stimulată de către TNF α și IL-1 α . ICAM-1 se leagă de integrine- dimer care este prezent pe suprafața neutrofilelor, format din 2 monomeri: CD18 și CD11. CD11 include 3 subtipuri- CD11a, CD11b și CD11c, unul din acești monomeri este expresat împreună cu CD18 formând un complex pentru legarea ICAM-1 [78, 88]. Complexul CD11/CD18 este necesar pentru adeziunea neutrofilelor la endoteliu, migrarea transendotelială a neutrofilelor și pentru sinteza H₂O₂ de către neutrofilele aderente. De asemenea complexul CD11/CD18 servește ca receptor pentru fragmentul C3bi al complementului care mediază procesul de fagocitoză al neutrofilelor și macrofagelor. Studii experimentale au demonstrat o reducere a procesului de extravazare a neutrofilelor prin blocarea CD18 cu anticorpi monoclonali, fapt ce poate servi ca bază teoretică pentru optimizarea tratamentului persoanelor cu șoc hemoragic și alte stări ischemice [70, 89].

La pacienți cu șoc hemoragic în perioada de resuscitare livrarea adecvată de oxigen către țesuturi nu este însoțită de creșterea utilizării acestuia. Incapacitatea mitocondriilor de a utiliza oxigenul este denumită ca „hipoxie citopatică”. Leziunile de reperfuzie diminuează abilitatea mitocondriilor de a forma adenosin trifosfat în procesul de fosforilare oxidativă. Citocromul c oxidaza contribuie la dezvoltarea leziunilor de reperfuzie prin creșterea producerii speciilor reactive de oxigen în mitocondrii. Excesul de oxidanți pot modula vulnerabilitatea celulelor față de răspunsul inflamator în stările de șoc. Este cunoscut faptul că modificarea statutului redox activează factorul nuclear kappa-B rezultând producerea de TNF- α [83, 84].

NF- κ B este o proteină care aparține familiei factorilor de transcripție și contribuie la sinteza diferitor mediator proinflamatori. NF- κ B este un heterodimer constituit din 2 proteine, fiecare p50 sau p52 și p65 corespunde masei moleculare. Subunitatea p50 de asemenea este cunoscută ca nfcB1, subunitatea p52 este nfkB2 și subunitatea p65- Rel-A. Aceste proteine sunt sechestrate în citoplasma celulelor neactivate, fiind cuplate cu proteine inhibitorii care se referă la I κ B. Degradarea prin proteoliză sau fosforilare a I κ B rezultă în eliberarea NF- κ B cu transcripția ulterioară a genelor specifice. Studii experimentale au

relevat că blocarea NF- κ B abrogă vasodilatarea arteriolelor expuse la acțiunea endotoxinelor [102].

Leziunile hepatice de reperfuzie reprezintă o complicație majoră, dezvoltate în cadrul hemoragiilor masive, rezecțiilor hepatice și în cadrul transplantului de ficat. Aceste leziuni au loc în cadrul micșorării perfuziei parenchimului hepatic pe o perioadă de timp, urmată de reperfuzie. Aceste fenomene rezultă în inducerea răspunsului inflamator acut care poate conduce la dezvoltarea leziunilor tisulare semnificative [215].

Prima fază se dezvoltă pe durată de câteva ore de la reperfuzie și reprezintă un răspuns mediat de celulele Kupffer augmentat de activarea sistemului complement. Celulele Kupffer produc specii reactive de oxigen care induc stresul oxidativ și provoacă leziuni celulare a populațiilor de hepatocite [55]. Această fază este asociată cu leziuni hepatocelulare marcate prin creșterea moderată a nivelului transaminazelor în serul sanguin dar cu păstrarea arhitecturii hepatice. În pofida leziunilor hepatice nesemnificative dezvoltate în această fază, stresul oxidativ induce eliberarea citokinelor proinflamatoare care inițiază și propagă un răspuns inflamator secundar. Una din cele mai proximale citokine este IL-12, care prezintă nivel sporit în perioada de ischemie și în perioada precoce a reperfuziei. Cu toate că sursa celulară a IL-12 rămâne necunoscută, neutralizarea IL-12 prin administrarea anticorpilor rezultă în scăderea producerii TNF- α cu diminuarea ulterioară a procesului inflamator. Deși TNF- α prezintă factorul primar care induce răspunsul inflamator în ficat, IL-1 expresată după TNF- α ar putea avea un rol suplimentar în procesul de recrutare a neutrofilelor. Expresia acestor citokine proinflamatoare este mediată de activarea factorilor de transcripție care includ HIF-1 și NF- κ B. Studii experimentale au demonstrat o asociație dintre HIF-1 și producerea citokinelor de către celulele Kupffer [226]. În această manieră, faza leziunilor precoce dă naștere fazei leziunilor inflamatorii tardive (fig.1.2.).

Faza secundă a leziunilor de reperfuzie a ficatului se caracterizează prin recrutarea și activarea neutrofilelor în parenchimul hepatic. Rolul principal în procesul de acumulare a neutrofilelor este atribuit TNF- α , care induce sinteza chemoattractanților în special al chemokinelor de către macrofagii rezidenți din ficat. În plus, TNF- α stimulează celulele endoteliale ale microvaselor hepatice pentru a crește expresia moleculelor de adeziune [32]. Neutrofilele care aderă la endoteliul vascular sunt activate de către chemokinele expresate în focarul de leziune. Neutrofilele acumulate în parenchimul hepatic produc leziuni celulare prin intermediul elaborării speciilor reactive de oxigen așa ca anionul superoxid și radicalul hidroxil care provoacă moartea hepatocitelor. În plus, proteazele eliberate (colagenaza, elastaza, cathepsina G și heparinaza) din granulele neutrofilelor de asemenea provoacă leziuni ale hepatocitelor. Studii recente sugerează că și T-limfocitele de asemenea joacă un rol important în producerea leziunilor de reperfuzie hepatice. Limfocitele rezidente din ficat convențional includ kilerii naturali (NK) și gamadelta T-limfocitele. Aceste limfocite pot amplifica procesul inflamator prin secreția de mediatori solubili așa ca citokinele și chemokinele. Expresia acestor mediatori ulterior pot rezulta în recrutarea unui număr mai mare de neutrofile și limfocite în parenchimul hepatic. Leziunile hepatice rezultante, histologic se caracterizează prin focare de necroză și biochimic prin nivel crescut al transaminazelor în serul sanguin [55].

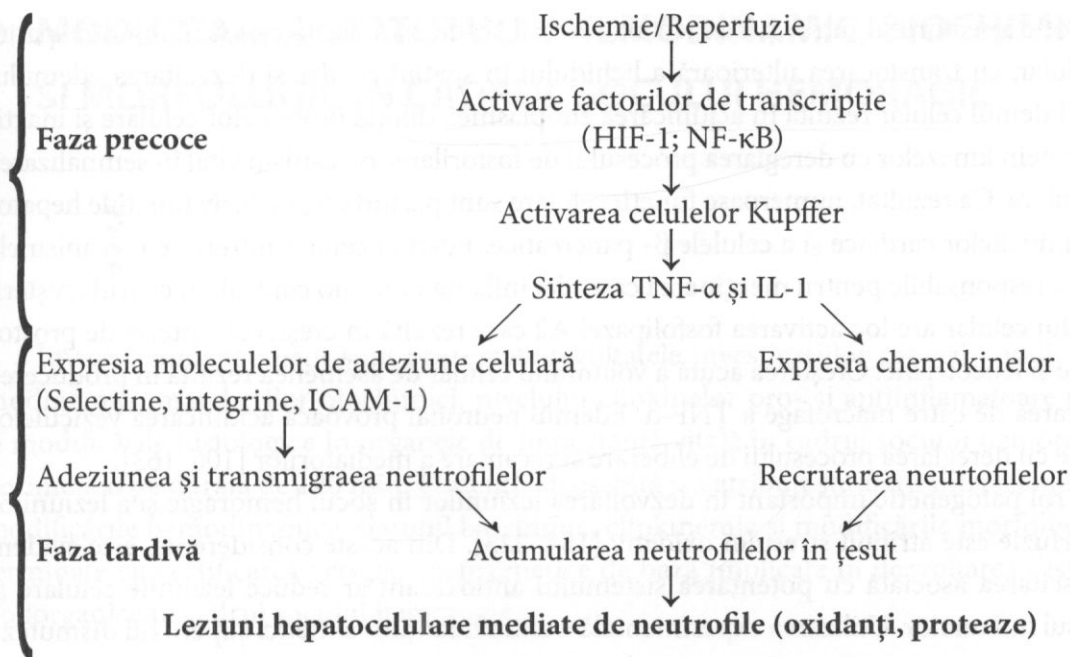


Figura.1.2. Mecanismele leziunilor de reperfuție în ficat

Pe durata perioadei de ischemie, depleția energetică interferează cu transportul activ transmembranar, producând edemul celulelor endoteliale și a celulelor Kupffer [24]. Dereglarea echilibrului dintre monoxidul de azot și endoteline induce vasoconstricție și îngustarea lumenului sinusoidal, compromițând fluxul leucocitar cu creșterea timpului de contact dintre leucocite și peretele vascular. Creșterea timpului de contact dintre neutrofile și celulele endoteliale contribuie la adeziunea neutrofilelor care reduc fluxul sanguin în capilarele sinusoidale. Agregarea plachetară din lumenul sinusoidelor hepatice de asemenea agravează fluxul sanguin.

În perioada inițială a leziunilor hepatice mediate de reperfuție scade nivelul de NO și crește nivelul de endoteline ceea ce favorizează vasoconstricția vaselor microcirculatorii. Ischemia reduce nivelul NADPH și oxigen și induce sinteza arginazei, producând o reducere semnificativă a nivelului de NO cu o creștere a procesului de degradare a precursorului L-arginina [68].

Agregarea plachetară din lumenul sinusoidelor hepatice nu numai dereglează fluxul sanguin dar și amplifică procesul de apoptoză a celulelor endoteliale în perioada de reperfuție. Plachetele produc monoxid de azot care ulterior poate fi transformat în peroxinitrit- inductor potent al apoptozei celulelor endoteliale. Rol deosebit în dezvoltarea leziunilor de reperfuție este atribuit nivelului ionilor de calciu și nivelului de adenosină. Ionii de calciu sunt esențiali în procesul de activare a fosolipazelor, proteazelor și nucleazelor și dețin un rol important în dereglarea procesului de fosforilare oxidativă cu reducerea ulterioară a nivelului de ATP. Adenosina este un nucleozid purinic eliberat la scindarea enzimatică a ATP-ului, adenosin difosfatului și adenosin 5-monofosfatului. Adenosina posedă efecte protective în cadrul ischemiei prin inhibiția agregării plachetare, scăderea producerii de endoteline și a speciilor reactive de oxigen. Pe durata perioade de reperfuție adenosina și inozina eliberate din ficat interacționează cu receptorii adenosinici A_3 stimulând glicogenoliza pentru menținerea homeostaziei glucozei în organism [67, 162].

Leziunile de reperfuție a organelor pot fi amplificate prin utilizarea unor strategii agresive de resuscitare. În cazul administrării volumelor mari de lichide are loc tulburarea echilibrului

lui osmotic a sectorului intra- și extracelular. Inițial scade osmolaritatea lichidului din spațiul extracelular, cu translocarea ulterioară a lichidului în spațiul celular și dezvoltarea edemului celular. Edemul celular rezultă în acidificarea citoplasmei, diluția proteinelor celulare și inactivarea protein kinazelor cu dereglarea procesului de fosforilare- mecanism vital în semnalizarea intracelulară. Ca rezultat, numeroase funcții celulare sunt perturbate, inclusiv funcțiile hepatocitelor, miocitelor cardiace și a celulele β - pancreatice. Edemul celular întrerupe mecanismele reglatorii responsabile pentru menținerea cascadei inflamatoare sub control. În cadrul creșterii volumului celular are loc activarea fosfolipazei A2 care rezultă în creșterea sintezei de prostoglandine și leucotriene. Creșterea acută a volumului celular de asemenea rezultă în producerea și eliberarea de către macrofage a TNF- α . Edemul neuronal provoacă acidificarea veziculelor sinaptice cu dereglarea procesului de eliberare și recaptare a mediatorilor [106, 163].

Un rol patogenetic important în dezvoltarea leziunilor în șocul hemoragic și a leziunilor de reperfuzie este atribuit stresului oxidativ [184, 225]. Din aceste considerente, este evident că resuscitarea asociată cu potențarea sistemului antioxidant ar reduce leziunile celulare și răspunsul inflamator. Utilizarea experimentală a antioxidanților sintetici superoxid dismutaza și catalaza a redus semnificativ leziunile hepatice, renale și pancreatice pe perioada de resuscitare și reperfuzie [60, 125]. Limitarea expresiei iNOS și a excesului de NO (efect proinflamator) poate fi realizată în șocul hemoragic prin administrarea inhibitorilor nitricoxidsintazei. Studii experimentale prezintă rezultate variate — de la protective până la detrimentale la utilizarea inhibitorilor NOS în cadrul traumei și șocului hemoragic. Această variabilitate a rezultatelor poate fi determinată de diferențele în aprecierea parametrilor studiați, modelul experimental și cel mai important de selectivitatea inhibitorilor NOS utilizați. Rezultatele experimentale arată că NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)- inhibitor nespecific al NOS amplifică leziunile hepatice și intestinale în cadrul perioadei de reperfuzie a șocului hemoragic. Un studiu clinic a fost întrerupt deoarece tratamentul cu NG-monomethyl- L-arginine a prezentat o rată crescută a mortalității. Astfel, interesele au fost focusate asupra utilizării inhibitorilor selectivi a iNOS menținând activitatea eNOS. Administrarea (3-[aminomethyl]-benzyl)acetamidine [(1400W)] inhibitor selective al iNOS s-a soldat cu reducerea leziunilor hepatice în cadrul șocului hemoragic. Acest efect benefic este în concordanță cu efectul protectiv demonstrat al 1400W asupra ficatului apreciat în cadrul șocului septic [71, 179].

Investigațiile experimentale cu utilizarea Aminoguanidinei (inhibitor specific al iNOS) în resuscitarea animalelor cu șoc hemoragic au apreciat efecte benefice manifestate prin reducerea inflamației și a infiltrației leucocitare în rinichi, ficat și plămâni [71].

Cercetările clinico- experimentale efectuate pe parcursul a mai multor decenii de către savanții autohtoni din cadrul catedrei Farmacologie și farmacologie clinică au condus la implementarea în practică a derivaților izotioureici și alchilizotioureici, remedii farmacologice cu efect antihipotensiv pronunțat [4, 6, 21, 22]. Ulterior s-a demonstrat că efectele vasoconstrictoare ale derivaților tioureei sunt datorate inhibiției specifice a sintezei de NO. Derivații S-izotioureei au demonstrat calități înalte în vederea inhibării NOS. Acțiunea lor este îndreptată spre dislocarea legăturilor dintre hem și NOS. Unii compuși din această categorie prezintă selectivitate față de izoformele NOS. De exemplu, S- izopropil- izotiourea demonstrează selectivitate in vitro față de izoforma inductibilă umană, iar S-metil- izotiourea in vitro prezintă acțiune echipotentă neselectivă, iar in vivo anihilează preferențial izoforma inductibilă [11].

2. MODIFICAREA STATUTULUI HEMODINAMIC, BIOCHIMIC ȘI MORFOLOGIC ÎN CADRUL ȘOCULUI HEMORAGIC

În acest compartiment sunt prezentate rezultatele investigațiilor proprii a indicilor hemodinamici, markerilor biochimici, nivelului citokinelor pro- și antiinflamatoare precum și modificările histologice în organele de importanță vitală în cadrul șocului hemoragic experimental pe durata de 120 min. O atenție deosebită s-a atribuit studierii interrelației dintre modificările hemodinamice, statutul biochimic, citokinemie și modificările morfologice determinate cu certificarea verigilor patogenetice de bază implicate în dezvoltarea disfuncției poliorganice în cadrul șocului hemoragic.

2.1. Aspecte hemodinamice ale șocului hemoragic

Nivelul hipotensiunii arteriale la momentul internării pacienților cu șoc în departamentul de urgență este un indicator critic în dezvoltarea consecințelor nefavorabile. Incapacitatea organismului de a restabili valoarea presiunii arteriale în cadrul stărilor de șoc asociate cu hemoragie masivă contribuie la creșterea morbidității și mortalității acestor pacienți.

Din punct de vedere hemodinamic, presiunea arterială reprezintă forța exercitată de masa sanguină pe unitate de suprafață vasculară. Nivelul presiunii arteriale este condiționat de patru factori primordiali care sunt supuși unui control nervos și umoral: debitul cardiac, rezistența periferică, elasticitatea vaselor mari denumită și „impedanță aortică” și volumul sângelui circulant. Reglarea tonusului vascular și prin urmare a debitului sanguin regional este realizată în bună parte prin sinteza locală de către endoteliocite a factorilor cu acțiune vasorelaxantă și a celor cu efect vasoconstrictor. Echilibrul lor determină în final valoarea tonusului vascular și a nivelului de perfuzie tisulară.

Valoarea medie a presiunii arteriale (MAP) este forța motrică a microcirculației și astfel, un factor determinant al perfuziei tisulare. Presiunea arterială medie este determinată de valoarea debitului cardiac (DC), rezistența vasculară sistemică (RVS) și valoarea presiunii venoase centrale (PVC) în funcție de relația următoare:

$$MAP = (DC \times RVS) + PVC$$

Deoarece valoarea PVC este de obicei egală sau aproximativ egală cu 0 mmHg, această relație poate fi simplificată la:

$$MAP \text{ aprox} = DC \times RVS$$

Practic, nivelul presiunii arteriale medii nu este determinat prin aprecierea debitului cardiac și a rezistenței vasculare sistemice, dar numai prin aprecierea nivelului presiunii arteriale sistolice și diastolice. La o frecvență normală a contracțiilor cardiace, MAP valoarea presiunii arteriale medii poate fi calculată după următoarea formulă:

$$MAP = P_{diast} + \frac{1}{3}(P_{sis} - P_{diast})$$

Valorile normale ale MAP sunt în limitele de 70- 110 mmHg, care determină o perfuzie adecvată a țesuturilor. Pentru determinarea presiunii arteriale medii cu precizie absolută, sunt utilizate circuitele electronice analogice sau tehnici digitale. În cadrul prezentului studiu, evaluarea indicilor hemodinamici (frecvența contracțiilor cardiace, presiunea sistolică, presiunea diastolică și presiunea arterială medie) a fost efectuată cu ajutorul sistemului computerizat TSE (Technical & Scientific Equipment, Bad Homburg, Germany), programul de lucru BM (fig. 2.1.).

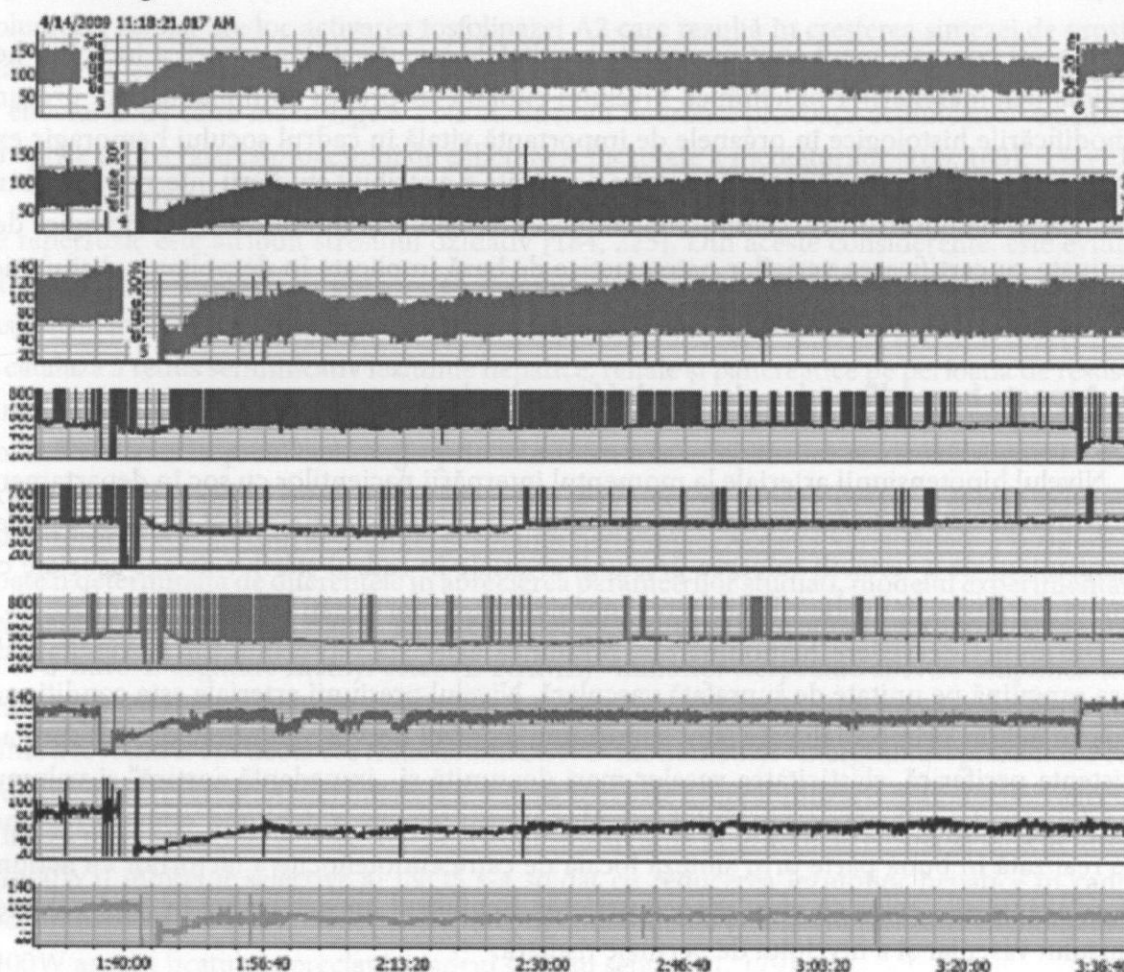


Figura 2.1. Înregistrarea grafică a indicilor hemodinamici cu sistemul computerizat TSE (Technical & Scientific Equipment, Bad Homburg, Germany)

Studiile experimentale efectuate au consemnat o descreștere a nivelului presiunii arteriale medii la șobolanii cu șoc hemoragic pe durata de 120 min. Inițial, după efuzia a 30% din volumul total de sânge s-a apreciat o micșorarea veridică ($p < 0,05$) a nivelului presiunii arteriale medii cu 60% comparativ cu valoarea inițială a acesteia (fig. 3.2.). La 5 minute după efuzie, nivelul PAM constituia $52,7 \pm 4,3$ mmHg ($-51,3\%$; $p < 0,05$) comparativ cu $107,6 \pm 3,1$ mmHg — valoarea absolută a presiunii arteriale medii apreciată până la hemoragie. Pe durata de 60 minute a șocului hemoragic s-a apreciat un nivel de $63 \pm 3,8$ mmHg a presiunii arteriale medii, valoarea fiind cu 42% ($p < 0,05$) mai mică comparativ cu nivelul PAM inițiale. După 120 minute a șocului hemoragic la șobolani, presiunea arterială medie constituia $89,5 \pm 4,85$ mmHg *versus* $107,6 \pm 3,1$ mmHg de nivelul inițial.

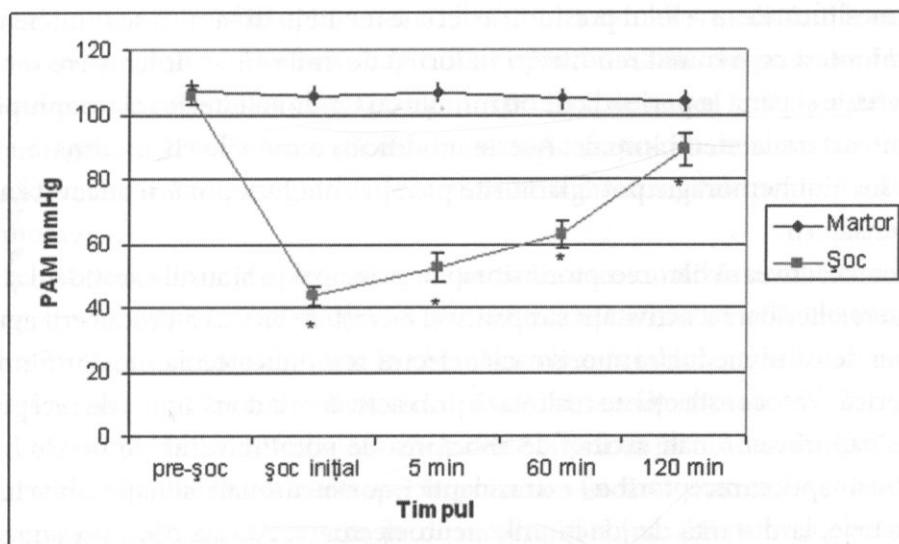


Figura 2.2. Modificările nivelului presiunii arteriale medii în dinamica șocului hemoragic

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor.

Dinamica modificărilor frecvenței contracțiilor cardiace la șobolanii supuși șocului hemoragic pe aceeași perioadă de timp a urmat o evoluție similară modificărilor nivelului PAM (fig. 2.3).

După perioada de efuzie, frecvența contracțiilor cardiace la șobolani constituia 254 ± 22 bătăi pe minut ($-39,7\%$; $p < 0,05$) în raport cu frecvența contracțiilor cardiace până la efuzie- $421 \pm 7,6$. La min 5 a șocului hemoragic frecvența contracțiilor cardiace a constituit $377 \pm 24,2$ bătăi pe minut ($-10,5\%$; $p < 0,05$), comparativ cu frecvența contracțiilor cardiace determinată inițial. După 60 min a ȘH s-a produs o creștere veridică a frecvenței contracțiilor cardiace ($+23\%$; $p < 0,05$) comparativ cu rata contracțiilor cardiace determinată inițial. La sfârșitul perioadei șocului hemoragic (120 min), frecvența contracțiilor cardiace la animalele șocate constituia $616 \pm 22,6$ bătăi pe minut ($+46\%$; $p < 0,05$) *versus* frecvența cardiacă inițială.

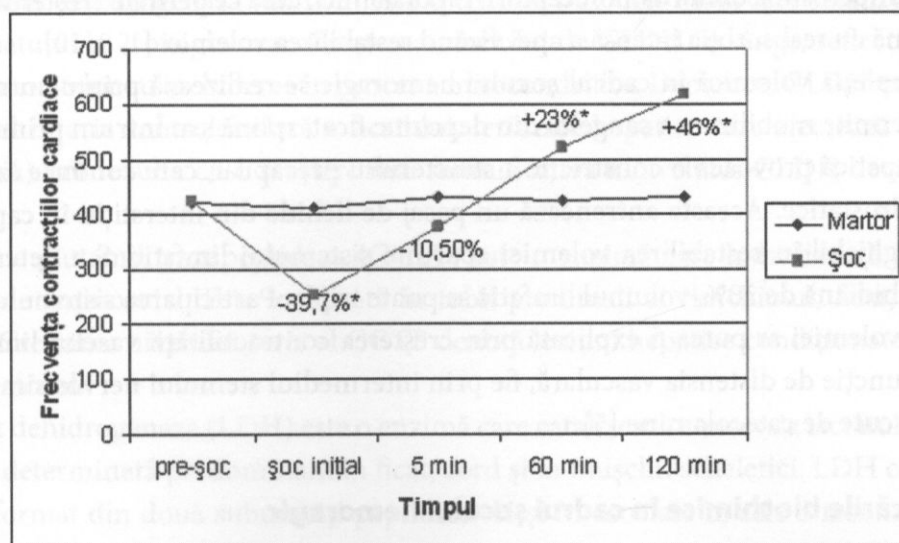


Figura 2.3 Modificările frecvenței contracțiilor cardiace în dinamica șocului hemoragic

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor.

Așadar, modificările nivelului presiunii arteriale medii în dinamica șocului hemoragic pe durata 120 minute a consemnat modificări în formă de unda *U*; — descreștere semnificativă inițial după efuzie și până la perioada de 60 minute cu tendință ulterioară de apropiere de valorile presiunii arteriale medii inițiale. Aceste modificări a indicilor hemodinamici apreciate în dinamica șocului hemoragic pot fi lămurite prin prisma funcționării adecvate a mecanismelor compensatorii.

Hipovolemia activează baroreceptorii situați în principal în sinusul carotidian și arcul aortic, cu o creștere ulterioară a activității simpatice și o creștere bruscă a producerii epinefrinei și norepinefrinei de către medulara suprarenală, efectul acțiunii catecolaminelor fiind vasoconstricția periferică. Vasoconstricția se realizează prin activarea a două tipuri de receptori: receptori α_1 postsinaptici neuronali excitați de eliberarea de noradrenalină de fibrele adrenergice terminale postsinaptice; receptori α_2 extrasinaptici non-neuronali, situați la nivelul celulelor musculare netede, la distanță de joncțiunile neuroefectoare. Atunci când presiunea arterială scade sub 50 mmHg, se include un al doilea nivel de reglare simpaticomimetic care este direct generat de sistemul nervos central ischemiat. În final se ajunge la creșterea rezistenței sistemice globale, iar rezistențele vasculare locale sunt variabile. Astfel, reactivitatea adrenergică provoacă redistribuirea debitului cardiac cu tendința de a păstra fluxul sanguin la nivelul organelor vitale (creier, cord, plămâni) unde rezistențele sunt mai puțin modificate în defavoarea teritoriilor nevitalitate (piele, mușchi scheletici, circulație splanhnică) unde rezistența crește foarte brusc. Această centralizare a circulației este posibilă deoarece arteriolele din mușchi și sistemul splanhnic prezintă un număr mare de α receptori, pe când vasele din creier și cord sunt sărace în α receptori. Eliberarea prelungită de catecolamine determină și vasoconstricția venelor, iar stimularea β receptorilor cardiaci produce tahicardie și creșterea contractilității cardiace. Creșterea eliberării de renină conduce la conversia angiotensinogenului în angiotensină I. Sub acțiunea enzimei de conversie, angiotensina I este transformată în angiotensină II, un puternic vasoconstrictor. Activarea sistemului renină- angiotensină- aldosteron contribuie și la sporirea nivelului de aldosteron, care reabsoarbe intensiv sodiul din urina primară contribuind la hipernatriemie și hiperosmie. Hiperosmia excită osmoreceptorii hipotalamici, ceea ce permite creșterea nivelului de vasopresină cu reabsorbția intensă a apei vizând restabilirea volemiei [1, 8, 10].

Inițial repleția volemică în cadrul șocului hemoragic se realizează printr-un mecanism rapid care permite mobilizare a sângelui din depozite: ficat, splină ș.a. Într-un prim timp, stimularea simpatică provoacă o constricție a sfincterului precapilar, care conduce la scăderea presiunii hidrostatice. Aceasta antrenează un pasaj de lichide din interstițiu în capilare. Un rol deloc neglijabil în restabilirea volemiei aparține sistemului limfatic. S-a determinat că pierderea lichidiană de 30%, volumul limfatic se poate tripla. Participarea sistemului limfatic la refacerea volemiei ar putea fi explicată prin creșterea contractilității vaselor limfatice, fie spontan în funcție de distensia vasculară, fie prin intermediul sistemului nervos simpatic și al secreției crescute de catecolamine [5].

2.2. Modificările biochimice în cadrul șocului hemoragic

Evoluția șocului hemoragic se asociază cu leziuni ale organelor vitale ceea ce impune medicinei de urgență o problemă dificilă în promovarea eficiență a măsurilor de corecție ale

acestora. Se impune primordial aprecierea indicilor funcționali și statutului biochimic care ar reflecta severitatea impactului hemoragic. Este oportun estimarea probelor biochimice și nivelele circulante ale enzimelor celulare organospecifice deoarece încă nu este stabilit un algoritm de diagnostic biochimic al șocului hemoragic și nu sunt demarcate valorile corelative ale nivelului enzimemiei cu gradul de leziune al organelor vitale pe perioada evoluției șocului hemoragic.

Orice celulă specializată dispune de acele enzime, care catalizează efectiv reacții în conformitate cu specia celulei. Unele enzime sau seturi de enzime se află în toate tipurile de celule, de exemplu, enzimele implicate în căi metabolice fundamentale cum sunt biosinteza proteinelor și acizilor nucleici, glicoliză, ciclul acizilor tricarboxilici etc.

În condiții normale concentrația enzimelor este cuprinsă între anumite limite considerate valori normale. Constanța concentrației în plasmă a fiecărei enzime este rezultatul echilibrului dintre viteza destrucției celulare, pe de o parte, și eliminării cu urina, pe de altă parte. Durata circulației enzimelor în plasmă este cu mult mai mică decât în celule, exprimându-se prin „timpul de înjumătățire” - timp, după care activitatea enzimei se reduce la jumătate.

Leziunile celulare de orice etiologie sunt cauzele creșterii sau scăderii nivelului enzimelor celulare în sânge — a enzimemiei. Spectrul enzimemiei și concentrația acestora în sânge corespunde atât organului lezat, cât și profunzimii alterării celulare [7].

Alanin aminotransferaza (ALT) transferă NH_2 de la alanină la acidul alfa- cetoglutaric cu formarea de glutamat și piruvat. ALT este localizată cu predilecție în ficat (citoplasma hepatocitelor periportale), rinichi și în cantități reduse în cord și mușchii scheletici. Creșterea nivelului ALT se atestă la leziuni discrete ale celulelor hepatice, fără afectarea mitocondriilor.

Aspartat aminotransferaza (AST) transferă NH_2 de la aspartat la alfa- cetoglutarat cu formarea de oxaloacetat și glutamat. AST reprezintă o enzimă biloculară (citozol și mitocondrii) prezentă în toate celulele organelor și în special, în miocard, ficat, mușchi și rinichi. Determinarea nivelului seric al acestor transaminaze are importanță deosebită în diagnosticul fenomenelor de citoliză hepatică și extrahepatică.

Glutamat dehidrogenaza (GLDH) este o enzimă mitocondrială care catalizează conversia glutamatului la 2-oxoglutarat. Creșterea nivelului de GLDH în sânge, reflectă leziuni severe a hepatocitelor cu includerea în proces a mitocondriilor. Deoarece, GLDH este localizată preferențial în aria centrolobulară a ficatului, leziunile hepatice care afectează această arie (ex. hipoxia) pot rezulta cu o creștere mai semnificativă a nivelului GLDH decât al ALT în sânge.

Gamma glutamil transpeptidaza (GGTP) este o enzimă care hidrolizează peptidele cu formarea de aminoacizi. Este localizată în tubii proximali ai rinichiului, ficat, pancreas și intestine. Creșterea nivelului seric al GGTP denotă leziuni hepatice condiționate de consum abuziv de alcool.

Lactat dehidrogenaza (LDH) este o enzimă care catalizează conversia lactatului la piruvat și poate fi determinată predominant în ficat, cord și în mușchii scheletici. LDH constituie un tetramer format din două subunități peptidice- H și M asociate în cele 5 izoenzime proprii tuturor țesuturilor.

Creatinkinaza (CK) este o enzimă care catalizează fosforilarea reversibilă a creatinei de către ATP. CK se află în trei forme izoenzimatică, localizată în citoplasma și mitocondriile din

miocard, mușchi scheletici și creier. Enzima serică se inactivează rapid prin oxidarea grupărilor SH ale situsului său catalitic.

Amilazele sunt hidrolaze care degradează complexii carbohidrați în glucoză. Pancreasul exocrin și glandele salivare produc amilaze care facilitează scindarea carbohidraților. Serul sanguin conține două izoenzime, amilaza pancreatică ori P-amilaza, și salivară, ori S-amilaza în raport de 40:60. Nivelul seric al amilazei poate fi crescut în cadrul pancreatitei acute, leziunilor glandelor salivare, insuficiența renală (reducerea considerabilă a filtrației glomerulare) și în intoxicația acută cu alcool.

Lipaza pancreatică este o enzimă care acționează asupra tri-, di- și monogliceridelor hidrolizând de preferință legăturile ester primare în prezența sărurilor biliare și a calciului. Lipaza serică derivă din celulele acinare pancreatice, unde este sintetizată și cantonată în granule. În condiții fiziologice peste 99% din lipază este secretată prin ductul pancreatic duoden și mai puțin de 1% difuzionează prin membrana celulelor acinare în circulația sanguină. În condițiile hiperpermeabilizării membranei celulelor acinare sau a dezintegrării acesteia nivelul lipazei în sânge crește.

Rezultatele prezentate în tabelul 2.1. evaluează modificările nivelului enzimemiei și a glicemiei pe perioada de 120 minute a șocului hemoragic experimental. Devierile valorilor enzimemiei reflectă cu semnificație modificările metabolice și gradul leziunilor celulare a organelor.

Astfel, valoarea serică a transaminazelor ALT și AST la minutul 120 al șocului hemoragic prezintă o creștere semnificativă (ALT cu 22% ($p<0,05$) și AST cu 32% ($p<0,05$)) comparativ cu nivelul inițial al acestora. Nivelul GGTP- enzimă localizată în membrana citoplasmatică a hepatocitelor, s-a majorat cu 69% ($p<0,05$) în raport cu nivelul acesteia la animalele din lotul martor.

Lactat dehidrogenaza — enzima cheie a glicolizei în mușchi și a ciclului Cori în ficat (prin interconversia piruvatului și lactatului și a NADH și NAD⁺) a apreciat un spor de 76% ($p<0,05$) în serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic. Un caracter dinamic similar s-a constatat și pentru glutamat dehidrogenază, nivelul căreia a avut o creștere semnificativă cu 73% ($p<0,05$). CK cantonată cu predilecție în mușchi, a urmat o creștere semnificativă cu 276% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul acesteia din lotul martor. Augmentare semnificativă cu 80% ($p<0,05$) în șocul hemoragic pe durata de 120 min a fost determinată în nivelul glicemiei. Nivelul seric al amilazei pancreatice și a lipazei la fel a crescut revelator cu 74% ($p<0,05$) și 60% ($p<0,05$) respectiv comparativ cu valoarea acestora din lotul martor.

Tabelul 2.1 Valorile enzimemiei și ale glicemiei în șocul hemoragic experimental

Nivelul enzimelor serice (U/L) și a glicemiei (mmol/L)	Lotul experimental	Martor	Șoc hemoragic
	ALT	59±1,68	72±1,74*
	GGTP	13±0,89	22±1,72**
	AST	175±2,76	232±13,3*
	GLDH	13,8±1,15	24±1,62**
	Amilaza	1561±128	2719±379**
	Lipaza	113±2,43	181±19,5**
	LDH	1154±82	2035±443**
	CK	2710±342	10200±1502***
	Glucoza	11±0,54	19,8±1,73**

Legendă: *, **, *** — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$).

Așadar, șocul hemoragic pe durata de 120 min induce modificări biochimice semnificative, manifestate atât prin creșterea nivelului tuturor enzimelor studiate cât și a nivelului de glucoză. Evidențele biochimice decelate sunt coerente cu dezvoltarea insuficienței poliorganice care poate perinda șocul hemoragic. Creșterea concomitentă în serul sanguin a nivelului glutamat dehidrogenazei, alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, gama glutamil transpeptidazei și a lactat dehidrogenazei (fracția totală) indică cert că în șocul hemoragic se dezvoltă leziuni celulare la nivel de hepatocite și aceste leziuni implică afectarea atât a membranei celulare cât și a organelor celulare (ex. mitocondriile). Afectiunile mitocondriilor hepatocitare pot fi urmate de moartea celulară prin apoptoză sau necroză.

Hipotensiunea arterială ce însoțește șocul hemoragic rezultă în depleția ATP-ului hepatocelular cu leziuni substanțiale a zonei pericentrale. Deși, în cadrul hipoperfuziei hepatice hipoxia afectează toate zonele hepatice, leziunile cu predilecție a hepatocitelor zonei pericentrale, sunt determinate de faptul că extragerea oxigenului din sânge de către hepatocitele zonei periportale contribuie la micșorarea semnificativă a disponibilității oxigenului în zona pericentrală. Aceste fenomene pot fi confirmate prin probele biochimice, care prezintă o creștere mai pronunțată cu 73% a nivelului glutamat dehidrogenazei (localizată pericentral) comparativ cu creșterea cu 22% a nivelului alanin aminotransferazei (localizate periportal)(fig.3.4.).

Sporirea concomitentă a nivelului aspartat aminotransferazei, a fracțiilor totale de lactat dehidrogenază și creatinkinază indică leziuni hipoxice atât a mușchilor scheletici cât și a cardiomiocitelor [144]. Creșterea nivelului CK în serul sanguin peste valoarea de 6000 U/L crește riscul dezvoltării necrozei tubulare acute.

Nivelul crescut al enzimelor pancreatice în serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic poate fi determinat atât de pancreatita ischemică dezvoltată, cât și de translocarea enzimelor pancreatice intraluminale sau de impactul ambilor factori. Enzimele pancreatice circulante pot servi ca marcheri ai leziunilor ischemice a tractului gastrointestinal și a dezvoltării insuficienței poliorganice în cadrul traumelor și a șocului hemoragic.

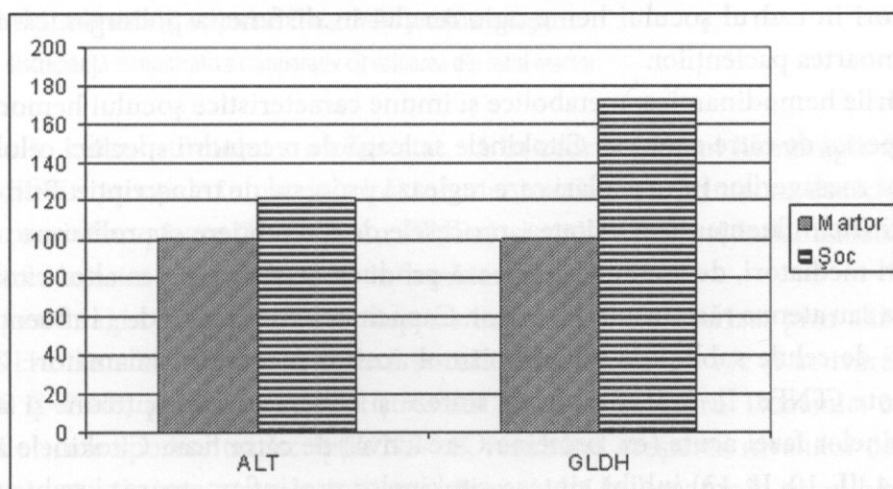


Figura 2.4. Corelația procentuală dintre nivelul creșterii ALT și GLDH în serul sanguin.

În condiții fiziologice bariera intestinală restrânge enzimele pancreatice în lumenul intestinal [101]. În șoc, se dereglează integritatea barierei intestinale care devine permeabilă pentru enzimele pancreatice care trec prin mucoasa intestinală și provoacă autodigestia pro-

teinelor matricei extracelulare și a celulelor interstițiale, activând mediatorii inflamatori locali [188]. Acești mediatorii pătrund în circulația sistemică prin sistemul limfatic mezenterial și dețin un rol pivotal în patogenia dezvoltării Sindromului Inflamator Sistemic și a insuficienței poliorganice în șoc [199, 200]. Studii clinice efectuate au apreciat nivel crescut al enzimelor pancreatice aproximativ la 60% persoane cu diverse stări extremale. Nivelul enzimiei este în corelație directă cu nivelul presiunii arteriale, gradul de dezvoltare a insuficienței poliorganice și incidența mortalității la persoanele cu traume și șoc hemoragic. Aprecierea nivelului amilazei pancreatice și a lipazei la internarea persoanelor cu șoc hemoragic poate ajuta la identificarea pacienților cu risc crescut de dezvoltare a insuficienței poliorganice [3, 27, 43, 49].

Hiperglicemia instalată în șocul hemoragic este rezultatul dezvoltării insulinoresistenței și a producerii excesive de hormoni corticosteroizi, somatotrop, glucagon și catecolamine ca răspuns la reacția stresorie [5,7]. Rezultatele investigațiilor clinice arată că hiperglicemia dezvoltată în fazele precoce ale stărilor extremale, inclusiv șocul hemoragic, poate servi ca marker al severității deranjamentelor postlezionale cu risc major de dezvoltare a insuficienței poliorganice [97, 223].

2.3. Nivelul citokinemiei în șocul hemoragic experimental

Inflamația sistemică și dezvoltarea consecutivă a disfuncției poliorganice continuă să fie o problemă majoră a pacienților cu șoc hemoragic și traume de diversă origine. În evoluția reacției inflamatoare din cadrul șocului hemoragic sunt implicați mediatorii (citokine, chemokine, radicali liberi, monoxid de azot) și celulele efectoare așa ca neutrofilele, monocitele/macrofagele și celulele endoteliale. Toți acești factori se afla într-o interrelație și sunt interconectați prin diverse mecanisme care contribuie la dezvoltarea răspunsului inflamator sistemic. Prin urmare, răspunsul inflamator sistemic și producerea dezechilibrată a mediatorilor pro-inflamatori în cadrul șocului hemoragic rezultă în disfuncția poliorganică care poate culmina cu moartea pacienților.

Modificările hemodinamice, metabolice și imune caracteristice șocului hemoragic, sunt mediate în special de către citokine. Citokinele se leagă de receptorii specifici celulari rezultând activarea mesagerilor intracelulari care reglează procesul de transcripție. Prin acest mecanism citokinele influențează activitatea, procesele de diferențiere și proliferare a celulelor imune. Acești mediatorii, de asemenea reglează producerea și activitatea altor citokine, care pot augmenta sau atenua răspunsul inflamator. Capacitatea citokinelor de a influența și activa diverse tipuri de celule subliniază pleiotropismul acestor mediatorii inflamatori. Citokinele pro-inflamatoare (TNF α , IL-1, IL-6) inițiază sinteza și eliberarea altor citokine și stimulează sinteza proteinelor fazei acute (ex. proteine C-reactivă) de către ficat. Citokinele anti-inflamatoare (IL-4, IL-10, IL-13) inhibă sinteza citokinelor pro-inflamatoare și reduc răspunsul inflamator [62, 100].

În cadrul traumelor grave și a șocului hemoragic se deosebesc două fenomene distincte în activitatea sistemului imun. În perioada precoce are loc eliberarea în exces a mediatorilor pro-inflamatori care contribuie la instalarea Sindromului Inflamator Sistemic cu dezvoltarea disfuncției poliorganice și moartea pacienților în această perioadă. În fazele tardive ale șocu-

lui hemoragic se dezvoltă starea de imunosupresie care micșorează rezistența organismului față de diverși agenți patogeni [139, 146, 154, 210].

Rezultatele investigațiilor prezentate în figura 2.5., relevă modificări esențiale în homeostazia citokinemiei în cadrul șocului hemoragic pe durata de 120 min. Astfel, nivelul seric al interleukine-6 prezintă un spor cu 64% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul seric al acesteia la animalele din lotul martor. Cantitatea interleukine-1 α la animalele cu șoc hemoragic a crescut semnificativ cu 153% ($p<0,05$), iar valoarea TNF α cu 38% ($p<0,05$) comparativ cu valorile acestor indici la animalele nesupuse șocului hemoragic. Valoarea interleukinei- 10 urmează o dinamică opusă direcției citokinelor pro-inflamatoare, manifestată prin reducerea nivelului seric al acesteia cu 49% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea lotului martor. Estimarea nivelului proteinei C-reactive la animalele cu șoc hemoragic nu relevă variații veritabile, dar numai tendință spre creștere comparativ cu nivelul acesteia la animalele din lotul martor.

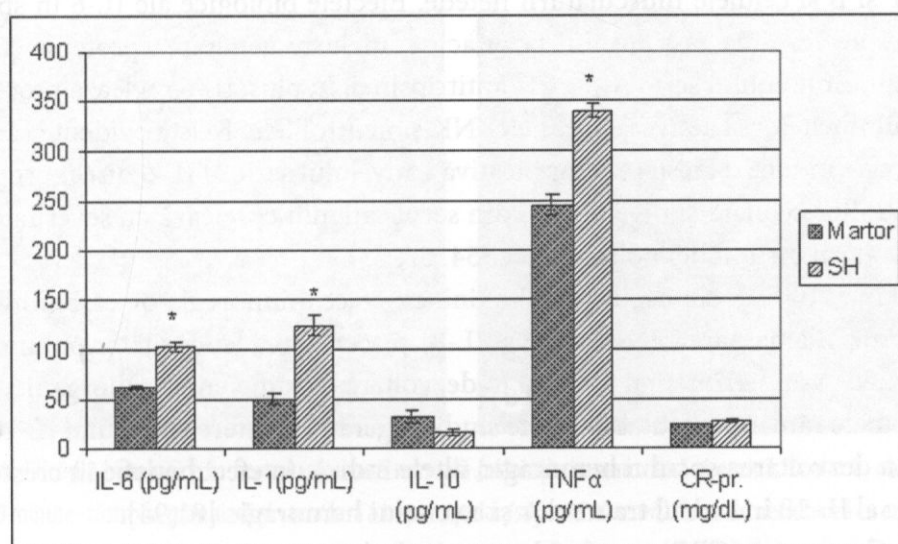


Figura 2.5. Nivelul citokinemiei și a proteinei C-reactive în șocul hemoragic.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor.

Așadar, în cursul studiului s-a constatat, că în cadrul șocului hemoragic experimental au loc modificări esențiale în nivelul citokinemiei manifestate printr-un dezechilibru dintre citokinele pro-inflamatoare (IL-6, IL-1 α , TNF α) și citokinele anti-inflamatoare (IL-10), cu predominarea în ser a citokinelor pro- inflamatoare.

Șocul hemoragic declanșează un răspuns inflamator, caracterizat prin eliberarea sistemică a TNF- α . Este stabilit, că în cadrul șocului hemoragic are loc și activarea Factorului Nuclear kB (NF-kB) prin mecanismul stresului oxidativ. În cadrul ischemiei crește sinteza oxiradicalilor care sporesc transcripția NF-kB, rezultând creșterea nivelului de TNF- α . Un alt factor patogenetic important în inițierea răspunsului inflamator în șocul hemoragic este determinat de activarea nitricoxidsintazei inducibile cu menținerea de durată a acesteia în forma activă și producția excesivă de monoxid de azot, iar activarea NF-kB dependentă de NO [179], promovează expresia citokinelor pro-inflamatoare. În cadrul stărilor ischemice, se produc leziuni celulare și leziuni a matricei extracelulare cu eliberarea diferitor substanțe care pot acționa ca liganzi pentru TLRs. La aceste substanțe se referă fibrinogenul, fibronecti-

na, proteoglicanii, heparan sulfatul, speciile reactive de oxigen, elastaza și proteinele de șoc termic (HSP). Acești liganzi pentru TLRs inițiază răspunsul inflamator în absența factorilor infecțioși. Ca răspuns la legarea ligandului de TLR celulelor imune, are loc activarea NF- κ B, activarea celulară și producerea citokinelor proinflamatoare [98, 170, 202, 209].

TNF- α și IL-1 sunt recunoscuți ca mediatori inflamatori primari care inițiază o cascadă de fenomene contribuind la sinteza altor citokine pro- inflamatoare, eliberarea prostaglandinelor, sinteza factorilor de coagulare, inducerea chemotaxiei leucocitelor coroborată de moleculele de adeziune așa ca E-selectinele și ICAM-1. Producerea excesivă de citokine pro-inflamatoare este inițiată de către monocite și macrofage ca parte componentă a răspunsului fazei acute. TNF- α crește sinteza monoxidului de azot și activează ciclooxygenazele (COX), rezultând sinteza sporită de tromboxani, prostaglandine și a factorului de activare plachetară. Interleukina-6 este sintetizată de către monocite și macrofage, neutrofile, celulele endoteliale, limfocitele T și B și celulele musculaturii netede. Efectele biologice ale IL-6 în special sunt direcționate spre reglarea răspunsului fazei acute, inclusiv generarea proteinei C-reactive, fibrinogenului, amiloidului seric A și a α 1- antitripsinei. În plus, IL-6 reglează procesul de diferențiere a limfocitelor și activează celulele -NK și neutrofilele. Există evidențe care arată că șocul hemoragic induce o creștere semnificativă a nivelului seric al IL-6 direct proporțională gradului leziunilor celulare și nivelul IL-6 din serul sanguin corelează cu severitatea șocului și riscul dezvoltării disfuncției poliorganice [54, 67, 75].

Interleukina -10 este cunoscută ca citokină cu efect imunoreglator care inhibă sinteza citokinelor pro-inflamatoare (TNF α , IL-6 și IL-8) și recrutarea leucocitelor polimorfonucleare. Rolul benefic sau detrimental al IL-10 în dezvoltarea insuficienței poliorganice în cadrul stărilor extreme rămâne discutabil. Unele studii sugerează că creșterea nivelului IL-10 are efect defavorabil în dezvoltarea șocului hemoragic, altele indică un efect benefic în creșterea nivelului sistemic al IL-10 în cadrul traumelor și a șocului hemoragic [81,94].

Proteina C- reactivă (CRP) se referă la proteinele fazei acute și nivelul acesteia crește dramatic în prezența proceselor inflamatoare din organism. Incrementul proteinei C- reactive se datorează creșterii nivelului IL-6 în serul sanguin. CRP se asociază la antigenele heterogene de pe celulele microbiene și de membrana celulelor moarte contribuind la fagocitoza acestora. De asemenea, proteina C-reactivă activează complementul prin fragmentul c1q.

2.4. Tabloul histologic al organelor de importanță vitală în șocul hemoragic

Mecanismele patogenetice ale șocului hemoragic presupun relații mutuale dintre mai mulți factori, așa ca ischemia celulară, sinteza și eliberarea mediatorilor proinflamatori, generarea speciilor reactive de oxigen și azot. Speciile reactive de oxigen și azot inițiază procesul de peroxidare a lipidelor cu leziuni celulare consecutive (destrucția membranei și formarea de breșe irecuperabile cu diminuarea rezistenței mecanice; mărirea permeabilității neselective și lichidarea gradientelor ionice; mărirea concentrației ionilor de calciu în citoplasmă și moartea celulară). Hipoperfuzia tisulară scade livrarea de substanțe nutritive și oxigen către celule, contribuind la diminuarea producerii adenosin trifosfatului, cu dereglarea ulterioară a funcțiilor celulare energodependente și dezvoltarea dereglărilor funcționale și a modificărilor structurale [5, 7]. Modificările morfofuncționale în organele de importanță vitală sunt în

raport direct cu gravitatea șocului hemoragic și cu durata acestuia. Investigațiile histologice realizate, urmează să complimenteze modificările nivelului enzimemiei și citokinemiei din cadrul șocului hemoragic experimental cu durata de 120min.

Examenul histologic evidențiază un set de modificări discirculatorii și dismetabolice în țesuturile cordului, ficatului, pulmonilor și rinichilor la animalele supuse șocului hemoragic.

În țesutul hepatic microscopic se constată distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor, unele celule cu citoplasma complet vacuolizată au aspect de „hepatocite clare“.

Aceste leziuni au caracter difuz, fiind constatate atât în zonele centrolobulare, cât și la periferia lobulului. Se observă focare de distrofie severă a hepatocitelor cu eozinofilia pronunțată a hepatocitelor lezate și apariția reacției celulare leucocitare. Aceste microfocare degenerative cu reacție inflamatorie incipientă au caracter diseminat, localizate în diferite zone (cu predilecție în zona pericentrală) ale lobulilor hepatici (fig. 2.6.).

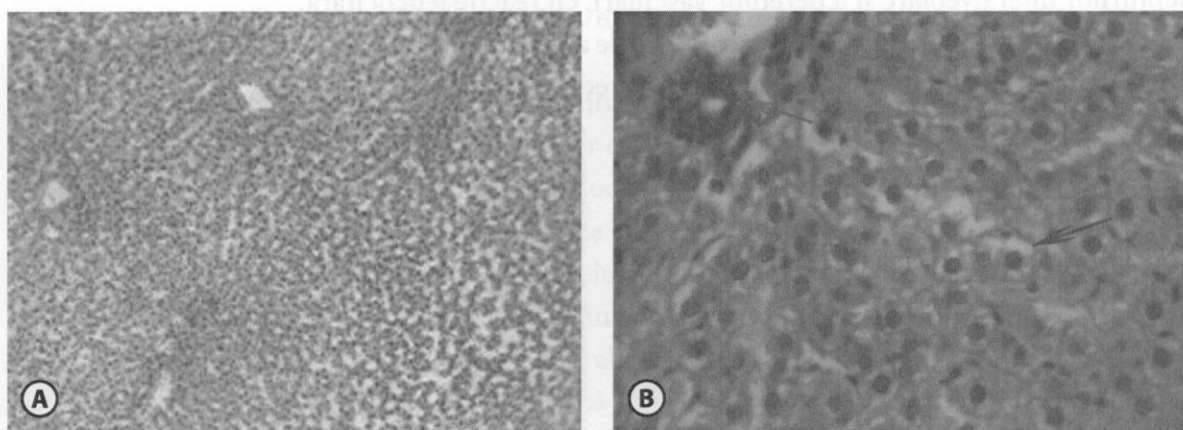


Figura 2.6. Modificările histologice în ficat: A-structură normală (colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10); B- șoc hemoragic 120 minute- distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor (*săgeată albastră*), focar de necrobioză cu eozinofilia pronunțată a citoplasmei hepatocitelor și reacție leucocitară la nivelul plăcii limitante (*săgeți roșii*).

Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

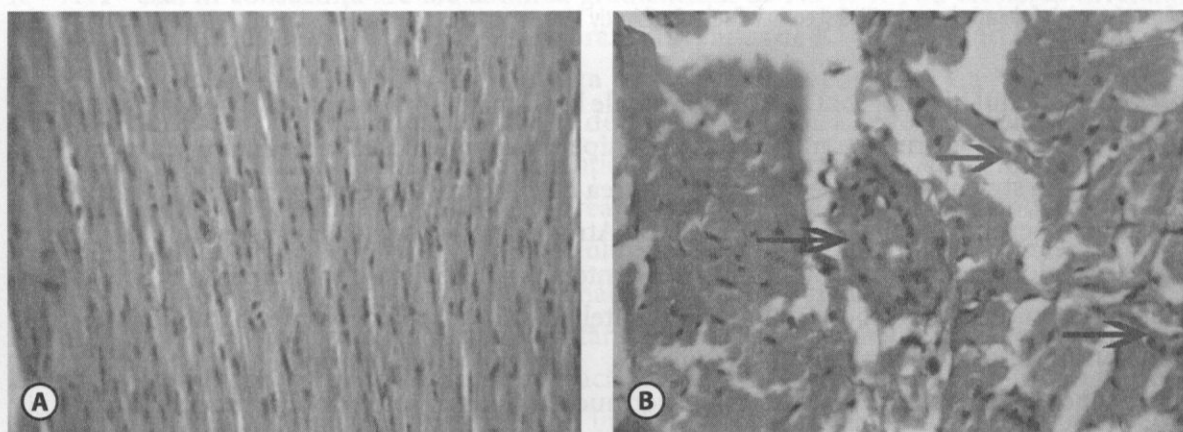


Figura 2.7. Modificările histologice în miocard: A-structură normală (colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10); B- șoc hemoragic 120 minute- stază în capilare (*săgeată roșie*), dilatarea și hiperemia arterelor de calibru mic și mediu (*săgeți albastre*), infiltrația plasmatică a pereților vasculari, distrofia proteică a sarcoplasmei cardiomiocitelor.

Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

Leziunile miocardului apreciate în cadrul șocului hemoragic se manifestă prin modificări distrofice, în primul rând prin distrofia proteică cu tumefierea cardiomiocitelor, dispariția striăției transversale, eozinofilia neomogenă a sarcoplasmei. Tulburări circulatorii mai evidențiate s-au observat la nivelul patului microcirculator manifestate prin dilatarea și hiperemia neuniformă a capilarelor și vaselor de calibru mic și mediu, stază în capilare, hemoragii interstițiale. În pereții vasculari se observă infiltrația plasmatică și intumescența fibrinoidă. S-au depistat focare mici de distrofie severă și coagulare a sarcoplasmei (modificări necrobiotice), care se colorează intens eozinofil și picrinofil (fig. 2.7.).

În cadrul șocului hemoragic se urmăresc și leziuni distinsse în probele histologice realizate din țesutul pulmonar. S-au observat tulburări microcirculatorii grave manifestate prin dilatarea și hiperemia capilarelor septurilor interalveolare, edem interstițial, hemoragii extinse atât în alveole cât și în bronhiole. S-a constatat intumescența fibrinoidă pronunțată a septurilor interalveolare și a pereților vasculari, cu reacție leucocitară.

De asemenea, s-au apreciat microfocare de atelectazie și distelectazie. În unele alveole s-a constatat prezența lichidului cu fenomene de edemațiere (fig. 2.8.).

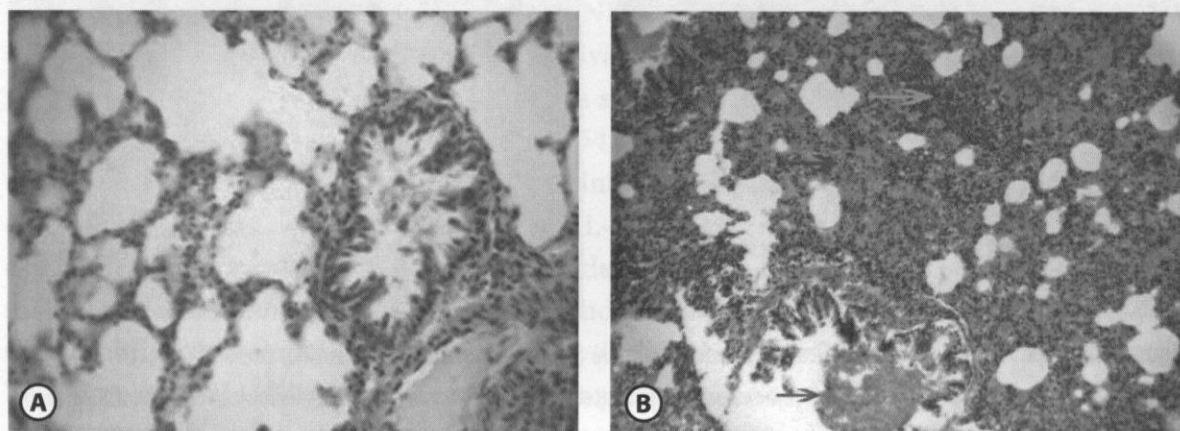


Figura 2.8. Modificările histologice în plămâni : A-structură normală (colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10); B- șoc hemoragic 120 minute- hemoragii în bronhiole (*săgeți roșii*), în alveole (*săgeată albastră*), infiltrat leucocitar în septurile alveolare (*săgeată verde*). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

La examenul histologic al țesuturilor renale la animalele supuse șocului hemoragic tulburările microcirculatorii s-au manifestat prin hiperemia zonelor juxtamedulare și a piramidelor renale. În stratul cortical se observă dilatarea capilarelor glomerulare, spasmul arteriolelor aferente, hiperemia capilarelor peritubulare. Atrage atenția absența elementelor sanguine în capilarele glomerulare. În epiteliul tubilor contorți s-au depistat fenomene de distrofia granulară și vacuolară a nefrocitelor. Celulele epiteliale sunt tumefiate, lumenul tubilor stenozat, unii conțin mase proteice colorate eozinofil.

Vacuolele sunt situate predominant perinuclear, uneori se contopesc, ocupând toată citoplasma, în unele zone s-au observat focare de dezintegrare a celulelor epiteliale. Nucleele celulare sunt colorate mai palid decât în celulele nealterate (fig. 2.9.).

Așadar, șocul hemoragic cu durata de 120 min induce modificări histologice semnificate în toate organele studiate- ficat, rinichi, plămâni și rinichi.

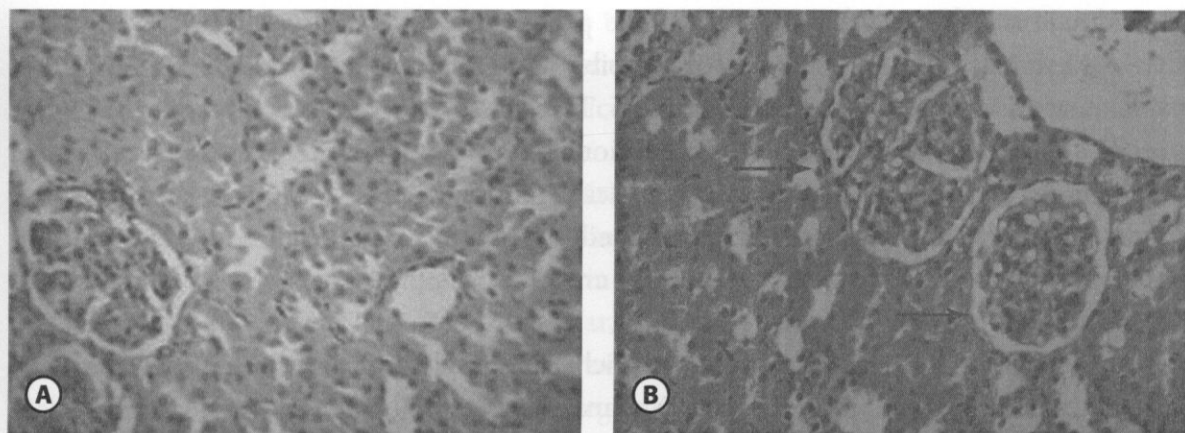


Figura 2.9. Modificările histologice în rinichi : A-structură normală (colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10); B- șoc hemoragic 120 minute- dilatarea capilarelor și absența elementelor sanguine în lumenul lor (*săgeți albastre*), distrofia granulară și tumefierea nefrocitelor tubilor contorți. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

Perfuzia inefectivă din cadrul șocului hemoragic contribuie la dezvoltarea ischemiei celulare deține un rol major în patogenia leziunilor celulare. Ficatul este recunoscut ca organ țintă în dezvoltarea leziunilor ischemice în cadrul șocului hemoragic. Micșorarea debitului cardiac în cadrul hemoragiilor masive este însoțită de o scădere disproporționat mai mare a fluxul sanguin hepatic, ducând la ischemie hepatocelulară. Deși, hipotensiunea arterială contribuie la o scădere globală a livrării oxigenului prin sinusoid, prejudiciul ischemic este mai pronunțat în hepatocitele situate în regiunea pericentrală sau centrolobulară a acinelor. Efectele hipoxiei celulare sunt inițiate de penuria energetică sub pragul compatibil cu activitatea celulară. Ficatul și rinichii sunt organe cu o sensibilitate deosebită față de penuria energetică instalată în stările hipoxice. Carența energetică diminuează procesele celulare anabolice- sinteza de glicogen din glucoză, sinteza de fosfolipide și lipoproteine din triacilgliceride, sinteza de proteine din aminoacizi. În consecință, are loc acumularea substanțelor nesolicitate în procesele anabolice cu dezvoltarea distrofiei respective. Penuria energetică dereglează activitatea pompei Na^+/K^+ - ATP- aza, în consecință are loc abolirea gradientului de Na^+ și K^+ , cu creșterea nivelului intracelular a ionilor de Na^+ și a apei și micșorarea nivelului de K^+ contribuind la dezvoltarea distrofiei vacuolare în hepatocite. Insuficiența de ATP scade activitatea $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ — ATP- azei, contribuind la creșterea nivelului ionilor de calciu în citozol. Creșterea nivelului de calciu în citozol poate activa unele enzime cu potențial lezional semnificativ. Activarea ATP-azelor celulare conduce la scindarea de ATP; activarea proteazelor este însoțită de scindarea proteinelor membranare și de dereglarea citoscheletului; activarea endonucleazelor conduce la scindarea nucleoproteidelor cu fragmentarea cromatinei. Rol deosebit de important în dezvoltarea leziunilor celulare și a distrofiilor celulare în stările hipoxice/ischemice este atribuit radicalilor liberi. Radicalii liberi formați în exces provoacă alterarea structurilor celulare în mod direct sau prin activarea procesului de peroxidare a lipidelor. Consecințele sunt mărirea permeabilității membranelor biologice cu eliberarea enzimelor lizomale în hialoplasmă, tumefierea mitocondriilor cu dereglarea proceselor de oxidare și fosforilare [5,7].

Modificările histologice apreciate în țesutul hepatic în șocul hemoragic sunt în corelație directă cu nivelul ALT, GLDH și a IL-6 în serul sanguin. Hipoxia hepatică este asociată cu

o producție și eliberare excesivă de citokine proinflamatoare, așa ca IL-6, TNF- α și IL-1. Creșterea sintezei de IL-6 poate avea o contribuție importantă în dezvoltarea leziunilor hepatocelulare. Citokinele proinflamatoare IL-6, TNF- α și IL-1 sintetizate cu predilecție în ficat posedă atât efecte sistemice cât și efecte lezionale locale manifestate prin inițierea reacției inflamatoare cu infiltrație leucocitară hepatică. Studii anterioare au sugerat faptul că IL-6 produce efecte vasculare, posibil prin intermediul tromboxanului A2 (TxA2). TxA2 este un potent vasoconstrictor care este capabil de a crește rezistență în sistemul venos portal [101, 108, 131, 133].

Modificările histologice apreciate în rinichi la animalele supuse șocului hemoragic se remarcă prin tulburările microcirculatorii manifestate prin dilatarea capilarelor glomerulare și absența elementelor sanguine, spasmul arteriolelor aferente, hiperemia capilarelor peritubulare. În epiteliul tubilor contorți s-au depistat fenomene de distrofie granulară și vacuolară a nefrocitelor. Micșorarea fluxului sanguin renal contribuie la scăderea ratei filtrației glomerulare cu reținerea în organism a ionilor de sodiu și a altor substanțe. Hipoperfuzia renală severă generează leziuni glomerulare și necroză tubulară acută datorită vulnerabilității epiteliului tubului renal față de factorii hipoxici. Leziunile renale ischemice sunt datorate penuriei energetice, influxului ionilor de calciu în celule, acidozei intracelulare, disfuncției pompelor ionice și leziunilor mitocondriale. Celulele epiteliale tumefiate, cu lumenul tubilor stenozat, care conțin mase proteice colorate eozinofil pot contribui la creșterea presiunii intraluminală, care reduce filtrația glomerulară. Spasmul arteriolei aferente, cauzat în parte prin mecanismul *feedback* tubuloglomerular rezultă în scăderea presiunii glomerulare de filtrație. Leziunile tubulare și creșterea presiunii intraluminală contribuie la translocarea lichidului din lumenul tubular în spațiul interstițial.

Ischemia generalizată din cadrul șocului hemoragic este o cauză majoră în dezvoltarea insuficienței poliorganice, în care leziunile pulmonare acute prezintă un component important și pot servi ca cauză directă a deceselor. Modificările histologice apreciate în plămâni în șocul hemoragic pe durata 120 min (dilatarea și hiperemia capilarelor septurilor interalveolare, edem interstițial, hemoragii extinse atât în alveole cât și în bronhiole, intumescența fibrinoidă pronunțată a septurilor interalveolare și a pereților vasculari, cu reacție leucocitară, microfocare de atelectazie și distelectazie și prezența lichidului în alveole) sunt caracteristice Sindromului de detresă respiratorie.

Leziunile pulmonare ischemice primare debutează cu alterarea stratului alveolar iar cele secundare cu alterarea stratului endotelial. În ambele cazuri este implicat și interstițiul pulmonar.

Conform datelor din literatură, leziunile alveolo-capilare din cadrul detresei respiratorii sunt descrise ca procese care evoluează progresiv. Inițial, datorită creșterii permeabilității endoteliului vascular se produce exsudarea unui lichid bogat în proteine care determină edemul pulmonar interstițial. Ulterior datorită progresării procesului sunt afectate celulele epiteliului alveolar favorizând trecerea lichidului în alveole. Lichidul alveolar și interstițial produce ocluzionarea și comprimarea bronșiolelor contribuind la dezvoltarea focarelor de atelectazie [121, 133, 158].

Endoteliul vascular pulmonar joacă un rol important în reglarea tonusului vascular, procesului de coagulare și fibrinoliză, precum și a răspunsului inflamator. Prin urmare, activarea

celulelor endoteliale pulmonare este crucială în dezvoltarea detresei respiratorii. Activarea NADPH- oxidazei endoteliale de către hipoxie și citokine contribuie la formarea excesivă a speciilor reactive de oxigen care sunt implicate în dezvoltarea leziunilor pulmonare prin reglarea expresiei citokinelor proinflamatoare.

Acumularea leucocitelor polimorfonucleare în vasele pulmonare, interstițiu și spațiul alveolar este considerată ca eveniment crucial în dezvoltarea leziunilor pulmonare acute. Sechestrarea celulelor polimorfonucleare în pulmoni este rezultanta unei cascade de fenomene celulare în care leucocitele, endoteliul vascular, epiteliul și macrofagele alveolare acționează în concordanță. Celulele endoteliale activate expresează moleculele de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), care leagă moleculele de integrine expresate pe leucocite (CD11a/CD18 și CD11b/CD18) și contribuie la sechestrarea și migrarea leucocitelor din patul vascular. Macrofagele alveolare contribuie la procesul de migrare a polimorfonuclearelor prin expresia de chemokine și citokine. Procesul de sechestrare a leucocitelor se soldează cu amplificarea leziunilor pulmonare datorită eliberării de către acestea a enzimelor proteolitice (elastaza, cathepsina G) a speciilor reactive de oxigen și a substanțelor vasoactive (leukotriene, eicozanoizi și factorul de activare plachetară. Toate aceste substanțe posedă potențial lezional atât asupra celulelor endoteliale cât și asupra țesuturilor adiacente. Rol deosebit în dezvoltarea leziunilor pulmonare este atribuit și nivelul seric crescut cu expresia locală și a citokinelor proinflamatoare (IL-1, IL-6, TNF- α) care inițiază elaborarea unei cascade de mediatori care exacerbează procesul inflamator și în final determină disfuncția organică [167, 187].

Histologic se impune importantă alterarea miocardului la min 120 al șocului hemoragic manifestă prin distrofie proteică cu tumefierea cardiomiocitelor, dispariția striăției transversale, eozinofilia neomogenă a sarcoplasmei. Tulburările microcirculatorii se manifestă prin dilatarea și hiperemia neuniformă a capilarelor și vaselor de calibru mic și mediu, stază în capilare, hemoragii interstițiale. În pereții vasculari se apreciază infiltrația plasmatică și intumescența fibrinoidă. Sunt prezente focare de coagulare a sarcoplasmei (modificări necrobiotice), care se colorează intens eozinofil și picrinofil. Aceste modificări se datorează cu predilecție ischemiei și hipoxiei instalate și corelează cu nivelul crescut al aspartat aminotransferazei, lactat dehidrogenazei și creatinkinazei în serul sanguin. Consecutiv instalării ischemiei are loc reducerea rezervelor miocardice de ATP, fosfocreatină, glicogen, citocromi și se acumulează acid lactic, ADP, AMP, creatină, fosfat anorganic, NADH și NADPH.

Menținerea echilibrului ionic intracelular depinde de energia eliberată de ATP a cărui sinteză necesită un aport permanent de oxigen și substanțe energenetice, de aceea hipoxia instalată după reducerea fluxului coronarian are ca rezultat carența energetică care alterează pompele ionice, cu eliberarea din celule a ionilor de potasiu și trecerea în celule a ionilor de sodiu și a apei. Prin intensificarea acestor dereglări biochimice se ajunge la leziuni morfologice atât reversibile cât și ireversibile (distrofii, necrobioză, necroză) celulelor miocardice. Leziunile celulelor miocardice sunt urmate de creșterea în serul sanguin a enzimelor cantonate intracelular menționate anterior. Efecte negative asupra miocardului produc și stimulii simpatici excesivi din cadrul șocului hemoragic. Creșterea concentrației epinefrininei conduce la o descreștere progresivă a sintezei proteice din cardiomiocite, la reducerea numărului de miofibrile și la depresia contractilității. Cardiotoxicitatea catecolaminelor se produce

prin două mecanisme: unul mediat de receptori și altul direct asupra cardiomiocitului. Acest ultim mecanism ar fi asociat cu oxidarea catecolaminelor și cu formarea ulterioară a produsilor toxici, inclusiv a radicalilor liberi reactivi. Acțiunile cronotrop și inotrop pozitive ale catecolaminelor și creșterea rezistenței periferice conduc la creșterea necesarului de oxigen a miocardului și la ischemia acestuia. Scurtarea diastolei compromise fluxul sanguin subendocardic și determină suplimentar ischemia. Intensificarea glicolizei anaerobe pentru acoperirea carenței energetice mărește producția de lactat. Acidoza celulară prin lactat deprimă suplimentar contractilitatea și contribuie la amplificarea leziunilor celulare.

3. DISHOMEOSTAZII INDUSE DE ALCOOLUL ETILIC ÎN CADRUL ȘOCULUI HEMORAGIC EXPERIMENTAL

Rol important în creșterea mortalității persoanelor cu diverse leziuni traumatice (în particular la persoanele tinere) este atribuit intoxicației cu alcool. Prevalență traumelor și hemoragiilor în asociere cu intoxicația acută cu alcool etilic este documentată și este mai mare decât la persoanele neintoxicate. Aproximativ 25% din leziunile traumatice însoțite de șoc hemoragic se dezvoltă pe fondal de intoxicație acută cu etanol. Impactul intoxicației acute cu alcool asupra organismului în cadrul traumatismelor de diferită origine însoțite de șoc hemoragic contribuie la creșterea ratei mortalității la aceste persoane datorită dezvoltării leziunilor severe [72,145,164].

În pofida multiplelor investigații, sunt insuficient cunoscute mecanismele patogenetice implicate în dereglarea homeostaziei în șocul hemoragic la persoanele cu intoxicație acută cu etanol. În acest compartiment sunt prezentate rezultatele investigațiilor indicilor hemodinamici, markerilor biochimici, nivelului citokinelor pro- și antiinflamatoare precum și modificările morfologice în organele de importanță vitală în cadrul șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie.

3.1. Modificarea nivelului presiunii arteriale medii și a frecvenței contracțiilor cardiace în cadrul șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie

Datele din literatură relevă că intoxicația acută cu alcool interferează reacțiile de răspuns ale organismului la pierderile de sânge și influențează negativ tonusul vascular și nivelul presiunii arteriale. Alcoolul și metabolii acestuia deteriorează funcțiile de bază ale sistemului nervos central, inclusiv controlul nivelului presiunii arteriale și perfuzia adecvată a organelor.

Reglarea vasomotricității și prin urmare a debitului sanguin regional este realizată în bună parte prin sinteza locală de către endoteliocite a factorilor cu acțiune vasorelaxantă și a celor cu efect vasoconstrictor; echilibrul acestora determină, în final, tonusul vascular și nivelul de perfuzie tisulară.

Multiple cercetări efectuate pe animale de laborator au demonstrat că efectele alcoolului asupra sistemul cardiovascular sunt dependente de doza și de durata de expunere [14,17]. Utilizarea cronică a alcoolului este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a patologiilor cardiovasculare. Efectele vasculare ale alcoolului sunt mediate atât de etanol cât și de produșii metabolismului acestuia, în special de către acetaldehidă, acetat, de NADH și NADP⁺, care provoacă leziuni celulare în special deteriorând celulele endoteliale [81].

Rezultatele studiului efectuat au stabilit că presiunea arterială medie bazală (până la efuzie) la animalele intoxicate cu etanol constituia $98,1 \pm 4,97$ mmHg (-10%) comparativ cu presiunea arterială medie la animalele din lotul martor — $107,6 \pm 3,1$ (fig.3.1.). La sfârșitul perioadei de efuzie, PAM la animalele intoxicate cu etanol a înregistrat o descreștere semnificativă cu 65 % ($p < 0,05$). Scădere semnificativă a presiunii arteriale medii la șobolanii cu șoc hemoragic și intoxicați cu etanol a fost determinată pe toată durata de observație: 5 min- (-54%, $p < 0,05$); 60 minute- (-46%, $p < 0,05$); 120 minute- (-29%, $p < 0,05$) în raport cu nivelul bazal al presiunii arteriale medii. Alcoolul exacerbează efectul hipotensiv indus de șocul hemoragic, comparativ cu nivelul presiunii arteriale medii la animalele cu șoc hemoragic fără alcoolemie. Așadar, PAM determină o reducere cu 14% ($p < 0,05$); 7%; 10% ($p < 0,05$) și 17% ($p < 0,05$) la perioada inițială după efuzie; 5 minute; 60 minute și 120 minute a șocului hemoragic comparativ cu valoarea PAM la animalele șocate dar nesupuse intoxicației cu etanol.

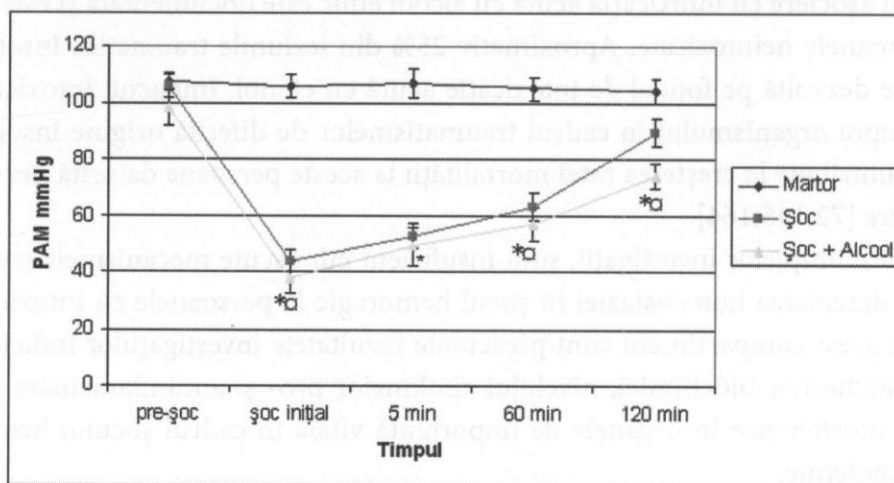


Figura 3.1. Dinamica nivelului presiunii arteriale medii în șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor;

α — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul șoc hemoragic.

După 60 minute de la intoxicația cu etanol, frecvența contracțiilor cardiace la șobolani constituia $460 \pm 12,4$ bătăi pe minut *versus* $425 \pm 7,6$ bătăi pe minut la animalele nesupuse intoxicației cu alcool. La sfârșitul perioadei de efuzie, frecvența contracțiilor cardiace la șobolani cu alcoolemie constituia $480 \pm 24,5$ bătăi pe minut (+13%; $p < 0,05$) în raport cu frecvența contracțiilor cardiace la animalele din lotul martor. Frecvența contracțiilor cardiace la în șocul hemoragic cu alcoolemie a prezentat increment cu 88% comparativ cu FCC la animalele supuse șocului hemoragic fără alcoolemie. La min 5 al șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie frecvența contracțiilor cardiace a constituit $525 \pm 25,9$ bătăi pe minut (+24%; $p < 0,05$ comparativ cu lotul martor, și +39%; $p < 0,05$ în raport cu lotul animalelor cu șoc hemoragic). Șocul hemoragic pe durata a 60 min la animalele intoxicate cu etanol a indus o creștere veridică a frecvenței contracțiilor cardiace (+26%; $p < 0,05$) comparativ cu rata contracțiilor cardiace determinată în lotul martor și un increment nesemnificativ de (+3%) comparativ cu FCC în lotul animalelor cu șoc hemoragic. La încheierea perioadei de 120 minute a șocului hemoragic asociat cu etanolism, frecvența contracțiilor cardiace avea valoarea de $541 \pm 20,8$ bătăi pe minut (+27%; $p < 0,05$) *versus* frecvența cardiacă inițială. Comparativ cu valoarea

acestui indice hemodinamic la animalele șocate dar nesupuse intoxicației cu etanol s-a apreciat un decrement cu 12% (fig. 3.2.).

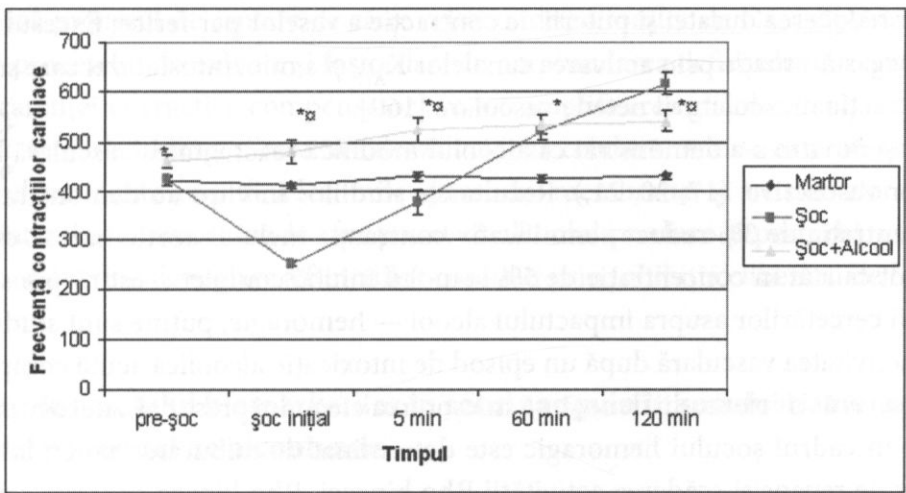


Figura 3.2. Modificarea frecvenței contracțiilor cardiace în cadrul șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie.

Prin urmare, alcoolul a demonstrat o interferență negativă asupra homeostaziei indicilor hemodinamici studiați manifestată prin exacerbarea semnificativă a hipotensiunii arteriale medii. Acest fenomen se datorează implicării etanolului în dereglarea homeostaziei tensionale.

Efectul hipotensiv apreciat în cadrul intoxicației acute cu alcool se poate datora vasodilatației sistemice, creșterii diurezei și scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului și dereglării reactivității vasculare la acțiunea factorilor presori. Este evident faptul, că alcoolul compromise mecanismele compensatorii care se includ în cadrul hemoragiei iar gradul compromiterii este direct proporțional nivelului alcoolemiei. Insuficiența mecanismelor compensatorii în cadrul intoxicației cu etanol este determinată de acidoza metabolică instalată, de micșorarea contractilității cardiace, relaxarea miocitelor vasculare, de dereglarea funcționării sistemului endocrin. Vasodilatația din cadrul intoxicației acute cu etanol poate fi determinat de creșterea expresiei eNOS. Efectul alcoolului asupra funcțiilor endoteliale este foarte complex.

În concentrații mari etanolul inițial este metabolizat de către sistemul microsomal de oxidare cu amplificarea stresului oxidativ. În concentrații moderate alcoolul primar este metabolizat prin intermediul alcool dehidrogenazei cu formarea de NADH din NAD⁺ crescând capacitatea antioxidantă a organismului. O altă sursă de radicali liberi indusă de alcool rezultă din activarea lanțului respirator mitocondrial și a fagocitelor. Speciile reactive de oxigen prezintă un element indispensabil prin care alcoolul exercită acțiune inflamatoare asupra sistemului cardiovascular. Stresul oxidativ pare a fi veriga principală în patogenia cardiomiopatiei alcoolice [83,84].

Cercetări experimentale contemporane demonstrează că etanolul inhibă eliberarea norepinefrinei, epinefrinei și vasopresinei în cadrul șocului hemoragic. Șocul indus de hemoragia severă este caracterizat prin activarea canalelor K_{ATP} a musculaturii netede, creșterea nivelului de monoxid de azot (NO) și diminuarea nivelului plasmatic de vasopresină. Canalele de K⁺ contribuie la menținerea potențialului membranar a musculaturii netede, în condiții fiziologice fiind închise, iar scăderea pH-ului sanguin sau nivelului de ATP conduc la deschiderea

acestora. În cazul hemoragiei severe, canalele K_{ATP} se activează provocând hiperpolarizarea celulelor musculaturii netede a peretelui vascular, astfel limitând pătrunderea ionilor de Ca în celulă cu reducerea duratei și puterii de contracție a vaselor periferice. Excesul de NO exacerbează această situație prin activarea canalelor K_{ATP} și a miozinfosfatazei care suplimentar inhibă contracția musculaturii netede vasculare [160].

In vivo și *in vitro* s-a demonstrat că alcoolul modifică reactivitatea vasculară la acțiunea substanțelor vasoactive. (17, 20, 21,). Rezultatele studiilor *in vitro* au demonstrat că alcoolul în concentrația de 3% reduce semnificativ contracția inelului aortic indusă de fenilefrină, mai mult ca atât în concentrație de 5% etanolul inhibă complet acest răspuns. În pofida multitudinii cercetărilor asupra impactului alcool — hemoragie, puține sunt studiile care au cercetat reactivitatea vasculară după un episod de intoxicație alcoolică acută complicată prin hemoragie severă. Unele studii denotă, că micșorarea efectului presor al catecolaminelor asupra vaselor în cadrul șocului hemoragic este determinat de tulburarea potențialului transmembranal de repaos și scăderea activității Rho kinazei. Rho kinaza sporește sensibilitatea musculaturii netede față de ionii de Ca prin efectul inhibitor asupra miozinfosfatazei, astfel sporind tonusul vascular. Hemoragia, tranzitor, crește activitatea Rho kinazei în etapa precoce urmată de un declin al activității Rho kinazei în perioada tardivă ceea ce explică creșterea inițială a reactivității vasculare, manifestată prin menținerea presiunii arteriale cu descreșterea ulterioară a nivelului acesteia [122, 134].

Rol important în exacerbarea hipotensiunii arteriale de către alcool în cadrul șocului hemoragic este atribuit depresiei contractilității cardiace. Depresia contractilității cardiace a fost demonstrată experimental *in vivo* prin scăderea substanțială în fracției de ejeție sistolică pe fondal de păstrare a volumului end-diastolic a ventriculului stâng.

Rapoarte experimentale demonstrează că alcoolul scade contractilitatea cardiacă în cadrul șocului hemoragic, în plus, concentrațiile sanguine de alcool comparabile cu intoxicație moderată la om, produce importante disfuncții cardiace. La examinarea efectelor șocului hemoragic la subiecți în stare de ebrietate, s-a determinat că funcția ventriculului a fost semnificativ mai redusă decât funcția subiecților neintoxicați, dar supuși șocului hemoragic. Aceste date sugerează că, alcoolul amplifică deficitul contractil al cordului dezvoltat în cadrul stărilor extreme, inclusiv în cadrul șocului hemoragic.

Sunt cunoscute mai multe mecanisme patogenetice posibile prin care etanolul dereglează contractilitatea cardiacă din cadrul șocului hemoragic. Alcoolul amplifică leziunile celulare induse de ischemia/hipoxia prin exacerbarea producerii de radicali liberi ai oxigenului și azotului care ulterior inițiază procesul de peroxidare a lipidelor cu lezarea membranei citoplasmatică și a structurilor celulare. Rol major este atribuit leziunilor mitocondriale, deoarece aceste organite celulare sunt sursa majoră de ATP necesar în procesele de contracție și relaxare a cardiomiocitelor, alterarea mecanismelor de asigurare cu ATP a aparatului efector al cardiomiocitelor contribuie la scăderea rapidă și marcată a proprietăților contractile a miocardului. Ca urmare a carenței de ATP permeabilitatea membranală pentru diferiți ioni se modifică semnificativ, în rezultat se modifică echilibrul și concentrația ionilor intracelular. Ca rezultat în hialoplasmă crește concentrația ionilor de sodiu și calciu. Creșterea concentrației ionilor de sodiu, crește osmolaritatea intracelulară și induce influxul apei cu dezvoltarea edemului care amplifică leziunile celulare. Acumularea excesivă a ionilor de Ca

în hialoplasmă, la rândul său are câteva repercusiuni nefavorabile importante: se dereglează procesul de relaxare a miofibrilelor, ce se manifestă prin creșterea presiunii end-diaștolice; se accelerează procesul de captare de către mitocondrii a ionilor de Ca, având ca consecință decuplarea proceselor de oxidare și fosforilare cu aprofundarea deficitului energetic [224]. În condițiile carenței energetice compensator are loc amplificarea glicolizei și în consecință se acumulează ioni de hidrogen care instalează acidoza celulară. Activarea proteazelor și lipazelor Ca^{2+} - dependente amplifică leziunile aparatului membranal și a sistemelor enzimatice. În acest context este important de menționat că alcoolul produce și perturbări în mecanismele neuroendocrine de reglare a funcțiilor cordului prin inhibiția eliberării de epinefrină și norepinefrină.

3.2. Variațiile nivelului biomarkerilor în serul sanguin în șocului hemoragic experimental pe fondal de alcoolemie

Abuzul acut de alcool induce modificări marcante atât în homeostazia organismului integral cât și la nivel celular. Mai mult, în timp ce unele dintre efectele intoxicației acute cu alcool pot fi ușor detectabile, altele se pot manifesta numai pe fondal de provocare suplimentară din partea organismului gazdă. Aprecierea gradului de leziune a organelor de importanță vitală în evoluția șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie prezintă o problemă dificilă a medicinei de urgență și limitează promovarea eficientă a măsurilor de corecție adecvată a leziunilor celulare dezvoltate în această situație. Prezentul studiu a avut ca scop evaluarea nivelului enzimemiei la intoxicația acută cu etanol și impactul alcoolului asupra nivelului enzimelor circulante în cadrul șocului hemoragic. Este important de a nota faptul, că nivelul enzimelor circulante și a glucozei evidențiat în acest context prezintă devieri marcante de la valorile normale atât în intoxicația acută cu alcool cât și în șocul hemoragic asociat cu alcoolemie.

Protocoloalele experimentale efectuate indică că, nivelul seric al ALT — enzimă localizată cu predilecție în hepatocite a prezentat o creștere cu 10% la animalele din lotul cu alcoolemie și o creștere cu 42% ($p < 0,05$) în lotul animalelor cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie în raport cu nivelul acesteia la animalele din lotul martor (tabelul 3.1.). Nivelul ALT la animalele șocate și intoxicate cu etanol a crescut cu 17% ($p < 0,05$) în comparație cu nivelul acestei enzime la animalele cu șoc dar fără alcoolemie.

Alcoolul de sine stătător nu a modificat nivelul AST, dar pe fondal de șoc hemoragic durata de 120 minute a prezentat o creștere semnificativă cu 43% ($p < 0,05$) comparativ cu lotul control și o tendință nesemnificativă de creștere cu 8% în raport cu lotul animalelor cu șoc hemoragic. Cantitatea enzimei membranare hepatocitare- GGTP- a crescut veridic cu 31% ($p < 0,05$) la șobolanii cu alcoolemie și cu 100% ($p < 0,05$) la animalele cu șoc pe fondal de intoxicație cu etanol în raport cu nivelul apreciat la animalele din lotul control. Aceeași creștere cu 18% ($p < 0,05$) s-a determinat în lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic fără alcoolemie.

O creștere semnificativă a fost apreciată și asupra nivelului seric al glutamat dehidrogenazei. Alcoolul a determinat un spor cu 38% ($p < 0,05$), iar șocul hemoragic cu etanolism acut o creștere cu 102% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea inițială a acestei enzime. Etanolul a crescut revelator nivelul GLDH cu 17% ($p < 0,05$) în lotul animalelor cu șoc hemoragic în raport

cu nivelul din lotul cu șoc nesupus intoxicației cu etanol. Lactat dehidrogenaza — enzima care catalizează conversia lactatului la piruvat a apreciat un spor nesemnificativ de 14% în serul sanguin la animalele intoxicate cu etanol și o creștere apreciabilă cu 100% ($p<0,05$) în șocul hemoragic cu alcoolemie comparativ cu nivelul inițial și o progresie de 14% comparativ valoarea din lotul cu șoc hemoragic. Creatinkinaza localizată în citoplasma și mitocondriile din miocard, mușchi scheletici și creier, a urmat o creștere semnificativă cu 130% ($p<0,05$) și o sporire cu 240% ($p<0,05$) în lotul animalelor intoxicate cu alcool și supuse șocului hemoragic comparativ cu valorile inițiale. Enzimele pancreatice lipaza și amilaza au prezentat augmentare semnificativă cu 30% ($p<0,05$) și 34% ($p<0,05$) în lotul cu intoxicație cu etanol și un spor cu 76% ($p<0,05$) și 91% ($p<0,05$) în lotul cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu alcool. Animalele cu alcoolemie au manifestat o tendință nesemnificativă cu 12% de scădere a nivelului glicemiei comparativ cu valorile inițiale apreciate, și o tendință spre micșorare a glicemiei în raport cu lotul animalelor cu șoc hemoragic.

Tabelul 3.1. Nivelul enzimemiei și al glicemiei în șocul hemoragic pe fondal de alcoolemie

Nivelul enzimelor serice (U/L) și a glicemiei (mmol/L)	Lotul experimental	Martor	Șoc hemoragic	Etanol	Șoc hemoragic+ Etanol
	ALT	59±1,68	72±1,74*	65±3,68*	84±3,2*□
	GGTP	13±0,89	22±1,72**	17±0,79	26±1,23*
	AST	175±2,76	232±13,3*	175±5,4	251±12,2
	GLDH	13,8±1,15	24±1,62**	19±1,88*	28±2,44*□
	Amilaza	1561±128	2719±379**	2096±131*	2993±144*
	Lipaza	113±2,43	181±19,5**	147±9,5*	199±7,9*
	LDH	1154±82	2035±443**	1310±100	2317±106*□
	CK	2710±342	10200±1502***	6238±453*	9224±724*□
	Glucoza	11±0,54	19,8±1,73**	9,75±0,7	19±2,58*

Legendă: *, **, *** — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$); □ — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic.

Așadar, rezultatele studiului efectuat relevă că intoxicația acută cu etanol inițiază leziuni celulare manifestate prin creșterea nivelului enzimemiei. Mai mult ca atât, alcoolul amplifică semnificativ leziunile celulare în organele de importanță vitală manifestate prin augmentarea nivelului enzimemiei, fenomen ce poate culmina cu dezvoltarea insuficienței poliorganice. Unul din factorii patogenetici de bază prin intermediul căruia etanolul exercită efectele toxice asupra celulelor organismului uman sunt radicalii liberi.

Speciile reactive de oxigen așa ca superoxidul (O_2^-) și H_2O_2 reprezintă cauza majoră a leziunilor oxidative din cadrul patologiilor asociate cu formarea excesivă a radicalilor liberi. În prezența metalelor (cel mai frecvent Fe^{2+}), O_2^- și H_2O_2 generează radicali hidroxili care sunt responsabili pentru oxidarea constituenților biologici. Unele sisteme enzimatice așa ca sistemul monoxigenazic microsomal CYP2E1- dependent al citocromului P450, enzimele lanțului respirator, xantin oxidaza și aldehyd oxidaza din citosol sunt implicate în procesul de formare a O_2^- și H_2O_2 în celulele parenchimale în cadrul intoxicației cu etanol. Activitate apreciabilă a sistemului CYP2E1 a fost determinată nu numai la persoanele cu abuz cronic de alcool dar și în cadrul consumului moderat de alcool. Prin urmare, eficiență înaltă a sistemului CYP2E1 în procesul de reducere a O_2 la O_2^- și H_2O_2 poate servi ca factor cheie în

dezvoltarea stresului oxidativ în cadrul consumului de etanol (fig.3.3.). Studii experimentale au demonstrat că inducerea de către etanol a sistemului CYP2E1 este asociată cu stimularea procesului de peroxidare a lipidelor, iar compușii care interferează activitatea acestui sistem reduc stresul oxidativ și leziunile celulare provocate de acesta [140, 230].

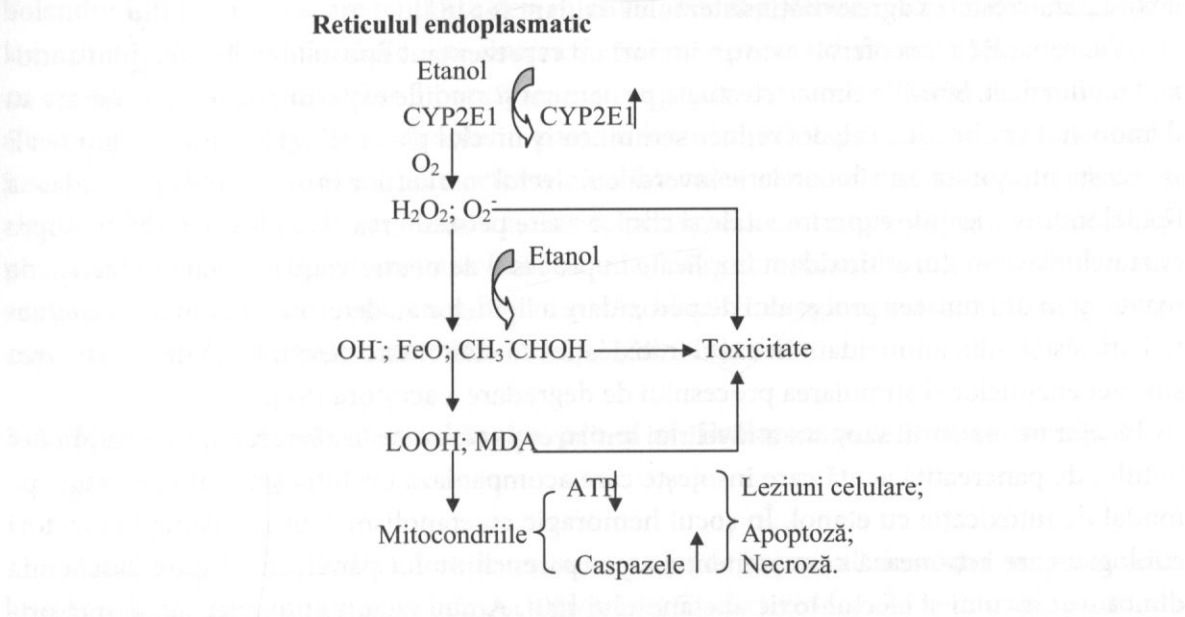


Figura 3.3. Mecanismul CYP2E1- dependent de formare a radicalilor liberi

Oxidarea proteinelor mitocondriale și a ADN-ului reprezintă un semn comun a expunerii celulelor atât la acțiunea cronică cât și la acțiunea acută a etanolului. Pierderile consolidate de electroni de la complexele I și II ale lanțului respirator sunt propuse pentru considerare în creșterea producerii de O_2^- observată în hepatocitele izolate de la șobolani și incubate cu etanol. În plus, tulburarea sintezei constituenților lanțului respirator mitocondrial, în particular a citocromului b (ca rezultat al leziunilor oxidative a ADN-ului mitocondrial) probabil, poate fi responsabil pentru amplificarea procesului de formare a speciilor reactive de oxigen în mitocondriile hepatice [17, 66].

Rol deosebit în leziunile celulare induse de alcool în cadrul șocului hemoragic este atribuit și monoxidului de azot, sinteza căruia crește ca rezultat al stimulării celulelor de către citokine și endotoxine. Interacțiunea monoxidului de azot cu O_2^- contribuie la formarea radicalului peroxinitrit ($ONOO^-$) care poate inactiva unele enzime și compromite funcțiile mitocondriale. Studii experimentale efectuate au identificat că în cadrul oxidării etanolului de către sistemul CYP2E1 rezultă formarea unui radical liber identificat ca 1- hidroxietil radical (HER). Nivelul acestui radical liber corelează cu activitatea celulelor Kupffer și cu nivelul $ONOO^-$ [230].

Contribuție majoră în dezvoltarea leziunilor celulare cauzate de stresul oxidativ indus de etanol, este atribuită compromiterii sistemului antioxidant. Importanța menținerii homeostaziei glutatationului în prevenirea leziunilor celulare oxidative mediate de etanol este susținută de observațiile care indică că suplinirea rezervelor de glutatation previne leziunile hepatice induse de alcool. Deși, consumul de alcool nu modifică semnificativ conținutul glutatationului în citosolul hepatocitelor, etanolul reduce semnificativ cu 50%- 85% conținutul glutatationului în mitocondrii. Acest fenomen este mai evident în hepatocitele zonei centrolobulare a acinelor

hepatici și precedează disfuncțiile mitocondriale și procesul de peroxidare a lipidelor. Depleția selectivă a conținutului de glutatation mitocondrial este consecința defectului de transport a glutatationului din citosol în matricea mitocondrială. Dereglarea homeostaziei glutatationului mitocondrial (mtGSH) poate avea rol detrimental în dezvoltarea leziunilor celulare deoarece favorizează creșterea agresivității sistemului oxidant [66, 81].

Vitamina E (α -tocoferol) este un important reprezentant liposolubil al sistemului antioxidant din ficat. Studiile clinice efectuate pe oameni și studiile experimentale pe rozătoare au demonstrat că abuzul de alcool reduce semnificativ nivelul plasmatic și hepatic a vitaminei E și această micșorare este în corelație inversă cu nivelul markerilor procesului de peroxidare a lipidelor. Investigațiile experimentale și clinice axate pe studierea efectului etanolului asupra enzimelor sistemului antioxidant implicate în procesul de neutralizare a speciilor reactive de oxigen și în diminuarea procesului de peroxidare a lipidelor au determinat că, micșorarea activității sistemului antioxidant în cazul intoxicației cu etanol este determinată de interferarea sintezei enzimelor și stimularea procesului de degradare a acestora [81].

Majorarea în serul sanguin a nivelului amilazei pancreatice și a lipazei indică asupra debutului de pancreatită acută care însoțește care acompaniază evoluția șocului hemoragic pe fondal de intoxicație cu etanol. În șocul hemoragic cu etanolism acut se disting doi factori etiologici care acționează concomitent asupra parenchimului pancreatic: hipoxia/ischemia din cadrul șocului și efectul toxic al etanolului [30]. Ambii factori etiologici au ca țintă primară celulele acinare. Rolul major în patogenia pancreatitei acute este atribuit tripsinei care este sintetizată în forma inactivă de tripsinogen. În momentul activării tripsinei, aceasta induce activarea altor proenzime așa ca: profosfolipaza, procolagenaza și proelastaza care participă în procesul de autodigestie pancreatică. Enzimele active, care sunt generate provoacă dezintegrarea structurilor lipidice și lezarea fibrelor elastice ale vaselor sanguine. Tripsina lezează celulele endoteliale și mastocitele rezultând eliberarea histaminei. Histamina fiind un mediator al procesului inflamator, crește permeabilitatea vasculară contribuind la formarea edemului și provocând durerea. Tripsina de asemenea contribuie la activarea sistemului kalikrein-kinin (cu formarea de peptide vasoactive și kinine), activarea factorului Hageman și sistemul complementului. Lizolecitina eliberată prin activarea fosfolipazei posedă efect citotoxic și hemolitic. Pancreasul exocrin poate metaboliza etanolul numai pe cale oxidativă cu implicarea enzimei alcool dehidrogenaza și a citocromului 4502E1. Prin urmare în procesul de metabolizarea a etanolului se generează metaboliți toxici care se postulează a deține rol important în dezvoltarea leziunilor pancreatice.

Există, multiple dovezi care indică faptul că efectele nocive ale alcoolului și metaboliților săi asupra celulelor acinare, contribuie la activarea prematură intracelulară a enzimelor digestive de către enzimelor lizozomale. Etanolul destabilizează lizozomii (care conțin enzime lizozomale) și granule zimogen (care conțin enzime digestive), și activează procesul de transcripție a NF- κ B care reglează procesul de sinteză a citokinelor proinflamatoare. Producția stresului oxidativ dereglează integritatea membranei citoplasmatică și contribuie la creșterea nivelului ionilor de Ca^{2+} în citoplasma (Ca^{2+} deține rol important în reglarea funcțiilor celulare) cu dereglarea ulterioară a funcțiilor mitocondriale și cu dezvoltarea morții celulare (apoptoză sau necroză) [74, 113]. Creșterea nivelului citoplasmatic a ionilor de Ca^{2+} este direct proporțională cu concentrația alcoolului care acționează asupra celulelor pancreatice.

Eliberarea în sânge a enzimelor digestive active și a mediatorilor inflamatori pot avea implicație directă în dezvoltarea Sindromului inflamator sistemic și a disfuncției poliorganice din cadrul șocului hemoragic.

Rezultatele studiilor prezentate în acest compartiment indică, că etanolul administrat șobolanilor intraperitoneal are tendința de a micșora nivelul glicemiei. Acest fenomen poate fi lămurit prin faptul că etanolul crește sinteza de NO care provoacă vasodilatație preferențială cu creșterea perfuziei celulelor β pancreatice și respectiv creșterea secreției de insulină. Un alt mecanism hipoglicemic al alcoolului poate fi lămurit prin faptul că oxidarea alcoolului interferează metabolismul glucidic determinând blocarea metabolismului galactozei și mai ales blocarea neoglucogenezei protidice. Aceste perturbări sunt implicate în producerea hipoglicemiei la etilici. Hipoglicemia severă este una dintre complicațiile dramatice intoxicației acute cu alcool și se datorește cel puțin în parte, blocării neoglucogenezei hepatice drept consecință a inversării raportului NAD/NADH [36, 237] .

3.3. Modificările nivelului citokinelor pro-și antiinflamatoare induse de alcool în șocul hemoragic

Scopul prezentului studiu a fost de a studia gradul de impact al alcoolului asupra nivelului de citokine pro- și antiinflamatoare și a proteinei C-reactive în șocul hemoragic pe durata 120 minute pe fondal de etanolism acut.

Citokinele sunt proteine solubile produse de un mare număr de tipuri celulare hematopoietice și nonhematopoietice. Acestea sunt esențiale pentru funcția normală a sistemului imun și expresia lor poate fi perturbată în diferite stări patologice, inclusiv ȘH. Citokinele sunt implicate în reglarea creșterii, în dezvoltarea și activarea celulelor sistemului imun și în medierea răspunsului inflamator. În general, diferite citokine au funcții similare, în plus, multe citokine sunt pleotrope prin faptul că ele sunt capabile de acțiune pe multe tipuri celulare. Acest pleotropism rezultă din expresia pe multiple tipuri celulare a receptorilor pentru aceleași citokine, contribuind la formarea „rețelei de citokine“. Acțiunea citokinelor poate fi: autocrină, când celula țintă este aceeași celulă care secretă citokina; paracrină, când celula țintă este în apropiere- și endocrina, când citokina este secretată în circulație și acționează distal de sursă.

Studii efectuate *in vivo* și *in vitro* demonstrează că alcoolul utilizat în doze mari inhibă producerea de citokine proinflamatorii ca răspuns la acțiunea componentelor microbiene. Etanolul inhibă sinteza de TNF și IL-1 β de către macrofagele alveolare indusă de lipopolisaharidele microbiene [10,21]. Prin reducerea sintezei TNF etanolul dereglează procesul de interacțiune dintre leucocite și celulele endoteliale, rezultând recrutarea inadecvată a leucocitelor în focarul inflamator. În cadrul expunerii acute a organismului la doze mari de etanol are loc atenuarea răspunsului inflamator, dar totuși acest tip de consum al alcoolului este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a unor boli de origine inflamatoare. Acest efect paradoxal poate fi determinat de inducerea sintezei proteinelor fazei acute (care sunt marcheri ai reacției inflamatorii) în cadrul consumului etanolului în doze moderate; pe când persoanele care nu utilizează alcool și cei care fac abuz de alcool prezintă un nivel crescut al acestor marcheri proinflamatori [31, 64].

Nivelul citokinelor pro- și antiinflamatoare precum și nivelul seric al proteinei C- reactive prezentate în figura 3.4. atestă deviații semnificative de la valorile normale atât la intoxicația cu etanol cât și în șocul hemoragic cu alcoolemie.

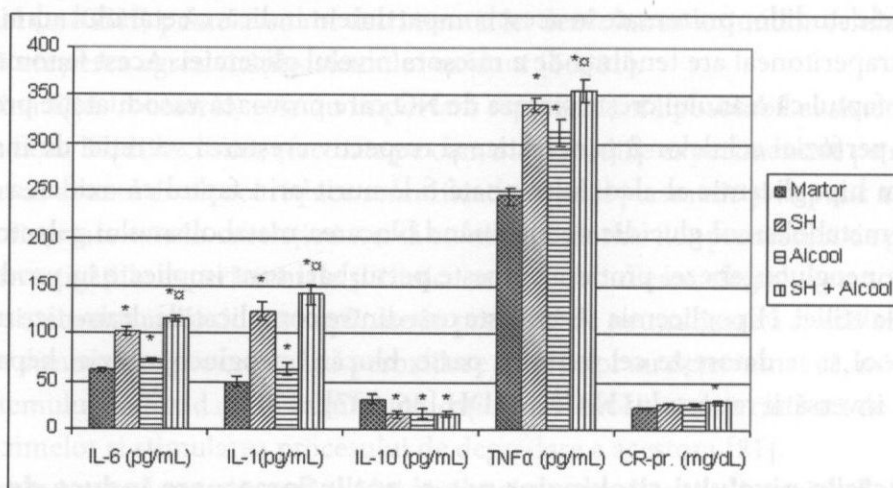


Figura 3.4. Modificarea nivelului citokinemie și a proteinei C- reactive în șocul hemoragic cu alcoolemie.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor; α- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic.

Așadar, nivelul seric al IL-6 la animalele cu alcoolemie prezintă o creștere cu 16% ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul seric al acestea la animalele din lotul martor. În lotul animalelor cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie valoarea IL-6 crește cu 85% ($p < 0,05$) și 12% ($p < 0,05$) respectiv în raport cu valoarea acesteia la animalele din lotul martor și lotul cu șoc hemoragic fără alcoolemie. Nivelul IL-1α în serul sanguin la animalele intoxicate cu etanol a prezentat valoare de $62 \pm 6,5$ versus 49 ± 10 valoarea la lotul martor — un spor cu 27% ($p < 0,05$). În lotul șobolanilor cu șoc hemoragic cu etanolism acut nivelul IL-1α a prezentat o augmentare cu 187% ($p < 0,05$) și respectiv cu 14% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea din lotul martor și lotul cu șoc hemoragic fără alcoolemie. Nivelul IL-10 urmează o dinamică inversă conținutului citokinelor pro-inflamatoare, manifestată prin reducerea nivelului seric al acestea la animalele cu intoxicație acută cu etanol cu 49% ($p < 0,05$) și o reducere cu 45% ($p < 0,05$) în lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie comparativ cu valoarea din lotul martor. Cantitatea serică a TNFα a prezentat o creștere veridică cu 27% ($p < 0,05$) și cu 45% ($p < 0,05$) atât în lotul cu alcoolemie cât și în lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie, comparativ cu cantitatea acesteia în serul sanguin la animalele din lotul martor. Etanolul a sporit nivelul seric al TNFα cu 45% ($p < 0,05$) la animalele cu șoc hemoragic în raport cu nivelul TNFα la animalele șocate fără alcoolemie. Estimarea nivelului proteinei C-reactive la animalele cu intoxicație acută cu etanol nu relevă variații veritabile, dar numai tendință spre creștere comparativ cu nivelul acestea la animalele din lotul martor. În lotul cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie nivelul proteinei C- reactive a crescut cu 26% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea din lotul control.

Prin urmare, rezultatele prezentate denotă ca alcoolul induce modificări semnificative în nivelul citokinemiei și a proteinei C-reactive și amplifică dezechilibrul dintre citokinele pro- și antiinflamatoare în cadrul șocului hemoragic.

Răspunsul imun este controlat atât prin interacțiuni directe ale diferitelor tipuri de celule cooperante, cât și prin produsele de sinteză pe care acestea le secretă. Spectrul de acțiune al citokinelor este foarte larg, fiind implicate în toate aspectele patologice. Citokinele nu posedă activitate enzimatică, dar produc efectele numai după ce se leagă de receptori specifici de mare afinitate ai celulelor sensibile. Cele mai multe celule au un număr mic de receptori (sute, până la câteva mii). Pentru a produce un răspuns maxim, numai un procent al receptorilor trebuie să lege citokina specifică. Se activează căile de semnalizare intracelulară și eventual se produce comutarea unui set de gene, care codifică diferite proteine: molecule de aderență intercelulară, proteaze, proteine de fază acută, enzime ale catabolismului lipidic, NO-sintaza și citokine, inclusiv cea care a produs stimularea inițială a celulei [168].

Sursa majoră de IL-1 o reprezintă fagocitele mononucleare (celulele seriei monocit-macrofag). Dar orice tip de celulă nucleată matură poate să sintetizeze IL-1: cheratinocitele, celulele dendritice, astrocitele, microglia, limfocitele B normale, unele clone de limfocite T *in vitro*, celulele NK, neutrofilele, fibroblastele, celulele endoteliale, celulele musculare netede.

Sinteza IL-1 este indusă de acțiunea unor stimuli biologici (endotoxinele bacteriilor Gram negative, exotoxinele, mureina bacteriilor Gram pozitive, zimosanul din peretele celular al levurilor, complexe imune, C3a, citokinele limfocitelor activate, lectinele mitogene) sau nebiologici (particule de Si, cristale de urați). După ce este produsă local de celulele stimulate, IL-1 acționează autocrin sau paracrin, stimulând răspunsul inflamator și răspunsul imun specific, fiind un mesager cu spectru larg de acțiune. IL-1 este un mediator pleiotrop (cu efecte multiple) al răspunsului gazdei la infecții sau la leziuni. IL-6 este o citokină multifuncțională, secretată de macrofage, de limfocitele T, de celulele endoteliale. Stimulează sinteza IgA în structurile limfoide asociate mucoaselor. Efectele IL-6 sunt sinergice cu ale IL-1. Interleukina-6, de asemenea, influențează celulele T, în calitate de co-stimulant pentru producția de IL-2 și a expresiei receptorilor pentru IL-2. IL-6 este un mediator al răspunsului de fază acută. Răspunsul de fază acută este o reacție sistemică anti-inflamatoare, consecutivă infecției sau leziunii tisulare și se caracterizează prin febră, leucocitoză, creșterea permeabilității vasculare, scăderea nivelului metalelor (Zn, Fe) și a steroizilor plasmatici, dar crește nivelul proteinelor de fază acută. Proteinele de fază acută sunt sintetizate de hepatocite sub acțiunea stimuloare a unui factor specific, iar IL-6 are acțiune similară cu aceea a factorului stimulator al hepatocitelor. TNF- α este o glicoproteină de 156 aminoacizi, trimerică, produsă în primul rând de macrofage dar și de alte celule: adipocite, limfocite B, cheratinocite, fibroblaste, granulocite, mastocite, monocite, celule NK, celule musculare netede, celule T. Factorii inductori ai sintezei TNF- α sunt foarte numeroși: celulele alogene și bacteriene, peptidoglicanul, complexe imune, LPS, intermediarii reactivi ai reducerii O₂, celule malignizate, infecția virală, zimosanul din peretele levurilor, ioni de Zn etc.

TNF- α inhibă ciclul de replicare virală și stimulează diferite activități biologice: diferențierea monocitelor în macrofage, activitatea ADCC, sinteza moleculelor CMH I și II, activitatea fagocitară, creșterea și proliferarea fibroblastelor, este un factor pirogen, hipotensiv, favorizează regenerarea ficatului, induce sinteza proteinelor de fază acută și apoptoza celulelor țintă, activează celulele endoteliale, stimulează distrugerea cartilajului, activează limfocitele T și B, stimulează sinteza Ig. Local, TNF- α mărește aderența limfocitelor TCD₈ la endoteliul vascular și le stimulează citotoxicitatea.

Creșterea nivelului IL-6 și a TNF α în șocul hemoragic cu alcoolemie este un predictor nefavorabil în augmentarea leziunilor hepatice care poate culmina cu dezvoltarea Sindromului inflamator sistemic. IL-10 are rol reglator important asupra sintezei diferitelor citokine. Este produsă de limfocitele T activate, de monocite, de celulele B, de cheratinocite (dar și de celulele carcinomului de colon, de melanoame). Celulele Th₂ constituie sursa principală de IL-10, dar este produsă de clone Th₁ după stimularea cu antigenul specific. Efectele sale multiple se exercită asupra limfocitelor, monocitelor, celulelor NK, celulelor dendritice. Inhibă activarea macrofagelor și exprimarea moleculelor CMH II pe suprafața lor. Interleukina 10 inhibă sinteza citokinelor proinflamatorii.

Răspunsul macrofagelor la stimuli patogeni poate fi afectat la stadiul de activare a acestora. Factorii patogeni de origine biologică sunt recunoscuți de către celulele sistemului imun prin intermediul diferitor receptori așa ca TLR_s. Rezultatele studiilor clinice și experimentale realizate denotă că etanolul modifică expresia TLR ori/și răspunsul mediat de aceștia. Studii experimentale au demonstrat că expunerea acută la etanol are loc inhibiția producerii TNF mediată de TLR4 (lipopolizaharide) iar producerea TNF mediată de TLR2 nu a fost semnificativ dereglată.

Prezintă interes faptul că tratarea acută cu alcool a monocitelor umane pe fondal de stimularea atât a TLR4 cât și a TLR2 rezultă în creșterea sintezei a TNF. Aceste observații demonstrează că producerea citokinelor proinflamatoare de către monocitele umane în cadrul tratării acestora cu alcool depinde de complexitatea factorilor stimulatori. Multiple studii efectuate *in vivo* și *in vitro* demonstrează că alcoolul utilizat în doze mari inhibă producerea de citokine proinflamatorii ca răspuns la acțiunea componentelor microbiene. Etanolul inhibă sinteza de către macrofagele alveolare a TNF și IL-1 β indusă de lipopolisaharidele microbiene [195, 205]. Prin reducerea sintezei TNF etanolul dereglează procesul de interacțiune dintre leucocite și celulele endoteliale, rezultând recrutarea inadecvată a leucocitelor de către focarul inflamator. În cadrul expunerii acute a organismului la doze mari de etanol are loc atenuarea răspunsului inflamator, dar totuși acest tip de consum al alcoolului este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a unor boli de origine inflamatoare. Acest efect paradoxal poate fi determinat de inducerea sintezei proteinelor fazei acute (Proteina C- reactivă) în cadrul consumului etanolului în doze exagerate.

Celulele Kupffer- macrofagele rezidente din ficat, servesc ca sursă majoră de mediatori proinflamatori (citokine și specii reactive de oxigen). Citokinele eliberate de către celulele Kupffer activate stabilesc fondalul pentru răspunsul imun „secundar” cu activarea ulterioară a limfocitelor Th1 și a Th2. Studii experimentale denotă că consumul de alcool afectează funcțiile de bază ale celulelor Kupffer contribuind la ineficiența fagocitozei, creșterea producerii de citokine proinflamatoare (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) și producerea radicalilor liberi. Acești mediatori sunt implicați în procesul de moarte celulară, inflamație și fibroză hepatică. În cadrul abuzului cronic de alcool crește nivelul de lipopolizaharide (LPS) în sânge care contribuie la activarea celulelor Kupffer [8]. Bacteriile prezente în lumenul ileonului și în colon prezintă sursa potențială de lipopolizaharide în sânge. În condiții normale LPS nu penetrează epiteliul intestinal, dar în cadrul consumului excesiv de etanol are loc permeabilizarea barierei intestinale cu translocarea bacteriilor din lumenul intestinal în patul sanguin. Odată pătrunse în sânge lipopolizaharidele bacteriene activează celulele Kupffer care secretă TNF, IL-1, IL-6 și chemokine. Aceste molecule cresc permeabilitatea sinusoidelor hepatice și contribuie la emigrarea leucocitelor polimorfonucleare [205].

3.4. Leziunile organelor de importanță vitală induse de alcool la animalele cu șoc hemoragic

Probele histologice ale organelor de importanță vitală realizate la animalele cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie urmează să aducă sufragii modificărilor biochimice și citokinemiei apreciate.

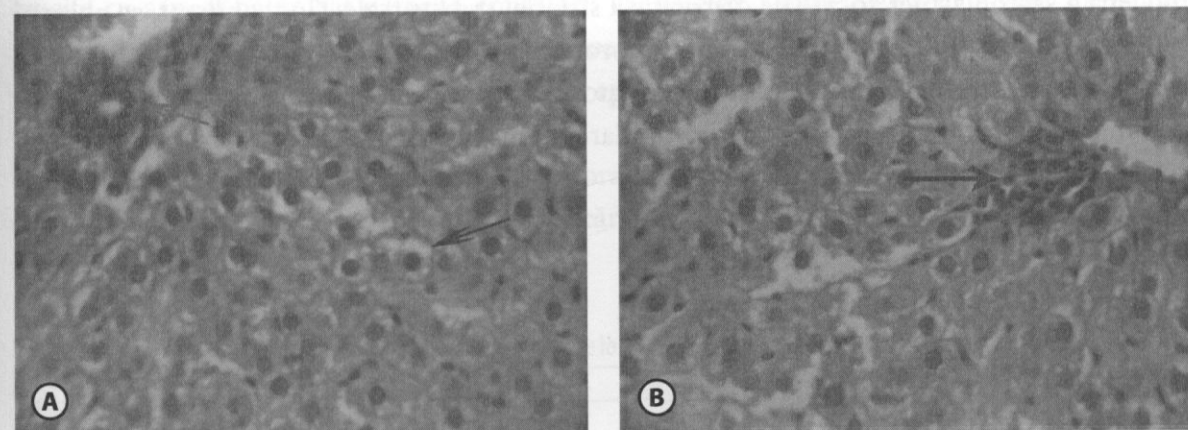
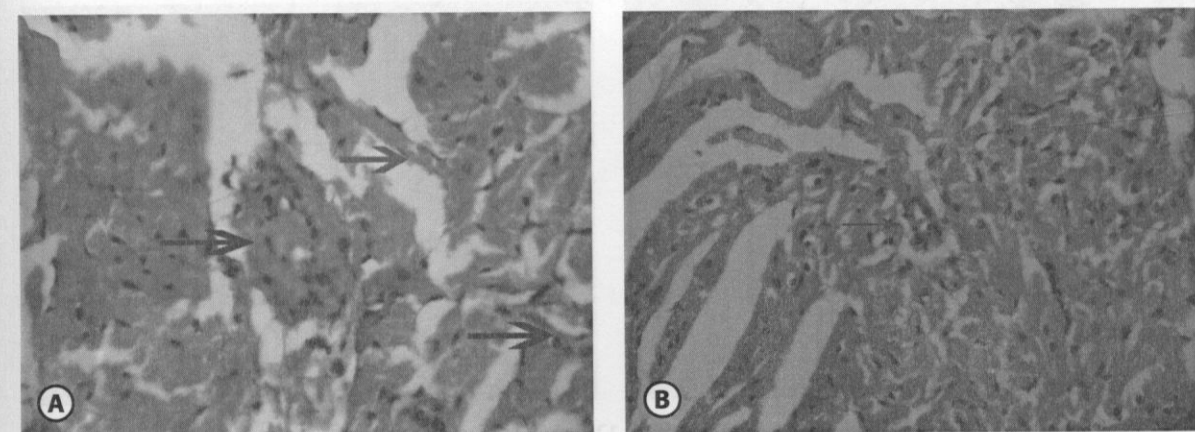


Figura 3.5. Inerențe histologice în ficat: A- șoc hemoragic 120 minute- distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor (săgeată albastră), focar de necrobioză cu eozinofilia pronunțată a citoplasmei hepatocitelor și reacție leucocitară la nivelul plăcii limitante (săgeți roșii); B- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie- focar de necrobioză a hepatocitelor cu reacție leucocitară în apropierea venei centrale a lobulului hepatic, în jur — distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor. Colorație hematoxină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

La examenul morfologic în lotul animalelor cu șoc hemoragic pe fondal de etanolism acut s-au depistat leziuni microcirculatorii și alterative severe în toate organele studiate.

Figura 3.6. Modificările histologice în miocard: A- șoc hemoragic 120 minute- stază în capilare (săgeată roșie), dilatarea și hipere-



mia arterelor de calibru mic și mediu (săgeți albastre), infiltrația plasmatică a pereților vasculari, distrofia proteică a sarcoplasmei cardiomiocitelor; B- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie- distrofia proteică și eozinofilia neomogenă a sarcoplasmei cardiomiocitelor, infiltrația plasmatică a pereților arterei coronariene (săgeată). Colorație hematoxină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

Microscopic în ficat (fig. 3.5.) se constată modificări distrofice severe, difuze ale hepatocitelor și tulburări circulatorii. Citoplasma hepatocitelor este vacuolizată, predomină distro-

fia vacuolară microveziculară. Leziunile respective au caracter uniform, difuz, exprimate atât în centru, cât și la periferia lobulilor hepatici. În majoritatea celulelor hepatice vacuolele sunt localizate perinuclear, în unele hepatocite vacuolele se contopesc, ceea ce duce la balonizarea citoplasmei — așa numitele hepatocite clare.

În țesuturile miocardului (fig. 3.6.) s-a constatat distrofia proteică, predominant granulară a cardiomiocitelor, exprimată prin tumefierea celulelor, eozinofilia și picrinofilia neomogenă a sarcoplasmei, focare de dispariție a striății transversale. Concomitent, se observă infiltrația plasmatică a pereților arterelor coronariene. Tulburările circulatorii au fost mai importante la nivelul sistemului microcirculator. S-a observat edem stromal, dilatarea și hiperemia neuniformă a vaselor, stază în capilare, hemoragii multiple de diferite dimensiuni atât interstițiale cât și subepicardiale.

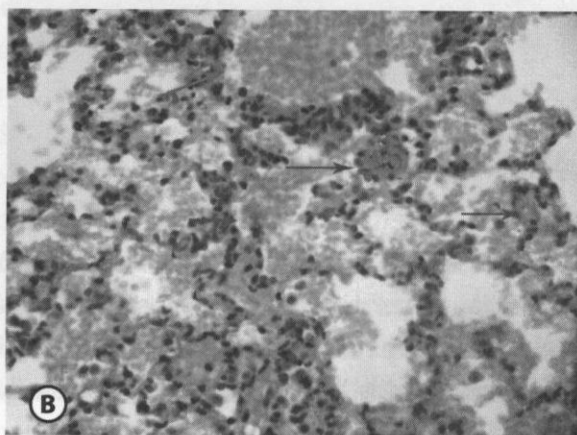
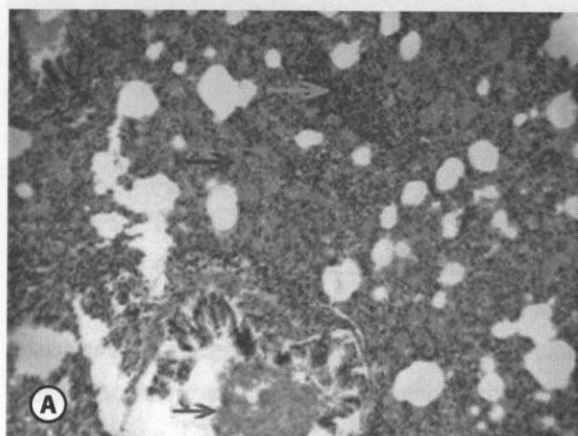


Figura 3.7. Inerențe histologice în plămâni : A- șoc hemoragic 120 minute- hemoragii în bronhiole (săgeți roșii), în alveole (săgeată albastră), infiltrat leucocitar în septurile alveolare (săgeată verde); B- șoc hemoragic cu alcoolemie- hemoragii în alveole (săgeată roșie), intumescența fibrinoidă și depozite de fibrină în septurile alveolare (săgeți albastre). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

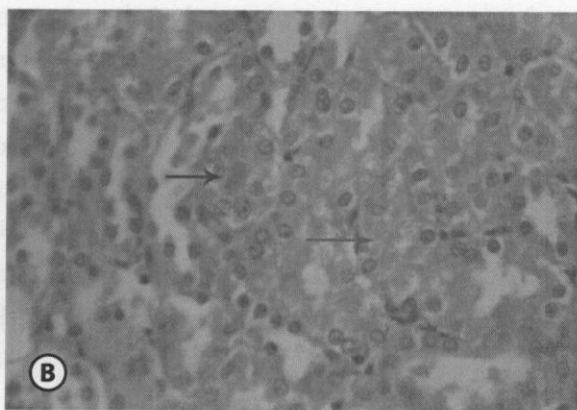
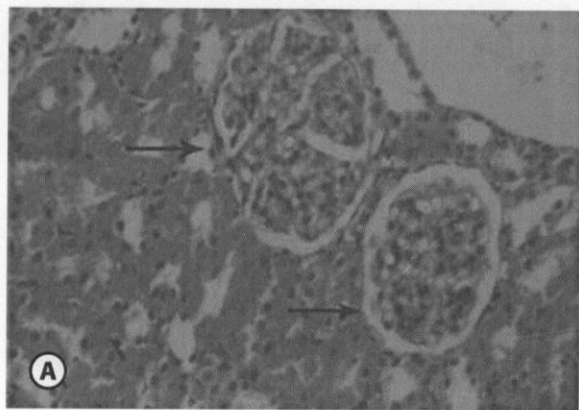


Figura 3.8. Modificările histologice în rinichi : A- șoc hemoragic 120 minute- dilatarea capilarelor și absența elementelor sanguine în lumenul lor (săgeți albastre), distrofia granulară și tumefierea nefrocitelor tubilor contorți; B- șoc hemoragic cu alcoolemie- distrofia granulară și vacuolară a epiteliului tubilor contorți, dezintegrarea parțială a nefrocitelor (săgeată roșie), mase proteice în lumenul tubului contort (săgeata albastră). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

Modificările histologice ale țesutului pulmonar (fig.3.7) se manifestă prin tulburări microcirculatorii grave- dilatarea și hiperemia capilarelor septurilor interalveolare, edem inter-

stițial, hemoragii de diferit grad de intensitate și extindere în alveole și bronhiole. În unele alveole se depistează depozite de fibrină, pe-alocuri în formă de membrane hialine, intumes- cența fibrinoidă pronunțată a septurilor. Se constată la fel și focare de edem alveolar.

La animalele cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie în stratul cortical al rinichilor (fig.3.8.) se constată dilatarea capilarelor glomerulare, hiperemia capilarelor peritubulare. În epiteliul tubilor contorți s-a depistat distrofia granulară și vacuolară pronunțată, unele ne- frocite cu aspect balonizat datorită confluării vacuolelor. Celulele epiteliale sunt tumefiate, lumenul tubilor stenozat, în lumen apar mase proteice colorate eozinofil (proteinurie). Se observă focare de dezintegrare ale celulelor epiteliale. Nucleele celulare sunt colorate mai palid decât în celulele nealterate.

Așadar, alcoolemia în cadrul șocul hemoragic exacerbează modificările morfologice în toate organele studiate comparativ cu modificările histologice apreciate la animalele din lotul cu șoc hemoragic (tab. 4.2.)

Tabelul 3.2. Gradul de severitate a leziunilor organice în diferite loturi de animale

	Ficat	Cord	Plămîni	Rinichi
Martor	-	-	-	-
Șoc hemoragic	++	++	++	++
Șoc hemoragic+ Alcool	+++	+++	+++	+++

Legendă: (++)- moderate; (+++)- severe.

Modificările morfologice decelate sunt în relație directă cu nivelul enzimemiei și a cito- kinemiei apreciate în lotul animalelor cu șoc hemoragic și etanolism acut. Etanolul poate fi consemnat ca factor etiologic și patogenetic care amplifică leziunile celulare în organele de importanță vitală în cadrul șocului hemoragic și contribuie la dezvoltarea disfuncțieie/insu- ficienței poliorganice care are repercusiuni negative crescând morbiditatea și mortalitatea.

4. ASPECTE ALE TERAPIEI PATOGENETICE A ȘOCULUI HEMORAGIC EXPERIMENTAL

Șocul hemoragic este una din cele mai dificile problemă a medicinei de urgență privind elaborarea unei strategii patogenetice de resuscitare. Actualmente, nu este format un concept univoc referitor la strategia de resuscitare a pacienților cu șoc hemoragic. Studiul efectuat a avut ca scop elucidarea modificărilor indicilor hemodinamici, enzimemiei, citokinemiei și a modificărilor morfologice în organele de importanță vitală în cadrul șocului hemoragic resuscitat prin Difetur (Raviten) (inhibitor specific al iNOS); Dextran 70 și a combinației acestor preparate.

4.1. Modificările hemodinamice, biochimice și morfologice în cadrul șocului hemoragic resuscitat cu Difetur

Mecanismele cardiovasculare de adaptare în cadrul șocului hemoragic sunt controlate dinamic de către sistemul nervos simpatic și parasimpatic. Un rol important în menținerea homeostaziei circulatorii deține factorul endotelial de relaxare (EDRF) identificat ca fiind monoxidul de azot, descoperirea căruia a lansat un șir de investigații de proporții în domeniul variației tonusului vascular. Diferiți factori circulanți de origine endocrină și factori locali de origine paracrină cum ar fi oxidul nitric sunt implicați în modularea răspunsului sistemului cardiovascular la hipovolemie. Formarea excesivă de NO este raportată ca fiind asociată cu hiporeactivitatea vasculară indusă de hipovolemie în timp ce disfuncția miocardică autonomă are un rol crucial la etapa de decompensare a șocului hemoragic. Există tot mai multe dovezi că monoxidul de azot format și eliberat în exces atât în timpul ischemiei cât și în perioada de reperfuzie este un factor important în dezvoltarea leziunilor celulare. Evidențierea substanțelor care modifică sinteza de NO a făcut posibilă investigarea rolului acestuia în acțiunea remediilor cu efect vasotrop. De circa un deceniu este cunoscut efectul vasoconstrictor al inhibitorilor sintezei de NO, însă realizările aplicative ale acestui fenomen în practica medicală sunt deocamdată solitare.

Rezultatele studiului privind nivelul presiunii arteriale la animalele cu șoc hemoragic indică o micșorarea veridică ($p < 0,05$) a nivelului presiunii arteriale medii imediat după hemoragie ($43,1 \pm 3,1$ mmHg) comparativ cu valoarea inițială a acesteia ($107,6 \pm 3,1$) (fig. 4.1.). La 5 minute după efuzie, nivelul PAM constituia $52,7 \pm 4,3$ mmHg în raport cu $107,6 \pm 3,1$ mmHg — valoarea absolută a presiunii arteriale medii apreciată până la hemoragie. Pe durata de 60 minute a șocului hemoragic s-a determinat un nivel de $63 \pm 3,8$ mmHg a presiunii arteriale medii, valoarea fiind cu 42% ($p < 0,05$) mai joasă comparativ cu nivelul PAM

inițiale. După 120 minute de șoc hemoragic la șobolani, presiunea arterială medie constituia $89,5 \pm 4,85$ mmHg versus $107,6 \pm 3,1$ mmHg nivelul inițial al presiunii arteriale.

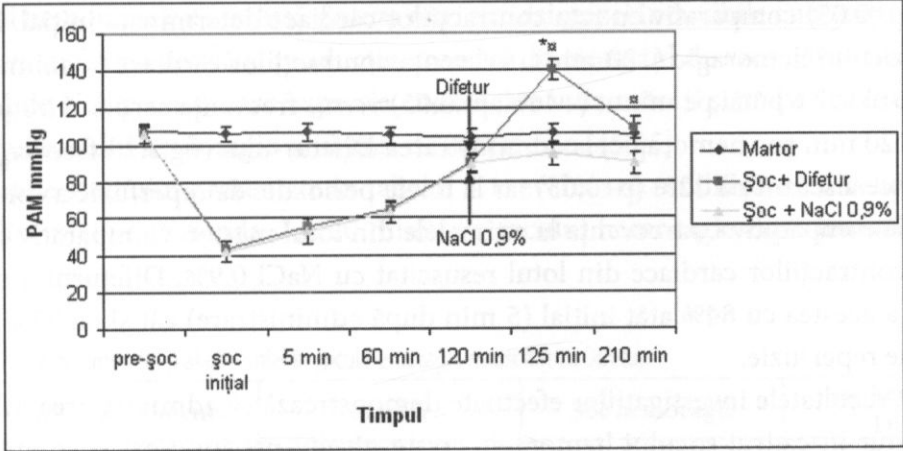


Figura 4.1. Nivelul presiunii arteriale medii în șocul hemoragic resuscitat cu Difetur(Raviten).
 Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor;
 α — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul șoc hemoragic resuscitat cu NaCl 0,9%.

La minutul 5 după administrarea Difetur-ului în doză de 20 mg/kg masă corporală (i/v) la animalele cu șoc hemoragic s-a apreciat o creștere semnificativă cu 32% ($p<0,05$) a valorii presiunii arteriale medii comparativ cu valoarea din șobolanilor cu șoc hemoragic resuscitați cu sol. NaCl 0,9% (4 ml/kg masă corporală), și o sporire cu 24% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea PAM în lotul martor. La sfârșitul perioadei de resuscitare (90 min) PAM la șobolanii cu șoc hemoragic resuscitați cu Difetur (Raviten) constituia $108,7 \pm 3,87$, valoare aproximativ egală cu valoarea PAM în lotul martor- $107,6 \pm 3,1$. Comparativ cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu NaCl 0,9%, Difeturul a indus o creștere a acestea cu 18%.

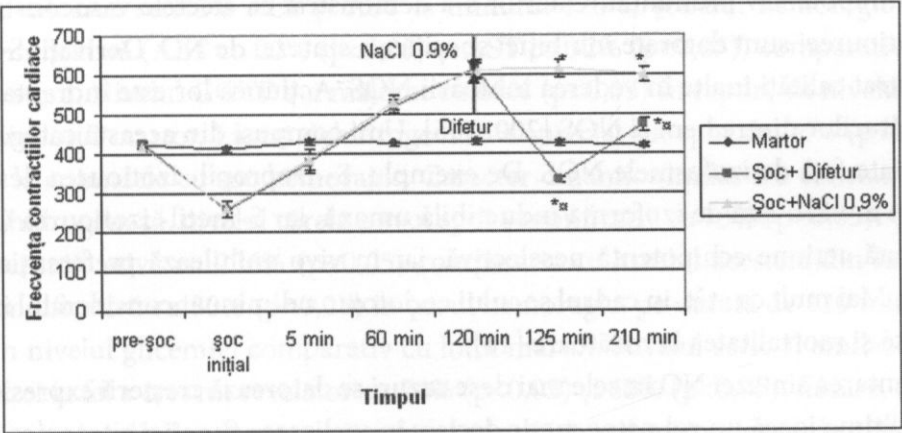


Figura 4.2. Dinamica frecvenței contracțiilor cardiace în șocul hemoragic resuscitat cu Difetur (Raviten).
 Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor;
 α — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul șoc hemoragic resuscitat cu NaCl 0,9%.

Inițial după de efuzie, frecvența contracțiilor cardiace constituia 254 ± 22 bătăi pe minut ($p<0,05$) în raport cu frecvența contracțiilor cardiace până la efuzie- $421 \pm 7,6$ (fig.4.2). La min 5 al șocului hemoragic frecvența contracțiilor cardiace a constituit $377 \pm 24,2$ bătăi pe minut

comparativ cu $421 \pm 7,6$ frecvența contracțiilor cardiace determinată în lotul martor. Șocul hemoragic cu durata de 60 min a indus o creștere veridică a frecvenței contracțiilor cardiace (+23%; $p < 0,05$) comparativ cu rata contracțiilor cardiace determinată inițial. La sfârșitul perioadei șocului hemoragic (120 min), frecvența contracțiilor cardiace la animalele șocate constituia $616 \pm 22,6$ bătăi pe minut (+46%; $p < 0,05$) *versus* frecvența cardiacă inițială.

După 120 min șoc hemoragic, la administrarea Difetur-ului (fig.5.2.) frecvența contracțiilor cardiace a scăzut cu 22% ($p < 0,05$) iar la finele perioadei de reperfuzie a consemnat un spor cu 13% comparativ cu frecvența la animalele din lotul martor. Comparativ cu valoarea frecvenței contracțiilor cardiace din lotul resuscitat cu NaCl 0,9%, Difeturul a demonstrat o reducere a acestea cu 84% atât inițial (5 min după administrare) cât și cu 27% la sfârșitul perioadei de reperfuzie.

Așadar, rezultatele investigațiilor efectuate demonstrează că administrarea inhibitorului iNOS -Difetur în cadrul șocului hemoragic crește nivelul presiunii arteriale medii după 5 min de la administrare și o menține la valori aproximativ egale cu valorile normale timp de 90 min. La administrarea Difetur-ului inițial pe fondalul creșterii PAM s-a apreciat bradicardie, iar ulterior la min 90 de la administrare pe fondalul normalizării PAM frecvența contracțiilor cardiace a crescut.

Monoxidul de azot este implicat și în modularea reactivității colinergice. Bradicardia apreciată în fazele inițiale după administrarea Difetur-ului poate rezulta din activarea fibrelor vagale nemielinizate (fibrelor -C) localizate în ventriculul stâng. Bradicardia dezvoltată în acest caz pare a fi nerezonabilă, dar este parte componentă a complexului de reflexe menite de a preîntâmpina creșterea presiunii arteriale și a agrava hemoragia.

Studiile clinico- experimentale efectuate pe parcursul a mai multor decenii de către savanții autohtoni din cadrul catedrei Farmacologie și farmacologie clinică au condus la implementarea în practică a derivaților izotioureici și alchilizotioureici, remedii farmacologice cu efect antihipotensiv pronunțat. Ulterior s-a demonstrat că efectele vasoconstrictoare ale derivaților tioureei sunt datorate inhibiției specifice a sintezei de NO. Derivații S-izotioureei au demonstrat calități înalte în vederea inhibării NOS. Acțiunea lor este îndreptată spre dislocarea legăturilor dintre hem și NOS [200, 546]. Unii compuși din această categorie prezintă selectivitate față de izoformele NOS. De exemplu, S- izopropil- izotiourea demonstrează selectivitate in vitro față de izoforma inductibilă umană, iar S-metil- izotiourea (Difetur) in vitro prezintă acțiune echipotentă neselectivă, iar in vivo anihilează preferențial izoforma inductibilă. Mai mult ca atât, în cadrul șocului endotoxic a diminuat considerabil insuficiența poliorganică și mortalitatea la rozătoare [11].

Augmentarea sintezei NO în cele mai dese cazuri se datorează creșterii expresiei NOS-inductibile. Ultima joacă un rol patogenetic decisiv în realizarea funcției citotoxice a macrofagelor activate, care pot produce de 10-100 ori mai mult NO decât endoteliocitele vasculare. Funcția de bază a NO derivat din macrofage, este acțiunea citostatică și citotoxică asupra celulelor-țintă. Ea se realizează în baza interacțiunii dintre NO și fierul din componenta diferitor enzime, responsabile de funcțiile mitocondriale și proliferative celulare. O altă funcție a NO macrofagale constă în vasodilatarea locală și inhibarea mecanismelor de trombogeneză. Acest proces determină declanșarea cascadelor de reacții inflamatorii regionale, amplificând astfel funcția macrofagelor. TNF- α și IL-1, rezultate în cadrul răspunsului imun celular din

focarul inflamator, activează NOS inducibilă în miocitele netede vasculare determinând o sinteză sporită de NO, care servește cauza nemijlocită a manifestărilor colaptoide [38, 46,48].

În șocul hemoragic este indusă sinteza nitricoxidsintazei inducibile cu menținerea de durată a acesteia în forma activă și producția excesivă de monoxid de azot, iar activarea NF-kB dependentă de NO, promovează expresia citokinelor inflamatorii și amplifică leziunile celulare în cadrul șocului hemoragic și în faza de reperfuzie [45,55].

Rezultatele studiului prezentate în tabelul 4.1. evaluează modificările nivelului enzimei și a glicemiei pe perioada de 120 minute a șocului hemoragic experimental resuscitat cu Difetur.

Tabelul 4.1. Nivelul enzimemiei și al glicemiei în șocul hemoragic resuscitat cu Difetur

Nivelul enzimelor serice (U/L) și a glicemiei (mmol/L)	Lotul experimental	Martor	Șoc hemoragic	Șoc hemoragic+ Difetur
	ALT	59±1,68	72±1,74*	61±2,57□
	GGTP	13±0,89	22±1,72**	13±2,15□
	AST	175±2,76	232±13,3*	253±34*
	GLDH	13,8±1,15	24±1,62**	21±1,57*□
	Amilaza	1561±128	2719±379**	1734±118*□
	Lipaza	113±2,43	181±19,5**	163±13,8*
	LDH	1154±82	2035±443**	1891±131*
	CK	2710±342	10200±1502***	6276±620*□
	Glucoza	11±0,54	19,8±1,73**	6,75±1,58*

Legendă: *, **, *** — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor (p<0,05; p<0,01; p<0,001); □- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic.

Așadar, valoarea serică a ALT și AST la minutul 120 al șocului hemoragic prezintă o creștere semnificativă (ALT cu 22% (p<0,05) și AST cu 32% (p<0,05)) comparativ cu nivelul inițial al acestora. Nivelul GGTP s-a majorat cu 69% (p<0,05) în raport cu nivelul acesteia la animalele din lotul martor. Lactat dehidrogenaza a apreciat un spor de 76% (p<0,05) în serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic. Caracter dinamic similar s-a constatat și pentru glutamat dehidrogenază, nivelul căreia a avut spor semnificativ cu 73% (p<0,05). CK a urmat o creștere semnificativă cu 276% (p<0,05) comparativ cu nivelul acesteia din lotul martor. Creștere semnificativă cu 80% (p<0,05) în șocul hemoragic, pe durata de 120 min a fost determinată în nivelul glicemiei comparativ cu lotul martor. Nivelul seric al amilazei pancreatice și a lipazei la fel a crescut revelator cu 74% (p<0,05) și 60% (p<0,05), fiecare, comparativ cu valoarea acestora din lotul martor. Difeturul administrat după perioada de 120 min de șoc hemoragic a redus cu 16% (p<0,05) nivelul ALT și cu 41% (p<0,05) valoarea GGTP comparativ cu nivelul acestora la animalele cu șoc hemoragic fără resuscitare. O dinamică similară a urmat și nivelul GLDH (-13%; (p<0,05)), amilaza pancreatică (-34%; (p<0,05)) și creatinkinaza (-38%; (p<0,05)) în raport cu valorile enzimelor respective la animalele din lotul cu șoc hemoragic neresuscitate. Este important de menționat faptul că deși valorile lipazei și lactat dehidrogenazei nu s-au modificat semnificativ, la fel prezintă tendință spre micșorare. AST este unica enzimă din studiul efectuat care prezintă tendință de creștere la animalele cu șoc

hemoragic resuscitate cu Difetur. Interes deosebit prezintă reducerea semnificativă de către Difetur a nivelului glicemiei cu 66% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul glicemiei la animalele cu șoc hemoragic. Acest fenomen indică că NO este unul din factorii care reglează procesul de eliberare a insulinei și respectiv nivelul glicemiei. Conform datelor din literatură, aplicarea inhibitorilor NOS celulelor β pancreatice incubate a condus la o eliberarea de modestă de insulină în absența de glucoză, nu a afișat nici un efect la concentrații fiziologice de glucoză, dar a potențat o eliberarea de semnificativă de insulină în stările de hiperglicemie [36].

Rezultatele investigațiilor prezentate în figura 4.3., relevă și modificări în nivelul citokinemiei în cadrul șocului hemoragic pe durata de 120 min. resuscitate cu inhibitorul iNOS-Difetur.

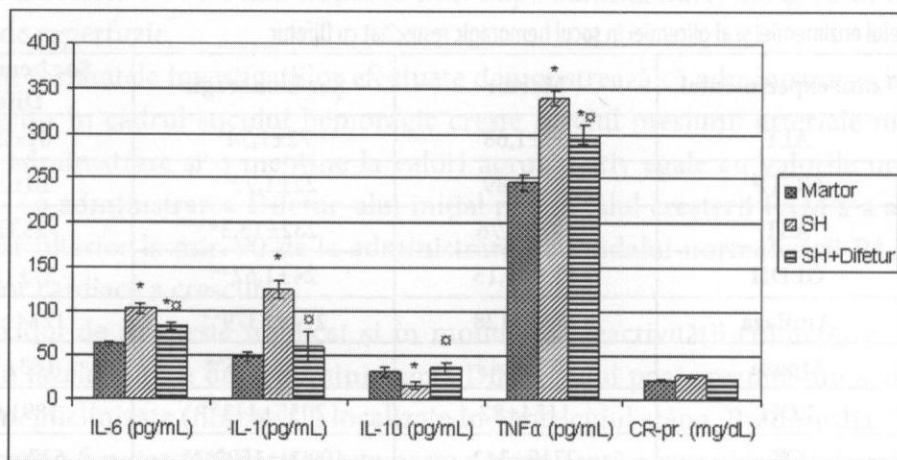


Figura 4.3. Valorile citokinemiei și a proteinei C-reative în șocul hemoragic resuscitat cu Difetur.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor; α- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic.

Nivelul seric al IL -6 la animalele cu șoc hemoragic prezintă o creștere cu 64% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul seric al acestea la animalele din lotul martor. Cantitatea IL-1α la animalele cu șoc hemoragic a crescut semnificativ cu 153% ($p<0,05$), iar valoarea TNFα cu 38% ($p<0,05$) comparativ cu valorile acestor indici la animalele nesupuse șocului hemoragic. Valoarea IL- 10 urmează o dinamică opusă direcției citokinelor pro-inflamatoare, manifestată prin reducerea nivelului seric al acestea cu 49% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea la animalele din lotul martor. Aprecierea nivelului proteinei C-reative la animalele cu șoc hemoragic nu relevă varietăți veritabile, dar numai tendință spre creștere comparativ cu nivelul acestea la animalele din lotul martor.

Inhibitorul selectiv al iNOS (Difetur) a manifestat un efect pozitiv în dinamica citokinemiei, manifestat prin reducerea nivelului citokineleor proinflamatoare și creșterea nivelului citokinelor cu efect antiinflamator. Valoarea IL-6 s-a diminuat cu 19% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea acesteia la animalele cu șoc hemoragic. Nivelurile circulante a IL-1α și a TNFα la fel s-au diminuat cu 52% ($p<0,05$) și 12% ($p<0,05$) respectiv în raport cu valorile acestora la animalele șocate. Nivelul seric al IL-10 (citokină antiinflamatoare) la animalele cu șoc hemoragic și resuscitate cu Difetur a prezentat o creștere semnificativă cu 125% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul seric la animalele din lotul cu șoc hemoragic. Cantitatea serică a proteinei C-reative a prezentat numai o tendință nesemnificativă (-12%) spre micșorare.

Modificările nivelului citokinemiei apreciat în cadrul șocului hemoragic resuscitat cu Difetur indică o redresare a răspunsului imun manifestată prin diminuarea cantității mediatorilor proinflamatori și o creștere a celor cu efect antiinflamator. Acest fenomen poate contribui la diminuarea leziunilor celulare și respectiv la prevenirea dezvoltării disfuncției poliorganice.

La examenul microscopic în lotul animalelor cu șoc hemoragic resuscitate cu inhibitorul iNOS s-au depistat tulburări hemodinamice și modificări distrofice de diferită extindere și intensitate în organele studiate.

La resuscitarea animalelor cu Difetur în cadrul șocului hemoragic în țesutul hepatic microscopic s-au evidențiat modificări de structură mai slab pronunțate bazate pe prezența distrofiei granulare și vacuolare a hepatocitelor, predominant în zonele centrale ale lobulilor hepatici *versus* focare de distrofie severă a hepatocitelor cu eozinofilia pronunțată a hepatocitelor lezate și apariția reacției celulare leucocitare unde microfocarele degenerative cu reacție inflamatorie incipientă au caracter diseminat, localizate în diferite zone (cu predilecție în zona pericentrală) ale lobulilor hepatici apreciate la animalele cu șoc hemoragic (fig. 4.4.).

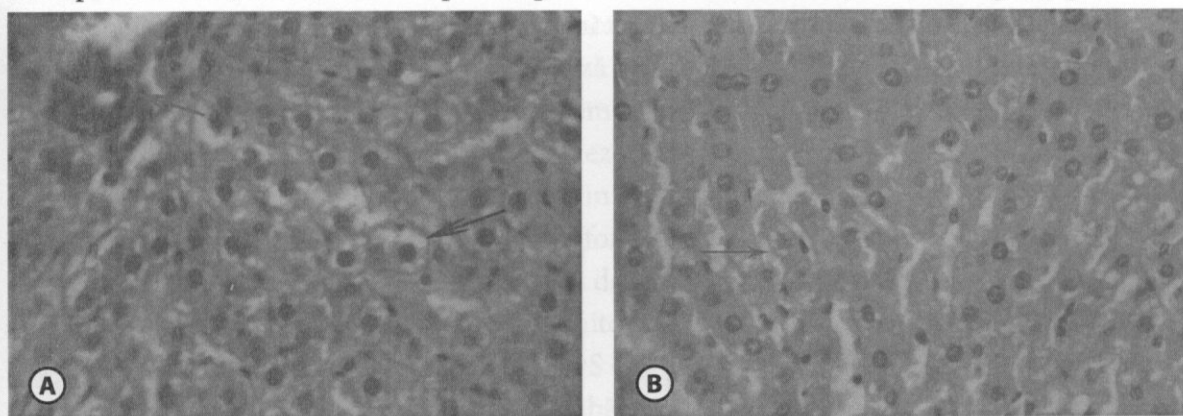


Figura 4.4. Modificările histologice în ficat: A- șoc hemoragic 120 minute- distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor (săgeată albastră), focar de necrobioză cu eozinofilia pronunțată a citoplasmei hepatocitelor și reacție leucocitară la nivelul plăcii limitante (săgeți roșii); distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor (săgeată). B- șoc hemiragic resuscitat cu Difetur- distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor (săgeată). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

Leziunile miocardului apreciate în cadrul șocului hemoragic resuscitat prin administrarea inhibitorului iNOS se manifestă prin dilatarea și hiperemia microvaselor, hemoragii interstițiale punctiforme, distrofia proteică a sarcoplasmei cardiomiocitelor comparativ cu distrofia proteică cu tumefierea cardiomiocitelor, dispariția striăției transversale, eozinofilia neomogenă a sarcoplasmei, prezența focarelor mici de coagulare a sarcoplasmei (modificări necrobiotice), dilatarea și hiperemia neuniformă a capilarelor și vaselor de calibru mic și mediu, stază în capilare, hemoragii interstițiale cu infiltrația plasmatică în pereții vasculari apreciate în șocul hemoragic (fig.4.5.).

În țesutul pulmonar la studiul histologic au fost înregistrate hemoragii diseminate în lumenul alveolelor și în bronhiole, edem alveolar, dilatarea și hiperemia capilarelor septale- manifestări caracteristice și șocului hemoragic (edem interstițial, hemoragii extinse în alveole și bronhiole, intumescență fibrinoidă a septurilor interalveolare, cu reacție leucocitară, microfocare de atelectazie și distelectazie) dar cu un grad mai redus a severității acestor leziuni (fig.4.6.).

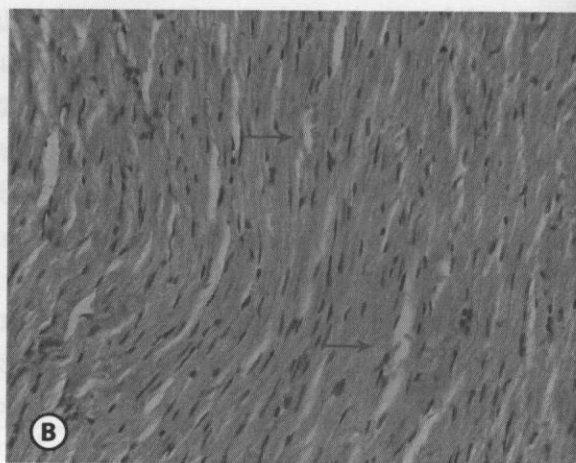
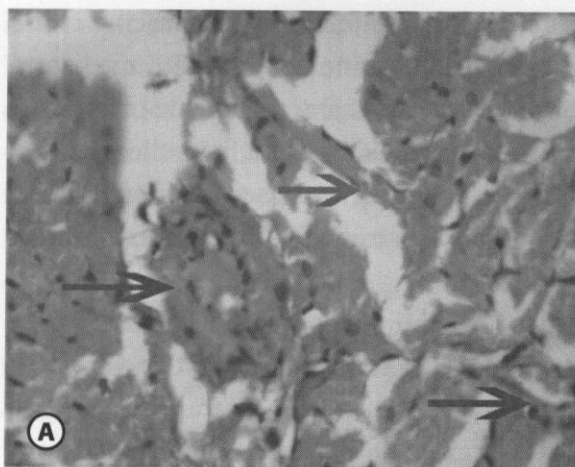


Figura 4.5. Modificările histologice în miocard: A- șoc hemoragic 120 minute- stază în capilare (săgeată roșie), dilatarea și hiperemia arterelor de calibru mic și mediu (săgeți albastre), infiltrația plasmatică a pereților vasculari, distrofia proteică a sarcoplasmei cardiomiocitelor. B- șoc hemiragic resuscitat cu Difetur- dilatarea și hiperemia ramurilor arteriale intramiocardice, hemoragii punctiforme (săgeți), distrofia proteică a sarcoplasmei cardiomiocitelor. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

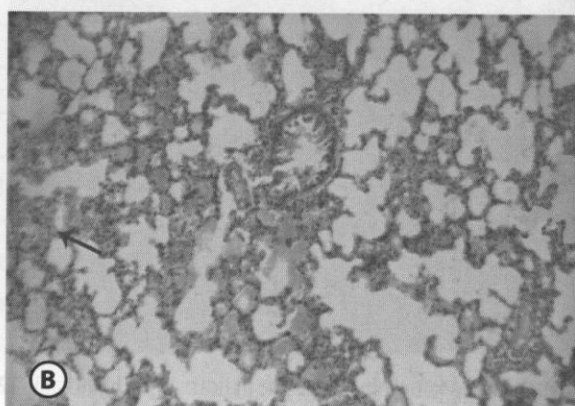
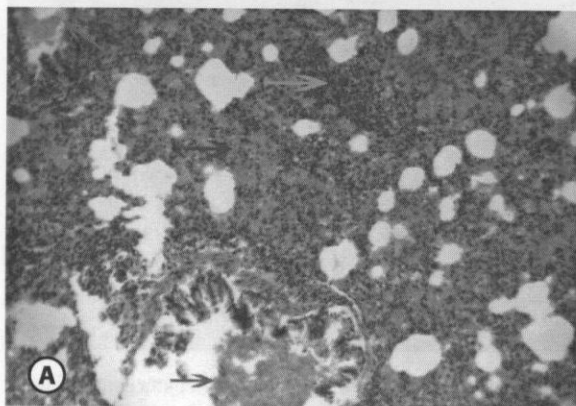


Figura 4.6. Modificările histologice în plămâni: A- șoc hemoragic 120 minute- hemoragii în bronhiole (săgeți roșii), în alveole (săgeată albastră), infiltrat leucocitar în septurile alveolare (săgeată verde); B- șoc hemiragic resuscitat cu Difetur- hemoragii diseminat în alveole (săgeată), hemoragie în bronhiolă, edem alveolar. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

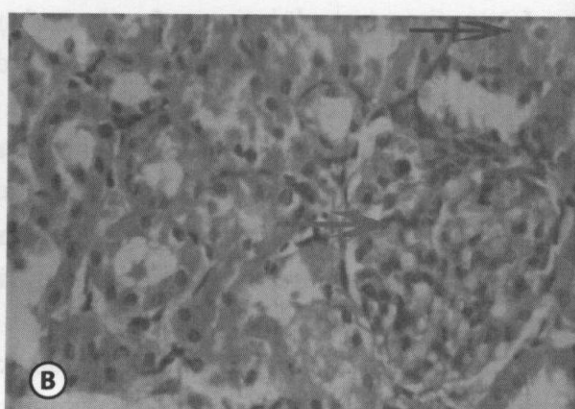
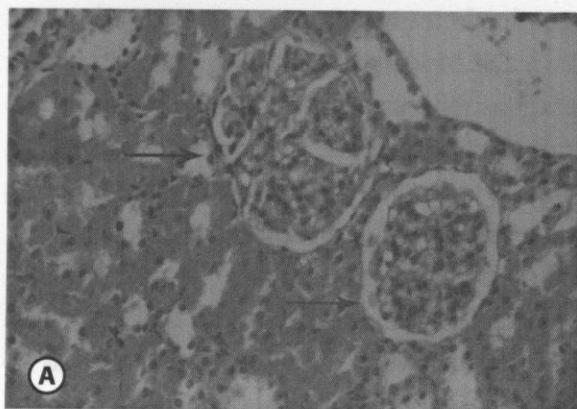


Figura 4.7. Modificările histologice în rinichi : A- șoc hemoragic 120 minute- dilatarea capilarelor și absența elementelor sanguine în lumenul lor (săgeți albastre), distrofia granulară și tumefierea nefrocitelor tubilor contorți; B- șoc hemiragic resuscitat cu Difetur- dilatarea și hiperemia capilarelor glomerulare (săgeată roșie), distrofia granulară a epiteliului tubilor contorți (săgeată albastră). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

La examenul morfologic al țesuturilor renale la animalele supuse șocului hemoragic și resuscitate cu Difetur s-a observat dilatarea și hiperemia capilarelor glomerulare, distrofia granulară a epiteliului tubilor contorți comparativ cu fenomene de distrofie granulară și vacuolară a nefrocitelor din epiteliul tubilor contorți, lumenul tubilor stenozat cu conținut de mase proteice colorate eozinofil, vacuole situate predominant perinuclear, uneori se contopesc, ocupând toată citoplasma, în unele zone focare de dezintegrare a celulelor epiteliale, nucleele celulare fiind colorate mai palid decât în celulele nealterate apreciate la animalele din lotul cu șoc hemoragic (fig. 4.7.).

Prin urmare, intensitatea leziunilor morfologice apreciate în țesuturile ficatului, cordului, plămânilor și rinichilor în lotul animalelor cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur au fost relativ mai sobra comparativ cu lotul animalelor cu șoc hemoragic nesupuse resuscitării.

Monoxidul de azot este generat în cantități considerabile la activarea iNOS în multiple specii celulare implicate în realizarea imunității organismului și în procesul inflamator. La interacțiunea monoxidului de azot cu oxigenul are loc formarea radicalilor liberi de azot cu toxicitate foarte înaltă. Speciile reactive ale azotului reacționează preferențial cu aminoacizii care conțin gruparea sulfhidrică și inactivează ireversibil enzimele și alte proteine. Radicalii liberi ai azotului au ca țintă multiple sisteme enzimatice, în particular enzimele lanțului respirator mitocondrial care participă în sinteza de ATP. Monoxidul de azot și radicalul peroxinitrit inhibă respirația mitocondrială prin mecanisme distincte. La concentrații joase, NO se leagă de citocrom c oxidază ulterior formând radicalii superoxid și peroxinitrit. La concentrații mari, monoxidul de azot se leagă de grupările tiolice a proteinelor. Peroxinitritul provoacă leziuni ireversibile a complexelor mitocondriale I, II, IV și V [48, 57, 126].

Mitocondriile conțin de sine stătător NOS calciu dependentă care poate fi o sursă locală de monoxid de azot. Monoxidul de azot inhibă gliceraldehid-3- fosfat dehidrogenaza, inhibând procesul de glicoliză și respectiv sinteza de ATP. Inhibiția lanțului respirator mitocondrial de NO contribuie la depleția resurselor energetice cu multiple consecințe nefavorabile pentru celulă cum ar fi moarte celulară prin apoptoză sau necroză [39].

Studii experimentale demonstrează că activarea iNOS cu formarea excesivă a monoxidului de azot joacă un rol important în dezvoltarea leziunilor celulare și a inflamației în cadrul șocului hemoragic. Excesul de NO contribuie la dereglarea funcțiilor sistemului cardiovascular și a altor sisteme de importanță vitală, fenomene ce pot culmina cu dezvoltarea disfuncției/insuficienței poliorganice [20].

Tratamentul experimental al șocului hemoragic efectuat prin administrarea inhibitorului specific al iNOS (Difetur) restabilește nivelul presiunii arteriale medii și atenuează leziunile celulare manifestate prin reducerea nivelului enzimemiei. Atenuarea leziunilor celulare și reducerea inflamației în studiul efectuat a fost asociată și cu micșorarea nivelului seric a citokinelor proinflamatoare. Totuși, mecanismele patogenetice posibile prin intermediul cărora inhibitorul iNOS (Difetur) reduce leziunile celulare induse de hemoragie/resuscitare sunt încă neclare [18, 19]. Un mecanism posibil ar fi reducerea eliberării citokinelor și chemokinelor cu ameliorarea funcțiilor leucocitare.

Capacitatea Difeturului de a stabili presiunea arterială și a micșora leziunile celulare în șocul hemoragic sugerează că acest remediu poate fi utilizat în tratamentul complex al stărilor extreme.

4.2. Aspecte hemodinamice, biochimice și morfologice în șocul hemoragic resuscitat cu Dextran 70

Una din problemele abordate tradițional a managementului șocului hemoragic este direcționată asupra restabilirii perfuziei organelor prin administrarea diferitor soluții pentru resuscitare. Date experimentale și clinice contemporane evidențiază diferite efecte adverse induse de soluțiile utilizate în procesul de resuscitare a persoanelor cu șoc hemoragic. Actualmente, studiile clinico-experimentale sunt orientate spre fortificarea armamentariului remediilor farmacologice utilizat în tratamentul complex al șocului hemoragic în scopul întreruperii verigelor patogenetice ale șocului hemoragic.

Administrarea soluțiilor coloidale care tind a se menține în compartimentul vascular este susținută în scopul resuscitării șocului hemoragic. Deoarece soluțiile coloidale se mențin timp mai îndelungat în spațiul vascular, administrarea acestora în volume mai mici la resuscitarea șocului hemoragic, ating stabilitate hemodinamică mai evidențiată comparativ cu soluțiile cristaloide.

Dextran-70 este un polimer al glucozei cu greutate moleculară medie de 70.000 (peste 90% din moleculele sale au greutatea moleculară cuprinsă între 25.000 și 125.000) obținut prin hidroliza controlată din dextranul nativ, produs de bacteria *Leuconostoc mesenteroides* pe un substrat de zaharoza. Dextran-70 este prezentat în soluție 60 g/l de dextran, în clorură de sodiu 9 g/l, soluția fiind izotonică cu sângele prin conținutul în substanțe cristaloide. În concentrația de 60 g/l în soluție clorosodică izotonică, Dextran-70 are proprietăți coloid-osmotice similare cu ale plasmii sanguine. Având o greutate moleculară medie care depășește pragul de eliminare renală pentru dextrans (50.000), Dextran-70 se elimină prin rinichi numai în proporție de 40% în decurs de 24 ore. O mică parte din dextranul injectat i.v. este eliminată prin tubul digestiv, iar o anumită cantitate este metabolizată complet (în CO_2 și H_2O) în rinichi, ficat și splină. Grație proprietăților sale fizico-chimice Dextran-70 se utilizează, în principal, pentru menținerea presiunii coloid-osmotice prin expansiunea volumului circulant. Nefiind însă transportor de oxigen, pentru asigurarea hematozei, se impune, ca prin administrarea Dextranului 70 să nu se scadă hemoglobina sub 8 g/100 ml. În pierderile masive de sânge (peste 1000 ml), Dextran-70 nu interferează, de obicei, cu mecanismele de coagulare a sângelui; el determină o accelerare neînsemnată a VSH. Dextran-70 are de asemenea, acțiune antitrombotică.

În acest compartiment sunt expuse rezultatele modificărilor hemodinamice, biomarkerilor sanguini și inerențele histologice, induse de Dextran 70 la resuscitarea animalelor cu șoc hemoragic.

Resuscitarea s-a efectuat prin administrarea intravenoasă a soluției de 6% Dextran 70 (dizolvat în sol. de clorură de sodiu 0,9%) în volum de 4 ml/kg masă corporală. Dextranul a fost administrat după perioada de 120 min a ȘH.

Rezultatele investigațiilor experimentale expuse în figura 4.8. indică, că la minutul 5 de la resuscitarea animalelor cu șoc hemoragic presiunea arterială medie în lotul cu Dextran 70 a constituit $108,3 \pm 4,16$ mm Hg comparativ cu $95 \pm 6,5$ mm Hg valoarea din lotul animalelor resuscitate cu sol. NaCl 0,9%, ceea ce denotă o creștere cu 14% ($p < 0,05$).

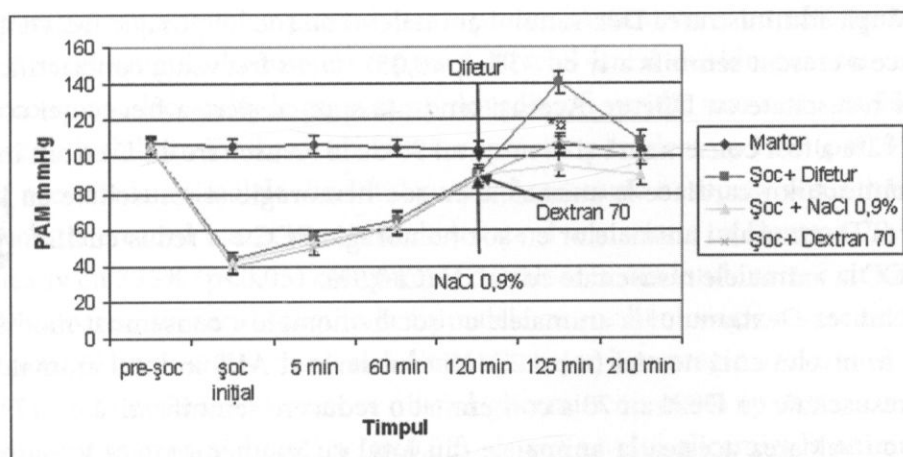


Figura 4.8. Valoarea presiunii arteriale medii în șocul hemoragic resuscitat cu Dextran 70.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur;

α — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul șoc hemoragic resuscitat cu NaCl 0,9%.

În raport cu nivelul PAM ($140,2 \pm 3,45$) la animalele resuscitate cu Difetur (la aceeași perioadă de timp), Dextranul a consemnat un nivel mai redus cu 23 % ($p < 0,05$) a nivelului presiunii arteriale. La sfârșitul perioadei de resuscitare (90 min) PAM la șobolanii cu șoc hemoragic resuscitați cu Dextran 70 constituia $99,3 \pm 3,25$ - nivel nesemnificativ mai redus (-6%) comparativ cu nivelul PAM ($107,6 \pm 3,1$) din lotul martor. În raport cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu NaCl 0,9%, Dextranul a indus o creștere cu 10%, iar comparativ cu lotul animalelor resuscitate cu Difetur o descreștere cu 9%.

După 90 de la administrarea Dextranului frecvența contracțiilor cardiace a crescu cu 37% ($p < 0,05$) (fig.4.9.) iar la finele perioadei de reperfuzie a consemnat un spor cu 26% ($p < 0,05$) în raport cu frecvența contracțiilor cardiace la animalele din lotul martor. Comparativ cu valoarea frecvenței contracțiilor cardiace din lotul resuscitat cu NaCl 0,9% ($616 \pm 22,6$), Dextranul a demonstrat numai o tendință nesemnificativă spre reducere a acestea ($584 \pm 15,4$) atât la minutul 5 de la administrare cât și cu la sfârșitul perioadei de reperfuzie ($531 \pm 10,7$).

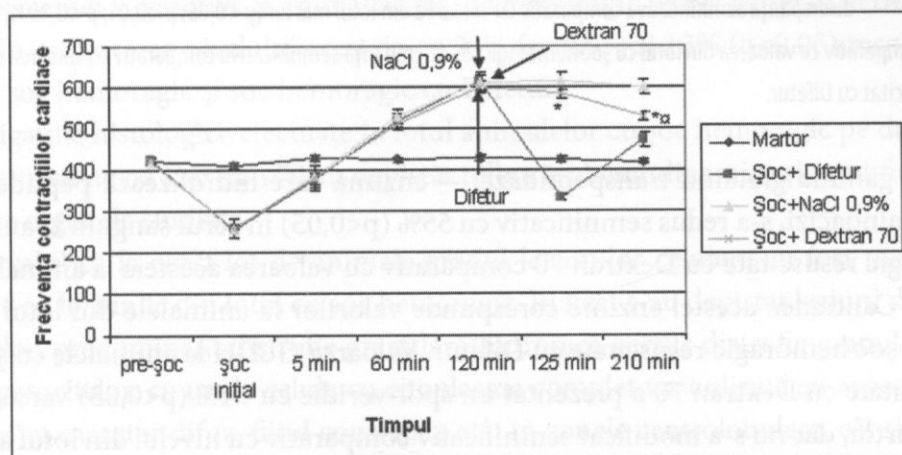


Figura 4.9. Dinamica frecvenței contracțiilor cardiace în șocul hemoragic resuscitat cu Dextran 70.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur; α — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul șoc hemoragic resuscitat cu NaCl 0,9%.

Inițial, după administrarea Dextranului animalelor cu șoc hemoragic frecvența contracțiilor cardiace a crescut semnificativ cu 75% ($p<0,05$) *versus* frecvența contracțiilor cardiace la animalele resuscitate cu Difetur. Aceeași tendință spre creștere a frecvenței contracțiilor cardiace cu 12% a fost consemnată și la minutul 90 de la resuscitare cu Dextran în raport cu frecvența contracțiilor cardiace la animalele cu șoc hemoragic și resuscitate cu Difetur. La administrarea Dextranului animalelor cu șoc hemoragic FCC s-a redus cu 12% ($p<0,05$) în raport cu FCC la animalele resuscitate cu sol. NaCl 0,9%.

Administrarea Dextranului la animalele cu șoc hemoragic a consemnat modificări semnificative și în nivelul enzimemiei (tab.4.2.). Nivelul seric al ALT în lotul animalelor cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran 70 a consemnat o reducere semnificativă cu 17% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea acestea la animalele din lotul cu șoc hemoragic- valoarea absolută fiind aproximativ egală cu valoarea din lotul martor și de valoarea din lotul animalelor cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur. Cantitatea aspartat aminotransferazei a prezentat un spor cu 74% ($p<0,05$); 31% ($p<0,05$) și 20% ($p<0,05$) respectiv, în raport cu nivelul acesteia la animalele din lotul martor, lotul cu șoc hemoragic și lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur.

Tabelul 4.2. Valorile enzimemiei și a glicemiei în șocul hemoragic resuscitat cu Dextran 70

Nivelul enzimelor serice (U/L) și a glicemiei (mmol/L)	Lotul experimental	Martor	Șoc hemoragic	Șoc hemoragic+ Difetur	Șoc hemoragic+ Dextran
	ALT	59±1,68	72±1,74*	61±2,57□	60±4,1□
	GGTP	13±0,89	22±1,72**	13±2,15□	10±1,68□
	AST	175±2,76	232±13,3*	253±34*	304±21*□#
	GLDH	13,8±1,15	24±1,62**	21±1,57*□	20±2,21*
	Amilaza	1561±128	2719±379**	1734±118*□	2329±98*□#
	Lipaza	113±2,43	181±19,5**	163±13,8*	150±15,4*#
	LDH	1154±82	2035±443**	1891±131*	1742±57*□
	CK	2710±342	10200±1502**	6276±620*□	11796±506 *□#
	Glucoza	11±0,54	19,8±1,73**	6,75±1,58*	22±1,49*#

Legendă: *, **, *** — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$); □- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic; #- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur.

Nivelul gamma glutamil transpeptidazei — enzimă care hidrolizează peptidele cu formarea de aminoacizi, s-a redus semnificativ cu 55% ($p<0,05$) în serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran 70 comparativ cu valoarea acesteia la animalele cu șoc hemoragic. Cantitatea acestei enzime corespunde valorilor la animalele din lotul martor și din lotul cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur. Valoarea GLDH la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran 70 a prezentat un spor veridic cu 54% ($p<0,05$) *versus* valoarea din lotul martor, dar nu s-a modificat semnificativ comparativ cu nivelul din lotul animalelor cu șoc hemoragic și cel din lotul cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur. Cantitatea enzimelor pancreatice- amilaza și lipaza au prezentat modificări semnificative la resuscitarea cu Dextran 70. Valoarea amilazei pancreatice a crescut semnificativ cu 49% ($p<0,05$) în raport cu valoarea din lotul martor și cu 37% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul acesteia la animalele

cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur, dar a prezentat diminuare cu 15% ($p < 0,05$) versus valoarea din serul sanguin la animalele șocate. Nivelul lactat dehidrogenazei- enzimă care catalizează conversia lactatului la piruvat s-a dovedit a fi veridic mai mare cu 50% ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul din lotul martor, dar s-a apreciat o scădere cu 15% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea acesteia la animalele din lotul cu șoc hemoragic nesupuse resuscitării. Prezintă interes și evoluția creatinkinazei la animalele șocate și resuscitate cu Dextran 70, care a crescut semnificativ cu 335% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea din lotul martor cu 87% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea din serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur și cu 16% ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul din lotul cu șoc hemoragic. Dextranul administrat animalelor cu șoc hemoragic a crescut nivelul glicemiei cu 100% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea din lotul martor, și cu 225% ($p < 0,05$), versus nivelul glicemiei la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur.

Resuscitarea efectuată prin infuzia de Dextran 70 la animalele cu șoc hemoragic pe durata de 120 min. (fig. 4.10.) a condus la creșterea nivelului IL-6 cu 80% ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul seric al acesteia la animalele din lotul martor și o creștere cu 35% ($p < 0,05$) în raport cu nivelul acesteia la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur. Comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic fără resuscitare IL-6 prezintă o tendință nesemnificativă spre creștere. Cantitatea IL-1 α la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran 70 a prezentat valori crescute cu 100% ($p < 0,05$) și 64% ($p < 0,05$) respectiv în raport cu valorile respective din serul sanguin la animalele din lotul martor și lotul cu șoc resuscitate cu inhibitorul iNOS- Difetur, însă s-a micșorat comparativ cu valoarea IL-1 α apreciată la animalele cu șoc hemoragic nesupuse resuscitării. Dextranul administrat nu a modificat semnificativ concentrația TNF α versus concentrația din lotul cu șoc hemoragic și șoc hemoragic resuscitat prin Difetur, însă valoarea TNF α a crescut semnificativ cu 31% ($p < 0,05$) comparativ cu valorile acestui indice la animalele nesupuse șocului hemoragic. Interleukina- 10 (citokină cu efect antiinflamator) urmează o dinamică opusă direcției citokinelor pro-inflamatoare, manifestată prin reducerea nivelului seric al acesteia cu 45% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea lotului martor și cu 53% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur. Estimarea nivelului proteinei C-reactive la animalele cu șoc hemoragic relevă varietăți veritabile caracterizate prin micșorarea nivelului acesteia cu 23% ($p < 0,05$) și 13% ($p < 0,05$) respectiv versus loturile cu șoc hemoragic și șoc hemoragic cu Difetur.

Investigațiile histologice efectuate în lotul animalelor cu șoc hemoragic pe durata de 120 min resuscitate cu Dextran 70 au depistat tulburări hemodinamice și modificări distrofice în toate organele studiate.

Remarcabil că la acest lot de animale gradul leziunilor celulare au fost mai inferioare comparativ cu leziunile din lotul cu șoc hemoragic. În ficat s-au depistat leziuni distrofice ale hepatocitelor, predominant distrofie granulară/hidropică versus distrofie granulară și vacuolară a hepatocitelor, cu unele celule cu citoplasma complet vacuolizată cu aspect de „hepatocite clare” cu caracter difuz, fiind constatate atât în zonele centrolobulare, cât și la periferia lobulului; focare de distrofie severă a hepatocitelor cu eozinofilie pronunțată a hepatocitelor lezate și apariția reacției celulare leucocitare, cu microfocare degenerative și reacție inflamatorie incipientă cu caracter diseminat, localizate în diferite zone (cu predilecție în zona pericentrală) ale lobulilor hepatici la șobolanii cu șoc hemoragic fără resuscitare. (fig. 4.11.).

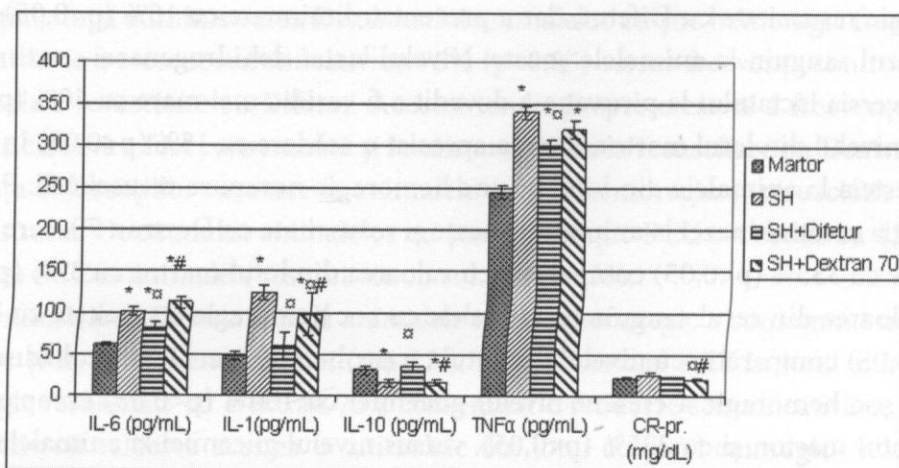


Figura 4.10. Nivelul citokinemiei și a proteinei C-reactive în șocul hemoragic resuscitat cu Dextran 70.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor;

α- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic.

#- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur.

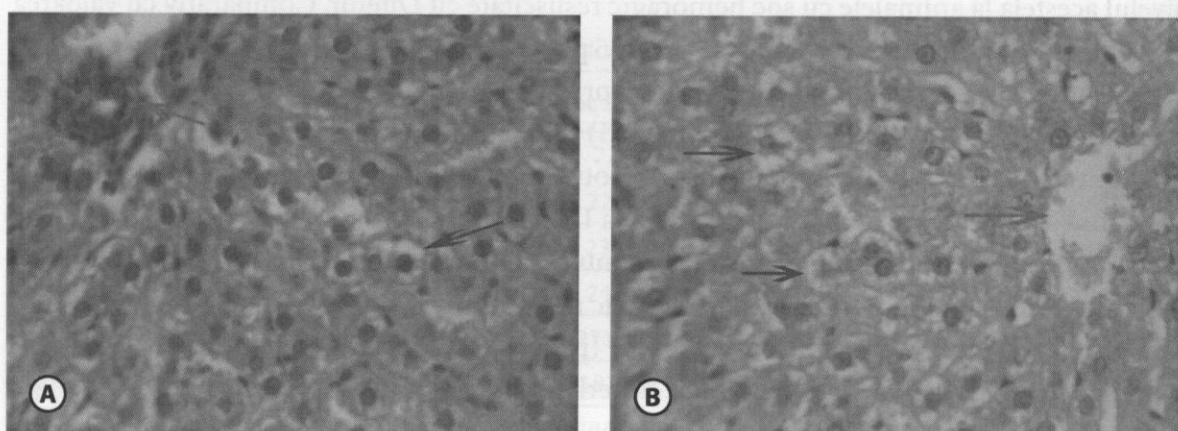


Figura 4.11. Modificările histologice în ficat: A- șoc hemoragic 120 minute- distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor (săgeată albastră), focar de necrobioză cu eozinofilia pronunțată a citoplasmei hepatocitelor și reacție leucocitară la nivelul plăcii limitante (săgeți roșii); B- șoc hemoragic resuscitat cu Dextran 70- distrofia granulară/vacuolară microveziculară a hepatocitelor din zona centrolobulară (săgeata roșie — vena centrală a lobulului hepatic). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

Examenul pieselor histologice a cordului la animalele cu șoc hemoragic resuscitat cu Dextran 70 a consemnat dilatarea și hiperemia vaselor de calibru mic, hemoragii perivascularare, distrofia granulară a sarcoplasmei cardiomiocitelor comparativ cu distrofia proteică cu tumefierea cardiomiocitelor, dispariția striăției transversale, eozinofilia neomogenă a sarcoplasmei, dilatarea și hiperemia neuniformă a capilarelor și vaselor de calibru mic și mediu, stază în capilare, hemoragii interstițiale, infiltrație plasmatică și intumescența fibrinoidă a pereților vasculari cu focare mici de distrofie severă și coagulare a sarcoplasmei (modificări necrobiotice), care se colorează intens eozinofil și picrinofil apreciate în cordul animalelor cu șoc hemoragic (fig. 4.12.).

În pulmonii șobolanilor cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran sau depistat modificări morfologice mai evidențiate comparativ cu alte organe manifestate prin hemoragii în lumenul alveolelor și bronhiolilor, edem alveolar, dilatarea și hiperemia capilarelor septale, intu-

mescența fibrinoidă a pereților vaselor sanguine, mai pronunțată la nivel de microcirculație (fig. 4.13.).

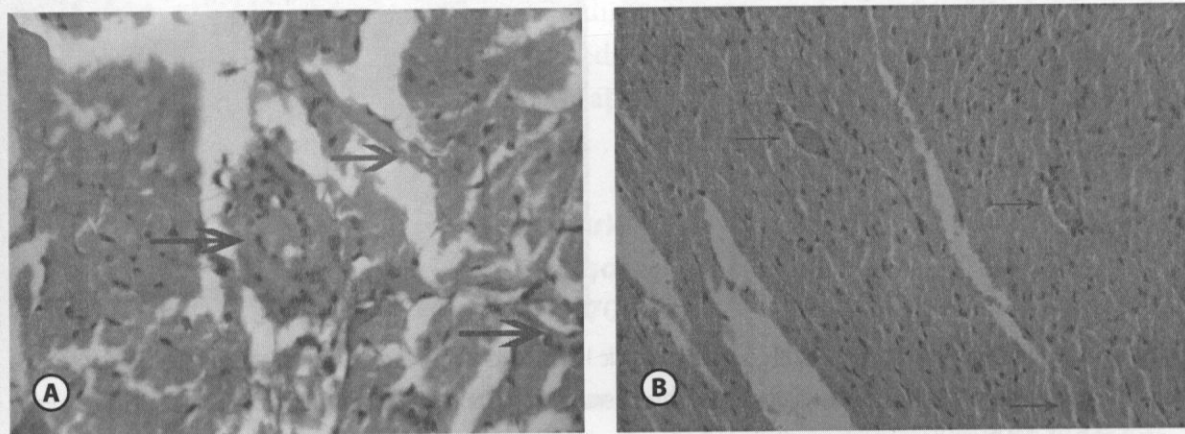


Figura 4.12. Modificările histologice în miocard: A- șoc hemoragic 120 minute- stază în capilare (săgeată roșie), dilatarea și hiperemia arterelor de calibr mic și mediu (săgeți albastre), infiltrația plasmatică a pereților vasculari, distrofia proteică a sarcoplasmei cardiomiocitelor. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20; B- șoc hemoragic resuscitat cu Dextran- edem stromal, dilatarea și hiperemia microvaselor (săgeți), distrofia granulară a sarcoplasmei cardiomiocitelor. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

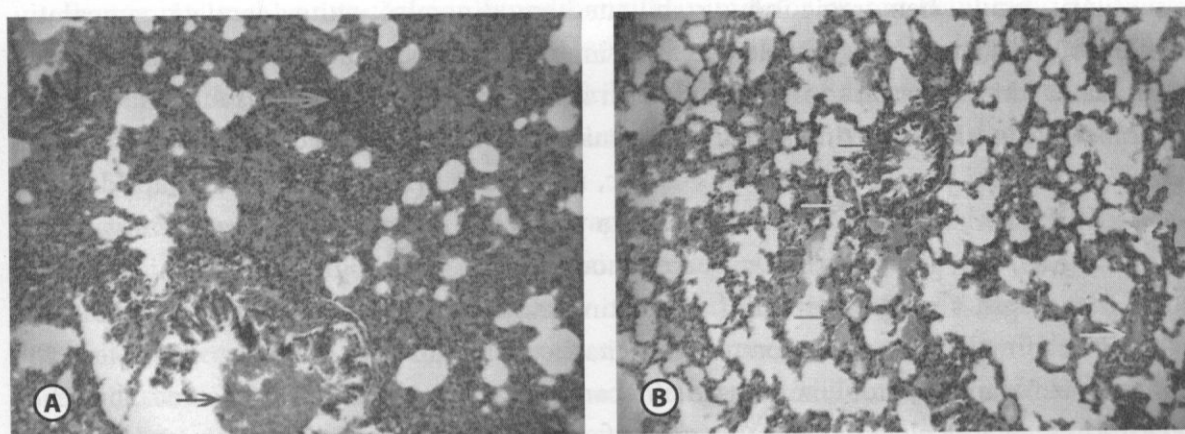


Figura 4.13. Modificările histologice în plămâni : A- șoc hemoragic 120 minute- hemoragii în bronhiole (săgeți roșii), în alveole (săgeată albastră), infiltrat leucocitar în septurile alveolare (săgeată verde). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10; B- șoc hemoragic resuscitat cu Dextran- hemoragii în bronhiolă (săgeată roșie), alveole (săgeată albastră), edem alveolar (săgeată verde), intumescența fibrinoidă a pereților vasculari (săgeți galbene). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

După 90 min de la administrarea Dextran-ului în rinichii șobolanilor au fost constatate dilatarea și hiperemia capilarelor glomerulare, distrofia granulară a epiteliului tubilor contorți, hemoragii diseminate, comparativ cu dilatarea capilarelor glomerulare în stratul cortical, spasmul arteriolelor aferente, hiperemia capilarelor peritubulare, absența elementelor sanguine în capilarele glomerulare, fenomene de distrofie granulară și vacuolară a nefrocitelor în epiteliul tubilor contorți cu tumefierea celulelor epiteliale, lumenul tubilor stenozat, unii conțin mase proteice colorate eozinofil. (fig. 4.14.).

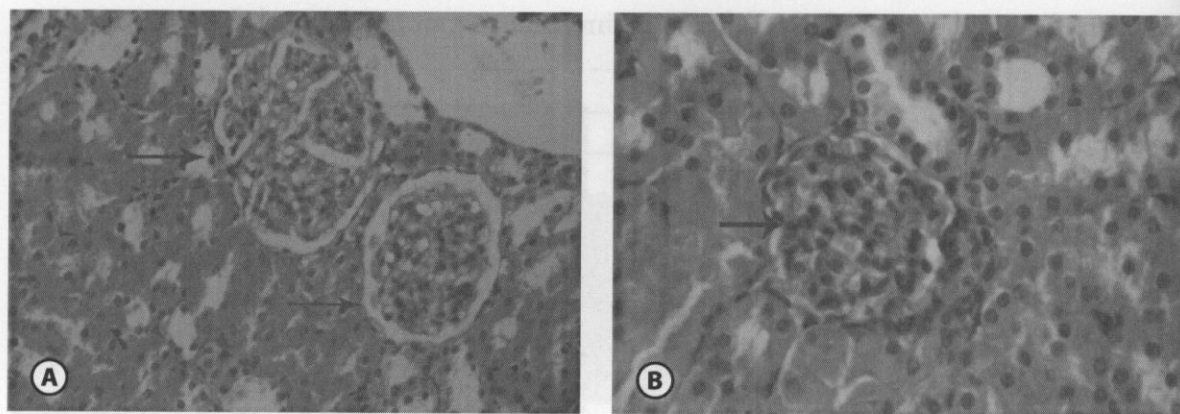


Figura 4.14. Modificările histologice în rinichi : A- șoc hemoragic 120 minute- dilatarea capilarelor și absența elementelor sanguine în lumenul lor (săgeți albastre), distrofia granulară și tumefierea nefrocitelor tubilor contorți. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20; B- șoc hemoragic resuscitat prin Dextran 70- dilatarea și hiperemia capilarelor glomerulare (săgeată), distrofia granulară a epitelului tubilor contorți. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

Administrarea soluțiilor coloidale care tind a se menține în compartimentul vascular, este oportună pentru resuscitarea șocului hemoragic. Deoarece soluțiile coloidale se mențin timp mai îndelungat în spațiul vascular, administrarea acestora în volume mai mici în cadrul resuscitării șocului hemoragic induce stabilitate hemodinamică mai evidențiată comparativ cu alte soluții. Prin urmare, rezultatele experimentale expuse în acest paragraf indică că la resuscitarea animalelor cu șoc hemoragic prin infuzia soluției Dextran 70, au loc modificări semnificative în nivelul enzimemiei, citokinemiei și morfologice apreciate în organele vitale. Aceste modificări poartă un caracter echivoc, manifestat prin reducerea cantității de ALT, GGTP, LDH, amilază, lipază a IL-1, IL-10 și a proteinei C- reactive cu creștere în paralel a nivelului AST, CK, glucozei cu menținerea modificărilor morfologice în plămâni induse de șocul hemoragic. Creșterea nivelului de creatinkinază și aspartat aminotransferază în serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran 70 se poate datora creșterii volumiei cu eliberarea acestor enzime care sunt cantonate cu predilecție în ficat și mușchii scheletari. Augmentarea nivelului glicemiei poate fi rezultanta metabolizării Dextran-ului în ficat și rinichi de către dextranază cu formarea și eliberarea ulterioară în patul sanguin a glucozei. Creșterea glicemiei este în concordanță cu tendința de creștere a nivelului IL-6 (citokină pro-inflamatoare). Modificările histologice apreciate în pulmoni se datorează creșterii volumului plasmiei cu reducerea hematocritului fapt ce poate favoriza procesul de extravazare la nivelul plămânilor la șobolani cu șoc hemoragic. La administrarea Dextranului are loc ameliorarea funcțiilor sistemului cardiovascular manifestată prin restabilirea parțială a presiunii arteriale medii și a debitului cardiac. Expansiunea volumului sanguin la administrarea soluțiilor coloidale, inițial se datorează eritrocitelor și endoteliului vascular. Aceste celule edemațiate, în cadrul șocului hemoragic pierd aproximativ 8% de lichid direct în patul vascular. Datorită micșorării edemului eritrocitar și a edemului endotelial are loc restabilirea echilibrului dintre diametrul eritrocitar și lumenul vascular cu ameliorarea circulației în patul microcirculator, compromisă în cadrul șocului hemoragic. Restabilirea microcirculației în cadrul administrării soluțiilor coloidale este datorată și micșorării rezistenței periferice ca rezultat al hemodiluției induse de dextrans.

Ameliorarea funcțiilor renale în cadrul șocului hemoragic la administrarea Dextranului este condiționată de mai mulți factori — inclusiv de creșterea volumului de sânge circulant, restabilirea presiunii arteriale medii și creșterii fluxului sanguin renal. Datorită inhibiției funcțiilor leucocitare, Dextranul reduce procesul de adeziune a leucocitelor către endoteliul vascular și respectiv reduce infiltrația leucocitară și procesul inflamator în organele studiate [142].

4.3. Evoluția indicilor hemodinamici, markerilor biochimici (enzimemia și citokinemia) și modificărilor morfologice în șocului hemoragic experimental resuscitat prin combinația Difetur cu Dextran 70.

Resuscitarea prin administrarea volumelor mici de soluții coloidale este o abordare conceptuală relativ nouă în terapia șocului hemoragic. Aceasta a fost inițial bazat pe ideea că o extindere relativ mare a volumului de sânge ar putea fi obținută prin administrarea unui volum relativ mic de lichid. Soluțiile coloidale restabilesc perfuzia zonelor ischemiate prin mecanisme care impietează asupra efectelor malefice ale fenomenelor de ischemie/reperfuzie.

Un deosebit interes prezintă asocierea soluțiilor coloidale cu inhibitorii NOS inductibile care posedă efect hemodinamic, citoprotector și antiinflamator.

Pentru realizarea protocoalelor experimentale animalelor cu șoc hemoragic pe durata 120 s-a administrat intravenos sol. Difetur (20mg/kg masă corporală) și sol. Dextran 70 în volum de 4 ml/kg masă corporală. Modificările indicilor hemodinamici s-au apreciat prin monitorizarea dinamicii nivelului presiunii arteriale medii și a frecvenței contracțiilor cardiace.

La resuscitarea șobolanilor cu șoc hemoragic la minutul 5 după administrarea combinației Difetur și Dextran 70 (fig.4.15.) s-a apreciat o creștere semnificativă cu 90% ($p<0,05$) a nivelului presiunii arteriale medii comparativ cu nivelul la animalele resuscitate cu sol. NaCl 0,9%, și o creștere cu 30% ($p<0,05$) în raport cu valoarea presiunii arteriale medii la animalele resuscitate cu Dextran 70. La această perioadă de timp a șocului PAM la animalele cu ȘH resuscitate prin Dextran 70 și Difetur nu a prezentat modificări semnificative comparativ cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu Difetur.

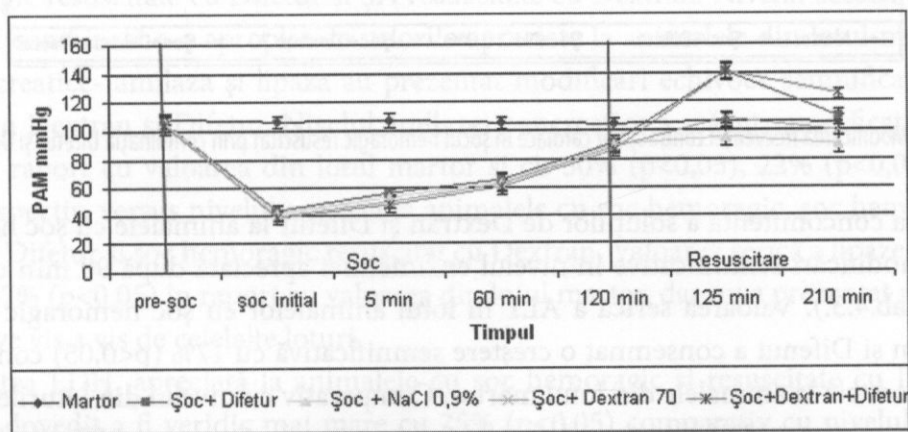


Figura 4.15. Dinamica presiunii arteriale medii în șocul hemoragic resuscitat prin combinația Difetur și Dextran.

La perioada de 90 minute după resuscitare lotul de animale resuscitate prin combinația soluției coloidale și a inhibitorului iNOS a prezentat un nivel crescut cu 61% ($p<0,05$) a PAM comparativ cu lotul resuscitat cu NaCl 0,9%. Creștere cu 26% ($p<0,05$) și 15% ($p<0,05$) respectiv a fost apreciată și în raport cu loturile animalelor cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran 70 și resuscitate cu Difetur.

La 5 minute după administrarea combinației sol. Difetur și Dextran 70 șobolanilor cu șoc hemoragic frecvența contracțiilor cardiace a constituit $311 \pm 10,4$ bătăi pe minut versus $616 \pm 22,6$ frecvența contracțiilor cardiace la șobolanii resuscitați cu sol. NaCl 0,9%, ceea ce prezintă o micșorare veridică cu 50% ($p<0,05$) (fig. 4.16). Aceeași tendință a fost observată și la sfârșitul perioadei de resuscitare (90 min.) când FCC a constituit $356 \pm 11,4$ bătăi pe minut comparativ cu $601 \pm 18,8$ bătăi pe minut, ceea ce indică o micșorare veridică cu 41% ($p<0,05$). La minutul 5 după administrarea sol. Dextran și Difetur frecvența contracțiilor cardiace la șobolani a atestat numai o tendință ne semnificativă de micșorare în raport cu FCC la animalele din lotul cu șoc hemoragic și resuscitate cu Difetur și o scădere semnificativă cu 47% ($p<0,05$) comparativ cu lotul animalelor resuscitate cu Dextran 70. Perioada de 90 minute după resuscitare cu Dextran și Difetur a consemnat o micșorare veridică cu 25% ($p<0,05$) a frecvenței contracțiilor cardiace atât comparativ cu frecvența contracțiilor cardiace din lotul animalelor resuscitate cu Difetur cât și cu 37% ($p<0,05$) în raport cu lotul animalelor resuscitate cu Dextran. Această micșorare a frecvenței contracțiilor cardiace este în corelație cu nivelul creșterii presiunii arteriale medii la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu combinația soluțiilor Dextran- Difetur.

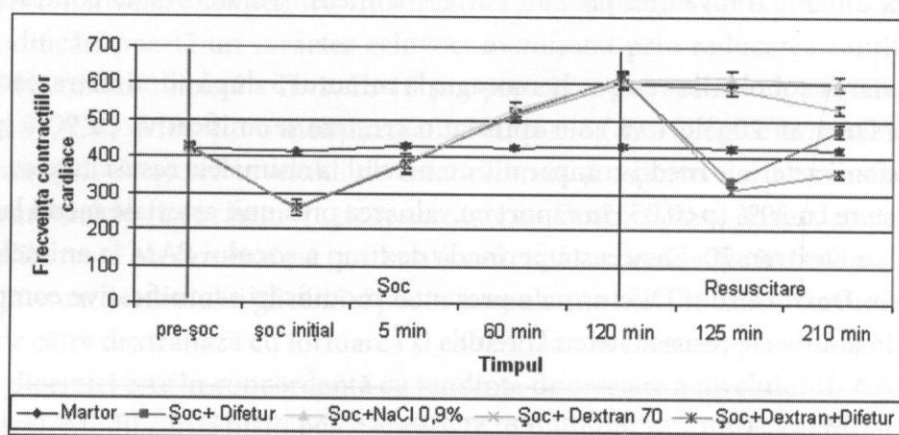


Figura 4.16. Modificarea frecvenței contracțiilor cardiace în șocul hemoragic resuscitat prin combinația Difetur și Dextran.

Infuzia concomitentă a soluțiilor de Dextran și Difetur la animalele cu șoc hemoragic a apreciat modificări semnificative în nivelul enzimemiei apreciată după 90 min de la administrare (tab.4.3.). Valoarea serică a ALT în lotul animalelor cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran și Difetur a consemnat o creștere semnificativă cu 17% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea acesteia la animalele din lotul martor. Comparativ cu nivelul din loturile cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur și șoc hemoragic resuscitat cu Dextran, ALT a indicat numai tendință ne semnificativă spre creștere; valoarea absolută fiind aproximativ egală cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic.

Tabelul 4.3. Nivelul enzimemiei și a glicemiei în șocul hemoragic resuscitat prin administrarea Dextran-ului și a Difeturului

Nivelul enzimelor serice (U/L) și a glicemiei (mmol/L)	Lotul experimental	Martor	Șoc hemoragic	Șoc hemoragic+ Difetur	Șoc hemoragic+ Dextran	Șoc hemoragic+ Dextran + Difetur
	ALT	59±1,68	72±1,74*	61±2,57□	60±4,1□	69±2,68*
	GGTP	13±0,89	22±1,72**	13±2,15□	10±1,68□	17±4,07*□#&
	AST	175±2,76	232±13,3*	253±34*	304±21*□#	278±44*□
	GLDH	13,8±1,15	24±1,62**	21±1,57*□	20±2,21*	13,25±1,66□#&
	Amilaza	1561±128	2719±379**	1734±118*□	2329±98*□#	1363±42*□#&
	Lipaza	113±2,43	181±19,5**	163±13,8*	150±15,4*#	166±6,1
	LDH	1154±82	2035±443**	1891±131*	1742±57*□	1450±169
	CK	2710±342	10200±1502**	6276±620*□	11796±506*□#	5132±643
	Glucoza	11±0,54	19,8±1,73**	6,75±1,58*	22±1,49*#	11,2±0,81

Legendă: *, **, *** — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$); □ — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic; # — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur; & — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Dextran.

Cantitatea aspartat aminotransferazei a prezentat un spor cu 59% ($p<0,05$) și cu 19% ($p<0,05$) în raport cu nivelul acesteia la animalele din lotul martor și lotul cu șoc hemoragic. Resuscitarea

animalelor prin combinația Dextran cu Difetur nu a indus modificări semnificative în nivelul AST comparativ cu nivelele apreciate în loturile animalelor cu șoc hemoragic resuscitate separat cu Difetur și Dextran. Nivelul GGTP în serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran și Difetur, s-a redus semnificativ cu 23% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea acesteia la animalele cu șoc hemoragic, dar a apreciat o creștere semnificativă cu câte 30% ($p<0,05$), 30% ($p<0,05$) și 70% ($p<0,05$) respectiv, comparativ cu valorile din lotul martor, lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur și lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Dextran. Valoarea GLDH la animalele cu șoc hemoragic resuscitate prin combinația Dextran și Difetur a prezentat o micșorare veridică cu 45% ($p<0,05$) versus valoarea din lotul cu șoc hemoragic, cu 37% ($p<0,05$) și 34% ($p<0,05$) în raport cu nivelul din loturile animalelor cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur și ȘH resuscitate cu Dextran. Nivelul acestei enzime la resuscitarea combinată s-a apropiat de valorile apreciate la animalele din lotul martor. Enzimele pancreatice- amilaza și lipaza au prezentat modificări echivoce semnificative la resuscitarea cu Dextran și Difetur. Nivelul amilazei pancreatice a scăzut semnificativ cu 13% ($p<0,05$) în raport cu valoarea din lotul martor și cu 50% ($p<0,05$), 22% ($p<0,05$) și 42% ($p<0,05$) respectiv, versus nivelul acesteia la animalele cu șoc hemoragic, șoc hemoragic resuscitate cu Difetur și șoc hemoragic resuscitat cu Dextran. Valoarea serică a lipazei a crescut veridic cu 47% ($p<0,05$) în raport cu valoarea din lotul martor, dar nu a prezentat modificări semnificative vis a vis de celelalte loturi.

Cantitatea LDH, apreciată la animalele cu șoc hemoragic și resuscitate cu Dextran și Difetur s-a dovedit a fi veridic mai mare cu 25% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul din lotul martor, dar a atestat o scădere cu 29% ($p<0,05$) în raport cu valoarea acesteia la animalele din lotul cu șoc hemoragic nesupus resuscitării și o micșorare cu 24% ($p<0,05$) și 17% ($p<0,05$)

versus nivelul apreciat la animalele resuscitate cu Difetur și Dextran separat. Evoluția creatinkinazei la animalele șocate și resuscitate cu Dextran și Difetur a dovedit o creștere semnificativă cu 89% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea din lotul martor și o micșorare veridică cu 50% ($p<0,05$), 19% ($p<0,05$) și 57% ($p<0,05$) în raport cu valoarea din serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic, șoc hemoragic resuscitat cu Difetur și șoc hemoragic resuscitat cu Dextran. Combinația Dextran-Difetur administrată animalelor cu șoc hemoragic a redus nivelul glicemiei cu 46% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic și cu 50% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul glicemiei la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran. Nivelul glicemiei apreciat la animalele din acest lot a crescut cu 65% ($p<0,05$) versus nivelul glicemiei în lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur.

Infuzia cocktailului Dextran — Difetur animalelor cu șoc hemoragic a condus la creșterea nivelului IL-6 cu 77% ($p<0,05$) (fig. 4.17.) comparativ cu nivelul seric al acestuia la animalele din lotul martor și o creștere cu 33% ($p<0,05$) în raport cu nivelul acestuia la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Difetur. Comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic fără resuscitare IL-6 prezintă o tendință nesemnificativă spre creștere iar în raport cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Dextran- tendință nesemnificativă spre micșorare. Nivelul IL-1 α la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran — Difetur a prezentat valori crescute cu 32% ($p<0,05$) în raport cu valorile serul sanguin la animalele din lotul martor. Valoarea IL-1 α s-a micșorat veridic cu 48% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea apreciată la animalele cu șoc hemoragic nesupuse resuscitării și cu 34% ($p<0,05$) în raport cu nivelul acestuia la animalele cu șoc resuscitate cu Dextran

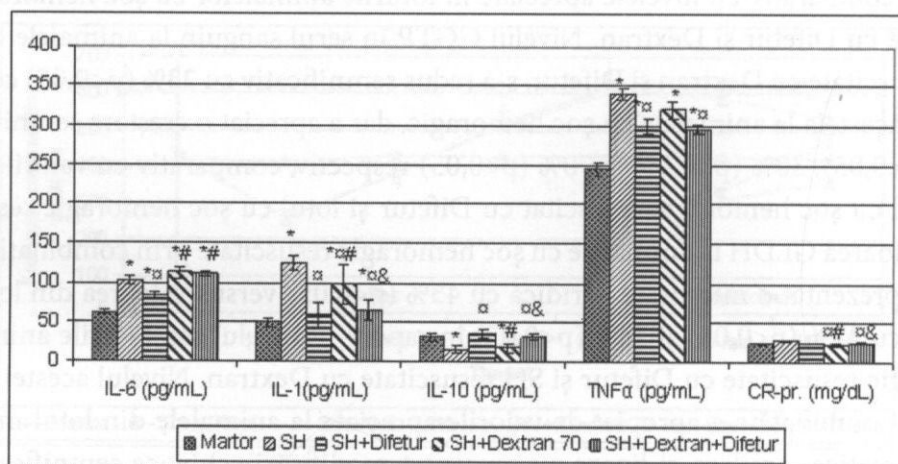


Figura 4.17. Nivelul citokinelor pro- și antiinflamatoare și a proteinei C-reactive în șocul hemoragic resuscitat cu cocktailul Dextran + Difetur.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor; α — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic; # — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur; & — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Dextran.

Concentrația TNF α în serul sanguin a crescut cu 20% ($p<0,05$) versus concentrația din lotul martor și nu a prezentat modificări veridice comparativ cu concentrația apreciată în loturile cu șoc hemoragic resuscitat prin Difetur și Dextran separat. Valoarea TNF α a prezentat un nivel semnificativ scăzut cu 14% ($p<0,05$) comparativ cu valorile acestui indicele

la animalele supuse șocului hemoragic dar nesupuse resuscitării. Interleukina-10 a prezentat valori aproximative valorilor din lotul martor și lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur, dar a crescut cu 97% ($p < 0,05$) și 85% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic și lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Dextran. Aprecierea nivelului proteinei C-reactive la animalele cu șoc hemoragic resuscitate prin combinația Dextran- Difetur a constatat o micșorare a nivelului acesteia cu 22% ($p < 0,05$) versus nivelul din lotul cu șoc hemoragic și o creștere cu 11% ($p < 0,05$) vis a vis de valoarea din lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Dextran.

Examenul histologic a organelor de importanță vitală (ficat, cord, plămâni și rinichi) efectuat la animalele cu șoc hemoragic resuscitate prin combinația Dextran -Difetur are ca scop de a completa tabloul general indus de modificările hemodinamice, biochimice și devierile citokinemiei determinate în acest lot de animale.

Rezultatele evaluării morfologice demonstrează că în ficatul animalelor cu șoc hemoragic resuscitate cu Dextran și Difetur se observă distrofia granulară și vacuolară moderată a hepatocitelor, mai pronunțată în hepatocitele perivenulare centrale (săgeată) versus distrofie granulară și vacuolară a hepatocitelor, focare de distrofie severă a hepatocitelor cu eozinofilie pronunțată a hepatocitelor lezate și apariția reacției celulare leucocitare, cu microfocare degenerative și reacție inflamatorie incipientă cu caracter diseminat, localizate în diferite zone (cu predilecție în zona pericentrală) ale lobulilor hepatici la șobolanii cu șoc hemoragic fără resuscitare. (fig. 4.18.).

În miocard s-a observat edem stromal, hemoragii interstițiale peteșiale, distrofia granulară slab pronunțată a cardiomiocitelor comparativ cu distrofia proteică cu tumefierea cardiomiocitelor, dispariția striăției transversale, eozinofilie neomogenă a sarcoplasmei, dilatarea și hiperemia neuniformă a capilarelor și a vaselor de calibru mic și mediu, stază în capilare, hemoragii interstițiale, infiltrație plasmatică și intumescența fibrinoidă a pereților vasculari cu focare mici de distrofie severă și coagulare a sarcoplasmei (modificări necrobiotice), care se colorează intens eozinofil și picrinofil apreciate în cordul animalelor cu șoc hemoragic.

În plămâni s-au constatat dilatarea și hiperemia vaselor, hemoragii perivascularare, stază în capilarele septale *vis a vis* de prezența hemoragiilor în lumenul alveolelor și bronhiolilor, edem alveolar, dilatarea și hiperemia capilarelor septale, intumescența fibrinoidă a pereților vaselor sanguine, mai pronunțată la nivel de microcirculație în lotul cu șoc hemoragic nesupus resuscitării.

Modificările morfologice apreciate în rinichi s-au manifestat prin dilatarea și hiperemia capilarelor glomerulare, distrofia granulară și vacuolară slab pronunțată a epiteliului tubilor contorți comparativ cu dilatarea capilarelor glomerulare în stratul cortical, spasmul arteriolelor aferente, hiperemia capilarelor peritubulare, absența elementelor sanguine în capilarele glomerulare, fenomene de distrofie granulară și vacuolară a nefrocitelor în epiteliul tubilor contorți cu tumefierea celulelor epiteliale, stenozarea lumenului tubilor ce conțin mase proteice colorate eozinofil, modificări apreciate în rinichii șobolanilor cu șoc hemoragic.

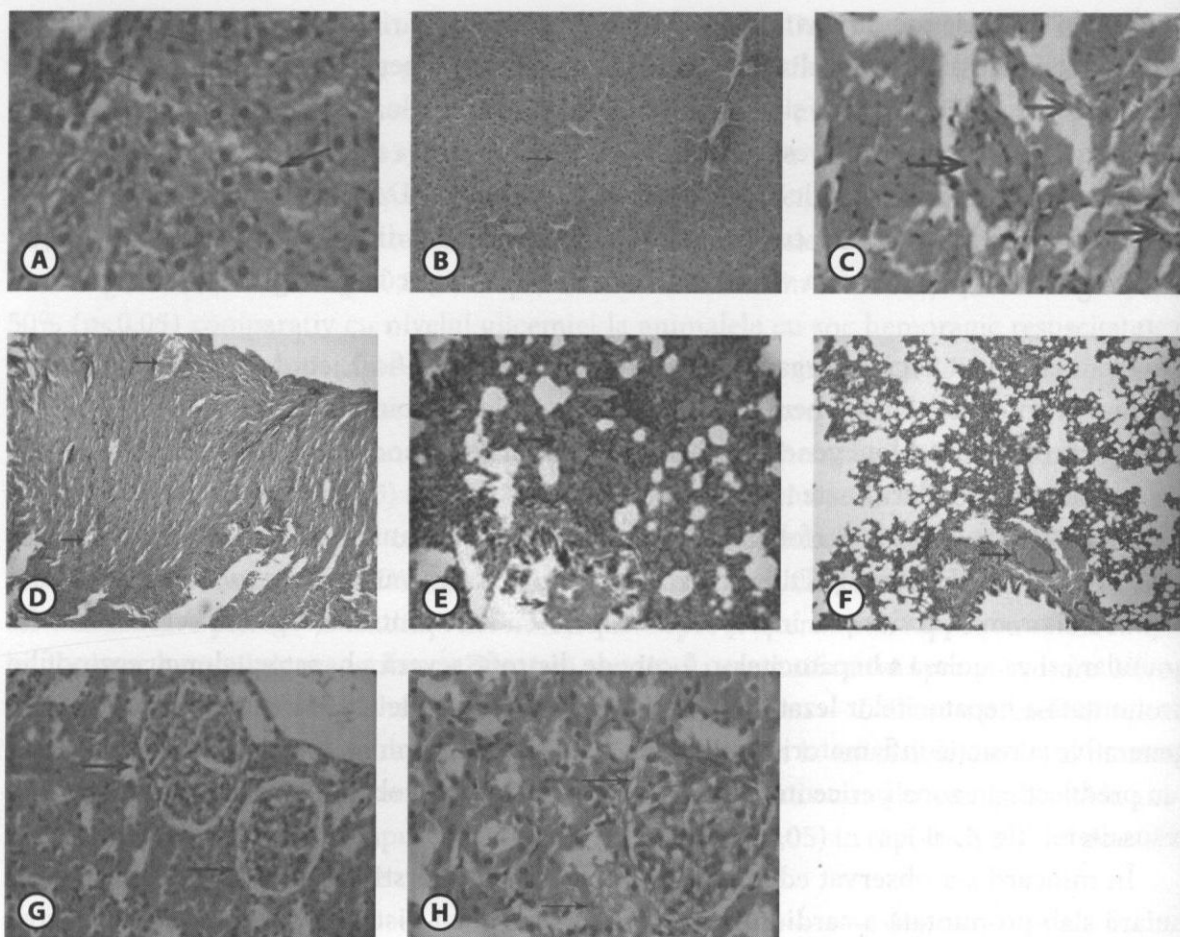


Figura 4.18. Tabloul histologic — ficat (A), cord (C), plămâni (E), rinichi (G) în șocul hemoragic; -ficat (B), cord (D), plămâni (F), rinichi (H) în șocul hemoragic resuscitat prin combinația Dextran-Difetur. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

În acest lot de animale (șoc resuscitat prin Dextran- Difetur) la examenul histologic în organele studiate s-au depistat tulburări hemodinamice și modificări distrofice slab pronunțate, intensitatea leziunilor morfologice a fost relativ mai joasă comparativ cu leziunile apreciate în lotul cu șoc hemoragic nesupus resuscitării. Terapia patogenetică prin administrarea coctailului Dextran-Difetur reduce gravitatea injuriilor celulare manifestată prin diminuarea edemului, infiltrației leucocitare și a fenomenelor de necrobioză.

Indubitabil, tratamentul patogenetic al ȘH cu soluții hipertonic- hiperoncotice presupune restabilirea urgentă a volemiei care ar crește volumul lichidului intravascular, ar ameliora reologia, ar induce creșterea reînțoarcerii venoase, ar crește volumul sistolic, ar ameliora circulația intracapilară, ar diminua edemul celular, etc, însă se impune suplینirea acestui tratament prin remedii medicamentoase citoprotectoare, care ar limita efectele reperfuziei, ar minimaliza formarea radicalilor liberi (inclusiv NO) , totodată preîntâmpinând leziunile celulare a organelor vitale.

Așadar, rezultatele studiului experimental efectuat denotă, că resuscitarea animalelor cu șoc hemoragic prin instilarea intravenoasă a combinației de soluții Dextran-Difetur posedă efecte benefice asupra indicilor studiați. Un interes deosebit prezintă efectul combinației Dextran- Difetur asupra indicilor hemodinamici (frecvența contracțiilor cardiace și presi-

unea arterială medie. Studiile noastre au demonstrat că atât soluția de Difetur cât și soluția de Dextran 70 crește nivelul presiunii arteriale medii la șobolanii cu șoc hemoragic, însă cocktailul Dextran-Difetur a demonstrat o creștere mai semnificativă și de durată a acesteia. Dextran-ul ameliorează funcțiile hemodinamice prin creșterea volemiei și reducerea hemoconcentrației iar Difeturul prin inhibiția iNOS reduce nivelul de NO și crește reactivitatea vasculară față de factorii presori. Efect similar a fost obținut în studiile experimentale efectuate de către Shirhan Md. et al., care au demonstrat restabilirea și menținerea de durată a presiunii arteriale medii la șobolani prin resuscitarea ȘH cu combinația Aminoguanidină (inhibitor iNOS) cu Angiotensina II [190].

Inițierea procesului de sinteză și eliberare a citokinelor și a moleculelor de adeziune celulară este constatată nu numai în șocul hemoragic, dar se apreciază și în perioada de reperfuzie contribuind la amplificarea inflamației sistemice. Un rol important în dezvoltarea acesteia este atribuit și radicalilor liberi. Limitarea răspunsului inflamator local și general și atenuarea stresului oxidativ pentru asigurarea citoprotecției cu restabilirea circulației sanguine la nivelul microcirculator sunt măsuri care se impun în scopul optimizării terapiei patogenetice a șocului hemoragic. Administrarea concomitentă a soluțiilor de Dextran și Difetur la șobolanii cu șoc hemoragic a modificat raportul citokinelor pro- și antiinflamatoare (în favoarea celor antiinflamatoare) datorită creșterii nivelului interleukinei- 10 și reducerii nivelului IL-1α. Terapia infuzională cu sol. Dextran-Difetur a determinat accente atenuante asupra leziunilor celulare manifestate prin diminuarea nivelului de GGTP, GLDH, LDH, CK, și amilază pancreatică. Aceste modificări biochimice au fost acompaniate cu reducerea leziunilor (apreciate histologic) organelor studiate manifestate, prin diminuarea edemului interstițial și celular, diminuarea infiltrației leucocitare și a fenomenelor de necrobioză, apreciate în unele organe în cadrul șocului hemoragic netratat. Prin urmare, cocktailul Dextran-Difetur poate fi utilizat în tratamentul ȘH în scopul restabilirii tulburărilor hemodinamice, structurale și biochimice.

5. CONTRIBUȚII LA TRATAMENTUL PATOGENETIC AL ȘOCULUI HEMORAGIC PE FONDAL DE ETANOLISM ACUT

Potrivit unui studiu realizat de compania Nielsen referitor la consumul de produse alcoolice pe plan mondial, Republica Moldova se regăsește în topul țărilor cu o rată de consum de alcool ridicată pe locul al patrulea, cu o medie de 13,2 litri/cap locuitor matur/an. Un rol important în creșterea mortalității persoanelor cu diverse leziuni traumatice (în particular la persoanele tinere) este atribuit intoxicației cu alcool. Aproximativ 25% din leziunile traumatice însoțite de șoc hemoragic se dezvoltă pe fondal de intoxicație acută cu etanol. Impactul intoxicației acute cu alcool asupra organismului în cadrul traumatismelor de diferită origine este studiat insuficient, persoanele cu alcoolemie fiind predispuse unor leziuni mult mai severe. Datele din literatură relevă că intoxicația acută cu alcool interferează reacțiile de răspuns ale organismului la pierderile de sânge și influențează negativ tonusul vascular și nivelul presiunii arteriale [12,14,109,145]. Alcoolul și metaboliții acestuia deteriorează funcțiile de bază ale sistemului nervos central, inclusiv controlul nivelului presiunii arteriale și perfuzia adecvată a organelor. Elaborarea și adoptarea unor tactici de exigență terapeutică patogenetică în tratamentul șocului hemoragic asociat cu etanolism acut, devine actuală și oportună, datorită faptului că în procesul de resuscitare, etanolul poate interfera negativ farmacodinamica preparatelor medicamentoase.

5.1. Evaluări hemodinamice, biochimice, morfologice rezultante a terapiei patogenetice cu Difetur.

Cercetările efectuate privind evaluarea statutului hemodinamic au demonstrat că presiunea arterială medie bazală (până la efuzie) la animalele intoxicate cu etanol constituia $98,1 \pm 4,97$ mmHg (-10%) în comparație cu presiunea arterială medie la animalele din lotul martor — $107,6 \pm 3,1$ (fig.5.1.). La finele perioadei de efuzie, PAM la animalele alcoolizate s-a înregistrat o descreștere semnificativă cu 65 % ($p < 0,05$). Descreșterea semnificativă a presiunii arteriale medii la șobolanii cu șoc hemoragic și intoxicați cu etanol, a fost apreciată pe toată durata de observație: 5 min- (-54%, $p < 0,05$); 60 minute- (-46%, $p < 0,05$); 120 minute- (-29%, $p < 0,05$) *versus* nivelul bazal al presiunii arteriale medii. Alcoolul potențează efectul hipotensiv indus de șocului hemoragic, comparativ cu nivelul presiunii arteriale medii la animalele șoc hemoragic fără etilism . Așadar, PAM scade cu 14% ($p < 0,05$); 7%; 10% ($p < 0,05$) și 17% ($p < 0,05$) la perioada inițială după efuzie; 5 minute; 60 minute și 120 minute a șocului hemoragic *vis a vis* de valoarea PAM la animalele șocate dar nesupuse intoxicației cu etanol.

După 5 minute de la administrarea Difetur-ului în doză de 20 mg/kg masă corporală (i/v) animalelor cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol s-a apreciat o creștere

semnificativă cu 60% ($p<0,05$) a valorii presiunii arteriale medii în raport cu valoarea PAM la șobolanii cu șoc hemoragic intoxicați cu etanol și resuscitați cu sol. NaCl 0,9% (4 ml/kg masă corporală), și o sporire cu 13% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea PAM în lotul martor.

La sfârșitul perioadei de resuscitare (90 min) PAM la șobolanii cu șoc hemoragic și alcoolemie, resuscitați cu Difetur a scăzut nesemnificativ cu 11% comparativ cu valoarea PAM apreciată la animalele din lotul martor. Comparativ cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu NaCl 0,9%, Difeturul a indus o creștere a acestuia cu 22% ($p<0,05$).

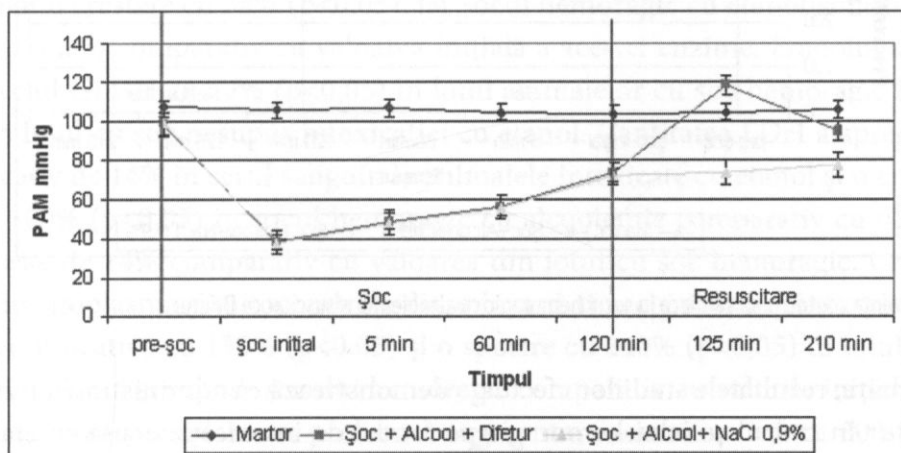


Figura 5.1. Dinamica presiunii arteriale medii la șobolanii cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitați cu Difetur.

După 60 minute de la administrarea intraperitoneală a etanolului, frecvența contracțiilor cardiace la șobolani constituia $460 \pm 12,4$ bătăi pe minut *versus* $425 \pm 7,6$ bătăi pe minut la animalele nesupuse intoxicației cu alcool. La sfârșitul perioadei de efuzie, frecvența contracțiilor cardiace la șobolanii cu alcoolemie constituia $480 \pm 24,5$ bătăi pe minut (+13%; $p<0,05$) în raport cu frecvența contracțiilor cardiace la animalele din lotul martor. Frecvența contracțiilor cardiace în șocul hemoragic cu alcoolemie a prezentat o creștere cu 88% comparativ cu FCC la animalele supuse șocului hemoragic fără alcoolemie. La min 5 al șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie frecvența contracțiilor cardiace a constituit $525 \pm 25,9$ bătăi pe minut (+24%; $p<0,05$ comparativ cu lotul martor, și +39%; $p<0,05$ în raport cu lotul animalelor cu șoc hemoragic). Șocul hemoragic pe durata a 60 min la animalele intoxicate cu etanol a indus o creștere veridică a frecvenței contracțiilor cardiace (+26%; $p<0,05$) comparativ cu rata contracțiilor cardiace determinată în lotul martor și un increment nesemnificativ de (+3%) comparativ cu FCC în lotul animalelor cu șoc hemoragic. La încheierea perioadei de 120 minute a șocului hemoragic asociat cu etanolism, frecvența contracțiilor cardiace avea valoarea de $541 \pm 20,8$ bătăi pe minut (+27%; $p<0,05$) *vs* frecvența cardiacă inițială. Comparativ cu valoarea acestui indice hemodinamic la animalele șocate dar nesupuse intoxicației cu etanol s-a apreciat un decrement cu 12%.

După perioada de 120 min șoc hemoragic cu alcoolemie, la administrarea Difeturului (fig.5.2.) frecvența contracțiilor cardiace a scăzut cu 26% ($p<0,05$) iar la finele perioadei de reperfuzie a consemnat o creștere nesemnificativă în raport cu frecvența contracțiilor cardiace la animalele din lotul martor. *Versus* valoarea frecvenței contracțiilor cardiace din lotul resuscitat cu NaCl 0,9%, Difeturul a demonstrat o reducere a acestuia cu 38% ($p<0,05$) atât

inițial (5 min după administrare) cât și cu 14% ($p<0,05$) la sfârșitul perioadei de reperfuzie (fig.5.2.).

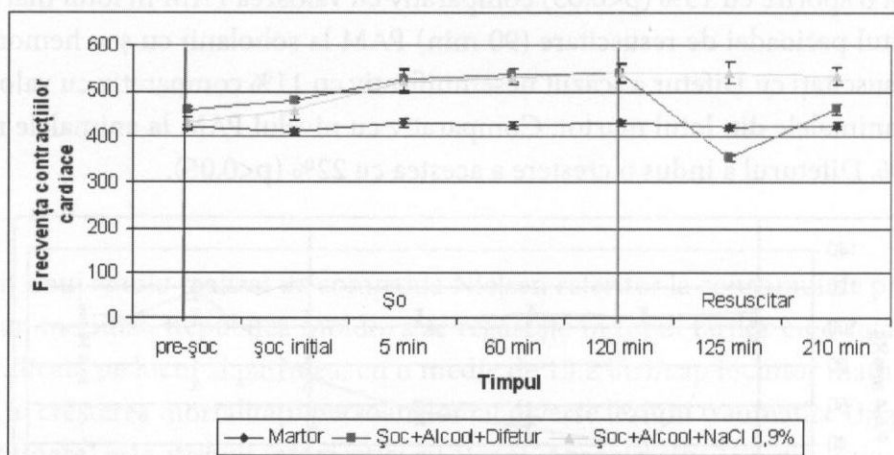


Figura 5.2. Frecvența contracțiilor cardiace în șocul hemoragic cu alcoolemie resuscitat cu Difetur.

Prin urmare, rezultatele studiilor efectuate demonstrează că administrarea inhibitorului iNOS -Difetur în cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol crește nivelul presiunii arteriale medii după 5 min de la administrare și o menține la valori aproximativ egale cu valorile normale timp de 90 min. Dinamica frecvenței contracțiilor cardiace la administrarea Difeturului animalelor intoxicate cu etanol și șocate urmează o dinamică inversă dinamicii PAM observată pe toată perioada de resuscitare.

Modificările nivelului enzimemiei și a glicemiei pe perioada de 120 minute a șocului hemoragic pe fondal de etanolism acut resuscitat cu Difetur sunt prezentate în tabelul 6.1.

Tabelul 5.1. Valorile enzimemiei și al glicemiei în șocul hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu Difetur

Nivelul enzimelor serice (U/L) și a glicemiei (mmol/L)	Lotul experimental	Martor	Etanol	Șoc hemoragic+ Etanol	Șoc hemoragic +Etanol+ Difetur
	ALT	59±1,68	65±3,68*	84±3,2*□	67,8±3,41*#
	GGTP	13±0,89	17±0,79	26±1,23*	16,8±1,18*#
	AST	175±2,76	175±5,4	251±12,2	365±61*□#
	GLDH	13,8±1,15	19±1,88*	28±2,44*□	20±1,19*#
	Amilaza	1561±128	2096±131*	2993±144*	1629±38□#
	Lipaza	113±2,43	147±9,5*	199±7,9*	213±12*□
	LDH	1154±82	1310±100	2317±106*□	3351±348*□#
	CK	2710±342	6238±453*	9224±724*□	4798±668*□#
	Glucoza	11±0,54	9,75±0,7	19±2,58*	7,14±0,76*□#

Legendă: *— discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$); □- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu intoxicație acută cu etanol; #- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol.

Așadar, nivelul seric al ALT a prezentat o creștere cu 10% la animalele din lotul cu alcoolemie și o creștere cu 42% ($p<0,05$) în lotul animalelor cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie în raport cu nivelul acesteia la animalele din lotul martor.

Alcoolul de sine stătător nu a modificat nivelul AST, dar în ȘH asociat cu alcoolemie AST a prezentat o creștere semnificativă cu 43% ($p < 0,05$) comparativ cu lotul control și o tendință nesemnificativă de creștere cu 8% în raport cu lotul animalelor cu șoc hemoragic. Cantitatea enzimei GGTP- a crescut veridic cu 31% ($p < 0,05$) la șobolanii cu alcoolemie și cu 100% ($p < 0,05$) la animalele cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație cu etanol în raport cu nivelul apreciat la animalele din lotul control.

Creștere semnificativă a fost apreciată și în nivelul glutamat dehidrogenazei. Alcoolul a determinat o creștere cu 38% ($p < 0,05$), iar șocul hemoragic cu etanolism acut o creștere cu 102% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea inițială a acestei enzime. Etanolul a crescut revelator nivelul GLDH cu 17% ($p < 0,05$) în lotul animalelor cu șoc hemoragic în raport cu nivelul din lotul cu șoc nesupus intoxicației cu etanol. Cantitatea LDH a apreciat un spor nesemnificativ de 14% în serul sanguin la animalele intoxicate cu etanol și o creștere apreciabilă cu 100% ($p < 0,05$) în șocul hemoragic cu alcoolemie comparativ cu nivelul inițial și o progresie de 14% comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic. Creatinkinaza localizată în citoplasma și mitocondriile din miocard, mușchi scheletici și creier, a urmat o creștere semnificativă cu 130% ($p < 0,05$) și o sporire cu 240% ($p < 0,05$) în lotul animalelor intoxicate cu alcool și supuse șocului hemoragic comparativ cu valorile inițiale. Enzimele pancreatice lipaza și amilaza au prezentat augmentare semnificativă cu 30% ($p < 0,05$) și 34% ($p < 0,05$) în lotul cu intoxicație cu etanol și un spor cu 76% ($p < 0,05$) și 91% ($p < 0,05$) în lotul cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu alcool. Alcoolul a manifestat o tendință nesemnificativă (-12%) de scădere a nivelului glicemiei comparativ cu valorile inițiale apreciate, și o tendință spre micșorare a glicemiei versus animalele din lotul cu șoc hemoragic.

Administrarea Difetur-ului animalelor intoxicate cu etanol și supuse șocului hemoragic a redus semnificativ nivelul ALT cu 20% ($p < 0,05$) și GGTP cu 36% ($p < 0,05$) respectiv, comparativ cu valorile acestora la animalele intoxicate cu etanol și supuse ȘH. În raport cu valoarea acestor enzime la animalele din lotul martor atât ALT cât și GGTP au prezentat un spor cu 15% ($p < 0,05$) și 29% ($p < 0,05$) respectiv. Nivelele circulante ale AST și LDH s-au constatat a fi majorate cu 108% ($p < 0,05$) și 190% ($p < 0,05$) respectiv, comparativ cu valorile din lotul martor; și cu 45% ($p < 0,05$) comparativ nivelul din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie. Cantitatea GLDH la animalele cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol și resuscitate prin administrarea inhibitorului iNOS a crescut cu 45% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea acesteia la animalele din lotul martor, dar s-a micșorat veridic cu 29% ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul din lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie. Variațiile nivelului seric al enzimelor pancreatice poartă un caracter echivoc; la acțiunea Difeturului, amilaza s-a micșorat semnificativ cu 45% ($p < 0,05$), pe când nivelul lipazei nu s-a modificat semnificativ comparativ cu nivelul acestora la animalele din lotul nesupus resuscitării cu Difetur. Nivelul creatinkinazei a crescut semnificativ cu 77% ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul din lotul martor, dar s-a redus cu 48% ($p < 0,05$) în raport valoarea din lotul cu șoc hemoragic pe fondal de etanolism acut nesupuse resuscitării. Este important de menționat efectul hipoglicemic al Difeturului manifestat prin reducerea glicemiei cu 62% ($p < 0,05$) vis a vis de nivelul glicemiei în lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie și o reducere cu 35% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea normală a acesteia.

Așadar, din rezultatele prezentate relevă, că Difeturul administrat șobolanilor cu șoc hemoragic cu alcoolemie restabilind nivelul presiunii arteriale medii, ameliorează circulația intraorganică, iar prin inhibiția iNOS reduce formarea excesivă de NO, factori care contribuie la reducerea leziunilor celulare, manifestate prin micșorarea nivelului enzimemiei.

Valorile serice ale citokinelor pro- și antiinflamatoare precum și nivelul seric al proteinei C- reactive prezentate în figura 5.3. atestă deviații semnificative de la valorile normale atât în șocul hemoragic cu alcoolemie cât și la resuscitarea cu Difetur.

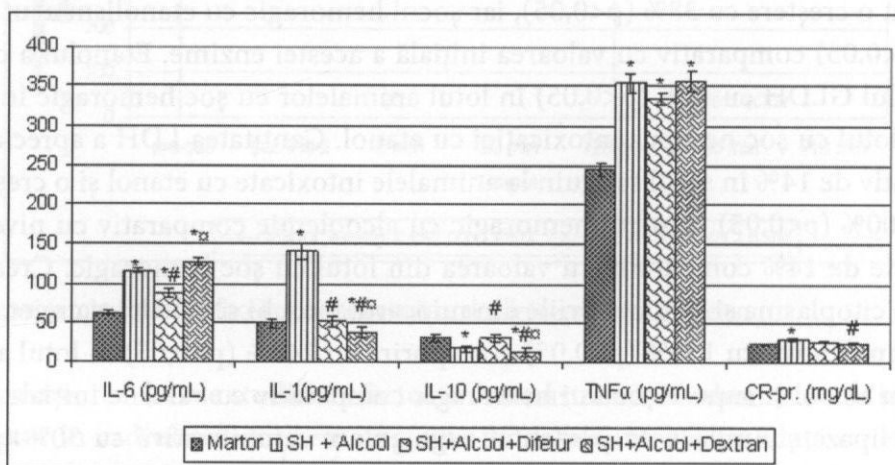


Figura 5.3. Variațiile nivelului citokinemiei și a proteinei C- reactive în șocul hemoragic cu alcoolemie resuscitat cu Difetur.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor; α- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic; #- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie.

Nivelul seric al IL-6 la animalele cu alcoolemie prezintă o creștere cu 16% ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul seric al acestuia la animalele din lotul martor. În lotul animalelor cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie valoarea IL-6 crește cu 85% ($p < 0,05$) și 12% ($p < 0,05$) respectiv comparativ cu valoarea acestuia la animalele din lotul martor și lotul cu șoc hemoragic fără alcoolemie. Cantitatea IL-1α în serul sanguin la animalele intoxicate cu etanol a prezentat valori de $62 \pm 6,5$ versus 49 ± 10 valoarea la lotul martor — un spor cu 27% ($p < 0,05$). În lotul animalelor cu șoc hemoragic cu etanolism acut nivelul IL-1α a crescut cu 187% ($p < 0,05$) și respectiv cu 14% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea din lotul martor și lotul cu șoc hemoragic fără alcoolemie. Nivelul IL-10 urmează o dinamică inversă direcției citokinelor pro-inflamatoare, manifestată prin reducerea nivelului acestuia la animalele cu intoxicație acută cu etanol cu 49% ($p < 0,05$) și o reducere cu 45% ($p < 0,05$) în lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie comparativ cu valoarea din lotul martor. Nivelul TNFα a prezentat o creștere veridică cu 27% ($p < 0,05$) atât în lotul cu alcoolemie cât și în lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie cu 45% ($p < 0,05$) comparativ cu cantitatea acestuia în serul sanguin la animalele din lotul martor. Etanolul a sporit nivelul seric al TNFα cu 45% ($p < 0,05$) la animalele cu șoc hemoragic în raport cu nivelul TNFα la animalele șocate fără alcoolemie. Estimarea nivelului proteinei C-reactive la animalele cu intoxicație acută cu etanol nu relevă variații veritabile, dar numai tendință spre creștere comparativ cu nivelul acestuia la animalele din lotul martor. În lotul cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie nivelul proteinei C- reactive a crescut cu 26% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea din lotul control.

Inhibitorul iNOS a manifestat un efect pozitiv în dinamica citokinemiei, manifestat prin reducerea nivelului citokinelor proinflamatoare și creșterea nivelului citokinelor cu efect antiinflamator. Nivelul IL-6 s-a diminuat cu 25% ($p < 0,05$) versus valoarea acesteia la animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie dar a crescut cu 40% ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul din lotul martor. Nivelul circulant a IL-1 α a atins valori aproximativ egale cu valorile la animalele din lotul martor, dar a crescut semnificativ cu 64% ($p < 0,05$) vis a vis de valoarea din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie nesupuse resuscitării. Difetur-ul practic, nu a modificat semnificativ nivelul sanguin al TNF α acesta prezentând valori aproximative valorilor din lot cu șoc și etanolism acut fără resuscitare. Valoarea IL-10 la animalele cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie și resuscitate cu Difetur a prezentat augmentare semnificativă cu 82% ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul seric la animalele din lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie. Cantitatea serică a proteinei C-reactive a prezentat numai o tendință nesemnificativă (-11%) spre micșorare la animalele cu șoc hemoragic și alcoolizate resuscitate cu inhibitorul iNOS versus valoarea din lotul cu șoc și alcoolemie.

La examenul histologic în toate organele cercetate din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie și resuscitate cu Difetur s-au depistat tulburări hemodinamice și modificări distrofice moderate.

În ficat s-a observat distrofia granulară și vacuolară moderată a hepatocitelor, mai pronunțată în zonele centrolobulare (fig. 5.4), *versus* modificări distrofice severe, difuze ale hepatocitelor și tulburări circulatorii cu citoplasma hepatocitelor vacuolizată, predominarea distrofiei vacuolare microveziculare cu caracter uniform, difuz, exprimate atât în centrul, cât și la periferia lobulilor hepatici la animalele nesupuse resuscitării.

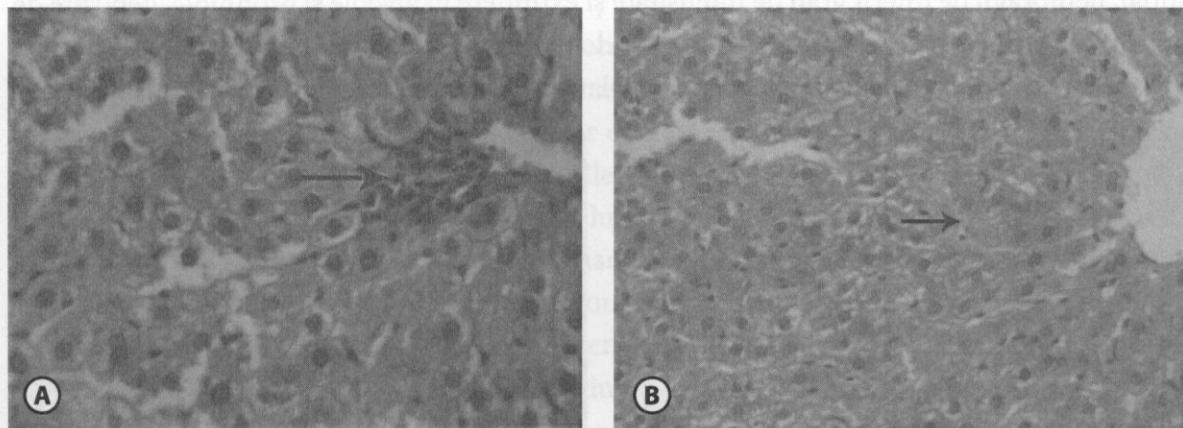


Figura 5.4. Inerențe histologice în ficat: A- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie- focar de necrobioză a hepatocitelor cu reacție leucocitară în apropierea venei centrale a lobulului hepatic, în jur — distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor; B- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu Difetur- distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor zonei centrolobulare a lobulului hepatic (săgeată). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

În miocard s-a observat edem stromal, dilatarea și hiperemia vaselor de calibru mic, infiltrația plasmatică a pereților vasculari, hemoragii solitare, distrofia granulară a cardiomiocitelor, manifestată prin eozinofilie neomogenă a sarcoplasmei (fig. 5.5.), în raport cu distrofia proteică, predominant granulară a cardiomiocitelor, exprimată prin tumefierea celulelor, eozinofilia și picrinofilia neomogenă a sarcoplasmei, focare de dispariție a striatiei transversale,

infiltrația plasmatică a pereților arterelor coronariene, edem stromal, dilatarea și hiperemia neuniformă a vaselor, stază în capilare, hemoragii multiple de diferite dimensiuni atât interstițiale cât și subepicardiale apreciate în cordul animalelor cu șoc hemoragic și alcoolemie.

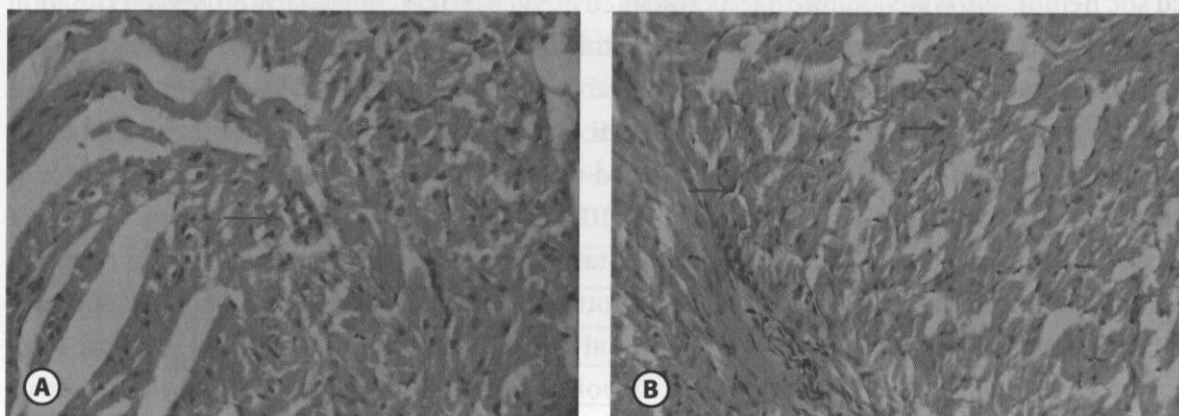


Figura 5.5. Modificările histologice în miocard: A- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie- distrofia proteică și eozinofilia neomogenă a sarcoplasmei cardiomiocitelor, infiltrația plasmatică a pereților arterei coronariene (săgeată); B- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu Difetur- dilatarea și hiperemia microvaselor (săgeți), edem stromal. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

În plămâni s-au constatat hemoragii intraalveolare diseminate, edem și infiltrația plasmatică a septurilor alveolare, hiperemia capilarelor, edem alveolar (fig.5.6), *versus* tulburări hemodinamice grave- dilatarea și hiperemia capilarelor septurilor interalveolare, edem interstițial, hemoragii de diferit grad de intensitate și extindere în alveole și bronhiole, depozite de fibrină în unele alveole, pe-alocuri în formă de membrane hialine, intumescența fibrinoidă pronunțată a septurilor; focare de edem alveolar, apreciate în lotul animalelor neresuscitate.

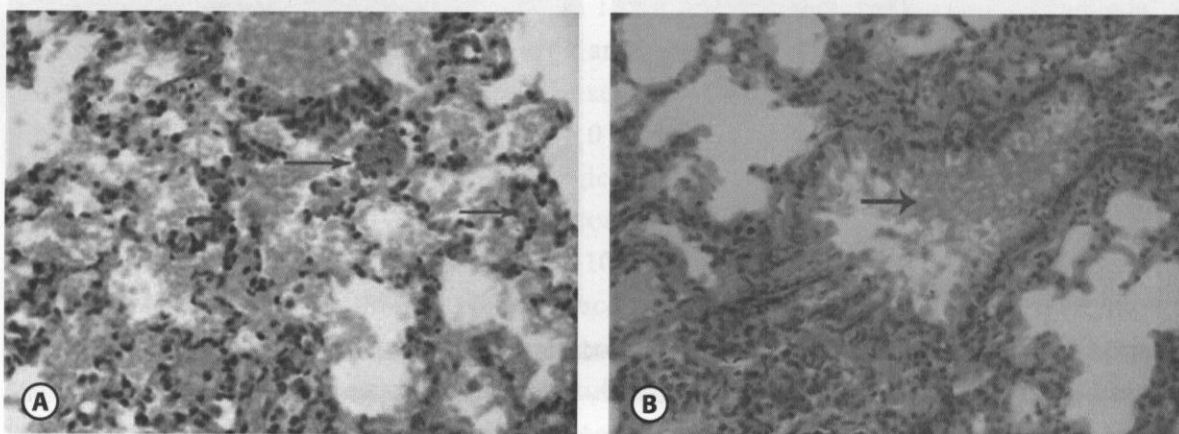


Figura 5.6. Inerențe histologice în plămâni : A- șoc hemoragic cu alcoolemie- hemoragii în alveole (săgeată roșie), intumescența fibrinoidă și depozite de fibrină în septurile alveolare (săgeți albastre); B- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu Difetur- hiperemia capilarelor și edem al septurilor alveolare, edem alveolar, lichid seros în lumenul bronhiei (săgeată). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

La examenul histologic în rinichi s-a înregistrat dilatarea și hiperemia capilarelor glomerulare, distrofia granulară a epiteliului tubilor contorți, tumefierea nefrocitelor tubilor

contorți cu stenoza lumenului lor (fig. 5.7.) comparativ cu dilatarea capilarelor glomerulare, hiperemia capilarelor peritubulare în stratul cortical, distrofia granulară și vacuolară pronunțată, unele nefrocite cu aspect balonizat datorită confluării vacuolelor în epiteliul tubilor contorți; celulele epiteliale tumefiate, lumenul tubilor stenozat, în lumen apar mase proteice colorate eozinofil (proteinurie); focare de dezintegrare a celulelor epiteliale cu nucleole celulare colorate mai palid decât în celulele nealterate modificări apreciate în lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie.

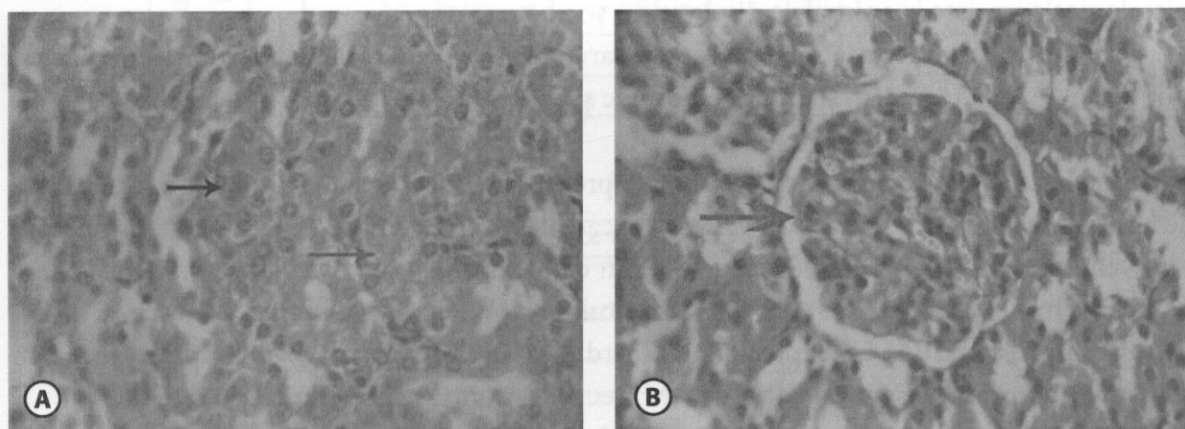


Figura 5.7. Modificările histologice în rinichi : A- șoc hemoragic cu alcoolemie- distrofia granulară și vacuolară a epiteliului tubilor contorți, dezintegrarea parțială a nefrocitelor (săgeată roșie), mase proteice în lumenul tubului contort (săgeata albastră); B- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu Difetur- dilatarea și hiperemia capilarelor glomerulare (săgeată), distrofia granulară a epiteliului tubilor contorți. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

Așadar, alcoolul, în cadrul șocului hemoragic a demonstrat un impact negativ asupra homeostaziei hemodinamice, morfologice, enzimemiei și citokinemiei.

Importanță majoră în dezvoltarea acestor dishomeostazii este atribuită monoxidului de azot care este generat în cantități considerabile la activarea iNOS în multiple specii celulare implicate în realizarea imunității organismului și în procesul inflamator. La interacțiunea monoxidului de azot cu oxigenul are loc formarea radicalilor liberi de azot cu toxicitate foarte înaltă. Speciile reactive ale azotului reacționează preferențial cu aminoacizii care conțin gruparea sulfhidrică și inactivează ireversibil enzimele și alte proteine. Radicalii liberi ai azotului au ca țintă multiple sisteme enzimatice, în particular enzimele lanțului respirator mitochondrial care participă în sinteza de ATP. Monoxidul de azot și radicalul peroxinitrit inhibă respirația mitochondrială prin mecanisme distincte. La concentrații joase, NO se leagă de citocrom c oxidază ulterior formând radicalii superoxid și peroxinitrit. La concentrații mari, monoxidul de azot se leagă de grupările tiolice a proteinelor.

Efectul hipotensiv apreciat în cadrul intoxicației acute cu alcool se poate datora vasodilației sistemice, creșterii diurezei și scăderii debitului cardiac, depresiei contractilității miocardului și dereglării reactivității vasculare la acțiunea factorilor presori. Este evident faptul, că alcoolul compromise mecanismele compensatorii care se includ în cadrul hemoragiei iar gradul compromiterii este direct proporțional nivelului alcoolemiei. Intoxicația acută cu etanol inițiază leziuni celulare manifestate prin creșterea nivelului enzimemiei. Mai mult decât atât, alcoolul sporește semnificativ leziunile celulare induse de șocul hemoragic în or-

ganele de importanță vitală manifestate prin augmentarea nivelului enzimemiei fenomen ce poate culmina cu dezvoltarea insuficienței poliorganice. Unul din factorii patogenetici de bază prin intermediul căruia etanolul își exercită efectele toxice asupra celulelor organismului uman sunt radicalii liberi. Alcoolul de asemenea induce modificări semnificative și în nivelul citokinemiei și a proteinei C-reactive cu amplificarea dezechilibrului dintre citokinele pro- și antiinflamatoare apreciat în șocul hemoragic. Alcoolemia în cadrul șocului hemoragic exacerbează modificările morfologice în toate organele studiate comparativ cu modificările histologice apreciate la animalele din lotul cu șoc hemoragic.

Alcoolul poate fi consemnat ca factor care amplifică leziunile celulare în organele de importanță vitală în cadrul șocului hemoragic și contribuie la dezvoltarea disfuncției/insuficienței poliorganice.

Rezultatele investigațiilor experimentale prezentate în acest subcapitol demonstrează că administrarea inhibitorului iNOS -Difetur în cadrul șocului hemoragic cu alcoolemie mărește nivelul presiunii arteriale medii după 5 min de la administrare cu o descreștere nesemnificativă la minutul 90 în raport cu PAM în lotul martor. La administrarea Difeturului inițial pe fondalul creșterii PAM s-a apreciat bradicardie, iar ulterior la min 90 de la administrare pe fondalul micșorării nesemnificative a PAM frecvența contracțiilor cardiace a crescut.

Prin urmare, Difeturul administrat șobolanilor cu șoc hemoragic cu alcoolemie, prin inhibiția iNOS reduce formarea excesivă de NO, restabilind nivelul presiunii arteriale medii, ameliorează circulația intraorganică, factori care contribuie la reducerea leziunilor celulare, manifestate prin micșorarea nivelului enzimemiei. Atenuarea leziunilor celulare și reducerea inflamației în studiul efectuat a fost asociată cu micșorarea nivelului seric al citokinelor proinflamatoare; reducerea eliberării citokinelor și chemokinelor ar contribui la ameliorarea funcțiilor leucocitare.

5.2. Modularea răspunsului hemodinamic, biochimic și inerențelor morfologice în cadrul șocului hemoragic cu alcoolemie prin resuscitarea cu Dextran 70.

În acest subcapitol sunt expuse rezultatele studiilor experimentale referitor la modificările hemodinamice, nivelul biomarkerilor sanguini și modificările histologice, induse de Dextran 70 la resuscitarea animalelor cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie.

Rezultatele investigațiilor experimentale expuse în figura 5.8. indică că la minutul 5 de la resuscitarea animalelor cu șoc hemoragic cu etanolism acut, presiunea arterială medie în lotul cu Dextran 70 a prezentat o creștere cu 13% comparativ valoarea PAM în lotul animalelor resuscitate cu sol. NaCl 0,9%.

Comparativ cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu Difetur (la aceeași perioadă de timp), Dextranul a consemnat un nivel mai redus cu 30 % ($p < 0,05$) a nivelului presiunii arteriale. La sfârșitul perioadei de resuscitare (90 min) presiunea arterială medie la șobolanii cu șoc hemoragic și alcoolizați, resuscitați cu Dextran 70 constituia $77,7 \pm 5,11$ mmHg- nivel semnificativ mai redus (-29%) comparativ cu nivelul PAM ($108,3 \pm 3,44$ mmHg) din lotul martor. La animalele cu șoc hemoragic cu alcoolemie și resuscitate cu Dextran, nivelul PAM atins valori aproximativ egale cu valorile din lotul animalelor resuscitate cu NaCl 0,9%. La sfârșitul perioadei de resuscitare, lotul animalelor resuscitate cu Dextran a prezentat valori

mai reduse cu 19% ($p<0,05$) a nivelului PAM, comparativ cu lotul animalelor resuscitate cu Difetur.

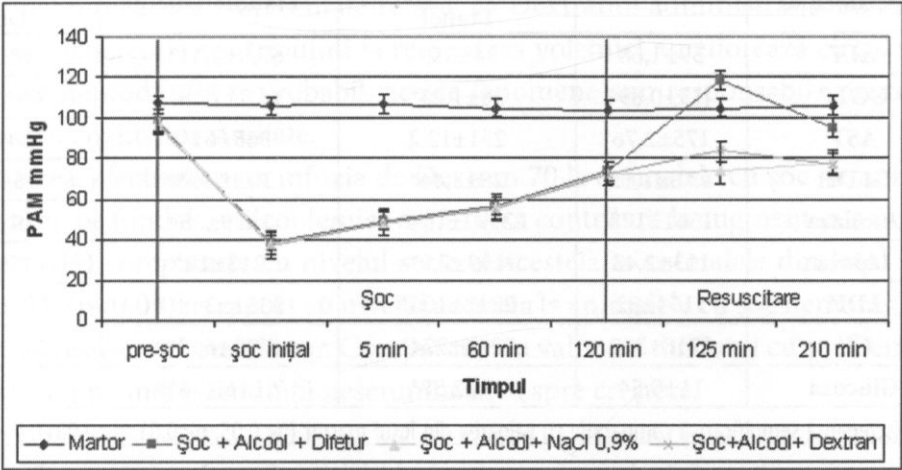


Figura 5.8. Valoarea presiunii arteriale medii în șocul hemoragic cu alcoolemie resuscitat cu Dextran 70.

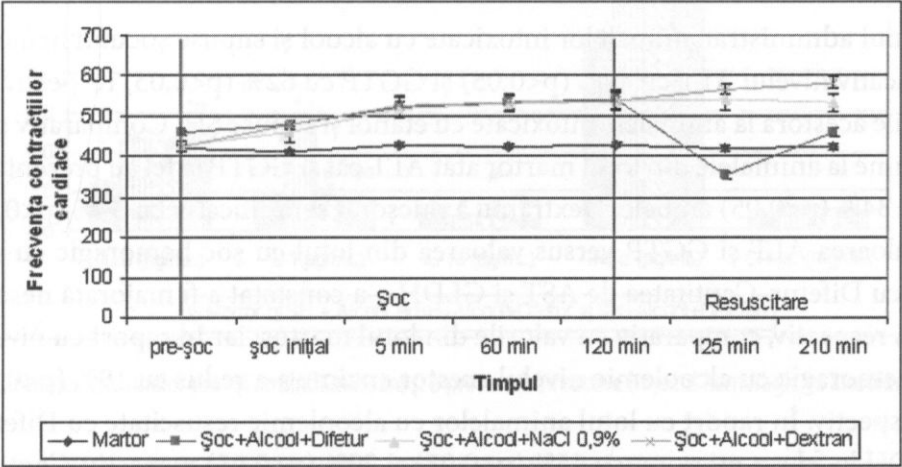


Figura 5.9. Frecvența contracțiilor cardiace în șocul hemoragic cu etanolism acut resuscitat cu Dextran 70.

După administrarea Dextranului animalelor cu șoc hemoragic cu alcoolemie, la minutul 5, frecvența contracțiilor cardiace a crescut semnificativ cu 69% ($p<0,05$) *versus* frecvența contracțiilor cardiace la animalele resuscitate cu Difetur. Aceeași tendință spre creștere a frecvenței contracțiilor cardiace cu 26% a fost consemnată și la minutul 90 de la resuscitare cu Dextran în raport cu frecvența contracțiilor cardiace la animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie resuscitate cu Difetur. Dextranul nu a modificat semnificativ acest indice hemo-dinamic comparativ cu valorile din lotul animalelor resuscitate cu sol. NaCl 0,9%. În raport cu frecvența contracțiilor cardiace din lotul martor, animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie și resuscitate cu Dextran au prezentat un spor cu 33% ($p<0,05$) și 37% ($p<0,05$) respectiv la minutul 5 și minutul 90 după administrare.

Studiul biochimic efectuat a demonstrat modificări veritabile și în nivelul enzimemiei la animalele cu șoc hemoragic cu etanolism acut resuscitate prin administrarea Dextranului (tab.5.2.).

Tabelul 5.2. Nivelul enzimemiei și al glicemiei în șocul hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu Dextran 70

Nivelul enzimelor serice (U/L) și a glicemiei (mmol/L)	Lotul experimental	Martor	Șoc hemoragic+ Etanol	Șoc hemoragic +Etanol+ Difetur	Șoc hemoragic +Etanol+ Dextran
	ALT	59±1,68	84±3,2*	67,8±3,41*#	45±6,1*#□
	GGTP	13±0,89	26±1,23*	16,8±1,18*#	10±2,99*#□
	AST	175±2,76	251±12,2	365±61*#	204±20#□
	GLDH	13,8±1,15	28±2,44*	20±1,19*#	16±1,91#□
	Amilaza	1561±128	2993±144*	1629±38#	1482±64#
	Lipaza	113±2,43	199±7,9*	213±12*	179±13*□
	LDH	1154±82	2317±106*	3351±348*#	1702±223*#□
	CK	2710±342	9224±724*	4798±668*#	5230±230*#
	Glucosa	11±0,54	19±2,58*	7,14±0,76*#	13,6±1,76*#□

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$); # — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol; □ — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol resuscitat cu Difetur.

Dextranul administrat animalelor intoxicate cu alcool și supuse șocului hemoragic a redus semnificativ nivelul ALT cu 47% ($p<0,05$) și GGTP cu 62% ($p<0,05$) respectiv, comparativ cu valorile acestora la animalele intoxicate cu etanol și supuse ȘH. Comparativ cu valoarea acestor enzime la animalele din lotul martor atât ALT cât și GGTP la fel au prezentat o micșorare cu câte 34% ($p<0,05$) ambele. Dextranul a micșorat semnificativ cu 34% ($p<0,05$) și 24% ($p<0,05$) valoarea ALT și GGTP versus valoarea din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitate cu Difetur. Cantitatea de AST și GLDH s-a constatat a fi majorată nesemnificativ cu câte 16% respectiv, comparativ cu valorile din lotul martor; iar în raport cu nivelul din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie nivelul acestor enzime s-a redus cu 19% ($p<0,05$) și 43% ($p<0,05$) respectiv. În raport cu lotul animalelor cu alcoolemie resuscitate cu Difetur, nivelul AST și GLDH la fel s-a micșorat cu 45% ($p<0,05$) și 20% ($p<0,05$) respectiv. Cantitatea LDH la animalele cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol și resuscitate prin administrarea Dextranului a crescut cu 47% ($p<0,05$) în raport cu valoarea acesteia la animalele din lotul martor, dar s-a micșorat veridic cu 27% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul din lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie. Soluția coloidală a redus nivelul seric al LDH cu 50% ($p<0,05$) vis a vis de valoarea din lotul resuscitat prin administrarea inhibitorului iNOS. Dextranul a manifestat un efect echivoc asupra nivelului seric al enzimelor pancreatice manifestat prin micșorarea semnificativă cu 51% ($p<0,05$) a nivelului amilazei pancreatice, pe când nivelul lipazei nu s-a modificat semnificativ comparativ cu nivelul acestora la animalele din lotul nesupus resuscitării cu Dextran, valoarea lipazei a fost cu 58% ($p<0,05$) mai mare comparativ cu valoarea din lotul martor. În raport cu lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitat cu Difetur s-a apreciat o reducere cu 16% ($p<0,05$) numai a nivelului lipazei. Cantitatea creatin-kinazei a crescut semnificativ cu 92% ($p<0,05$) în raport cu nivelul din lotul martor, dar s-a redus cu 44% ($p<0,05$) în raport valoarea din lotul cu șoc hemoragic pe fondal de etanolism acut, nesupuse resuscitării. Este important de menționat efectul hiperglicemic al Dextranului manifestat prin creșterea cu 90% ($p<0,05$) vis a vis de nivelul glicemiei în lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitate cu Difetur și o reducere cu 29% ($p<0,05$) comparativ cu va-

loarea din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie. Dextran- ul a crescut semnificativ valoarea glucozei sanguine cu 23% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea din lotul martor.

Prin urmare, rezultatele prezentate relevă, că Dextranul administrat șobolanilor cu șoc hemoragic cu alcoolemie contribuind la redresarea volemiei ameliorează circulația intraorganică, induce hemodiluția și probabil, aceste fenomene sun responsabile pentru reducere nivelele serice a enzimelor studiate.

Resuscitarea, efectuată prin infuzia de Dextran 70 la animalele cu șoc hemoragic pe durata de 120 min. pe fondal de alcoolemie (fig.5.10.) a contribuit la augmentarea nivelului IL-6 cu 104% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul seric al acesteia la animalele din lotul martor și o creștere cu 45% ($p<0,05$) în raport cu nivelul acesteia la animalele cu șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie, resuscitate cu Difetur. Comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic fără resuscitare IL-6 prezintă o tendință nesemnificativă spre creștere.

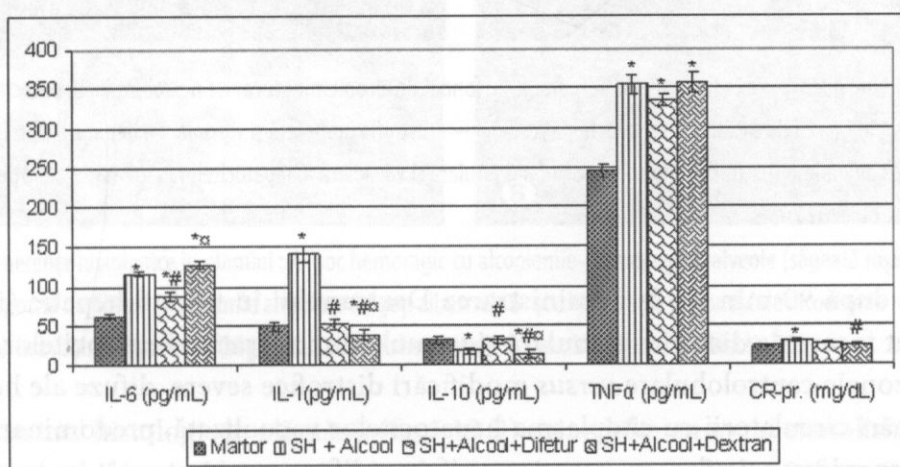


Figura 5.10. Cantitatea citokinelor pro- și antiinflamatoare și a proteinei C-reactive în șocul hemoragic cu alcoolemie resuscitat cu Dextran 70.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor# — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie; α — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitat cu Difetur.

Nivelul IL-1α la animalele cu șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitate cu Dextran 70, a prezentat valori reduse cu 22% ($p<0,05$) și 25% ($p<0,05$) respectiv, în raport cu valorile respectivelor indici din serul sanguin la animalele din lotul martor și lotul cu șoc cu alcoolemie resuscitate cu inhibitorul iNOS- Difetur. De asemenea, valoarea IL-1α a scăzut cu 73% ($p<0,05$) în raport cu nivelul la animalele cu șoc și intoxicate, dar nesupuse resuscitării. Dextranul administrat nu a modificat semnificativ concentrația TNFα versus concentrația din lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie și șoc hemoragic cu etanolism acut resuscitat prin Difetur, însă valoarea TNFα a crescut semnificativ cu 45% ($p<0,05$) comparativ cu valorile acestui indice la animalele din lotul martor. IL- 10 a apreciat o reducere semnificativă cu 58% ($p<0,05$), 24% ($p<0,05$) și respectiv 58% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea acesteia la animalele din lotul martor, lotul cu șoc hemoragic și etanolism și lotul cu șoc și alcoolemie resuscitate cu Difetur. Nivelului proteinei C-reactive la animalele cu șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitate cu Dextran a prezentat o reducere veridică cu 16% ($p<0,05$) versus nivelul în lotul cu șoc și alcoolemie.

Resuscitarea cu Dextran a animalelor cu șoc hemoragic și alcoolemie ameliorează leziunile morfologice induse de șoc și alcoolemie în majoritatea organelor studiate (mai puțin în pulmoni).

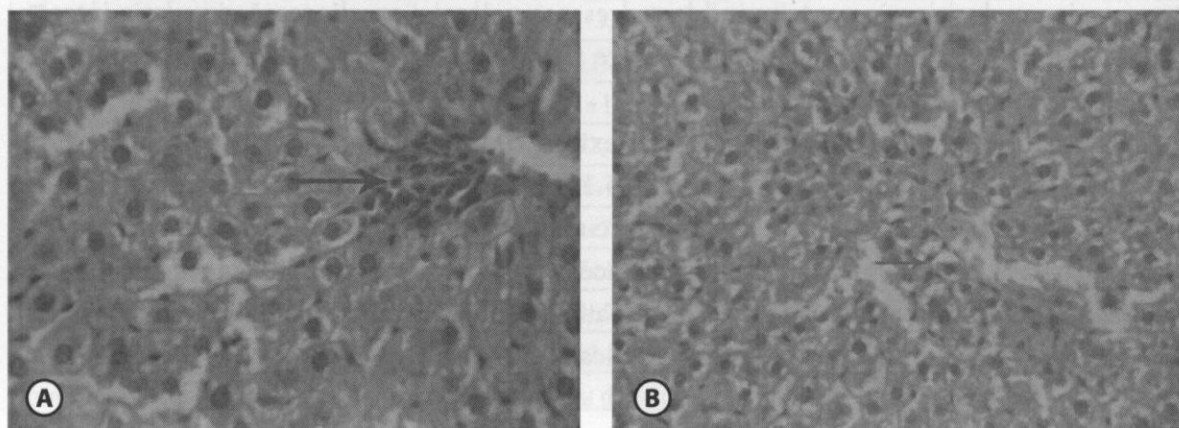


Figura 5.11. Inerențe histologice în ficat: A- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie- focar de necrobioză a hepatocitelor cu reacție leucocitară în apropierea venei centrale a lobulului hepatic, în jur — distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor; B- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu Dextran- distrofia granulară și vacuolară a hepatocitelor (săgeată). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

Așadar, după 90 min. de la administrarea Dextranului în țesutul hepatic (fig.5.11.B) s-au depistat focare de distrofie granulară și vacuolară moderată a hepatocitelor, mai pronunțată în zonele centrolobulare *versus* modificări distrofice severe, difuze ale hepatocitelor și tulburări circulatorii cu citoplasma hepatocitelor vacuolizată, predominarea distrofiei vacuolare microveziculare cu caracter uniform, difuz, exprimate atât în centrul, cât și la periferia lobulilor hepatici la animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie nesupuse resuscitării (fig.5.11.A).

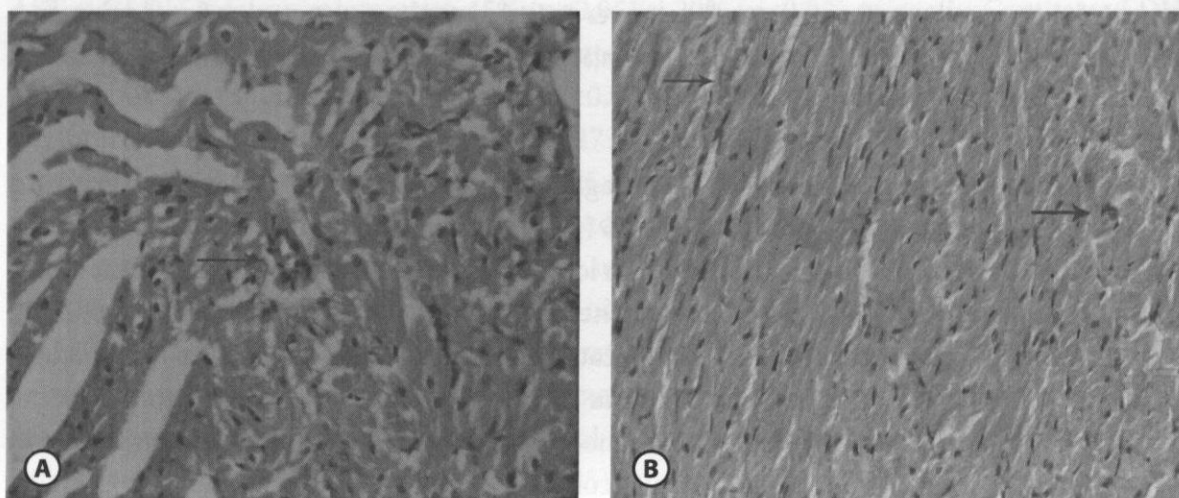


Figura 5.12. Modificările histologice în miocard: A- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie- distrofia proteică și eozinofilia neomogenă a sarcoplasmei cardiomiocitelor, infiltrația plasmatică a pereților arterei coronariene (săgeată); B- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu Dextran- distrofia proteică a sarcoplasmei cardiomiocitelor, stază în capilare (săgeată), dilatarea și hipereimia arterelor de calibru mic. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

În țesuturile miocardului la resuscitarea cu Dextran (fig.5.12.B) tulburările hemodinamice au fost minime, s-a observat dilatarea și hiperemia microvaselor, stază în capilare, hemoragii pe-teșiale solitare, distrofia proteică a sarcoplasmei cardiomiocitelor comparativ cu distrofia prote-ică, predominant granulară a cardiomiocitelor, exprimată prin tumefierea celulelor, eozinofilie și picrinofilie neomogenă a sarcoplasmei, focare de dispariție a striăției transversale, infiltrația plasmatică a pereților arterelor coronariene, edem stromal, dilatarea și hiperemia neuniformă a vaselor, stază în capilare, hemoragii multiple de diferite dimensiuni atât interstițiale cât și sube-picardiale apreciate în cordul animalelor cu șoc hemoragic și alcoolemie (fig.5.12.A).

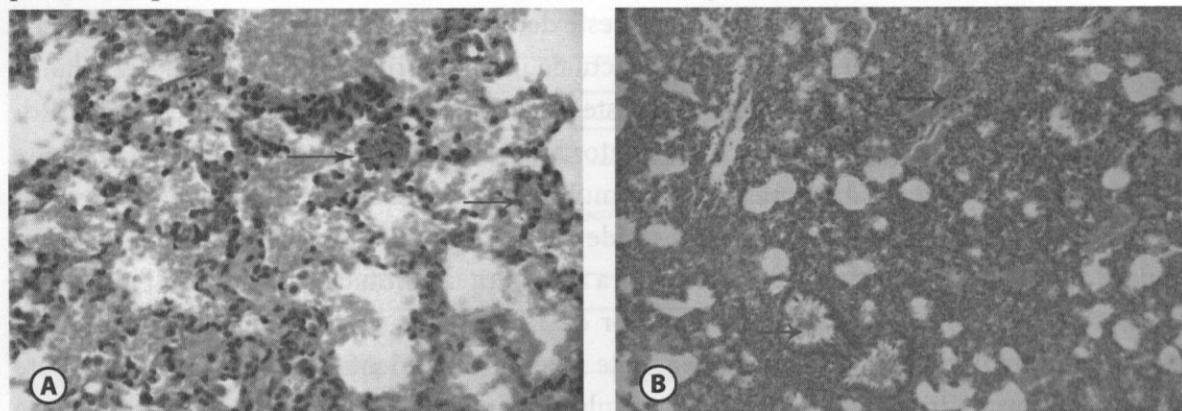


Figura 5.13. Inerențe histologice în plămâni : A- șoc hemoragic cu alcoolemie- hemoragii în alveole (săgeată roșie), intumescența fibrinoidă și depozite de fibrină în septurile alveolare (săgeți albastre); B- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu Dex-tran- hemoragii în bronhiolă și alveole (săgeată). Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

La examenul histologic în plămânii (fig.5.13.B) animalelor cu șoc și etanolism resuscitate cu Dextran s-au constatat hemoragii intraalveolare diseminate, edem și infiltrația plasmatică a septurilor alveolare în raport cu tulburări hemodinamice grave- dilatarea și hiperemia ca-pilarelor septurilor interalveolare, edem interstițial, hemoragii de diferit grad de intensitate și extindere în alveole și bronhiole, depozite de fibrină în unele alveole, pe-alocuri în formă de membrane hialine, intumescența fibrinoidă pronunțată a septurilor; focare de edem alveolar apreciate în lotul animalelor cu șoc și alcoolemie neresuscitate (fig.5.13.A.).

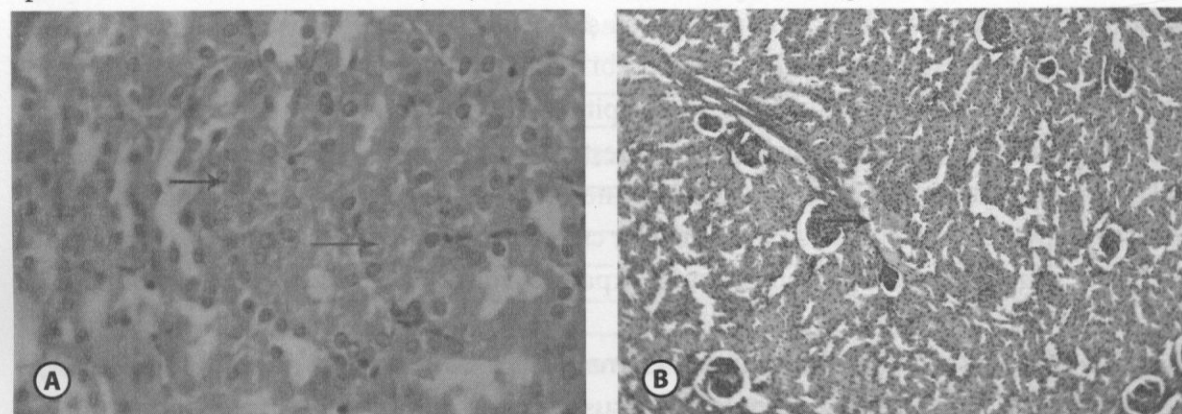


Figura 5.14. Modificările histologice în rinichi : A- șoc hemoragic cu alcoolemie- distrofia granulară și vacuolară a epiteliului tubilor contorți, dezintegrarea parțială a nefrocitelor (săgeată roșie), mase proteice în lumenul tubului contort (săgeata albastră); B- șoc hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu Dextran- hemoragii interstițiale (săgeată), distrofia granulară a epiteliului tubilor contorți. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 20.

În rinichi (fig.5.14.B) după administrarea soluției coloidale de Dextran 70 s-au înregistrat hemoragii interstițiale, distrofia granulară a epiteliului tubilor contorți vis a vis de dilatarea capilarelor glomerulare, hiperemia capilarelor peritubulare în stratul cortical, distrofia granulară și vacuolară pronunțată, unele nefrocite cu aspect balonizat datorită confluării vacuolelor în epiteliul tubilor contorți; celulele epiteliale sunt tumefiate, lumenul tubilor stenozat, în lumen apar mase proteice colorate eozinofil (proteinurie); focare de dezintegrare a celulelor epiteliale cu nucleeele celulare colorate mai palid decât în celulele nealterate- modificări apreciate în lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie (fig.5.14.A).

Pronosticul pacienților cu șoc hemoragic este determinat de dezvoltarea sindromului disfuncției/insuficienței poliordanice. Opiniile actuale indică că rolul primordial în dezvoltarea disfuncției poliorganice în șocul hemoragic este atribuit răspunsului inflamator sistemic. Rolul central în dezvoltarea răspunsului inflamator sistemic revine citokinelor proinflamatoare eliberate în cadrul șocului hemoragic. Există multiple dovezi că alegerea strategiei de resuscitare este o variabilă importantă, și diferite fluide administrate cu scop de resuscitare pot avea impact diferit asupra răspunsului imun, asupra activității neutrofilelor și a leziunilor celulare.

Reanimarea prin administrarea soluțiilor de Ringer lactat este sugerat ca prim pas în tratamentul hemoragiei; cu toate acestea, date recente au evidențiat că soluția Ringer poate exacerba leziunile inflamatorii în cadrul șocului hemoragic într-o manieră dependentă de doză [141,155,159].

Strategiile de resuscitare care ar putea efectiv restabili perfuzia organelor și modula răspunsul inflamator și leziunile celulare în șocul hemoragic sunt în vizorul cercetărilor recente, dar sunt încă departe de a forma o recomandare clară, concludentă referitor la tipul soluției „ideale” pentru resuscitarea pacienților cu șoc hemoragic în deosebi pe fondal de alcoolemie.

Așadar, rezultatele studiului efectuat demonstrează cu Dextranul administrat animalelor cu șoc hemoragic și alcoolemie crește nivelul presiunii arteriale medii comparativ cu nivelul la animalele resuscitate cu sol.NaCl 0,9%, dar acest nivel este mai inferior comparativ cu lotul animalelor resuscitate cu sol. Difetur. Acest fenomen poate fi lămurit prin faptul că soluțiile coloidale cresc nivelul volemiei, dar în cazul intoxicației cu etanol nu micșorează permeabilitatea vasculară, fenomen ce contribuie la procesul de extravazare a lichidului. În afară de efectul asupra volemiei soluțiile coloidale posedă și efecte imunomodulatoare. Aceste efecte ale Dextranului sunt insuficient studiate, în deosebi în cadrul când soluția de Dextran interferează cu etanolul. Rezultatele expuse în acest subcapitol arată că Dextranul a redus semnificativ nivelul IL-10, dar a prezentat o tendință spre creștere a nivelului IL-6. Devierea raportului IL-6 / IL10 în favoarea IL-6 poate avea un impact negativ manifestat prin amplificarea procesului inflamator. Dextran-ul administrat animalelor cu șoc hemoragic și alcoolemie, practic, a redus nivelul tuturor enzimelor, probabil datorită expansiei volemice cu dezvoltarea hemodiluției.

5.3. Modificarea indicilor hemodinamici, markerilor biochimici și a tabloului histologic în șocului hemoragic cu alcoolemie resuscitat prin combinația Difetur și Dextran 70.

Gravitatea șocului hemoragic la persoanele intoxicate cu etanol este mai înaltă decât la persoanele fără alcoolemie, rata mortalității fiind mai mare în populația pacienților intoxicați cu etanol. Cu toate acestea, actualmente sunt insuficient cunoscute mecanismele prin care

alcoolul interferează reacțiile organismului și farmacodinamica preparatelor farmacologice utilizate în procesul de resuscitare în cadrul șocului hemoragic. Multitudinea verigilor patogenetice implicate în declanșarea și extinderea leziunilor celulare în cadrul șocului hemoragic cu alcoolemie și în perioada de reperfuzie impune fortificarea arsenalului remediilor utilizate în resuscitarea șocului hemoragic cu etanolism acut.

Studiul a avut ca scop elucidarea modificărilor hemodinamice, biochimice și morfologice în șocul hemoragic experimental cu alcoolemie și testarea resuscitării prin administrarea combinației Dextran- Difetur.

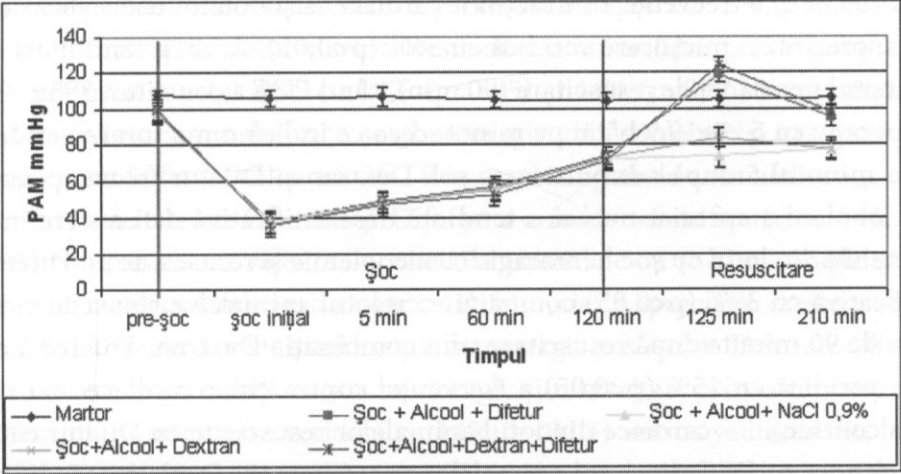


Figura 5.15. Dinamica presiunii arteriale medii în șocul hemoragic cu alcoolemie resuscitat prin combinația Difetur și Dextran.

Evaluarea presiunii arteriale medii la resuscitarea șobolanilor cu șoc hemoragic și intoxicați cu etanol, la minutul 5 după administrarea combinației Difetur și Dextran 70 (fig.6.15.) a apreciat o creștere semnificativă cu 67% ($p<0,05$) a nivelului presiunii arteriale medii comparativ cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu sol. NaCl 0,9%, și o creștere cu 47% ($p<0,05$) în raport cu valoarea presiunii arteriale medii la animalele resuscitate cu Dextran 70. La această perioadă de timp, PAM la animalele cu ȘH resuscitate prin Dextran 70 și Difetur nu a prezentat modificări semnificative comparativ cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu Difetur dar numai o tendință nesemnificativă spre creștere.

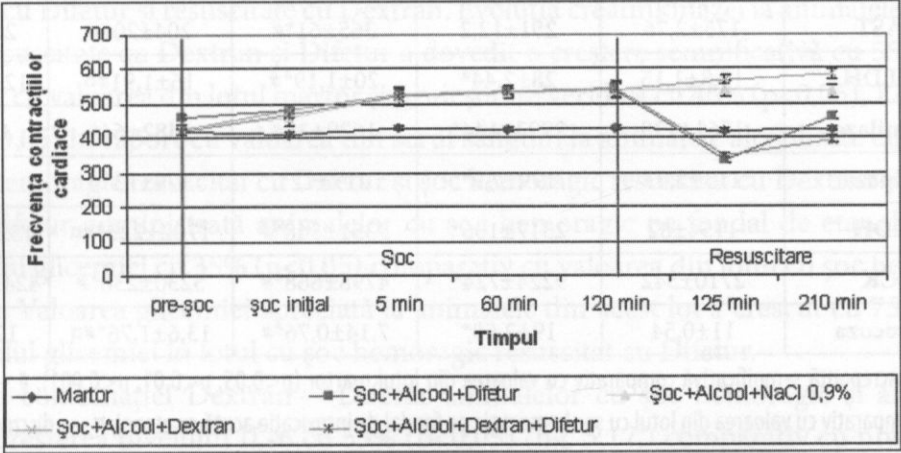


Figura 5.16. Modificarea frecvenței contracțiilor cardiace în șocul hemoragic cu alcoolemie resuscitat prin combinația Difetur și Dextran 70.

La 90 minute după resuscitare, lotul de animale resuscitate prin combinația soluției coloidale și a inhibitorului iNOS a prezentat un nivel crescut cu 26% ($p<0,05$) a presiunii arteriale medii comparativ cu lotul resuscitat cu NaCl 0,9% și o creștere de 27% ($p<0,05$) în raport cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu Dextran. În raport cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu Difetur, combinația Dextran- Difetur a demonstrat numai o creștere nesemnificativă cu 3%.

La 5 minute după administrarea combinației sol. Difetur și Dextran 70 șobolanilor cu șoc hemoragic și alcoolemie frecvența contracțiilor cardiace a constituit $349\pm 7,6$ bătăi pe minut versus $541\pm 25,8$ frecvența contracțiilor cardiace la șobolanii resuscitați cu sol. NaCl 0,9%, ceea ce prezintă o micșorare veridică cu 36% ($p<0,05$). Aceeași tendință a fost observată și la sfârșitul perioadei de resuscitare (90 min), când FCC a constituit $393\pm 10,9$ bătăi pe minut comparativ cu $533\pm 19,9$ bătăi pe minut, ceea ce indică o micșorare veridică cu 27% ($p<0,05$). La minutul 5 după administrarea sol. Dextran și Difetur frecvența contracțiilor cardiace la șobolani a apreciat numai o tendință nesemnificativă de creștere în raport cu FCC la animalele din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie și resuscitate cu Difetur și o scădere semnificativă cu 39% ($p<0,05$) comparativ cu lotul animalelor resuscitate cu Dextran 70. Perioada de 90 minute după resuscitare prin combinația Dextran -Difetur a consemnat o micșorare veridică cu 15% ($p<0,05$) a frecvenței contracțiilor cardiace atât comparativ cu frecvența contracțiilor cardiace din lotul animalelor resuscitate cu Difetur cât și cu 33% ($p<0,05$) în raport cu FCC din lotul animalelor resuscitate cu Dextran. Modificările frecvenței contracțiilor cardiace sunt în concordanță cu nivelul presiunii arteriale medii la animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie resuscitate prin administrarea combinației soluțiilor Dextran și Difetur.

Tabelul 5.3. Cantitatea enzimemiei și al glicemiei în șocul hemoragic pe fondal de alcoolemie resuscitat cu combinația Dextran-Difetur.

Nivelul enzimelor serice (U/L) și a glicemiei (mmol/L)	Lotul experimental	Martor	Șoc hemoragic+ Etanol	Șoc hemoragic +Etanol+ Difetur	Șoc hemoragic +Etanol+ Dextran	Șoc hemoragic +Etanol+ Dextran+ Difetur
	ALT	59±1,68	84±3,2*	67,8±3,41*#	45±6,1*#□	56±5,89#□&
	GGTP	13±0,89	26±1,23*	16,8±1,18*#	10±2,99*#□	12±3,34#□&
	AST	175±2,76	251±12,2	365±61*#	204±20#□	206±38*#□
	GLDH	13,8±1,15	28±2,44*	20±1,19*#	16±1,91#□	12±1,42*#□&
	Amilaza	1561±128	2993±144*	1629±38#	1482±64#	1665±66#
	Lipaza	113±2,43	199±7,9*	213±12*	179±13*□	204±13*
	LDH	1154±82	2317±106*	3351±348*#	1702±223*#□	1328±199#□&
	CK	2710±342	9224±724*	4798±668*#	5230±230*#	4245±741*#□&
	Glucoza	11±0,54	19±2,58*	7,14±0,76*#	13,6±1,76*#□	12,5±0,9#□

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$); # — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol; □ — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol resuscitat cu Difetur; &- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol resuscitat cu Dextran.

Infuzia coctailului Dextran + Difetur animalelor cu șoc hemoragic și alcoolemie a apreciat modificări semnificative în nivelul enzimelor serice (tab.5.3.). Nivelul seric al ALT în lotul animalelor cu șoc hemoragic cu etanolism acut, resuscitate cu Dextran și Difetur a consemnat o reducere semnificativă cu 34% ($p<0,05$) și 18% ($p<0,05$) respectiv, comparativ cu valoarea acesteia la animalele din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie și lotul cu șoc hemoragic cu etanolism resuscitat cu Difetur. Comparativ cu lotul animalelor resuscitate cu Dextran, ALT a indicat o creștere cu 24% ($p<0,05$), valoarea absolută fiind aproximativ egală cu valoarea din lotul martor.

Cantitatea aspartat aminotransferazei a prezentat un spor cu 17% ($p<0,05$) versus nivelul acesteia la animalele din lotul martor. Resuscitarea animalelor prin combinația Dextran cu Difetur a micșorat nivelul AST cu 18% ($p<0,05$) și 44% ($p<0,05$) respectiv, în raport cu nivelul acesteia în lotul animalelor cu șoc hemoragic cu alcoolemie și nesupuse resuscitării și lotul resuscitat cu Difetur. Valoarea GGTP în serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitate cu Dextran și Difetur, s-a redus semnificativ cu 54% ($p<0,05$) și 29% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea acesteia la animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie și șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitate cu Difetur, dar a apreciat o creștere semnificativă cu 20% ($p<0,05$) comparativ cu lotul cu șoc hemoragic resuscitat Dextran. Nivelul GLDH la animalele intoxicate cu etanol cu șoc hemoragic și resuscitate prin combinația Dextran și Difetur a prezentat o micșorare veridică cu 14% ($p<0,05$) versus valoarea din lotul martor, cu 58% ($p<0,05$), 40% ($p<0,05$) și 25% ($p<0,05$) în raport cu nivelul din loturile animalelor cu șoc hemoragic cu alcoolemie, șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitate cu Difetur și ȘH resuscitate cu Dextran. Enzimele pancreatice- amilaza și lipaza au prezentat modificări echi-voce semnificative la resuscitarea cu Dextran și Difetur. Nivelul amilazei pancreatice a scăzut semnificativ cu 45% ($p<0,05$) în raport cu valoarea acesteia la animalele cu șoc hemoragic cu alcoolemie dar nesupuse resuscitării, apreciind nivel aproximativ egal cu nivelul din lotul martor. Valoarea serică a lipazei a crescut veridic cu 80% ($p<0,05$) în raport cu valoarea din lotul martor, dar nu a prezentat modificări semnificative vis a vis de celelalte loturi.

Cantitatea LDH apreciată la animalele cu șoc hemoragic și resuscitate cu Dextran și Difetur s-a dovedit a fi veridic mai mică cu 43% ($p<0,05$), 61% ($p<0,05$) și 22% ($p<0,05$) comparativ cu nivelul din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie dar nesupuse resuscitării, șoc hemoragic resuscitate cu Difetur și resuscitate cu Dextran. Evoluția creatinkinazei la animalele alcoolizate și șocate resuscitate cu Dextran și Difetur a dovedit o creștere semnificativă cu 56% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea din lotul martor și o micșorare veridică cu 46% ($p<0,05$), 12% ($p<0,05$) și 19% ($p<0,05$) în raport cu valoarea din serul sanguin la animalele alcoolizate cu șoc hemoragic, șoc hemoragic resuscitat cu Difetur și șoc hemoragic resuscitat cu Dextran. Combinația Dextran-Difetur administrată animalelor cu șoc hemoragic pe fondal de etanolism acut, a redus nivelul glicemiei cu 35% ($p<0,05$) comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie. Valoarea glicemiei apreciată la animalele din acest lot a crescut cu 75% ($p<0,05$) versus nivelul glicemiei în lotul cu șoc hemoragic resuscitat cu Difetur.

Infuzia combinației Dextran — Difetur animalelor cu șoc hemoragic și alcoolemie a condus la creșterea nivelului IL-6 cu 53% ($p<0,05$) (fig. 5.17.) comparativ cu nivelul seric al acesteia la animalele din lotul martor și o creștere nesemnificativă cu 8% în raport cu nivelul acesteia la animalele cu șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitate cu Difetur. În raport cu

valoarea din lotul cu șoc hemoragic și etanolism fără resuscitare, IL-6 prezintă o micșorare semnificativă cu 18% ($p<0,05$) iar în raport cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie resuscitat cu Dextran- reducere cu 26% ($p<0,05$).

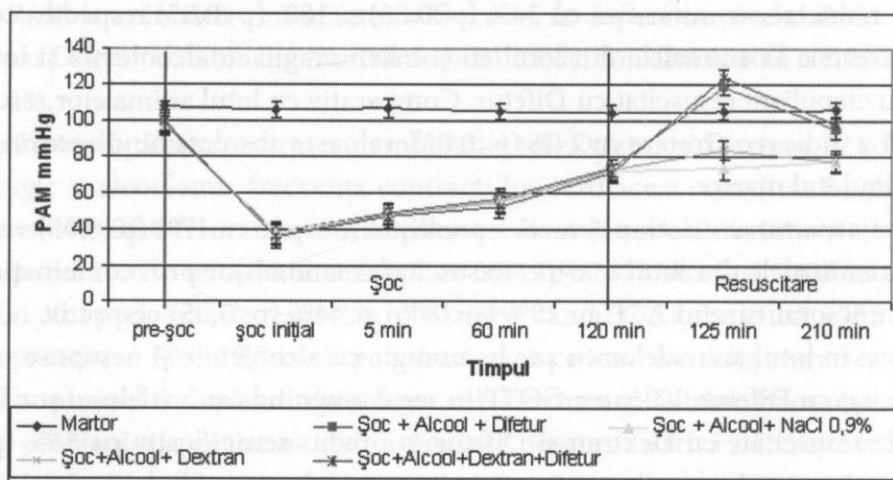


Figura 5.17. Cantitatea citokinelor pro- și antiinflamatoare și a proteinei C-reactive în serul sanguin în șocul hemoragic cu alcoolemie resuscitat prin combinația Dextran + Difetur.

Legendă: * — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor; α — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie; # — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitat cu Difetur; & — discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie resuscitat cu Dextran.

Valoarea IL-1α la animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie resuscitate prin combinația Dextran -Difetur a prezentat o creștere cu 30% ($p<0,05$) în raport cu valorile serul sanguin la animalele din lotul martor și cu 67% ($p<0,05$) și 25% ($p<0,05$) respectiv, versus nivelul din loturile resuscitate cu Dextran și Difetur separat.

Cantitatea TNFα în serul sanguin a crescut cu 27% ($p<0,05$) versus concentrația din lotul martor, dar s-a micșorat veridic cu 12% ($p<0,05$) și 13% ($p<0,05$) în raport cu valoarea apreciată în lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie și șoc hemoragic resuscitat cu Difetur.

La resuscitarea animalelor prin combinația Dextran- Difetur, IL-10 a prezentat valori crescute cu 38% ($p<0,05$) versus valorile din lotul martor și cu 152% ($p<0,05$) în raport cu nivelul din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie fără resuscitare. Aceiași tendință semnificativă de creștere cu 230 % ($p<0,05$) și 38% ($p<0,05$) a fost apreciată și în comparație cu nivelul din loturile resuscitate cu Dextran și resuscitate cu Difetur. Aprecierea nivelului proteinei C-reactive la animalele cu șoc hemoragic și intoxicate cu etanol, resuscitate prin combinația Dextran- Difetur a constatat o micșorare a nivelului acesteia cu 14% ($p<0,05$) versus nivelul din lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie nesupuse resuscitării.

Rezultatele examenului morfologic demonstrează că în ficatul animalelor cu șoc hemoragic intoxicate cu etanol și resuscitate cu Dextran și Difetur s-a depistat distrofia granulară moderată a hepatocitelor, mai intensă în zonele centrale ale lobulilor hepatici (fig.6.18.A) versus modificări distrofice severe, difuze ale hepatocitelor și tulburări circulatorii cu citoplasma hepatocitelor vacuolizată, predominarea distrofiei vacuolare microveziculare cu caracter

uniform, difuz, exprimate atât în centrul, cât și la periferia lobulilor hepatici la animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie nesupuse resuscitării (fig.5.18.F).

În țesuturile cordului (fig.6.18.G) la resuscitarea prin utilizarea combinației Dextran- Difetur s-a apreciat edem stromal, dilatarea și hiperemia vaselor de calibru mic, distrofia granulară a sarcoplasmei cardiomiocitelor comparativ cu distrofia proteică, predominant granulară a cardiomiocitelor, exprimată prin tumefierea celulelor, eozinofilia și picrinofilia neomogenă a sarcoplasmei, focare de dispariție a striăției transversale, infiltrația plasmatică a pereților arterelor coronariene, edem stromal, dilatarea și hiperemia neuniformă a vaselor, stază în capilare, hemoragii multiple de diferite dimensiuni atât interstițiale cât și subepicardiale apreciate în cordul animalelor cu șoc hemoragic și alcoolemie nesupuse resuscitării (fig.5.18. B).

În plămâni au fost înregistrate hemoragii mici dispersate în lumenul alveolelor și bronhiolilor, edem septal, dilatarea și hiperemia capilarelor, infiltrația plasmatică a pereților arteriali (fig.5.18. E) în raport cu tulburări hemodinamice grave- dilatarea și hiperemia capilarelor septurilor interalveolare, edem interstițial, hemoragii de diferit grad de intensitate și extindere în alveole și bronhiole, depozite de fibrină în unele alveole, pe-alocuri în formă de membrane hialine, intumescența fibrinoidă pronunțată a septurilor; focare de edem alveolar apreciate în lotul animalelor cu șoc și alcoolemie neresuscitate (fig.5.18.C.).

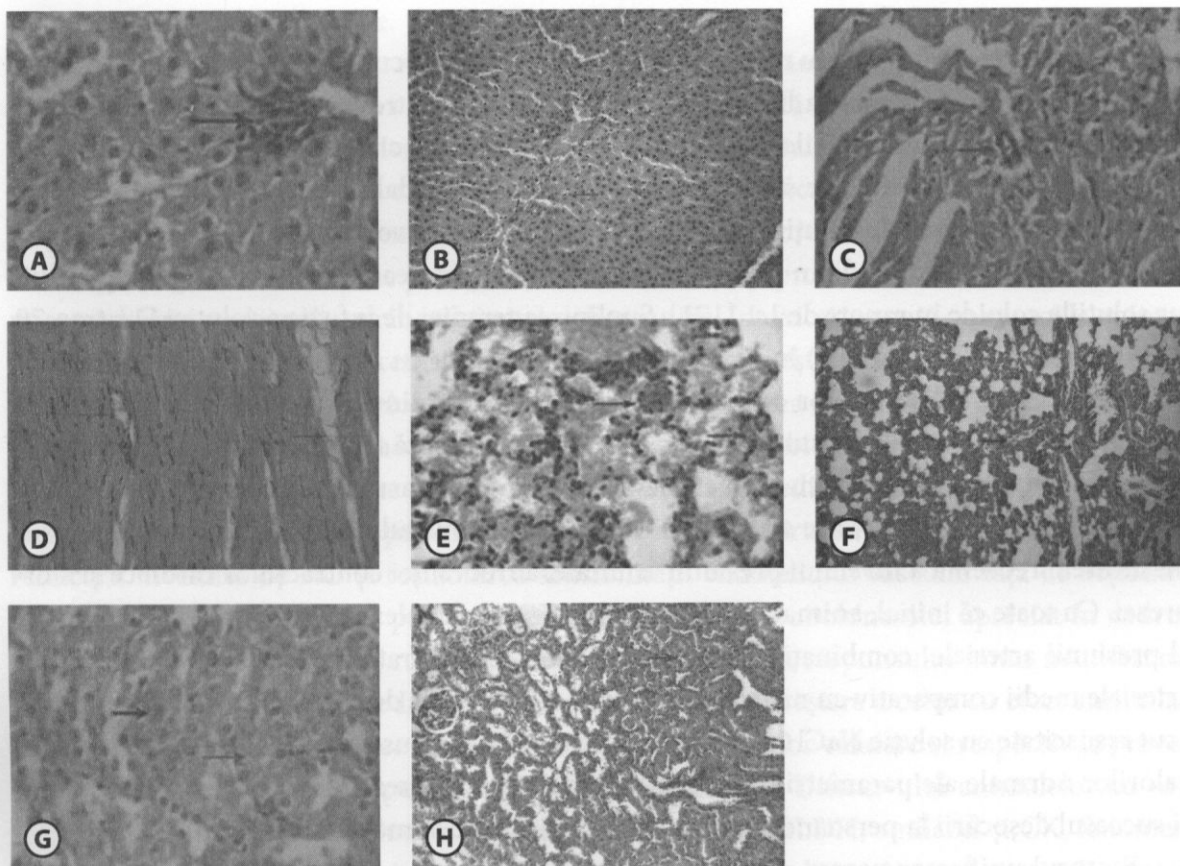


Figura 5.18. Tabloul histologic — ficat (A), cord (C), plămâni (E), rinichi (G) în șocul hemoragic cu alcoolemie; - ficat (B), cord (D), plămâni (F), rinichi (H) în șocul hemoragic cu alcoolemie resuscitat prin combinația Dextran-Difetur. Colorație hematoxilină și eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

În rinichi studiul morfologic efectuat la animalele cu șoc hemoragic cu alcoolemie și resuscitate prin combinația Dextran- Difetur, a consemnat distrofia granulară a epiteliului tubilor contorți cu tumefierea nefrocitelor și îngustarea lumenului tubilor, tulburări hemodinamice la nivelul patului microcirculator (fig.5.18.H), comparativ de dilatarea capilarelor glomerulare, hiperemia capilarelor peritubulare în stratul cortical, distrofia granulară și vacuolară pronunțată, unele nefrocite cu aspect balonizat datorită confluării vacuolelor în epiteliul tubilor contorți; celulele epiteliale sunt tumefiate, lumenul tubilor stenozat, în lumen apar mase proteice colorate eozinofil (proteinurie); focare de dezintegrare a celulelor epiteliale cu nucleole celulare colorate mai palid decât în celulele nealterate modificări apreciate în lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie (fig.5.14.D).

Așadar, examenul histologic a organelor de importanță vitală în lotul de animale cu șoc și etanolism acut, resuscitate prin administrarea soluției coloidale de Dextran 70 și soluției de Difetur a consemnat tulburări hemodinamice și modificări distrofice slab pronunțate, în toate organele studiate, intensitatea leziunilor morfologice fiind relativ mai joasă comparativ cu lotul cu șoc hemoragic și alcoolemie nesupuse resuscitării. Tratamentul patogenetic experimental al șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol prin administrarea coctailului Dextran-Difetur reduce gravitatea injuriilor celulare, manifestată prin diminuarea edemului, a infiltrației leucocitare și a fenomenelor de necrobioză apreciate în lotul animalelor nesupuse resuscitării.

Ca regulă generală, pentru refacerea volemiei în cadrul șocului hemoragic alegerea lichidelor va ține seamă de natura lichidelor pierdute. Există controverse privitoare la administrarea cristaloizilor sau coloizilor pentru refacerea volumului circulant. În prezent se apreciază că trebuie utilizate ambele soluții: la început soluții coloidale, pentru creșterea volemiei, asociate de perfuzarea de soluții cristaloide pentru refacerea volumului interstițial și al apei celulare: soluțiile cristaloide în raport de 3:1 față de cantitatea estimată a sângelui pierdut, iar soluțiile coloide în raport de 1:1 [171]. Suplinirea terapiei de infuzie a soluției Dextran 70 cu inhibitorul iNOS (Difetur) în cadrul șocului hemoragic cu alcoolemie a determinat atât accente atenuate ale leziunilor organelor studiate cât și diminuări semnificative, practic, a tuturor enzimelor circulante studiate, evidențe care întemeiază fenomenul corelativ al evenimentelor structurale tisulare cu indicatorii biochimici. Necesarul de lichide, ritmul administrării și eficacitatea acestora se stabilește în raport cu răspunsul hemodinamic, apreciat prin măsurarea frecventă a nivelului presiunii arteriale, a frecvenței contracțiilor cardiace și a diurezei. Cu toate că inițial, animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie prezentau un nivel redus al presiunii arteriale, combinația Dextran- Difetur administrată a crescut nivelul presiunii arteriale medii comparativ cu nivelul PAM apreciat în loturile de animale cu șoc și etanolism acut resuscitate cu soluție NaCl 0,9%, soluție Dextran 70 și resuscitate cu Difetur. Restabilirea valorilor normale ale parametrilor amintiți indică normalizarea sindromului hemodinamic și succesul deșocării la persoanele cu șoc hemoragic și șoc hemoragic cu alcoolemie.

Factorul unificator pentru dezvoltarea insuficiențelor de organ este alterarea metabolismului celular. Sub acțiunea IL-1; IL-6 și TNF se realizează o stare hipercatabolică reflectată în creșterea consumului de O₂. Celulele nu sunt însă capabile să extragă cantități adecvate de O₂ din circulație. Funcția de oxidare a substanțelor energetice de către celulă este alterată, iar producția inadecvată de energie contribuie la dezvoltarea leziunilor celulare urmate de

moartea celulară. Prognosticul bolnavului depinde de numărul și gravitatea organelor afectate. Șansele de supraviețuire se apropie de zero când sunt afectate patru sau mai multe organe. Administrarea combinației soluției coloidale și inhibitorului iNOS animalelor șocate pe fondal de alcoolemie a modificat și statutul imun, manifestat prin reducerea veridică în serul sanguin a nivelului citokinelor proinflamatoare (IL-1; IL-6 și TNF α) cu creșterea considerabilă a nivelului IL-10 (citokină antiinflamatoare) fenomen ce ar contribui la reducerea leziunilor celulare.

Așadar, șocul hemoragic experimental cu durata de 120 min este însoțit de modificări hemodinamice caracterizate prin descreșterea veridică a presiunii arteriale medii și creșterea frecvenței contracțiilor cardiace în perioada inițială și tendința spre creștere a presiunii arteriale medii spre sfârșitul perioadei de șoc. Evoluția șocului hemoragic progresiv este asociată cu un complex de mecanisme moleculare caracterizate prin activarea rapida a genelor responsabile de sinteza mediatorilor inflamatori așa ca IL-6, IL-1 α și TNF α , care, ulterior provoacă leziuni celulare și contribuie la dezvoltarea insuficienței/disfuncției poliorganice. Creșterea nivelului seric al enzimelor organospecifice (ALT, AST, GGTP, GLDH, LDH, CK, amilaza și lipaza pancreatică) în cadrul șocului hemoragic este în corelație directă cu gradul leziunilor morfologice apreciate în organele vitale (cord, ficat, plămâni și rinichi). Modificările hemodinamice, leziunile celulare cât și gradul citokinemiei asociate șocului hemoragic, denotă tendința spre instalare a Sindromului Inflamator Generalizat cu dezvoltarea consecutivă a disfuncției poliorganice.

Alcoolul etilic a influențat negativ homeostazia hemodinamică la șobolanii cu șoc hemoragic, determinând potențarea hipotensiunii arteriale datorită compromiterii mecanismelor compensatorii implicate în menținerea homeostaziei tensionale. Șocul hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu alcool a apreciat o amplificare semnificativă a leziunile celulare în ficat, cord, plămâni și rinichi fenomen ce corelează cu gradul creșterii nivelului enzimemiei și cu conținutul seric de citokine pro- și anti-inflamatoare și a proteinei C reactive, fenomen ce poate culmina cu dezvoltarea insuficienței poliorganice. Intoxicația acută cu etanol la animalele șocate, reduce nivelul glicemiei, proces determinat de creșterea sintezei de NO cu hiperperfuzia preferențială a celulelor β pancreatice și augmentarea încreției de insulină.

Resuscitarea șocului hemoragic prin administrarea inhibitorului iNOS (Difetur) în cadrul șocului hemoragic crește nivelul presiunii arteriale medii după 5 min de la administrare și o menține la valori aproximativ egale cu valorile normale timp de 90 min datorită reducerii nivelului de NO și restabilirea sensibilității endoteliului vascular față de acțiunile vasoconstrictorii a factorilor presori. Modificările nivelului citokinemiei apreciat în cadrul șocului hemoragic resuscitat cu Difetur, indică o redresare a răspunsului imun manifestată prin diminuarea cantității mediatorilor proinflamatori și o creștere a celor cu efect antiinflamator. Acest fenomen poate contribui la diminuarea leziunilor celulare și respectiv la prevenirea dezvoltării disfuncției poliorganice. La administrarea Difetur-ului animalelor cu șoc hemoragic, s-a apreciat o reducere a nivelului ALT, GGTP, GLDH, amilazei și CK, fenomen ce corelează cu reducerea leziunilor celulare în organele studiate. Această particularitate a enzimemiei și a modificărilor morfologice s-ar datora reducerii nivelului de NO și, respectiv, a radicalului peroxinitrit care posedă efecte lezionale specifice radicalilor liberi.

Soluția coloidală de Dextran 70 administrată animalelor cu ȘH a indus modificări echi-voce în nivelul enzimemiei, citokinemiei și morfologice apreciate în organele vitale, manifes-

tat prin reducerea cantității de ALT, GGTP, LDH, amilază, lipază a IL-1, IL-10 și a proteinei C- reactive cu creștere în paralel a nivelului AST, CK, glucozei, cu menținerea modificărilor morfologice în plămâni induse de șocul hemoragic. La administrarea Dextranului șobolaniilor cu șoc hemoragic cu durata de 120 min are loc ameliorarea funcțiilor sistemului cardiovascular, manifestată prin restabilirea parțială a presiunii arteriale medii și a debitului cardiac datorită creșterii presiunii coloidale a plasmei cu creșterea consecutivă a volumului sângelui circulant. Terapia patogenetică a șocului hemoragic prin administrarea formulei combinate Dextran-Difetur reduce gravitatea injuriilor celulare în organele de importanță vitală (ficat, cord, plămâni și rinichi) manifestate prin diminuarea edemului, infiltrației leucocitare și a fenomenelor distrofice necrobioză.

BIBLIOGRAFIE

1. Badescu Magda, Ciocoiu Manuela. Compendiu de fiziopatologie specială. Iași: Vasiliana, 2001. 371 p.
2. Bâta Angela, V. Lutan, A. Vișnevschi, S. Todiraș. Corelații morfo-biochimice în patogenia șocului hemoragic. În: Autoreferatul tezei de doctor. Chișinău, 2006, 40 p.
3. Bâta Angela, V. Lutan, A. Vișnevschi. Leziunile celulare în organe în șocul hemoragic experimental. În: Analele științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2005, vol.1, p.193.
4. Cojocaru, V., Ghicavii V., Sofronie S., Todiraș M. Utilizarea derivatului izotioureic (Difetur) în terapia șocului hemoragic. În: Jurnalul Societății Române de Anestezie Terapie Intensivă, 2001, mai, p.75.
5. Colev Luca Veronica. Fiziopatologie generală. Iași, 2001.
6. Darciuc, V.V. Optimizarea corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice cu derivați izotioureici și tiazolidinici în stările patologice cu hipotensiune arterială acută. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 1998.
7. Lutan V. Fiziopatologie medicală vol.I. Chișinău: Centrul Editorial- Poligrafic Medicina, 2002. 508 p.
8. Lutan V. Fiziopatologie medicală vol.II. Chișinău: Centrul Editorial- Poligrafic Medicina, 2004. 549 p.
9. Lutan V., Bîta A. Contribuții la studierea patogeniei șocului hemoragic. Materialele Congresului VI al fiziologilor din Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2005, p.59-60.
10. Lutan V., Bîta A. Șocul hipovolemic: aspecte patogenetice. Lucrări științifice ale UASM, v.12, Chișinău, 2004, p.164-168.
11. Todiraș Mihail. Interrelații dintre factorii vasomotrici locali și rolul lor în reglarea tonusului vascular. Autor. tezei de dr. habil. în medicină. Chișinău, 2006. 41 p.
12. Vișnevschi A., S. Vișnevschi, S. Todiraș. Etanolul amplifică hipotensiunea arterială indusă de șocul hemoragic la șobolani. În: Arta Medica. 2009, nr.3(36 supp) p.74.
13. Vișnevschi A., Vișnevschi S. Nivelul citokinemiei în cadrul șocului hemoragic pînă și după resuscitarea prin Difetur. În: Arta Medica. 2009, nr.3(36 supp) p.73.
14. Vișnevschi Anatolie, Stela Todiraș, Vasile Lutan. Modificarea nivelului presiunii arteriale în cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol. În: Analele științifice ale USMF „N. Testemițanu”. Ediția a X-a. 2009, vol. I, p. 141-145.
15. Vișnevschi Anatolie, Stela Todiraș. Modificarea nivelului citokinemiei în cadrul șocului hemoragic pe fundal de alcoolemie. În: Clasic și modern în explorarea convențională și neconvențională din patologie. 2009, p.47.
16. Vișnevschi Anatolie. Difeturul atenuiază răspunsul inflamator indus de șocul hemoragic cu alcoolemie. În: Clasic și modern în explorarea convențională și neconvențională din patologie. 2009, p.49-50.
17. Vișnevschi Anatolie. Alcoolul, metabolismul și imunitatea. În: Arta Medica. 2009, nr.4 (37), p.43.
18. Vișnevschi Anatolie. Difeturul atenuează leziunile hepatice induse de șocul hemoragic. În: Curierul medical. 2009, nr. 5 (311), p.57.
19. Vișnevschi Anatolie. Remdiu antiinflamator în șocul hemoragic. În: Buletinul Oficial de Proprietate Industrială. 2010, nr.1, p.14.
20. Vișnevschi Anatolie. Aspecte moleculare în patogenia șocului hemoragic. În: Curierul medical. 2010. nr. 1 (313), p.61-66.
21. Гикавый В.И. Фармакологическая коррекция расстройств кровообращения и кислородного баланса при острых артериальных гипотензиях. Дисс. докт. мед. наук, Ленинград, 1987.

22. Гикавый, В.И., Дарчук, В.В. Изотурон (этилизотиуроний)- новый антигипотензивный препарат. Тез. докл. Межреспубликанской научн. практ. конф., Волгоград, 1989, с.87.
23. Adib-Conquy M, Moine P, Asehnoune K, et. al. Toll-like receptor-mediated tumor necrosis factor and interleukin-10 production differ during systemic inflammation. *In: Am J Respir Crit Care Med.* 2003, vol. 45, p. 158-164.
24. Agani FH, Pichiule P, Chavez JC, and LaManna JC. The role of mitochondria in the regulation of hypoxia-inducible factor 1 expression during hypoxia. *In: J Biol Chem.* 2000, vol. 275, p. 35863-35867.
25. Altavilla D, Saitta A, Guarini S, Galeano M, Squadrito G, Cucinotta D. Oxidative stress causes nuclear factor kappa B activation in acute hypovolemic hemorrhagic shock. *In: Free Radic Biol Med.* 2001, vol 30(10), p. 1055—1066.
26. Albano Emanuele. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *In: Proceeding of the Nutrition Society.* 2006, vol. 65, p. 278-290.
27. Angele Martin K, Schneider Christian P and Chaudry Irshad. Bench-to-bedside review: Latest results in hemorrhagic shock. *In: Critical Care.* 2008, vol. 12, p. 218.
28. Angele MK, Chaudry IH: Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *In: Langenbecks Arch Surg.* 2005, vol. 390, p.333-341.
29. Angele MK, Faist E: Clinical review: Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *In: Crit Care.* 2002, vol 6, p. 298-305.
30. Antonio Gonza'lez, Ana M. Nu'n'ez, Mari'a P. Granados. Ethanol impairs CCK-8-evoked amylase secretion through Ca²⁺-mediated ROS generation in mouse pancreatic acinar cells. *In: Alcohol.* 2006, vol. 38, p. 51-57.
31. Arturo Gonzalez-Quintela, Joaquin Campos, Lourdes Loidi. Serum TNF- α levels in relation to alcohol consumption and common TNF gene polymorphisms. *In: Alcohol.* 2008, vol. 42, p. 513- 518.
32. Arumugam Thiruma V., Eitan Okun, Sung-Chun Tang, John Thundiyil. Toll-like receptors in ischemia- reperfusion injury. *In: Shock.* 2009, vol. 32, nr. 1, p. 4-16.
33. Arumugam TV, Magnus T, Woodruff TM, et al. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *In: Clin Chim Acta.* 2006, vol .374, p.33-45.
34. Asehnoune K, Moine P, Fitting C, et al: Differential modulation of TLR2 and TLR4- induced TNF production by murine haemorrhagic shock. *In: Ann Fr Anesth Reanim.* 2005, vol. 24, p. 255-259.
35. Ayala, A., Lehman, D. L., Herdon, C. D., & Chaudry, I. H. Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. Interleukin- 10 suppression of T-cell response is mediated by eicosanoid-induced interleukin-4 release. *In: Arch Surg.* 1994, vol. 129, p. 1172—1178.
36. B.Arkeson, R. Henningson, A. Salehi and I. Lundquist. Islet constitutive nitric oxide synthase and glucose regulation of insulin release in mice. *In: Journal of Endocrinology.* 1999, vol. 163, p. 39-48.
37. Bagshaw SM, Bellomo R: The influence of volume management on outcome. *In: Curr Opin Crit Care.* 2007, vol.13, p. 541-548.
38. Balaszczuk AM, Arreche ND, Mc Laughlin M, Arranz C, Fellet AL: Nitric oxide synthases are involved in the modulation of cardiovascular adaptation in hemorrhaged rats. *In: Vascu Pharmacol.* 2006, vol. 44, nr. 6, p. 417- 426.
39. Bal-Price A and Brown GC. Nitric oxide-induced necrosis and apoptosis in PC12 cell is mediated by mitochondria. *In: J Neurochem.* 2000, vol. 75, p.1455—1464.
40. Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleve R, et al. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *In: J Gastroenterol Hepatol.* 2007, vol.22, p.464-71.

41. Bankey, P. E., Williams, J. G., Guice, K. S., & Taylor, S. N. Interleukin-6 production after thermal injury: evidence for nonmacrophage sources in the lung and liver. *În: Surgery*. 1995, vol.118, p. 431-438.
42. Barsness KA, Arcaroli J, Harken AH, et al: Hemorrhage-induced acute lung injury is TLR-4 dependent. *În: Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004, vol. 287, p. R592-R599.
43. Baue AE, Faist E, Fry DE, editors. Multiple organ failure. New York: Springer- Verlag; 2000. p. 108-13.
44. Baue AE: MOF, MODS, and SIRS: what is in a name or an acronym? *În: Shock*. 2006, vol. 26, p.438- 449.
45. Bautista, A. P. The role of Kupffer cells and reactive oxygen species in hepatic injury during acute and chronic alcohol intoxication. *În: Alcohol Clin Exp Res*. 1998, vol. 22, p.255S-259S.
46. Beltran B, Orsi A, Clementi E, and Moncada S. Oxidative stress and S-nitrosylation of proteins in cells. *În: Br J Pharmacol*. 2000, vol.129, p. 953-960.
47. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *În: J Leukoc Biol*. 2007, vol. 81. p.1-5.
48. Bolanos JP and Almeida A. Roles of nitric oxide in brain hypoxia-ischemia. *În: Biochim Biophys Acta*. 1999, vol. 1411, p. 415-436.
49. Bone, R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *În: Crit Care Med*. 1996, vol. 24, 163-172.
50. Brasel KJ, Bulger E, Cook AJ, et. al. Resuscitation Outcomes Consortium Investigators: Hypertonic resuscitation: design and implementation of a prehospital intervention trial. *În: J Am Coll Surg*. 2008, vol. 206, p. 220-232.
51. Breslin JW, Wu MH, Guo M, Reynoso R, Yuan SY: Toll-like receptor 4 contributes to microvascular inflammation and barrier dysfunction in thermal injury. *În: Shock*. 2008, vol. 29, p. 349-355.
52. Bryan A. Cotton, Jeffrey S. Guy, John A. Morris Jr., The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *În: Shock*. 2006, vol. 26, nr. 2, p. 115-121.
53. Bulger EM, Cuschieri J, Warner K, Maier RV. Hypertonic resuscitation modulates the inflammatory response in patients with traumatic hemorrhagic shock. *În: Ann Surg*. 2007, vol. 245, p. 635 -41.
54. Callisia N. Clarke, M.D., Satoshi Kuboki, M.D., Amit Tevar. CXC chemokines play a critical role in liver injury, recovery, and regeneration. *În: The American Journal of Surgery*. 2009, vol. 198, p. 415-419.
55. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *În: J Pathol*. 2000, vol. 190, p. 255-66.
56. Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. Toll like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke. *În: Circulation*. 2007, vol. 115, p.1599—1608.
57. Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, Wood TM, Melendez JA, Rodriguez AM, and Schumacker PT. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 α during hypoxia: a mechanism of O $_2$ sensing. *În: J Biol Chem*. 2000, vol. 275, p. 25130-25138.
58. Charles S. Lieber, Chaim S. Abittan. Pharmacology and Metabolism of Alcohol, Including Its Metabolic Effects and Interactions With Other Drugs. *În: Clinics in Dermatology*. 1999, vol.17, p.365-379.
59. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL: Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *În: Nat Med*. 2007, vol. 13, p.851-856.

60. Chien-Chang Lee, I-Jing Chang, Zui-Shen Yen. Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock. În: Shock. 2005, vol. 24, pp. 177-181.
61. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. În: Crit Care Med. 1999, vol. 27, p.200-210.
62. Choudhry MA, Bland KI, Chaudry IH: Trauma and immune response: effect of gender differences. În: Injury. 2007, vol. 38, p.1382—1391.
63. Choudhry, M. A., Messingham, K. A. N., Namak, S., Colantoni, A., Fontanilla, C. V., Duffner, L. A., Sayeed, M. M., & Kovacs, E. J. Ethanol exacerbates T cell dysfunction after thermal injury. În: Alcohol. 2000, vol. 21, p. 239-243.
64. Chrysoula Nicolaoua, Stylianos Chatzipanagiotoua, Dimitrios Tzivos. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease. În: Alcohol.2004, vol. 32, p. 243-247.
65. Cohen-Sfady M, Nussbaum G, Pevsner-Fischer M, Mor F, Carmi P, Zanin-Zhorov A, Lider O, Cohen IR: Heat shock protein 60 activates B cells via the TLR4-MyD88 pathway. În: J Immunol. 2005, vol.175, p.3594-3602.
66. Colantoni, A., Duffner, L. A., De Maria, N., Fontanilla, C. V., Messingham, K. A. N., Van Thiel, D. H., & Kovacs, E. J. Dose-dependent effect of ethanol on hepatic oxidative stress and interleukin-6 production after burn injury in the mouse. În: Alcohol Clin Exp Res. 2000, vol. 24, p.1443- 1448.
67. Colletti LM, Green M: Lung and liver injury following hepatic ischemia/reperfusion in the rats is increased by exogenous lipopolysaccharide which also increases hepatic TNF production in vivo and in vitro. În: Shock. 2001, vol.16, p.312-319.
68. Collins JL, Vodovotz Y, Hierholzer C, Villavicencio RT, Liu S, Alber S: Characterization of the expression of inducible nitric oxide synthase in rat and human liver during hemorrhagic shock. În: Shock. 2003, vol.19, nr.2, p.117- 122.
69. Colonna M: TLR pathways and IFN-regulatory factors: to each its own. În: Eur J Immunol. 2007, vol. 37, p. 306-309.
70. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN: The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. În: Shock. 2006, vol. 26, p.115-121.
71. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D: Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. În: Pharmacol Rev. 2001, vol. 53, nr.1, p.135- 159.
72. Daniel S, Bereczki D: Alcohol as a risk factor for hemorrhagic stroke. În: Ideggyogy Sz. 2004, vol. 57, p.247-256.
73. David S Kauvar and Charles E Wade. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. În: Critical Care 2005, 9(Suppl 5): p. S1-S9.
74. Deaciuc, I. V., Alappat, J. M., McDonough, K. H., & D'Souza, N. B. Effect of chronic alcohol consumption by rats on tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 clearance in vivo and by the isolated, perfused liver. În: Biochem Pharmacol, 1996, vol. 52, p. 891-899.
75. DeLong Jr WG, Born CT. Cytokines in patients with polytrauma. În: Clin Orthop Relat Res. 2004, p.57-65.
76. Devashish J Anjaria , Alicia M Mohr. Haemorrhagic shock therapy. În: Expert Opin. Pharmacother. 2008, vol. 9, nr.6, p.901-911.
77. Dimopoulou I, Orfanos S, Kotanidou A, Livaditi O, Giamarellos-Bourboulis E, Athanasiou C, Korovesi I, Sotiropoulou C, Kopterides P, Ilias I et al: Plasma pro- and anti-inflammatory cytokine levels and outcome prediction in unselected critically ill patients. În: Cytokine. 2008, p.263-267.
78. Duda M, Czarnowska E, Kurzelewski M, et al: Ischemic preconditioning prevents endothelial dysfunction, P-selectin expression, and neutrophil adhesion by preventing endothelin and

- O₂-generation in the post-ischemic guinea-pig heart. În: *J Physiol Pharmacol*. 2006, vol. 57, p.553-569.
79. Durham RM, Moran JJ, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE, Flint LM: Multiple organ failure in trauma patients. În: *J Trauma*. 2003, vol. 55p.608-616.
 80. Eastridge BJ, Malone D, Holcomb JB: Early predictors of transfusion and mortality after injury: a review of the data-based literature. În: *J Trauma* 2006, vol. 60, p.S20-S25.
 81. Emanuele Albano. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. În: *Proceedings of the Nutrition Society*. 2006, vol. 65, p. 278-290.
 82. Emily J. Swindle, Dean D. Metcalfe. The role of reactive oxygen species and nitric oxide in mast cell dependent inflammatory processes. În: *Immunological Reviews*. 2007, vol. 217, p. 186-205.
 83. Fan J, Li Y, Levy RM, et al. Hemorrhagic shock induces NAD(P)H oxidase activation in neutrophils: role of HMGB1-TLR4 signaling. În: *J Immunol*. 2007, vol. 178, p.6573-80.
 84. Fan J, Li Y, Vodovotz Y, et al: Neutrophil NAD(P)H oxidase is required for hemorrhagic shock-enhanced TLR2 up-regulation macrophages in response to LPS. În: *Shock*. 2007, vol. 28, p. 213-218.
 85. Faton H. A, Puchowicz M., et al., Role of nitric oxide in the regulation of HIF-1_α expression during hypoxia. În: *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002, vol. 283. p. C178-C186.
 86. Fink MP. Ringer's ethyl pyruvate solution: a novel resuscitation fluid for the treatment of hemorrhagic shock and sepsis. În: *J Trauma*. 2003, vol. 54, p. S141 -3.
 87. Fitzpatrick CM, Biggs KL, Atkins BZ. Prolonged low-volume resuscitation with HBOC-201 in a large-animal survival model of controlled hemorrhage. În: *J Trauma*. 2005, vol. 59, p.273-281.
 88. Fiuza C, Bustin M, Talwar S, et al. Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells. În: *Blood*. 2003, vol.101, p. 2652-60.
 89. Flohe S, Lendemans S, Selbach C. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the immune response of circulating monocytes after severe trauma. În: *Crit Care Med*. 2003, p.2462—2469.
 90. Fontanilla, C. V., Faunce, D. E., Gregory, M. S. Anti-interleukin- 6 antibody treatment restores cell-mediated immune function in mice with acute ethanol exposure before burn trauma. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006, vol. 24, p.1392—1399.
 91. Frangogiannis NG: Chemokines in ischemia and reperfusion. În: *Thromb Haemost*. 2007, vol. 97, p. 738-747.
 92. Franklin GA, Boaz PW, Spain DA, Lukan JK, Carrillo EH, Richardson JD: Prehospital hypotension as a valid indicator of trauma team activation. În: *J Trauma*. 2000, vol. 48,p.1034—1037.
 93. Frantz S, Kelly RA, Bourcier T: Role of TLR-2 in the activation of nuclear factor kappaB by oxidative stress in cardiac myocytes. În: *J Biol Chem*. 2001, vol. 276, p.5197-5203.
 94. Frink M, Hsieh YC, Thobe BM, et al: TLR4 regulates Kupffer cell chemokine production, systemic inflammation and lung neutrophil infiltration following trauma-hemorrhage. În: *Mol Immunol*. 2007, vol. 44, p.2625—2630.
 95. Fry DE. Future directions in the treatment of SIRS and MODS. In: Baue AE, Faist E, Fry DE, editors. *Multiple organ failure*. New York: Springer-Verlag; 2000. p.678-88.
 96. Fulton T. Crews, Rabih Bechara, Lou Ann Brown. Cytokines and Alcohol. În: *Alcohol Clin Exp Res*. 2006, vol. 30, nr. 4, p. 720-730.
 97. Gabriel A. Mecott, Ahmed M. Al-Mousawi, Gerd G. Gauglitz. The role of hyperglycemia in burned patients: Evidence-based studies. În: *Shock*, 2010, vol. 33, nr. 1, p. 5-13.
 98. Gerondakis S, Grumont RJ, Banerjee A: Regulating B-cell activation and survival in response to TLR signals. În: *Immunol Cell Biol*.2007, vol. 85, p.471-475.
 99. Giannoudis P.V. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. În: *Injury, Int. J. Care Injured*. 2003, vol.34, p.397-404.

100. Hartmut Weiler. Regulation of inflammation by the protein C system. In: Crit Care Med 2010, vol. 38, nr. 2 (Suppl.), p.s18-s25.
101. Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, et al: Post-injury multiple organ failure: The role of the gut. În: Shock. 2001, vol. 15, p.1-10.
102. Hierholzer C, Harbrecht B, Billiar TR, Tweardy DJ. Induction of reperfusion-independent early events in inflammatory cascade of hemorrhagic shock. În: Arch Orthop Trauma Surg. 2001, vol. 121, p.219-222
103. Hierholzer C, Kalff JC, Billiar TR, et al. Induced nitric oxide promotes intestinal inflammation following hemorrhagic shock. În: Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004, vol. 286. p.G225-33.
104. Hierholzer Christian, Timothy R. Billiar. Molecular mechanisms in the early phase of hemorrhagic shock. În: Langenbeck's Arch Surg. 2001, vol. 386, p.302-308.
105. Hildebrand F, Pape HC, van GM, Meier S, Hasenkamp S, Krettek C, Stuhmann M: Genetic predisposition for a compromised immune system after multiple trauma. În: Shock. 2005, vol. 24, p.518-522.
106. Hiroya Akabori, Fariba Moeinpour, Kirby I. Bland, and Irshad H. Chaudry. Mecanism of the anti-inflammatory effect of 17- estradiol on brain following trauma- hemorrhage. In: Shock. 2010, vol. 33, nr. 1, pp. 43-48.
107. Hornung V, Barchet W, Schlee M, Hartmann G. RNA recognition via TLR7 and TLR8. În: Handb Exp Pharmacol. 2008, vol.183, p. 71-86.
108. Jarrar D, Chaudry IH, Wang P: Organ dysfunction following hemorrhage and sepsis: mechanisms and therapeutic approaches [review]. În: Int J Mol Med. 1999, vol. 4, p.575-583.
109. John J. Haddad. Alcoholism and neuro-immune-endocrine interactions: physiochemical aspects. În: Alcohol. Clin. Exp. Res. 2004, vol. 39, p. 714-722.
110. John W. Coleman. Nitric oxide in immunity and inflammation. În: International Immunopharmacology 1, 2001, p. 1397—1406.
111. Johnson GB, Brunn GJ, Platt JL: Activation of mammalian Toll-like receptors by endogenous agonists. În: Crit Rev Immunol. 2003, vol. 23, p. 15-44.
112. Johnson GB, Brunn GJ, Platt JL: Cutting edge: an endogenous pathway to systemic inflammatory response syndrome (SIRS) like reactions through Toll-like receptor 4. În: J Immunol. 2004, vol.172, p.20-24.
113. Juan Caballería. Current concepts in alcohol metabolism. În: Annals of Hepatology. 2003, vol. 2, nr. 2, p. 60-68.
114. Junling Yan, Zhiyu Qian, Liang Sheng. Effect of crocetin on blood pressure restoration and syntesis of inflammatory mediators in heart after hemorrhagic shock in anesthetized rats. Shock, 2010, vol. 33, nr. 1, p. 83-87.
115. Kaczorowski DJ, Mollen KP, Edmonds R, Billiar TR: Early events in the recognition of danger signals after tissue injury. În: J Leukoc Biol. 2008, vol. 83, p. 546-552.
116. Kaisho T, Akira S: Toll-like receptor function and signaling. În: J Allergy Clin Immunol. 2006, vol. 117, p.979- 987.
117. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE: Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. În: J Trauma 2006, vol. 60, p.S3-S11.
118. Kauvar DS, Wade CE: The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. În: Crit Care. 2005, vol. 9,p. S1-S9.
119. Kawai T, Akira S: Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. În: Trends Mol Med. 2007, vol. 3, p. 460-469.
120. Kawai T, Akira S: TLR signaling. În: Semin Immunol. 2007, vol.19, p.24-32.
121. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. În: Injury. 2005, vol. 36, p. 691-709.

122. Kelly A. Nordyke Messingham , Douglas E. Faunce, Elizabeth J. Kovacs. Alcohol, injury, and cellular immunity. În: Alcohol. 2002, vol. 28, p. 137-149.
123. Klein HG, Spahn DR, Carson JL: Red blood cell transfusion in clinical practice. În: Lancet. 2007, vol. 370, p.415-426.
124. Knudson MM, Lee S, Erickson V, Morabito D, Derugin N, Manley GT: Tissue oxygen monitoring during hemorrhagic shock and resuscitation: a comparison of lactated Ringer's solution, hypertonic saline dextran, and HBOC-201. J Trauma. 2003, vol. 54, p.242-252.
125. L.M.G. Geeraedts Jr., H.A.H. Kaasjager A.B. van Vugt. Exsanguination in trauma: A review of diagnostics and treatment options. În: Injury, Int. J. Care Injured. 2009, vol. 40, p. 11-20.
126. Lacza, Z.; Snipes, J.A.; Zhang, J. et al. Mitochondrial nitric oxide synthase is not eNOS, nNOS, or iNOS. În: Free Radic. Biol. Med. 2003, vol.35, p.1217-28.
127. Landry, D.W.; Oliver, J.A. The pathogenesis of vasodilatory shock. În: N. Engl. J. Med. 2001, vol. 345, p.588-95.
128. Lang CH, Silvis C, Deshpande N, Nystrom G, Frost RA: Endotoxin stimulates in vivo expression of inflammatory cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, -6, and high-mobility-group protein-1 in skeletal muscle. În: Shock. 2003, vol. 19, p.538-546.
129. Lausevic Z, Lausevic M, Trbojevic-Stankovic J, et al. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma. În: Can J Surg. 2008, vol. 51, p.97-102.
130. Lee CC, Chang IJ, Yen ZS: Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock. În: Shock. 2005, vol. 24, p. 177-181.
131. Lee HT, Park SW, Kim M, D'Agati VD: Acute kidney injury after hepatic ischemia and reperfusion injury in mice. În: Lab Invest. 2009, vol. 89, p.196-208.
132. Lehnert M, Uehara T, Bradford BU, et al. Lipopolysaccharide-binding protein modulates hepatic damage and the inflammatory response after hemorrhagic shock and resuscitation. În: Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006, vol. 291, p.G456-G463.
133. Levy RM, Mollen KP, Prince JM, et al. Systemic inflammation and remote organ injury following trauma require HMGB1. În: Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007, vol. 293, p. R1538-44.
134. Li T, Liu L, Liu J, Ming J, Xu J, Yang G Zhang Y: Mechanisms of Rho kinase regulation of vascular reactivity following hemorrhagic shock in rats. În: Shock 2008, vol. 29, p. 65-70.
135. Lin WJ, Yeh WC: Implication of Toll-like receptor and tumor necrosis factor alpha signaling in septic shock. În: Shock. 2005, vol. 24, p. 206-209.
136. Liu LM, Ward JA, Dubick MA. Effects of crystalloid and colloid resuscitation on hemorrhage-induced vascular hyporesponsiveness to norepinephrine in the rat. În: J Trauma. 2003, vol. 54, p.S159 -S168.
137. Lo 'pez-Neblina F, Toledo-Pereyra LH: Phosphoregulation of signal transduction pathways in ischemia and reperfusion. În: J Surg Res. 2006, vol. 134, p.292-299.
138. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS: LPS/TLR4 signal transduction pathway. În: Cytokine. 2008, vol. 42, p.145-151.
139. Maier B, Lefering R, Lehnert M, Laurer HL, Steudel WI, Neugebauer EA, Marzi I. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. În: Shock. 2007, vol. 46, p. 668-674.
140. Masters SB: The Alcohols. In: Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2007, p. 363- 373.
141. Matthew Revell, MD, Ian Greaves, MD, and Keith Porter. Endpoints for Fluid Resuscitation in Hemorrhagic Shock. În: J Trauma. 2003, vol. 54, p.S63-S67.
142. Mauricio Rocha-e-Silva and Luiz F. Poli de Figueiredo. Small volume hypertonic resuscitation of circulatori shock. În: Clinics. 2005, vol. 60, nr.2, p.159-172.

143. McCloskey CA, Billiar TR. Activation of C-Jun N-terminal kinase in mouse liver during hemorrhagic shock. În: Surg Forum. 2000, vol. 51, p. 131-133.
144. Mecineanu E., Bâta A., Vişnevschi A. Enzimaemia in Experimental Hemorrhagic shock. În: Curierul Medical, ediție specială, 2006, p.34.
145. Melanie D. Birda, Mashkoo A. Choudhry, Patricia E. Molina, Elizabeth J. Kovacs. Alcohol and trauma: a summary of the Satellite Symposium at the 30th Annual Meeting of the Shock Society. În: Alcohol, 2009, vol. 43, p. 247- 252.
146. Menger MD, Vollmar B: Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? În: Langenbecks Arch Surg. 2004, vol. 389, p. 475-484.
147. Meyer T, Stockfleth E: Clinical investigations of Toll-like receptor agonists. În: Expert Opin Investig Drugs. 2008, vol. 17, p. 1051—1065.
148. Michael A. Dubick, Stephen P. Bruttig. Issues of regarding the use of hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation of hemorrhagic shock. În: Shock. 2006, vol.25, nr. 4, p. 321-328.
149. Michelsen KS, Arditi M: Toll-like receptors and innate immunity in gut homeostasis and pathology. În: Curr Opin Hematol. 2007, vol. 14, p.48-54.
150. Miguel F. Molina, Annie Whitaker, Patricia E. Molina. Alcohol does not modulate the augmented acetylcholine- induced vasodilatory response in hemorrhaged rodents. În: Shock. 2009, vol. 32, nr. 6, p. 601-607.
151. Mizia-Stec K: Cytokines and adhesive molecules in detection of endothelial dysfunction. În: Pharmacol Rep. 2006, vol. 58, p. 69-74.
152. Moncada S, Palmer, R.M.J. The L-arginine: nitric oxide pathway in the vessel wall. In nitric oxide from L-arginine: A Bioregulatory System. Ed. S. Moncada and E. Higgs, Elsevier Press, Amsterdam, 1990, p.13-33.
153. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Pin˘a E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. În: J Surg Res. 2008, vol. 147, p.153-159.
154. Moore FA, McKinley BA, Moore EE, Nathens AB, West M, Shapiro MB, Bankey P. Inflammation and the host response to injury, a large-scale collaborative project: patient-oriented research core: standard operating procedures for clinical care. III. Guidelines for shock resuscitation. În: J Trauma. 2006, vol. 61, p.82-89.
155. Moore FA, McKinley BA, Moore EE. The next generation in shock resuscitation. În: Lancet. 2004, vol. 363, p.1988—1996.
156. Murphy TJ, Paterson HM, Mannick JA, et al: Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses. În: J Leukoc Biol. 2004, vol. 75, p. 400-407.
157. Napolitano L: Cumulative risks of early red blood cell transfusion. În: J Trauma. 2006, vol. 60, p.S26-S34.
158. Napolitano LM, Ferrer T, Mc Carter RJ, et al. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients. În: J Trauma. 2000, vol. 49, p.647-52.
159. Nascimento P. Jr., de Paiva FO, de Carvalho LR, Braz JR: Early hemodynamic and renal effects of hemorrhagic shock resuscitation with lactated Ringer's solution, hydroxyethyl starch, and hypertonic saline with or without 6% dextran-70. În: J Surg Res. 2006, vol.136, p.98-105.
160. Nathan A, Singer M. Reactive oxygen species in clinical practice. In: Baue AE, Faist E, Fry DE, editors. Multiple organ failure. New York: Springer-Verlag; 2000. p. 167-75.
161. Offner PJ, Moore EE. Risk factors for MOF and pattern of organ failure following severe trauma. In: Baue AE, Faist E, Fry DE, editors. Multiple organ failure. New York: Springer-Verlag; 2000. p. 30-43.
162. Otani H: Ischemic preconditioning: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. În: Antioxid Redox Signal. 2008, vol. 10, p.207-247.

163. Owens T, Babcock AA, Millward JM, Toft-Hansen H: Cytokine and chemokine inter-regulation in the inflamed or injured CNS. În: *Brain Res Rev.* 2005, vol. 48, p.178-184.
164. Patrick Greiffenstein, Keisa W. Mathis, Curtis Vande Stouwe, and Patricia E. Molina. Alcohol Binge Before Trauma/Hemorrhage Impairs Integrity of Host Defense Mechanisms During Recovery. În: *Alcohol Clin Exp Res.* 2007, vol 31, nr. 4, p. 704-715.
165. Paulo F.D. Baua, Claiton H.D. Bauc, Guido A. Rosito. Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers. În: *Alcohol.* 2007. vol. 41, p. 479-488.
166. Pillay J, Hietbrink F, Koenderman L, Leenen LP. The systemic inflammatory response induced by trauma is reflected by multiple phenotypes of blood neutrophils. În: *Injury.* 2007, vol. 38, p.1365-72.
167. Prasad K and Lee P. Role of oxyradicals in the pathophysiology of hemorrhagic shock. *Int. J. Angiol.* 2002, vol. 11, p.113-128.
168. Prince JM, Levy RM, Yang R, et al: Toll-like receptor-4 signaling mediates hepatic injury and systemic inflammation in hemorrhagic shock. În: *J Am Coll Surg.* 2006, vol. 202, p. 407-417.
169. Ramaiah SK, Jaeschke H: Role of neutrophils in the pathogenesis of acute inflammatory liver injury. În: *Toxicol Pathol.* 2007, vol. 35, p.757-766.
170. Raymond T, Schaller M, Hogaboam CM, Lukacs NW, Rochford R, Kunkel SL: Toll-like receptors, Notch ligands, and cytokines drive the chronicity of lung inflammation. În: *Proc Am Thorac Soc.* 2007, vol. 4, p. 635-641
171. Revell M, Greaves I, Porter K: Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. În: *J Trauma.* 2003, vol. 54, p.S63-S67.
172. Reynolds K, Lewis B, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. În: *JAMA.* 2003, vol. 289, p. 579- 588.
173. Rixen D, Siegel JH: Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. În: *Crit Care.* 2005, vol. 9, p. 441-453.
174. Rizoli SB: Crystalloids and colloids in trauma resuscitation: a brief overview of the current debate. În: *J Trauma.* 2003, vol. 54, p.S82-S88.
175. Robert Wayne Barbee, Penny S. Reynolds, and Kevin R. Ward. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. În: *Shock.* 2010, vol. 33, nr. 2, p. 113-122.
176. Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome. În: *Microbes Infect.* 2006, vol. 8, p.1382-9.
177. Ronald V. Maier. Ethanol Abuse and the Trauma Patient. În: *Surgical Infections.* 2001, vol. 2, nr. 2, p. 133- 145.
178. Ryan KA, Smith MF Jr, Sanders MK, et al: Reactive oxygen and nitrogen species differentially regulate Toll-like receptor 4-mediated activation of NF-kappa B and interleukin-8 expression. În: *Infect Immun.* 2004, vol. 72, p. 2123—2133.
179. Salyapongse AN, Billiar TR. Nitric oxide as a modulator of sepsis: therapeutic possibilities. În: Baue AE, Faist E, Fry DE, editors. *Multiple organ failure.* New York: Springer-Verlag; 2000. p. 176-87.
180. Sasaki M, Joh T. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents. În: *J Clin Biochem Nutr.* 2007, vol. 40, p.1-12.
181. Sato H, Tanaka T, Kasai K, Kita T, Tanaka N. Role of p38 mitogen- activated protein kinase on cardiac dysfunction after hemorrhagic shock in rats. În: *Shock.* 2007, vol. 28, nr. 3, p. 291-299.
182. Sauaia A, Moore EE, Johnson JL. Validation of postinjury multiple organ failure scores. În: *Shock.* 2009, vol.36, p.438-447.
183. Savage SA, Fitzpatrick CM, Kashyap VS, et al. Endothelial dysfunction after lactated Ringer's solution resuscitation for hemorrhagic shock. În: *J Trauma.* 2005, vol. 59, p.284-290.

184. Savoye G, Tamion F, Richard V, et al. Hemorrhagic shock resuscitation affects early and selective mesenteric artery endothelial function through a free radical-dependent mechanism. *In: Shock*. 2005, vol. 23, p.411-416.
185. Scheibner KA, Lutz MA, Boodoo S, Fenton MJ. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *In: J Immunol*. 2006, vol.177, p.1272—1281.
186. Schumann RR, Tapping RI. Genomic variants of TLR1Vit takes (TLR-)two to tango. *In: Eur J Immunol*. 2007, vol. 37, p.2059—2062.
187. Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *In: Ann Vasc Surg*. 2005, vol.19, p.572-584.
188. Senthil M, Watkins A, Barlos D, et al. Intravenous injection of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph causes lung injury that is dependent upon activation of the inducible nitric oxide synthase pathway. *In: Ann Surg*. 2007, vol.246, p.822-30.
189. Sharma DK, Sarda AK, Bhalla SA, et al. The effect of recent trauma on serum complement activation and serum C3 levels correlated with the injury severity score. *In: Indian J Med Microbiol*. 2004, vol. 22, p.147-52.
190. Shirhan Md, Shabbir M. Moomhala et.al. Influence of selective nitric oxide syntase inhibitor for treatment of refractory haemorrhagic shock. *In: Resuscitation*. 2004, vol.61, p. 221- 229.
191. Shirhan Md, Shabbir M. Moomhala et.al. The role of Selective Nitric Oxide Synthase Inhibitor on Nitric Oxide and PGE₂ levels in refractory hemorrhagic shocked- Rats. *In: Journal of Surgical Research*. 2005, vol.123, p. 206-214.
192. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R; Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma: Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *In: Crit Care*. 2007, vol.11, p.R17.
193. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *In: Injury*, 2007, vol. 38, p.1409-22.
194. Sudesh Vasdev, Vicki Gill, Pawan K Singal. Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: possible biochemical mechanisms. *In: Vascular Health and Risk Management*. 2006, vol.2, nr, 3, p. 263-276.
195. Suzuki N, Saito T: IRAK-4Va shared NF-kappaB activator in innate and acquired immunity. *In: Trends Immunol*. 2006, vol. 27, p.566-572.
196. Suzuki Y, Deitch EA, Mishima S, Lu Q, Xu D. Inducible nitric oxide synthase gene knockout mice have increased resistance to gut injury and bacterial translocation after an intestinal ischemia-reperfusion injury. *In: Crit Care Med*. 2000, vol.28, p. 3692-3696.
197. Szabo C, Billiar TR. Novel roles of nitric oxide in hemorrhagic shock. *In: Shock*. 1999, vol. 12, p.1-9.
198. Szabo C. The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia-reperfusion injury. *In: Shock*. 1996, vol. 6, nr. 2, p.79-88.
199. Tamion F, Richard V, Lacoume Y, et al: Intestinal preconditioning prevents systemic inflammatory response in hemorrhagic shock. Role of HO-1. *In: Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002, vol. 283, p.G408-G414.
200. Tamion F, Richard V, Lyoumi S, et al: Gut ischemia and mesenteric synthesis of inflammatory cytokines after hemorrhagic or endotoxic shock. *In: Am J Physiol*. 1997, vol. 273, p. G314-G321.
201. Tang GJ, Huang SL, Yien HW, Chen WS, Chi CW, Wu CW, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *In: Crit Care Med*. 2000, vol. 28, p.2733-6.
202. Tang SC, Arumugam TV, Xu X, Cheng A, Mughal MR, Jo DG, Lathia JD, Siler DA, Chigurupati S, Ouyang X, et al.: Pivotal role for neuronal Toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits. *In: Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007, vol.104, p.13798-13803.

203. Tayal V, Kalra BS. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics—an update. În: Eur J Pharmacol. 2008, vol. 579, p. 1-12.
204. Terrell AM, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Wang M. JAK/STAT/SOCS signaling circuits and associated cytokine-mediated inflammation and hypertrophy in the heart. În: Shock. 2006, vol. 26, p.226-234.
205. Thomas J. Waldschmidt, Robert T. Cooka, Elizabeth J. Kovacs. Alcohol and inflammation and immune responses: summary of the 2006 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting. În: Alcohol. 2008, vol. 42, p. 137-142.
206. Thurman JM: Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. În: Clin Immunol. 2007, vol.123, p.7-13.
207. Tirapelli CR, Leone AF, Coelho EB, et. al. Effect of ethanol consumption on blood pressure and rat mesenteric arterial bed, aorta and carotid responsiveness. În: J Pharm Pharmacol. 2007, vol, 59, p. 985- 993.
208. Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. În: J Trauma. 2007, vol. 62, p. 636-639.
209. Tsan MF, Gao B: Endogenous ligands of Toll-like receptors. În: J Leukoc Biol. 2004, vol. 76, p.514-519.
210. Tschoeke SK, Ertel W: Immunoparalysis after multiple trauma. În: Injury. 2007, vol. 38, p. 1346—1357.
211. Tsukamoto T, Chanthaphavong RS, Pape HC. Tsukamoto T. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma injury. În: Int. J. Care Injured. 2009, Sep, nr. 2, p.156-161.
212. Tsung A, Sahai R, Tanaka H, et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. În: J Exp Med. 2005, vol. 201, p.1135-43.
213. Vajdovich P. Free radicals and antioxidants in inflammatory processes and ischemia-reperfusion injury. În: Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2008, vol. 38, p. 31-123.
214. Van Way CW 3rd, Dhar A, Morrison DC, Longorio MA, Maxfield DM. Cellular energetics in hemorrhagic shock: restoring adenosine triphosphate to the cells. În: J Trauma. 2003, vol. 54 (Suppl 5), p.S169-S176.
215. Vanlangenakker N, Berghe TV, Krysko DV, Festjens N, Vandenabeele P. Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. În: Curr Mol Med. 2008, vol. 8, p.207- 220.
216. Vishnevski Anatolie, Stela Todirash, Oleg Galbur. Biochemical aspects of the hemorrhagic shock associated with alcoholemia in condition before and after resuscitation with Difetur. În: Physiology. 2009, supp. p. 50-51.
217. Vishnevski Anatolie. The role of inducible nitric oxide syntese inhibitor in resuscitation of hemorrhagic shock in rats with alcoholemia. În: Physiology. 2009, supp. p. 50.
218. Vishnevski Anatolie. Biochemical modification in serum during hemorrhagic shock. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2008, vol.43, p. 38-40.
219. Vişnevschi Anatolie, Stela Todiraş. Effect of Difetur on the hemodynamic response to resuscitation in a rats model of hemorrhagic shock. În: Humboldt Kolleg & Symposium „NA-NO-2009“Cooperation with Germany- experience, new forms and prspectives.2009, p.52.
220. Voelckel WG, Wenzel V: Managing hemorrhagic shock: fluids on the way out: drugs on the way in? În: Crit Care Med. 2003, vol. 31, p.2552—2553.
221. Wade CE, Grady GG, Kramer GC. Efficacy of hypertonic saline dextran fluid resuscitation for patient with hypotension from penetrating trauma. În: J Trauma. 2003, vol. 54, p. S144-148.
222. Wagner H: Endogenous TLR ligands and autoimmunity. În: Adv Immunol. 2006, vol. 91, p.159-173.

223. Wahl WL, Taddonio M, Maggio PM, Arbabi S, Hemmila MR. Mean glucose values predict trauma patient mortality. În: J Trauma. 2008, vol. 65, p. 42- 47.
224. Wang P, Zheng FBA, Chaudry IH. ATP-MgCl₂ restores depressed endothelial cell function after hemorrhagic shock and resuscitation. În: Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1995, vol. 268, p. H1390-H1396.
225. Watters JM, Tieu BH, Todd SR, Jackson T, Muller PJ, Malinoski D, Schreiber MA. Fluid resuscitation increases inflammatory gene transcription after traumatic injury. În: J Trauma. 2006, vol. 61, p. 300-308.
226. West MA, Shapiro MB, Nathens AB, Johnson JL, et. al. Inflammation and the host response to injury, a large-scale collaborative project: patient-oriented research core-standard operating procedures for clinical care. IV. Guidelines for transfusion in the trauma patient. În: J Trauma. 2006, vol. 61, p.436-439.
227. Wong HR, Lentsch AB. Activation of hepatocytes by extracellular heat shock protein 72. În: Am J Physiol Cell Physiol. 2008, vol. 295, p.C514-C520.
228. Ygal Benhamou, Julie Favre, Philippe Musette, et. al., Toll-like receptors 4 contribute to endothelial injury and inflammation in hemorrhagic shock in mice. În: Crit Care Med. 2009, vol. 37, nr. 5. p. 1724—1728.
229. Yi-Maun Subeq, Tai Chu Peng, Bang Gee Hsu. Effects of Different Fluid Resuscitation Speeds on Blood Glucose and Interleukin-1 Beta in hemorrhagic Shock. În: J Trauma. 2009, vol. 66, p.683- 692.
230. Yongke Lu, Arthur I. Cederbaum. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. Free Radical Biology & Medicine. 2008, vol. 44, p. 723-738.
231. Younger JG, Sasaki N, Waite MD, et al. Detrimental effects of complement activation in hemorrhagic shock. În: J Appl Physiol. 2001, vol. 90, p.441-6.
232. Yu M, Wang H, Ding A, Golenbock DT, Latz E, Czura CJ, Fenton MJ, Tracey KJ, Yang H: HMGB1 signals through Toll-like receptor (TLR) 4 and TLR2. În: Shock. 2006, vol.26, p. 174-179.
233. Zager RA, Johnson AC, Lund S, Randolph-Habecker J: Toll-like receptor (TLR4) shedding and depletion: acute proximal tubular cell responses to hypoxic and toxic injury. În: Am J Physiol Renal Physiol. 2007, vol. 292, p.F304- F312.
234. Zallen G, Moore EE, Johnson JL, et al. Circulating postinjury neutrophils are primed for the release of proinflammatory cytokines. În: J Trauma. 1999, vol. 46, p. 42-8.
235. Zedler S, Faist E: The impact of endogenous triggers on trauma-associated inflammation. În: Curr Opin Crit Care. 2006, vol. 12, p.595-601.
236. Zeng T, Xe KQ. Ethanol and liver: recent advances in the mechanisms of ethanol-induced hepatosteatosis. În:Arch Toxicol. 2009. vol. 9, p77-82.
237. Zhen Huang and Åke Sjöholm. Ethanol Acutely Stimulates Islet Blood Flow, Amplifies Insulin Secretion, and Induces Hypoglycemia via Nitric Oxide and Vagally Mediated Mechanisms. În: Endocrinology. 2008, vol. 149, nr. 1, p.232-236.
238. Zingarelli B, Squadrito F, Altavilla D, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute hypovolemic hemorrhagic shock in rats. În: Am J Physiol. 1994, vol. 266, p. H1512-5.