

IMPACTUL OXIHIPERBARIEI ASPURA PROCESELOR BIOENERGETICE, LIZOZOMALE, DE PEROXIDARE A LIPIDELOR ȘI SISTEMULUI ANTIOXIDANT LA COMPRIMAREA ÎNDELUNGATĂ A ȚESUTURILOR MOI

Anatol Vișnevschi, Stela Todiraș, Porfirie Cazacu

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică

Summary

Impact of hyperbaric oxygenation upon the bioenergetic system, lysosomal processes, peroxidation of lipids and the antioxidant system during long comprimation of soft tissues

The use of hyperbar oxygen (therapeutical model-2 ata) in crush syndrome contributes to the normalization of bioenergetic processes, decreases the lipids peroxidation processes, increase the activity of the antioxidant enzymes, and also leads to lysosomal membrane stabilization in the kidneys, liver, brain and heart. Here hasn't been registered a regulatory effect of OHB over the processes taking place in lung tissues and scheletic muscles directly traumatized by compression.

Rezumat

Utilizarea oxigenului hiperbar (regim terapeutic -2 ata) în cadrul comprimării îndelungate a țesuturilor moi contribuie la normalizarea proceselor bioenergetice, diminuarea proceselor de peroxidare a lipidelor, creșterea activității enzimelor sistemului antioxidant și la stabilizarea membranelor lizozomale în țesuturile rinichilor, ficatului, creier și în cord. Nu se constată efect reglator al OHB asupra proceselor studiate în țesuturile plămânilor și în mușchii scheletici nemijlocit supuși comprimării.

Actualitatea lucrării

Odată cu dezvoltarea tehnocrată a societății crește incidența traumatismelor, ceea ce confirmă actualitate problemei tratamentului patogenetic al șocului traumatic inclusiv și cel determinat de comprimarea îndelungată a țesuturilor moi. După estimările OMS în Europa anual se produc circa 80 mln de accidente, victimele căror necesită ajutor medical specializat. Importanța problemei traumatismelor e determinată atât de incidența acestora cât și gravitatea consecințelor sociale și economice instalate.

Răspunsul organismului la comprimarea îndelungată a țesuturilor moi (CÎȚM) se manifestă prin schimbări structurale și funcționale atât în mușchii scheletici comprimați cât și la nivelul unor organe de importanță vitală, nesupuse nemijlocit comprimării. Aceste modificări sunt induse nu numai de influențele neuro - umorale dar și de perturbarea sistemelor intracelulare responsabile de menținerea homeostaziei. Ca rezultat are loc diminuarea proceselor de fosforilare oxidativă, abolirea gradientului ionilor de Na, K, Ca, creșterea activității fosfolipazelor, proteazelor, tumefierea mitocondriilor, a reticulului endoplasmatic, formarea de prostaglandine, care induc insuficiența sistemului bioenergetic, activarea proceselor prooxidante cu generarea în exces de radicali liberi, insuficiența sistemului antioxidant, destabilizarea lizozomilor (1; 3; 4; 6).

Până în prezent nu s-a format o părere unanimă referitor la estimarea justă a aplicării oxihiperbariei (OHB) în tratamentul complex al sindromului rezultat al CÎȚM și nu este argumentată experimental influența OHB în reglarea și modularea proceselor energogenetice, lizozomale, în menținerea activității echilibrate a sistemului pro- și antioxidant (14).

Obiectivele studiului

1. Estimarea modificării proceselor bioenergetice în organele de importanță vitală (creier, cord, ficat, rinichi) și în mușchii scheletici la comprimarea îndelungată a țesuturilor moi pe fondal de hiperoxibarie.
2. Determinarea intensității proceselor de peroxidare a lipidelor și a protecției antioxidante în organele de importanță vitală (creier, cord, ficat, rinichi) și în mușchii scheletici la comprimarea îndelungată a țesuturilor moi pe fondal de hiperoxibarie.
3. Estimarea intensității proceselor lizozomale în organele de importanță vitală (creier, cord, ficat, rinichi) și în mușchii scheletici la comprimarea îndelungată a țesuturilor moi pe fondal de hiperoxibarie.
4. Determinarea corelației dintre procesele bioenergetice, lizozomale, de pro- și antioxidare în organele de importanță vitală (creier, cord, ficat, rinichi) și în mușchii scheletici la comprimarea îndelungată a țesuturilor moi pe fondal de hiperoxibarie.

Materiale și metode

Experiențele au fost efectuate pe 100 șobolani masculi, linia Wistar, maturi, fără pedigree cu masa de 120 - 180g.

Animalele au fost divizate în 3 loturi (câte 7-9 în fiecare): I - martor; II - șobolanii, cărora li s-a aplicat trauma mecanică; III - supuși traumei mecanice pe fondal de OHB. În toate loturile s-a determinat nivelul hidroperoxidilor lipidici (HPL) inițiali, intermediari, finali, cantitatea dialdehidei malonice (DAM) spontane, - ascorbat și NADPN- dependente, activitatea enzimelor antioxidante (a superoxid-dismutazei (SOD) și catalazei), activitatea enzimelor lizozomale (a arilsulfatazei A și B, B-glucuronidazei, catepsinei L și D, a fosfatazei acide).

Starea metabolismului bioenergetic a fost evaluată prin determinarea conținutului de adenin nucleotide (ATP, ADP, AMP), valoarea sarcinii energetice, potențialului de fosforilare, activității enzimelor ciclului adenilic (5-nucleotidazei, adenozindezaminazei, adenilatdezaminazei), activității pirofosfatazei anorganice cât și a conținutului de fosfocreatină, creatină liberă și fosfat anorganic.

Țesuturile moi ale membrelor posterioare au fost comprimate după metoda elaborată la catedra de fiziopatologie a Academiei Militare Medicale din S.Petersburg (Kulaghin V.C., 1978) și aprobată în Laboratorul Catedrei de Fiziopatologie a USMF "N.Testemițanu". Menghinele au fost fixate pe un timp de 90 min.

Oxihiperbaria la presiunea de 2 ata timp de 60 min s-a aplicat în barocamerele Laboratorului de Oxigenare Hiperbarică a Laboratorului Central de cercetări științifice cu folosirea oxigenului medicinal.

Rezultate și discuții

În cadrul traumei mecanice grave s-a determinat o inhibiție a proceselor de energogeneză la nivelul rinichilor, plămânilor, ficatului și în mușchii scheletici, manifestate prin scăderea conținutului de ATP respectiv cu 38%, 22%, 23% și 6%. În cord și în creier, datorită mecanismelor compensatorii, conținutul de adeninnucleotide crește - în cord cu 34% iar în creier cu 99% comparativ cu lotul martor. Activitatea adenilatdezaminazei se micșorează în cord și rinichi cu 20% și 25%, a adenozindezaminazei crește în ficat și creier corespunzător cu 47% și 53%. Activitatea 5-nucleotidazei semnificativ se majorează în plămâni și în mușchii scheletici cu 67% și 190%, iar a pirofosfatazei se modifică diferit: în rinichi și creier se micșorează respectiv cu 12% și 30% iar în țesuturile ficatului și plămânilor crește cu 40% și 20% corespunzător.

Traumatizarea îndelungată a țesuturilor moi determină intensificarea proceselor lizozomale - în mușchii scheletici activitatea B-glucuronidazei și a catepsinei D crește cu 84% și 22%. În țesuturile cordului activitatea catepsinei D crește cu 21%, în rinichi cu 18%, iar activitatea B-glucuronidazei în ficat cu 25%. În creier activitatea catepsinei D scade cu 42% comparativ cu activitatea acesteia în creierul animalelor de control. Trauma mecanică gravă induce intensificarea proceselor oxidative și activizarea enzimelor antioxidante în

inimă, plămâni, rinichi și creier. În cord nivelul HPL crește cu 131% iar activitatea SOD cu 43%; în plămâni nivelul HPL cu 30% iar a SOD cu 16%, în rinichi cantitatea DAM crește cu 15% iar activitatea SOD cu 19% iar în creier nivelul HPL cu 111 % iar activitatea SOD cu 26% . În țesuturile ficatului și în mușchii scheletici activarea proceselor de peroxidare a lipidelor nu este însoțită de creșterea activității enzimelor sistemului antioxidant.

Pe fondalul OHB la animalele cu CÎȚM în rinichi se normalizează conținutul de adenin nucleotide, crește nivelul sarcinei energetice cu 16% și a potențialului de fosforilare cu 106% comparativ cu animalele traumatizate și nesupuse OHB. În mușchii scheletici și în ficat are loc normalizarea conținutului de ATP și a sarcinei energetice, iar în țesutul pulmonar se determină o oprimare a proceselor energeneticice, caracterizată prin micșorarea cantității de ATP cu 16% și a valorii potențialului de fosforilare cu 40%. În aceste condiții s-a normalizat concomitent activitatea adenzin- și adenilatdezinazei în rinichi. În mușchii scheletici și în plămâni are loc creșterea veridică a activității adenzindezinazei respectiv cu 19% și 37%, iar în creier și cord s-a constatat micșorarea activității adenilatdezinazei respectiv cu 25% și 32%.

În trauma mecanică pe fondalul OHB activitatea enzimelor lizozomale în țesuturile cordului, ficatului, mușchilor scheletici și în rinichi revine la valorile lotului martor. În plămâni și creier din contra, activitatea fosfatazei acide crește respective cu 16% și 19%, a arilsulfatazei A și B cu 50% și 30% .

Pe fondal de OHB se normalizează procesele de peroxidare a lipidelor cu diminuarea conținutului de hidroperoxizi lipidici în inimă, ficat, creier și activitatea enzimelor antioxidante în țesuturile cordului. În rinichi se menține la un nivel înalt conținutul dialdehidei malonice (+ 17%) cu majorarea activității catalazei (+ 40%).

Nu se constată efect reglator al oxigenului hiperbar asupra proceselor pro- și antioxidante în țesuturile mușchilor scheletici ce au fost supuși nemijlocit comprimării.

Investigațiile au demonstrat că în trauma mecanică apar tulburări grave în metabolismul bioenergetic, se activează enzimele lizozomale cu potențial citolitic crescut, se activează procesele de peroxidare a lipidelor cu iepuizarea protecției antioxidate atât în țesuturile mușchilor supuși comprimării cât și la nivelul majorităților organelor nesupuse traumei mecanice. În ansamblu aceste tulburări pot deregla funcțiile vitale conducând la dezvoltarea insuficienței poliorganice.

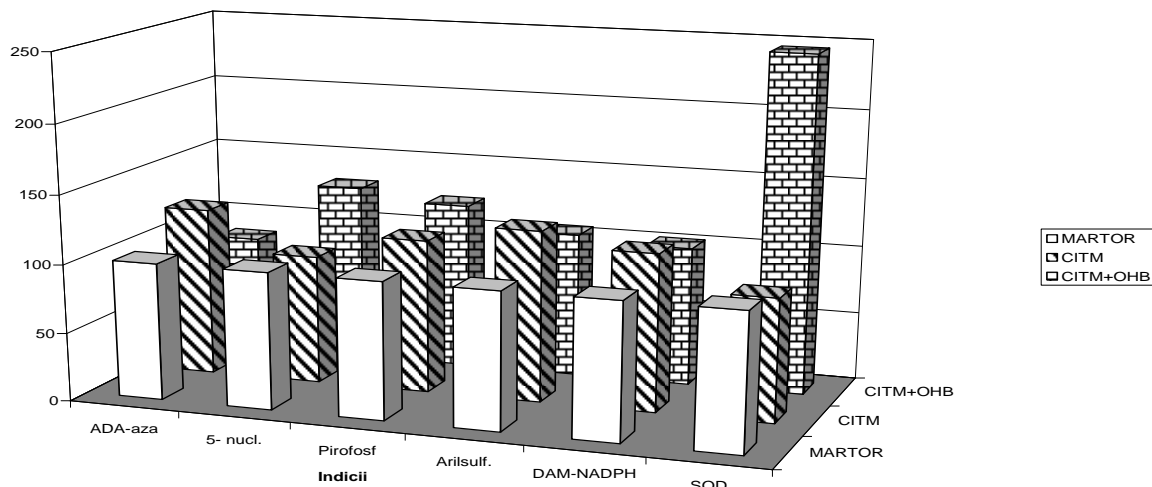
Concesințele CÎȚM necesită o corecție adecvată prin reglarea metabolismului bioenergetic celular, micșorarea intensității reacțiilor de peroxidare, menținerea activității crescute și activarea enzimelor sistemului antioxidant și scăderea activității enzimelor lizozomale.

Oxigenarea hiperbară presupune creșterea conținutului de oxigen în sânge și în țesuturi creînd condiții favorabile pentru reglarea proceselor metabolice celulare (12). Oxigenul sub presiune, datorită proprietăților sale universale, acționează asupra tuturor organelor, celulelor și structurilor subcelulare modulând activitatea enzimelor cheie ale ciclului adenilic, stabilizând membranele lizozomale, echilibrând procesele pro- și antioxidante. (5, 8, 10).

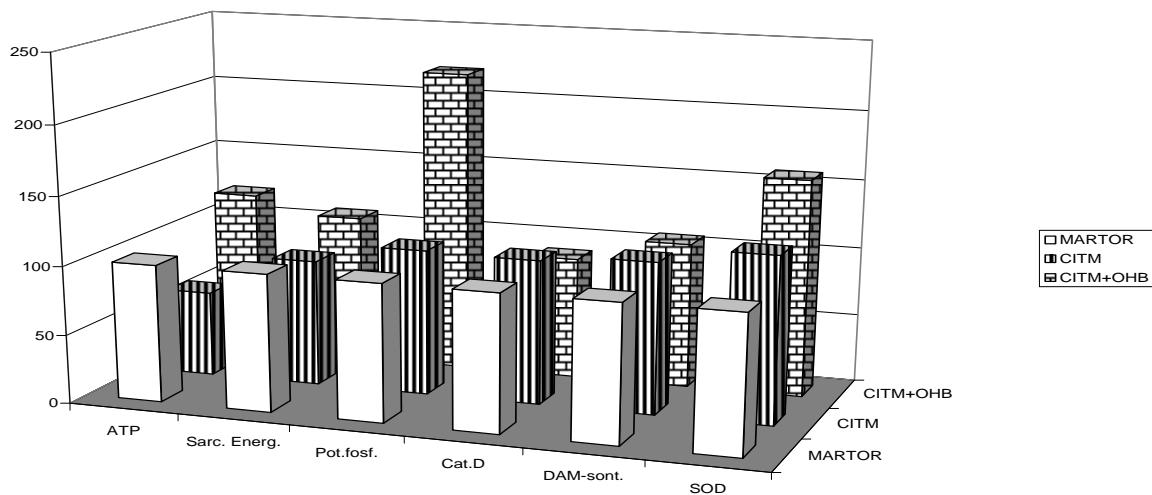
Argumentarea experimentală a mecanismelor de implicare a oxigenului hiperbar în reglarea metabolismului bioenergetic, proceselor lizozomale, pro- și antioxidante ar face posibilă elaborarea de noi concepții în tratamentul patogenetic complex al sindromului rezultat din CÎȚM. Posedând proprietăți farmacologice deosebite, acționând inhibitor sau stimulator asupra proceselor metabolice, în dependență de starea funcțională inițială a organelor și țesuturilor, oxigenul hiperbar în complex cu alte remedii farmacologice ar asigura funcțiile sistemelor oxigendependente cu mobilizarea mecanismelor adaptiv compensatorii în cadrul stărilor extreme, inclusiv CÎȚM (2, 7, 9, 13). Aplicarea OHB crează condiții și pentru reglarea metabolismului energetic celular (11).

Modificările unor indici ai metabolismului energetic, activitatea enzimelor lizozomale, nivelul produșilor peroxidării lipidelor și activitatea enzimelor antioxidante în ficat, rinichi și în mușchii scheletici la CÎTM pe fondal de OHB

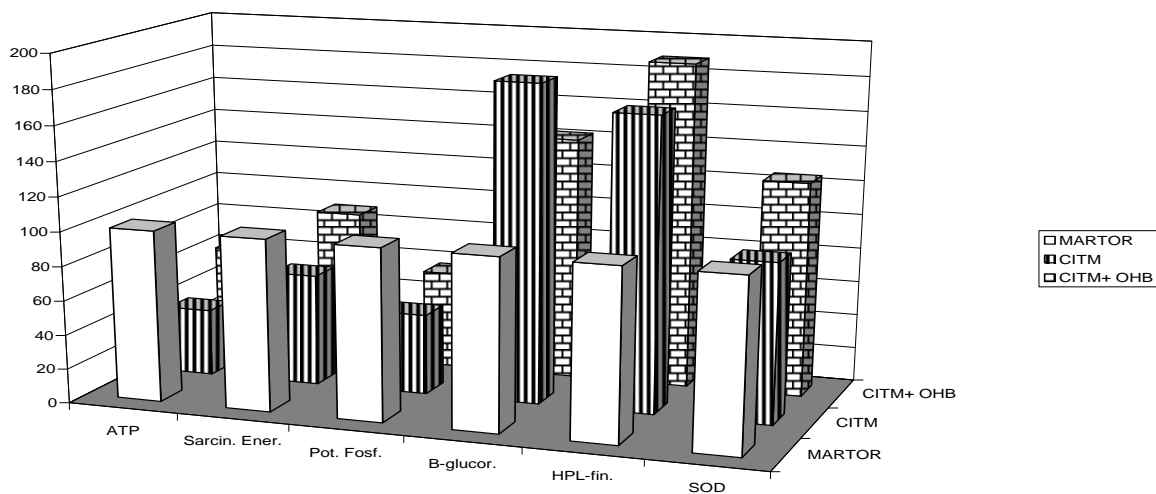
FICAT



RINICHI



MUSCHII SCHELETICI



După părerea noastră, efectele OHB sunt legate de lichidarea hipoxiei și preîntâmpinarea dereglărilor morfofuncționale pe baza mobilizării căilor metabolice oxidative. În organele nesupuse nemijlocit comprimării pe fondalul OHB intensitatea reacțiilor de peroxidare a lipidelor scade iar activitatea sistemului antioxidant crește, ceea ce preîntâmpină dereglările de structură și funcție a membranelor mitocondriale și lizozomale, ameliorând funcția organelor de importanță vitală.

Concluzii

1. Trauma mecanică gravă induce dereglări în activitatea enzimelor ciclului adenilic și în conținutul de compuși fosfați macroergi, inhibând procesele de energogeneză în rinichi, plămâni, ficat și în mușchii scheletici.
2. OHB la animalele cu CÎȚM normalizează conținutul de adenin nucleotide, activitatea unor enzime ale ciclului adenilic în rinichi, cord, ficat și creier.
3. La comprimarea îndelungată a țesuturilor moi se intensifică procesele de peroxidare a lipidelor, crește activitatea enzimelor lizozomale și activitatea enzimelor antioxidante în rinichi, cord, ficat, plămâni și în mușchii scheletici.
4. Utilizarea oxigenului sub presiune în cadrul CÎȚM conduce la stabilizarea membranelor lizozomale cu descreșterea activității enzimelor, la echilibrarea sistemelor pro- și antioxidante în rinichi, cord, ficat și creier.

Bibliografie

1. Bouachour, G., Cronier, P., Gouello, J. P. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Management of Crush Injuries: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*. 41(2):333-339, August 1996.
2. Cosgrove Helen., Hyperbaric medicine in soft tissue trauma. *J. Trauma*, Vol. 3, No. 3, 133-141(2001).
3. Darlington, Daniel N. Gann, Donald S. Adenosine stimulates Na/ K ATPase and prolongs survival in hemorrhagic shock. *J of Trauma-Injury Infections & Critical Care*. 58 (1): 1-6, January 2005.
4. Elliott DH, Moon RE. Manifestations of the decompression disorders. *The Physiology and medicine of Diving*. 4th. Ed. London, UK: WB Saunders Co; 1993: 481-505.
5. Garcia-Covarrubias L, McSwain NE Jr, Van Meter K, Bell RM. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injury and traumatic ischemia: an evidence-based approach. *Am. Surg*. 2005 Feb;71(2):144-5.
6. Hsu, Robert Wen-Wei MD; Hsu, Wei-Hsiu MD; Tai, Ching, Lung, Kam-Fai MD Effect of Hyperbaric Oxygen therapy on patellar tendinopathy in a rabbit model. *J of Trauma-Injury Infections & Critical Care*. 57 (5): 1060-1064, November 2004
7. Myers RA Hyperbaric oxygen therapy for trauma: crush injury, compartment syndrome, and other acute traumatic peripheral ischemias. *Crit Care Med*. 2005 Jan; 3 (Suppl): S34.
8. Niinikoski J. Hyperbaric oxygen in acute musculoskeletal trauma. *Pathophysiology*, Volume 5, Supplement 1, June 1998, pp. 191-191 (1).
9. Nylander G, Nordstrom H, Lewis D, Larsson J Metabolic effects of hyperbaric oxygen in postischemic muscle. *Plast Reconstr Surg*. 1987; 79: 91-97.
10. Shimonkevitz, Richard, Northrop, Jo Beth RN, Harris Interleukin -16 expression in the peripheral blood and CD8 T lymphocytes after traumatic injury. *J of Trauma-Injury Infections & Critical Care*. 58 (2): 252-258, February 2005.
11. Sukoff MH, Gottlieb SF Hyperbaric oxygen therapy. Futura publishing Company, Inc; 1989: 483- 507.
12. Tibbles PM, Edelsberg JS Hyperbaric- oxygen therapy. *N Engl, J, Med*. 1996; 334:1642- 1648.
13. Workman WT, Calcote RD Hyperbaric oxygen therapy and combat casualty care: a viable potential. *Mil Med*. 1989; 154: 111-115

14. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 91: 1110-1123.

ROLUL CITOKINELOR PROINFLAMATOARE ÎN PATOGENIA ȘOCULUI HEMORAGIC

Victoria Rotaru

Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică

Summary

The role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of hemorrhagic shock

The blood serum concentration of the proinflammatory cytokines IL-1 α , IL-6, TNF α was studied in experiments in the rabbits with untreated hemorrhagic shock; also a group at animals resuscitated with Ringer's solution and hyaluronic acid has been investigated. In hemorrhagic shock elevation of the cytokines level in the blood takes place, Resuscitation with Ringer's solution is characterized by the increase in the blood concentration of IL-1 α , IL-6 in comparison with untreated shock. Resuscitation with hyaluronic acid enables blood cytokines concentration to decrease in comparison with untreated shock and resuscitation with Ringer's solution. The role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of hemorrhagic shock and post transfusion syndrome is discussed.

Rezumat

În experiențe pe iepuri de laborator cu șoc hemoragic netratat și la animalele resuscitate cu soluție Ringer și acid hialuronic a fost studiată concentrația în serul sanguin al citokinelor proinflamatoare IL-1 α , IL-6, TNF α . Pe parcursul șocului hemoragic are loc creșterea nivelului citokinelor studiate în sângele circulant. Resuscitarea cu soluție Ringer conduce la sporirea nivelului IL-1 α , IL-6 comparativ cu șocul netratat. La resuscitarea cu acid hialuronic nivelul citokinelor în sânge scade comparativ cu șocul netratat și cu resuscitarea cu soluție Ringer. Se discută rolul citokinelor proinflamatoare în patogenia șocului hemoragic și a sindromului postinfuzional.

Actualitatea temei

Șocul hemoragic continuă să rămână o regoare a medicinei de urgență, determinată în fond de incertitudini patogenetice, diagnostic clinico-funcțional și biochimic ce necesită perfectări, precum și de eficiență precară a terapiei infuzionale, care se prezintă axială în cadrul măsurilor de resuscitare.

Reprezentând un răspuns de schimbări sistemice în volumul circulant și în sistemele de organe nonvitale, însoțite de conservarea funcțiilor organelor vitale, hemoragia acută cauzează scăderea frecvenței cardiace, scăderea presiunii arteriale (PA). Aceste schimbări sensibilizează baroreceptorii din arcul aortal și atrii și induc reflexe neurale, manifestate prin creșterea vitezei cardiace, vasoconstricție, centralizarea hemocirculației pe contul organelor nonvitale (piele, tractul gastrointestinal, rinichi).

Sistemele hormonale răspund în șoc hemoragic competitiv: CRH (*corticotropin releasing hormon*) facilitează eliberarea glucocorticoizilor și β -endorfinelor; vasopresina cauzează reabsorbția apei în tubii distali; renina induce creșterea nivelului aldosteronului și eventual reabsorbția ionilor de sodiu (Na⁺) și apei. Hiperglicemia asociată șocului hemoragic acut se datorează acțiunii glucagonului și GH (growth hormone), precum și catecolaminelor circulante.

Cordul posedă autoreglare remarcabilă, întreținând presiunea cerebrală constantă în șocul hemoragic pe o perioadă semnificativă de timp. Rinichii tolerează 90% de scădere a