

10. Vlemincx E, Van Diest I, Van den Bergh O. Imposing Respiratory Variability Patterns. [JOURNAL ARTICLE] Appl Psychophysiol Biofeedback **2012** Mar 15.
11. Кушкова Н.Е. Исследования влияния дыхательного паттерна на деятельность сердечно-сосудистой системы/Н.Е. Кушкова, Н.С. Гурьева, О.В. Зайцева, Н.Л. Кодочигова// Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины: материалы 41-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых. – Тюмень, 2007. – С.196-197.
12. Гурьева Н.С. Изменения гемодинамики при пробах с управляемым дыханием/ Н.С. Гурьева, Н.Л. Кодочигова, Н.Е. Кушкова// Тезисы 81-й Всероссийской студенческой научной конференции , посвященной 150-летию В.М. Бехтерева – Казань, 2007.С.121-122.

DISHOMEOSTAZII INDUSE DE ALCOOLUL ETILIC ÎN CADRUL ȘOCULUI HEMORAGIC EXPERIMENTAL

Anatolie Vișnevschi, Stela Todiraș

Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Dyshomeostasis induced by alcohol in experimental hemorrhagic shock

Morbidity and mortality following traumatic injury and hemorrhagic shock are exacerbated in the alcohol-intoxicated individual. The impact of alcohol intoxication on the immediate pathophysiologic response to injury has not been closely examined. The present results provide concrete evidence for multifactorial effects of acute alcohol intoxication on the counterregulatory response to hemorrhagic shock. These results show hemodynamic, metabolic, and inflammatory effects of acute alcohol intake associated with hemorrhagic shock. Taken together, these alterations in metabolic and inflammatory responses to hemorrhage are likely to impair immediate outcome and predispose to tissue injury.

Rezumat

Rata morbidității și mortalității în cadrul leziunilor traumatice și a șocului hemoragic este crescută la persoanele cu intoxicație cu etanol. Impactul intoxicației cu alcool asupra răspunsului organismului la leziuni este studiat insuficient. Rezultatele prezentate furnizează dovezi concrete asupra efectelor multifactoriale ale intoxicației cu alcool asupra șocului hemoragic. Aceste rezultate demonstrează efecte hemodinamice, metabolice și proinflamatorii ale alcoolului asupra șocului hemoragic. Modificările apreciate sunt susceptibile de a deregla răspunsul organismului în șocul hemoragic și a amplifica leziunile celulare.

Actualitatea

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 [7]. 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 [11, 14].

În pofida multiplelor investigații, sunt insuficient cunoscute mecanismele patogenetice implicate în dereglarea homeostaziei în șocul hemoragic la persoanele cu intoxicație acută cu

etanol. 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 metaboliții 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.

Abuzul acut de alcool induce modificări marcante atât în homeostazia organismului integră 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.

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 lipopolizaharidele microbiene [5, 10, 18]. 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 nivel redus al acestor marcheri proinflamatori [2, 15].

Obiective

1. Estimarea leziunilor structurale în miocard, rinichi, ficat și plămâni, a indicilor hemodinamici a enzimemiei și citokinemiei în cadrul șocului hemoragic (timp de 120').
2. Aprecierea leziunilor structurale în miocard, rinichi, ficat și plămâni, a indicilor hemodinamici, a enzimemiei și citokinemiei pe fondal de intoxicație acută cu alcool.
3. Explorarea modificărilor biochimice -markerilor inflamației, enzimemiei (rezultante a citolizei) și a indicilor hemodinamici în cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu alcool.

Material și metode

Pentru realizarea experimentelor au fost utilizați 40 șobolani albi. Animalele au avut condiții standarde de întreținere: temperatura mediului constantă (21-22°C), umiditatea aerului stabilă, regimul întuneric-lumină (12:12 ore), plasate solitar în cușcă. Pentru obținerea aclimatizării, cu o săptămână înainte de efectuarea experimentului, animalele au fost plasate în camera de carantină. Șobolani au fost aneșteziați (administrare *i/p*) cu soluție de cloral hidrat 4% (350mg/kg). Prin abord inghinal pe dreapta au fost detectate artera și vena femurală, care au fost separate și ligaturate distal. Cateterele folosite pentru canulare au fost confecționate din tub de polietilena PE 20 inserat în PE 50 (Sigma) și heparinizate (10 IU/ml). După ce au fost introduse în arteră și venă, capătul distal al cateterelor, prin tunel subcutanat a fost exteriorizat în aria interscapulară.

În urma restabilirii postoperatorii (72 ore), capătul distal al cateterului arterial a fost conectat la sistemul de monitorizare a indicilor hemodinamici. Perioada de aclimatizare a

constituit 30-60 min. Toate experimentele au fost efectuate strict între orele 11 și 16, pentru a evita diferențele indicilor cardiovasculari dictate de modificările ciclurilor circadiene.

Evaluarea indicilor hemodinamici a fost efectuată cu ajutorul sistemului computerizat TSE (Technical & Scientific Equipment, Bad Homburg, Germany), programul de lucru BM.

Nivelul citokinelor pro- și antiinflamatoare a fost apreciat cu utilizarea sistemului semiautomat RAYTO READER (China) prin metoda imunoenzimatică.

Activitatea enzimelor organospecifice a fost apreciat cu utilizarea sistemelor automat HITACHI 902 și FALCOR 300.

Investigațiile morfologice: de la animalele sacrificate s-au prelevat fragmente din plămâni, ficat, rinichi și miocard. Fragmentele tisulare au fost fixate în soluție 8% de formol și incluse în parafină, iar secțiunile histologice - colorate cu hematoxină-eozină și cu picrofucsină metoda van Gieson și studiate la microscopul optic.

Șocul hemoragic (ȘH) a fost reprodus prin efuzia a 30% din volumul total de sânge din vena femurală. Intoxicația acută cu alcool a fost modelată prin administrarea intraperitoneală a etanolului de 20% în doză de 3g/kg cu 60 minute până la hemoragie (nivelul alcoolemiei 170 +/- 50 mg/dL).

În funcție de sarcinile abordate au fost delimitate 4 loturi:

- **Lotul I** (n=10)- lotul martor.
- **Lotul II** (n=10)- animalele supuse șocului hemoragic timp de 120 minute.
- **Lotul III** (n=10)- animalele supuse intoxicației acute cu alcool timp de 60 min.
- **Lotul IV** (n=10)- animalele pe fondal de intoxicație acută cu alcool (60 min.) supuse șocul hemoragic (120 min.).

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel.

Rezultatele

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.1.). La sfârșitul perioadei de efuzie, PAM la animalele intoxicate cu etanol a înregistrat o scădere 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.

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 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. 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±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%.

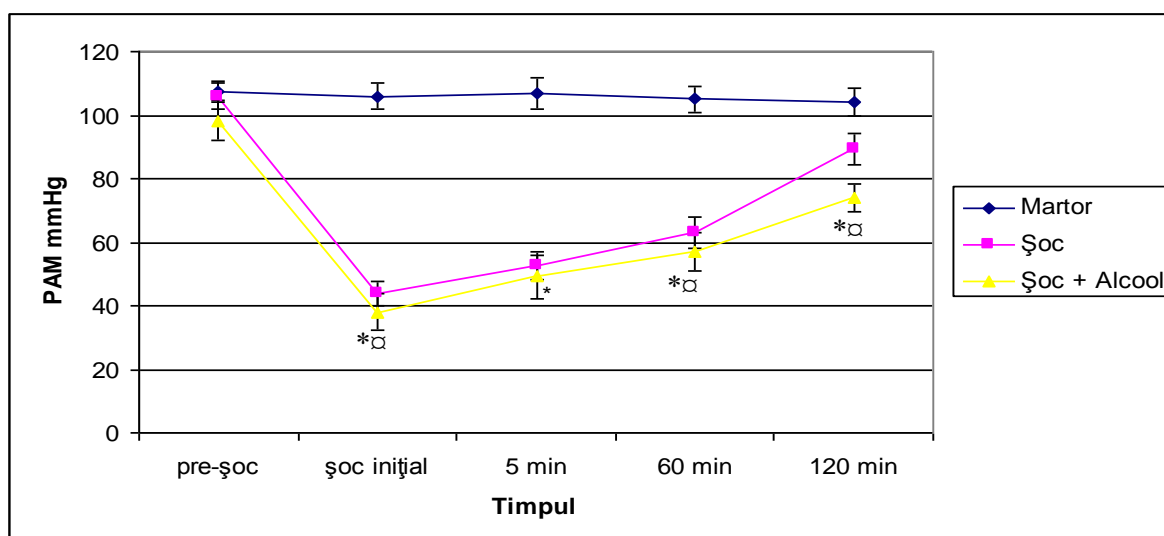


Figura 1. Dinamica nivelului presiunii arteriale medii în șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie.

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

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

Activitatea serică a 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 activitatea acestuia la animalele din lotul martor (tabelul 1.). Activitatea ALT la animalele cu șoc hemoragic și intoxicate cu etanol a crescut cu 17% (p<0,05) în comparație cu activitatea acestei enzime la animalele cu șoc dar fără alcoolemie.

Alcoolul de sine stătător nu a modificat activitatea AST, dar pe fondal de șoc hemoragic durată 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. Activitatea 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 activitatea apreciată 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 activității serice a 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 activitatea inițială a acestei enzime. Etanolul a crescut revelator activitatea GLDH cu 17% (p<0,05) în lotul animalelor cu șoc hemoragic în raport cu activitatea 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 activitatea inițială și o progresie de 14% comparativ activitatea din lotul cu șoc hemoragic.

Tabelul 1. Activitatea enzimatică și nivelul 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.

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 activitatea inițială.

Enzimele pancreatice lipaza și amilaza au prezentat augmentare semnificativă a activității 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.

La animalele cu șoc hemoragic și intoxicate cu etanol s-a apreciat o creștere semnificativă cu 42% a nivelului glicemiei comparativ cu valorile inițiale și o tendință spre micșorare a glicemiei comparativ cu nivelul la animalele din lotul cu șoc hemoragic.

Nivelul citokinelor pro- și antiinflamatoare precum și nivelul seric al proteinei C- reactive prezentate în figura 2, atestă deviații semnificative de la valorile normale atât la intoxicația cu etanol cât și în șocul hemoragic cu alcoolemie.

Așadar, nivelul seric al IL-6 la animalele cu alcoolemie prezintă o creștere cu 16% ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul seric al acesteia 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-1 α în serul sanguin la animalele intoxicate cu etanol a prezentat valoare de 62± 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-1 α 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.

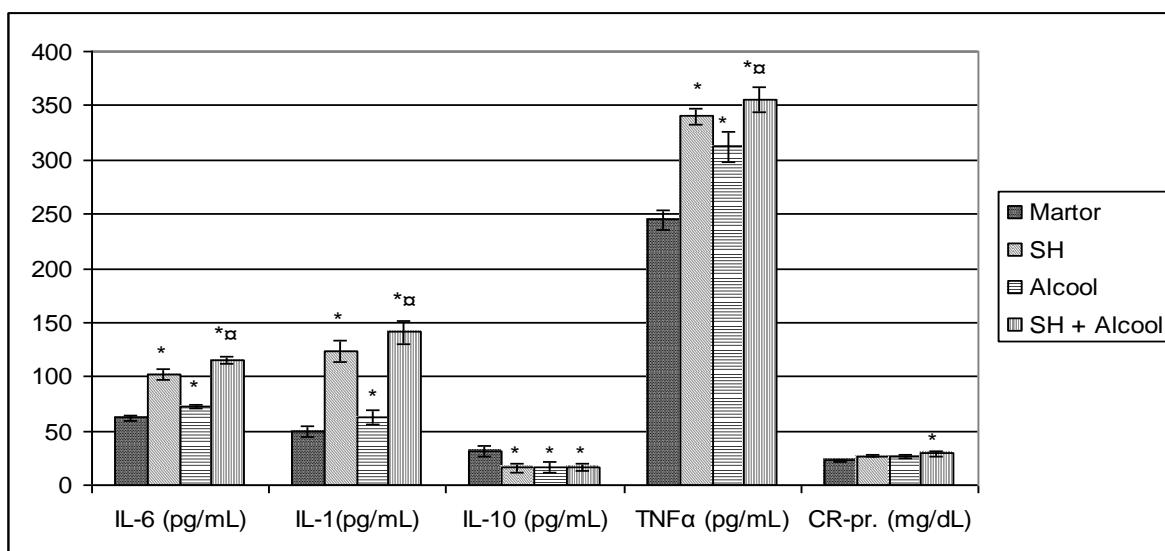


Figura 2. Modificarea nivelului citokinemiei și a proteinei C- reactive în șocul hemoragic cu alcoolemie.

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

Nivelul IL-10 urmează o dinamică inversă conținutului citokinelor proinflamatoare, 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 TNF α 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 TNF α cu 45% ($p < 0,05$) la animalele cu șoc hemoragic în raport cu nivelul TNF α 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.

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.

Microscopic în ficat s-au constatat modificări distrofice severe, difuze ale hepatocitelor și tulburări circulatorii. Citoplasma hepatocitelor este vacuolizată, predomină distrofia 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 s-a constatat distrofia proteică, predominant granulară a cardiomiocitelor, exprimată prin tumefierea celulelor, eozinofilia și picrinofilia neomogenă a sarcoplasmei, focare de dispariție a striăției 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.

Modificările histologice ale țesutului pulmonar se manifestă prin tulburări microcirculatorii grave- dilatarea și hiperemia capilarelor septurilor interalveolare, edem interstițial, 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, intumescența 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 se constată dilatarea capilarelor glomerulare, hiperemia capilarelor peritubulare. În epiteliul tubilor contorți s-a depistat distrofia granulară și vacuolară pronunțată, unele nefrocite 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.

Discuții

Rezultatele studiului au demonstrat că alcoolul interferează negativ homeostazia hemodinamică manifestată prin exacerbarea semnificativă a hipotensiunii arteriale medii [1]. Acest fenomen se datorează implicării etanolului în dereglarea homeostaziei tensionale. Hipotensiunea apreciată 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 compromite 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 [17].

Studiul efectuat relevă că intoxicația acută cu etanol induce leziuni celulare asociate cu creșterea activității enzimatică în serul sanguin. Mai mult decât atât, alcoolul sporește 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 cărui etanolul își exercită efectele toxice asupra celulelor organismului uman sunt radicalii liberi.

Contribuție majoră în dezvoltarea leziunilor celulare cauzate de stresul oxidativ indus de etanol, este atribuită compromiterii sistemului antioxidant. Importanța menținerii homeostaziei glutationului în prevenirea leziunilor celulare oxidative mediate de etanol este susținută de sursele literare care indică că suplinirea rezervelor de glutatation previne leziunile hepatice induse de alcool [3,4].

Majorarea în serul sanguin a activității amilazei pancreatice și a lipazei indică asupra debutului pancreatitei acute care acompaniază evoluția șocului hemoragic pe fondal de intoxicație cu etanol. În șocul hemoragic asociat cu etanolism acut se disting doi factori care acționează concomitent asupra parenchimului pancreatic: hipoxia/ischemia din cadrul șocului și efectul toxic al etanolului. Ambii factori au ca țintă primară celulele acinare. Rolul major în patogenia pancreatitei acute este atribuit tripsinei, care în normă este sintetizată sub forma inactivă de tripsinogen. În momentul activării, tripsina 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- kininic (cu formarea de peptide vasoactive și kinine), activarea factorului Hageman și sistemul complementului. Lizolecitina eliberată prin activarea fosfolipazei posedă efect citotoxic și hemolitic [9].

Rezultatele studiilor prezentate demonstrează că etanolul administrat animalelor de laborator are tendința de a micșora nivelul glicemiei. Acest fenomen poate fi lămurit prin faptul

că etanolul crește sinteza locală de NO care provoacă vasodilatație preferențială cu creșterea perfuziei celulelor β pancreatice și respectiv creșterea secreției de insulină. Alcoolul induce modificări semnificative în nivelul citokinemiei, a proteinei C-reactive și amplifică dezechilibrul dintre citokinele pro- și antiinflamatoare în cadrul șocului hemoragic. Creșterea nivelului IL-6 și a TNF α în șocul hemoragic cu alcoolemie este un predictor al augmentării leziunilor hepatice care poate culmina cu dezvoltarea Sindromului inflamator sistemic [6, 8, 13, 20].

Modificările morfologice decelate sunt în relație directă cu gradul enzimemiei și a citokinemiei 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 disfuncției/insuficienței poliorganice [16, 19].

Concluzii

1. Alcoolul etilic a influențat negativ homeostazia hemodinamică la șobolanii cu ȘH, determinând potențarea hipotensiunii arteriale datorită compromiterii mecanismelor compensatorii.
2. În cadrul șocului hemoragic, etilismul acut, amplifică semnificativ leziunile celulare în ficat, cord, plămâni și rinichi fenomen ce corelează cu gradul creșterii activității enzimatic.
3. Alcoolul la șobolanii cu șoc hemoragic, induce modificări semnificative în conținutul seric de citokine pro-și antiinflamatoare și a proteinei C reactive în favoarea citokinelor proinflamatoare.
4. Șocul hemoragic pe fondal de alcoolemie dezvoltă sindromul inflamator sistemic care poate culmina cu insuficiența poliorganică.

Bibliografie

1. Vișnevschi A., S. Vișnevschi, S. Todiraș. Etanolul amplifică hipotensiunea arterială indusă de șocul hemoragic la șobolani. *Arta Medica*. 2009, nr.3 (36 supp) p.74.
2. Vișnevschi Anatolie, Stela Todiraș. Modificarea nivelului citokinemiei în cadrul șocului hemoragic pe fundal de alcoolemie. *Clasic și modern în explorarea convențională și neconvențională din patologie*. 2009, p.47.
3. 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. *Free Radic Biol Med*. 2001, vol 30(10), p. 1055-1066.
4. Albano Emanuele. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proceeding of the Nutrition Society*. 2006, vol. 65, p. 278-290.
5. Angele MK, Faist E: Clinical review: Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care*. 2002, vol 6, p. 298–305.
6. Antonio Gonzalez, Ana M. Nuñez, María P. Granados. Ethanol impairs CCK-8-evoked amylase secretion through Ca²⁺-mediated ROS generation in mouse pancreatic acinar cells. *Alcohol*. 2006, vol. 38, p. 51–57.
7. Bagshaw SM, Bellomo R: The influence of volume management on outcome. *Curr Opin Crit Care*. 2007, vol.13, p. 541-548.
8. Baue AE: MOF, MODS, and SIRS: what is in a name or an acronym? *Shock*. 2006, vol. 26, p.438- 449.
9. Bryan A. Cotton, Jeffrey S. Guy, John A. Morris Jr., The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006, vol. 26, nr. 2, p. 115-121.
10. Choudhry MA, Bland KI, Chaudry IH: Trauma and immune response: effect of gender differences. *Injury*. 2007, vol. 38, p.1382-1391.

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

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

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

Summary

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

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

Rezumat

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