

(83,4% [ $I\ddot{I}_{95}$  78,9%; 86,4%]) utilizează sarea iodată pentru a preveni deficiența de iod, 16,3% ( $I\ddot{I}_{95}$  12,7%; 19,9%) au menționat că consumă nucile, care în viziunea dâșilor ar fi o sursă de iod, 16,6% ( $I\ddot{I}_{95}$  12,7%; 19,9%) utilizează apa iodată, iar 4,4% ( $I\ddot{I}_{95}$  2,5%; 6,5%) utilizează suplimente alimentare care conțin iod.

### Concluzii

1. Reprezentanții industriei alimentare dețin cunoștințe generale relativ bune despre deficiența de iod și utilizarea sării iodate ca strategie de control și prevenire a acestei deficiențe. Ei sunt, însă, insuficient informați despre spectrul vast al tulburărilor prin deficit de iod și „foamea ascunsă”, iar cunoștințele referitor la impactul deficienței de iod se reduc la faptul apariției gușei endemice.

2. Lucrătorii industriei alimentare cunosc programele naționale de eliminare a tulburărilor prin deficit de iod și consideră realizabile obiectivele acestora, la care au atribuții directe, dar sunt insuficient sensibilizați și nu conștientizează riscurile consumului excesiv de sare.

3. Promovarea sării iodate, crearea unui cadru legislativ, care să impună utilizarea ei, modernizarea tehnologiilor învechite de fabricare a produselor alimentare și furnizarea dovezilor privind lipsa efectelor negative ale sării iodate asupra calității produselor alimentare fabricate constituie suportul necesar pentru înlocuirea sării neiodate din produsele alimentare cu sare iodată.

### References

1. McLoughney E. Issues in Salt Iodisation. Elimination of iodine Deficiency Disorders in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States. Proceedings of a Conference held in Munich, Germany, 3-6 September, 1997:1-7.
2. Hetsel BS. Iodine deficiency disorders and their eradication. *Lancet*. 1983;2:1126-1129.
3. WHO, UNICEF, ICCIDD. Iodine and health: Eliminating iodine deficiency disorders safely through salt iodisation. Geneva, World Health Organisation, 1994 (WHO/NUT/94.4).
4. Opopol N, Berdaga V, Obreja G, et al. Starea de nutriție în Republica Moldova. Analiza situației și strategiile de intervenție. Raport 1996-2000 [Nutrition situation in the Republic of Moldova. Situation analysis and intervention strategies. Report 1996-2000]. Chișinău: Știința, 2002;38.
5. Hotararea Guvernului nr.596 din 3 august 2011 „Cu privire la aprobarea unor măsuri de eradicare a tulburărilor prin deficit de iod” [Government Decision No.596 of 3 August 2011 On approval of some measures to eliminate iodine deficiency disorders. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova [Official Monitor of the Republic of Moldova]*. 2011;131-133, art.666.
6. Koev Gh, Necrălov L, Tăslinschi N, Obreja G. Efectele posibile ale sării iodate asupra calității cașcavalurilor [Possible effects of iodised salt on the quality of cheese. *Materialele Conferinței Științifice Naționale „Profilaxia maladiilor ioddeficitare” [Materials of National Scientific Conference „The profilaxy of iodine deficiency disorders]*. Chișinău, 2008;67-72.
7. Taslinschi N, Popel Sv, Draganova E. et al. Testarea sării iodate la fabricarea unor produse conservate [Testing of iodised salt in the production of preserved food]. *Materialele Conferinței Științifice Naționale „Profilaxia maladiilor ioddeficitare” [Materials of National Scientific Conference „The profilaxy of iodine deficiency disorders]*. Chisinau, 2008;124-132.
8. World Health Organisation. Salt as a vehicle for fortification. Report of a WHO Expert Consultation, Luxemburg, 21-22 March 2007. Geneva: World Health Organisation, 2008.

## The oxidative stress in blood hypothermic and normothermic cardioplegia

\*I. Grosu<sup>1</sup>, A. Grosu<sup>2</sup>, I. Guzman<sup>1</sup>, V. Moscalu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiac Surgery, Republican Hospital, <sup>2</sup>Institute of Cardiology Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: grosuirina1@gmail.com. Manuscript received December 2013, accepted April 01, 2014

### Abstract

**Background:** The oxidative stress is a potent tool of myocardial injury having a special significance during open-heart surgery. Obtaining of hypothermic cardioplegia is based on the decrease of myocard's metabolic efficiency which results in the increase of its resistance to ischemia.

**Material and methods:** This article is aimed at the evaluation of main indices belonging to oxidative stress in venous coronary sinus blood in 60 patients exposed to valvulopathy correction using hypothermic and normothermic cardioplegia. The patients were divided into 2 groups, depending on cardioplegia: group 1 comprised 30 patients that were subjected to blood hypothermic cardioplegia ( $t < 33^{\circ}\text{C}$ ); group 2 also consisted of 30 patients, subjected to blood normothermic cardioplegia ( $t \geq 33^{\circ}\text{C}$ ). The groups were homogenous considering clinical and functional indices of the heart, detected with the patients before the surgical intervention.

**Results:** The oxidative stress is found to be activated in open-heart surgery evidence proved by serum lipid hydroperoxides (LH) and malonic dialdehyde (MD) significant increase across 110 min of ischemia and at 2-3 min of reperfusion till 55.7-58.9%. This enhancement is associated with antioxidant system failure due to a significant quantitative reducing of the main antioxidant compounds at 55 and 110 min of ischemia, glutathion-peroxidase, glutathion-reductase, superoxide-dismutase (SOD), catalase (CAT) and total antioxidant activity (TAA) the most marked decline being characteristic to SOD and CAT (41.85-46.20%). However TAA and CAT have elevated in reperfusion start by 14.4 and 32.6%.

**Conclusions:** The normothermic cardioplegia was appreciated as a more favorable condition concerning myocardial antioxidant protection ensuring because it provided a less rise of LH and MD as well as a less depletion of explored antioxidant factors.

**Key words:** open-heart surgery, cardioplegia, hypothermic, normothermic, oxidative stress.

## Stresul oxidativ în cardioplegia sanguină hipotermică și normotermică

### Introducere

Stresul oxidativ (SO) este conceput drept un mecanism patogenetic important de afectare a funcției și structurii organelor vitale, intensitatea căruia depinde, pe de o parte, de rata formării radicalilor liberi de oxigen (RLO), iar pe de altă parte, de fiabilitatea sistemului antioxidant, care intervine atenuant prin intermediul componentelor sale intracelulare și intercelulare cu abilitatea de *scavenger* sau neutralizare a RLO. Implicarea pertinentă a SO în evoluția afecțiunilor cardiovasculare este concludent dovedită în numeroase studii fundamentale și clinice, rolul acestuia constând, *per ansamblu*, în alterarea membranelor cardiomiocitelor și organelor lor, periclitarea funcționalității pompelor de calciu și a sintezei oxidului nitric, decuplarea oxidării fosforilative mitocondriale, creșterea expresiei citokinelor proinflamatoare și a moleculelor de adeziune intercelulară, stimularea apoptozei, medierea fenomenului de insulinorezistență și a leziunilor diabetogene etc. [1, 2, 3]. Longevitatea RLO este extrem de mică (< 0,1 sec), dar și formarea lor (anionul superoxid, radicalul hidroxil și peroxidul de hidrogen) reprezintă un proces enzimatic foarte rapid, astfel că sistemul antioxidant este oportun în vederea menținerii echilibrului cantitativ al radicalilor. Metabolizarea RLO este realizată pe cale enzimatică de către catalază, superoxid-dismutază (SOD), glutatión-peroxidază (GP) și glutatión-reductază (GR), precum și pe cale neenzimatică prin intermediul glutatiónului cu potențial redox,  $\alpha$ -tocoferolilor și vitaminei C. Prin urmare, funcționalitatea sistemului multicomponent antioxidant este iminentă la conotația controlului efectiv al stresului oxidativ în condițiile patologice, care sporesc ponderea cantitativă a RLO. Expresia componentelor enzimatică ale sistemului antioxidant este realizată în manieră constitutivă și inductibilă, iar factorii de inducere sunt, de regulă, excesul de RLO, precum și unii factori care stimulează sinteza acestora.

Îndeosebi, importante sunt injuriile biochimice și funcționale ale miocardului, induse de SO în cadrul operațiilor pe cord deschis cu circulație extracorporeală, precum și asupra calității restabilirii postoperatorii a activității cardiace, inclusiv asupra complicațiilor la distanță. Contribuțiile patogenetice ale SO se estimează nu numai pe perioada de ischemie a miocardului, dar și în timpul reperfuziei, determinată de redresarea circuitului coronarian, când accesul la oxigen asigură formarea exagerată a RLO în aparatul mitocondrial al celulelor cardiace și accentuează repercusiunile stresului oxidativ. Activarea proceselor de eliberare a RLO în perioada de ischemie este în conexiune directă cu activarea xantinoxidazei, ciclooxigenazei, lipooxigenazei, NAD(P)H-oxidazei și citocromului P450.

Astfel, sindromul ischemie-reperfuzie, ca o inerentă a operațiilor pe cord deschis, este o condiție de intensificare a SO care, la rândul său, determină gradul de protecție a miocardului prin aplicarea cardioplegiei.

Explorările privind perfectarea protecției miocardului au

avut drept suport utilizarea mai multor tipuri de cardioplegii: de la soluții cristaloide până la cardioplegii sanguine diluate și native, eficacitatea terapeutică fiind evaluată și în cazul suplînirii lor cu diverse substanțe organice și neorganice.

Dacă supremația cardioplegiei sanguine față de cea cristaloide este în fond dovedită, atunci pe parcursul ultimilor 10-15 ani foarte intens este abordată problema evaluării comparative a eficienței protecției miocardului prin aplicarea în manieră intermitentă sau continuă a cardioplegiei sanguine hipotermice vizavi de cea normotermică. Valoarea terapeutică este mai cu seamă ponderală în cadrul cardioplegiei intermitente, iar în timpul ischemiei se anunță factorul primordial de influențare a efectului. Potrivit experienței diferitor autori, de exemplu timpul necesar pentru efectuarea anastomozelor coronariene distale complicate, variază de la 13 la 30 de min, fără un impact contondent asupra miocardului.

Opțiunea de bază a cardioplegiei hipotermice este proiectată pe reducerea activității metabolice a miocardului ce conduce la majorarea rezistenței lui antiischemice. Cardioplegia sanguină normotermică, utilizată inițial de T. Salerno în Universitatea McGill (Canada), are drept fundament 3 principii [6, 7]: 1) limitarea inhibiției enzimelor miocardului; 2) limitarea declinului de sinteză a compușilor macroergici; 3) temperarea restabilirii metabolice și funcționale a cordului pentru perioada reperfuziei.

Este necesar un material probatoriu veritabil pentru a demarca cu certitudine prioritățile cardioplegiei sanguine hipo- și normotermice, aplicate în cadrul operațiilor pe cord deschis. În acest context este de menționat, că estimarea protecției intraoperatorii a miocardului, bazată pe markerii stresului oxidativ, se impune prin valoare predictivă înaltă [8].

**Scopul studiului:** evaluarea dinamicii unor indici ai stresului oxidativ în cardioplegia sanguină normotermică sau hipotermică, aplicată pacienților în cadrul operației pe cord deschis.

### Material și metode

În studiu au fost incluși 60 de pacienți cu valvulopatii, care au suportat corecția valvulară în cadrul operației pe cord deschis cu circulație extracorporeală. Pacienții au fost randomizați în două loturi, în funcție de regimul termic al cardioplegiei:

- Lotul 1 – 30 de pacienți, la care li s-a aplicat cardioplegia sanguină hipotermică (CH) ( $t < 33^{\circ}\text{C}$ ).
- Lotul 2 – 30 de pacienți, la care li s-a aplicat cardioplegia sanguină normotermică (CN) ( $t \geq 33^{\circ}\text{C}$ ).

Privind indicii clinici și funcționali ai cordului, atestați la pacienți înaintea intervenției chirurgicale, loturile au fost omogene.

În sângele sinusului coronarian venos preluat după 1, 55 și 110 min de la clamparea aortei, precum și la min 2-3 al reperfuziei, au fost apreciați indicii stresului oxidativ:

- Produsele peroxidării lipidelor: hidroperoxizii lipidici tardivi (HPL) și dialdehida malonică (DAM).

– Componentele enzimatică ale sistemului antioxidant: superoxid-dismutaza (SOD), GR, GP, catalaza (CAT), precum și activitatea antioxidantă totală (AAT).

Indicii stresului oxidativ individualizați la min 1 al clampării aortei au fost estimați drept indici inițiali.

Datele obținute au fost comparate între loturi, iar modificările în dinamică s-au raportat la valorile inițiale ale parametrilor.

Analiza statistică s-a efectuat aplicând criteriul t-Student. Discrepanța cu marja de eroare < 5% a fost considerată drept statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ).

### Rezultate

Dinamica concentrațiilor serice ale produselor peroxidării lipidice în ambele loturi este prezentată în tabelul 1.

Analiza dinamicii acestor 2 produse importante ale peroxidării ilipidelor și care, în mod direct, reflectă gradul de activare a stresului oxidativ și al impactului asupra miocardului evidențiază creșterea continuă și semnificativă a concentrației lor serice pentru perioada ischemiei, atât în cadrul cardioplegiei hipotermice, cât și normotermice. Valoarea inițială a HPL și MDA se estimează la cote similare în ambele loturi.

Astfel, în min 55 de la clamparea aortei se decelează o creștere de 19-20% a HPL. Incrementul acestora în min 110 de ischemie devine și mai pronunțat și consemnează 48-50%. De menționat în acest context, că sporul HPL în perioada medie a ischemiei (55 de min) până la dublarea timpului (perioada tardivă, 110 min) a fost mai accentuat în lotul 1, la pacienții cărora s-a aplicat cardioplegia hipotermică: 24 *versus* 20%. În ambele perioade de ischemie estimate, valoarea absolută a HPL în cardioplegia normotermică este mai mică față de indicele CH, deși reculul este statistic nesemnificativ.

În primele 2-3 min de la redresarea circulației coronariene, conținutul HPL se estimează majorat față de nivelul indicelui stabilit în min 110 de ischemie, elevarea respectivă fiind de asemenea mai pronunțată în lotul cu CH: 7,22 *versus* 3,88%. Prin urmare, restabilirea funcțională a cordului începe cu valori mai mici (circa 9%) ale HPL în min 2-3 de reperfuzie, când a fost aplicată cardioplegia normotermică, comparativ cu CH:  $0,81 \pm 0,041$  *versus*  $0,89 \pm 0,038$  uc/ml.

Comparativ cu dinamicul HPL, conținutul dialdehidei malonice are o creștere în primele 55 de min de la clamparea

aortei mai concludentă. Incrementul MDA constituie 36,3% în cadrul cardioplegiei hipotermice și este notabil mai mic în cadrul cardioplegiei normotermice – 28,6%. Față de sporul HPL acesta se estimează cu 91% mai mare în CH și cu 43% în CN. Pe palierul ischemiei 55-110 min, majorarea DAM a fost practic egală în ambele formule de cardioplegie: 11,98% (CH) și 12,43% (CN).

Începutul perioadei de reperfuzie s-a impus în ambele loturi printr-o creștere aproape neglijabilă a DAM (2-4%) dar, totuși, concentrația serică a indicelui apreciată la min 2-3 este mai mică în lotul 2, unde s-a aplicat cardioplegia normotermică:  $28,27 \pm 1,45$  *versus*  $29,82 \pm 1,47$   $\mu\text{mol/L}$ .

Așadar, dinamica HPL și DAM în cadrul sindromului ischemie-reperfuzie, care însoțește operațiile pe cord deschis, se remarcă prin unele particularități însemnate:

Creșterea HPL este mai importantă pentru perioada avansării ischemiei de la min 55 la min 110, rata acesteia fiind superioară în cadrul cardioplegiei hipotermice.

Creșterea DAM este mai concludentă pentru perioada medie de ischemie, 55 de min, rata acesteia fiind de asemenea superioară în cadrul cardioplegiei hipotermice.

Începutul reperfuziei miocardului se impune printr-o elevare mai pronunțată a HPL comparativ cu DAM.

În toate perioadele de timp explorate ale sindromului ischemie-reperfuzie, valorile medii ale HPL și DAM în cardioplegia normotermică sunt mai mici *versus* CH.

Sub aspectul evidențelor de activare a stresului oxidativ în cadrul operației pe cord deschis determinate de dinamica HPL și DAM este important de stabilit fezabilitatea sistemului antioxidant.

Dinamica GPO și GR, enzimelor cheie de asigurare a funcționalității sistemului glutacion-redox, este prezentată în tabelul 2.

Majorarea cantitativă continuă a produselor peroxidării lipidice pentru perioada ischemie-reperfuzie a fost asociată de un declin marcant al nivelului seric al GPO și GP.

Concentrația serică a glutacionperoxidazei s-a redus semnificativ în primele 55 de min de la clamparea aortei cu 22,8% în cardioplegia normotermică, reculul fiind și mai pronunțat în cardioplegia hipotermică – 26,8%. Descreșterea GPO la perioada tardivă a ischemiei (min 110) atinge cote de 34,4 și 38,3% față de nivelul inițial în lotul 2 și, respectiv, lotul 1.

Tabelul 1

### Concentrația serică a HPL și DAM pentru perioada de ischemie și reperfuzie a miocardului

Perioada	Lotul 1 (n = 30) – CH		Lotul 2 (n = 30) – CN	
	HPL (uc/ml)	DAM ( $\mu\text{mol/L}$ )	HPL (uc/ml)	DAM ( $\mu\text{mol/L}$ )
Inițial	$0,56 \pm 0,022$	$19,15 \pm 1,21$	$0,54 \pm 0,025$	$18,76 \pm 1,23$
Ischemie, min 55	$0,67 \pm 0,034$ $p < 0,05$	$26,11 \pm 1,28$ $p < 0,05$	$0,65 \pm 0,038$ $p < 0,05$	$24,12 \pm 1,33$ $p < 0,05$
Ischemie, min 110	$0,83 \pm 0,066$ $p < 0,05$	$29,24 \pm 1,75$ $p < 0,05$	$0,78 \pm 0,053$ $p < 0,05$	$27,12 \pm 1,83$ $p < 0,05$
Reperfuzie, min 2-3	$0,89 \pm 0,038$ $p < 0,01$	$29,82 \pm 1,47$ $p < 0,05$	$0,81 \pm 0,041$ $p < 0,01$	$28,27 \pm 1,45$ $p < 0,05$

Legendă: p – semnificația discrepanței *versus* indicele inițial.

Tabelul 2

## Concentrația serică a GPO și GP pentru perioada de ischemie și reperfuzie a miocardului

Perioada	Lotul 1 (n = 30) – CH		Lotul 2 (n = 30) – CN	
	GPO ( $\mu\text{M/s.L}$ )	GR (nM/s.L)	GPO ( $\mu\text{M/s.L}$ )	GR (nM/s.L)
Inițial	0,908 $\pm$ 0,032	7,51 $\pm$ 0,26	0,898 $\pm$ 0,031	7,54 $\pm$ 0,27
Ischemie, min 55	0,665 $\pm$ 0,025 p < 0,05	6,60 $\pm$ 0,28 p < 0,05	0,693 $\pm$ 0,028 p < 0,05	6,46 $\pm$ 0,25 p < 0,05
Ischemie, min 110	0,560 $\pm$ 0,043 p < 0,05	5,44 $\pm$ 0,41 p < 0,05	0,589 $\pm$ 0,041 p < 0,05	5,68 $\pm$ 0,44 p < 0,05
Reperfuzie, min 2-3	0,546 $\pm$ 0,021 p < 0,01	4,88 $\pm$ 0,38 p < 0,01	0,569 $\pm$ 0,020 p < 0,01	5,04 $\pm$ 0,39 p < 0,01

Legendă: p – semnificația discrepantei *versus* indicele inițial.

Comparativ cu valoarea GPO consemnată la min 55 de ischemie, concentrația serică a enzimei s-a depreciat la min 110 cu 15,0 și 15,8% în cardioplegia normotermică și, respectiv, hipotermică. Prin urmare, deprecierea cantitativă a GPO este mai ponderală pentru perioada ischemiei de 55 de min și are un grad aproape înjumătățit în perioada cuprinsă între 55 și 110 min de ischemie. Începutul reperfuziei nu se manifestă printr-o micșorare notabilă a GPO, decrementul față de min 110 de ischemie nu depășește 3,4%, iar comparativ cu nivelul inițial enzima antioxidantă se apreciază cantitativ redusă cu 36,6% (CN) și 39,9% (CH). Merită a fi subliniat faptul, că în toate perioadele de timp explorate ale sindromului ischemie-reperfuzie nivelul seric al GPO este mai ridicat la pacienții cu cardioplegie normotermică.

Gradul micșorării concentrației serice a glutathionreductazei depistată la min 2-3 de reperfuzie în raport cu valoarea inițială, este în fond similar celui inerent GPO: 33,2 și 35,0% în lotul 2 și, respectiv, lotul 1. Totuși, dinamica GR excelează prin faptul, că nu se estimează, ca în cazul GPO, o reducere evident ponderală a concentrației ei serice în primele 55 de min de ischemie. În perioadele de ischemie 55 și 110 min, cotele de micșorare a GR identificate sunt practic egale: 12,1 și 17,6% în lotul 1 și 14,3 și 12,0% în lotul 2.

Analogic GPO, nivelurile serice medii ale glutathionreductazei sunt mai mari în cardioplegia normotermică la toate intervalele de timp analizate. Această particularitate se află în concordanță inteligibilă cu nivelurile mai reduse ale HPL și DMA în CN *versus* CH.

Un indicator oportun al funcționalității sistemului antioxidant este AAT. Dinamica valorii acesteia, precum și a superoxid-dismutazei poate fi evaluată în tabelul 3.

Analiza dinamicii AAT evidențiază 2 elemente distinctive.

Primul constă în micșorarea la o cotă dublă mai mare a valorii AAT în primele 55 de min de ischemie pe fundalul cardioplegiei hipotermice față de cardioplegia normotermică: 25,1% *versus* 12,4%. Drept urmare valoarea AAT în lotul 2 în această perioadă de ischemie a miocardului este semnificativ mai mare cu 17,7% în raport cu indicele CH: 3,45  $\pm$  0,056 *versus* 2,93  $\pm$  0,066 mM/s.L. În perioada tardivă a ischemiei (110 min) AAT menține un declin mai rezervat, iar valoarea ei în cardioplegia normotermică rămâne semnificativ superioară cu 11,2% indicelui CH: 3,11  $\pm$  0,084 *versus* 2,78  $\pm$  0,072 mM/s.L.

Tabelul 3

## Concentrația serică a GPO și GR pentru perioada de ischemie și reperfuzie a miocardului

Perioada	Lotul 1 (n = 30) – CH		Lotul 2 (n = 30) – CN	
	AAT (mM/s.L)	SOD (u/L)	AAT (mM/s.L)	SOD (u/L)
Inițial	3,91 $\pm$ 0,053	920 $\pm$ 31	3,94 $\pm$ 0,044	915 $\pm$ 27
Ischemie, min 55	2,93 $\pm$ 0,066 p < 0,05	670 $\pm$ 27 p < 0,05	3,45 $\pm$ 0,056 p < 0,05 p1 < 0,05	693 $\pm$ 26 p < 0,05
Ischemie, min 110	2,78 $\pm$ 0,072 p < 0,05	535 $\pm$ 38 p < 0,01	3,11 $\pm$ 0,084 p < 0,05 p1 < 0,05	584 $\pm$ 37 p < 0,01
Reperfuzie, min 2-3	3,18 $\pm$ 0,043 p < 0,05	415 $\pm$ 23 p < 0,01	3,54 $\pm$ 0,051 p < 0,05 p1 < 0,05	459 $\pm$ 21 p < 0,01 p1 < 0,05

Legendă: p – semnificația discrepantei *versus* indicele inițial;  
p1 – semnificația discrepantei *versus* indicele lotului 1.

Al doilea se impune prin creșterea valorii AAT către min 2-3 de reperfuzie în medie cu 14%, fenomen caracteristic ambelor loturi. Astfel, valoarea AAT la min 2-3 de reperfuzie este în ambele loturi mai mare față de nivelul inerent min 55 și 110 de ischemie, dar semnificativ mai mic în comparație cu nivelul inițial. Totodată, valoarea AAT în cadrul cardioplegiei normotermice se estimează la min 2-3 de reperfuzie semnificativ superioară (11,3%) indicelui atestat în cardioplegia hipotermică.

Spre deosebire de AAT, conținutul SOD a realizat un declin continuu pe toată perioada ischemie-reperfuzie. Rata de micșorare mai importantă a SOD s-a constatat la min 55 de ischemie, aceasta constituind 27,17% în lotul 1 și 24,26% în lotul 2.

Față de nivelul stabilit la min 55 concentrația serică a SOD a diminuat în min 110 de ischemie la cote mai mari în cadrul cardioplegiei hipotermice: 20,15 *versus* 15,73%. Deci, dacă AAT a avut pe parcursul acestei perioade un declin de până la 10%, atunci superoxid-dismutaza s-a redus dublu mai mult. Comparativ cu nivelul inițial, concentrația serică a SOD la min 110 de ischemie se estimează micșorată cu 41,85 și 36,16% la pacienții din lotul 1 și, respectiv, lotul 2.

Contrar AAT, nivelul seric continuă să se deprecieze către min 2-3 de reperfuzie, reculul corespunzător în comparație



cu valoarea de la min 110, fiind destul de consistent: 22,43 și 21,40% în CH și, respectiv, CN. Datorită acestui fapt reperfu- zia naturală a miocardului începe cu valori concludent reduse ale SOD: cu 54,89% (lotul 1) și cu 49,84 (lotul 2). Deoarece, în toate intervalele de timp explorate diminuarea SOD în cardioplegia hipotermică a fost mai rezervată, nivelul acesteia în lotul 2 la min 2-3 de reperfuzie se consemnează semnificativ superior cu circa 11% față de indicele lotului 1.

Dinamica nivelului cantitativ al catalazei determinat în hematii are similaritate certă cu patternul AAT (fig. 1). Sub acest aspect, este important de menționat, pe de o parte, reducerea mai însemnată a CAT pentru perioada ischemiei în cadrul ischemiei hipotermice, iar pe de altă parte, majorarea indicelui către min 2-3 de reperfuzie cu până la 32,6%.

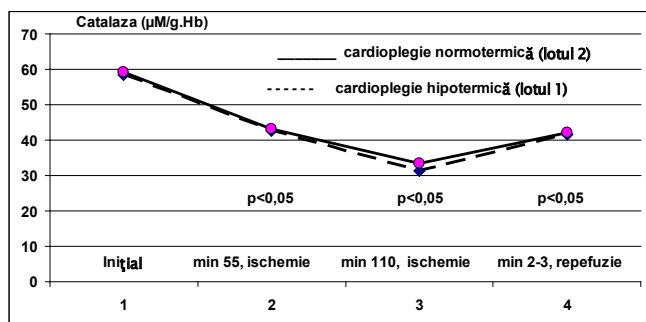


Fig. 1. Dinamica catalazei în loturi (p - semnificația discrepantei vs indicele inițial).

De notat, că la toate intervalele de timp ale sindromului ischemie-reperfuzie, valoarea medie a SOD este semnificativ redusă comparativ cu nivelul inițial, aceasta fiind totuși superioară, deși cu un decalaj nesemnificativ, în lotul 2.

Așadar, potrivit datelor obținute, funcționalitatea sistemului antioxidant în operațiile pe cord deschis este compromisă, gradul de periclitate al acesteia fiind mai pronunțat în cardioplegia hipotermică.

### Discuții

Rezultatele studiului au demonstrat activarea stresului oxidativ în miocardul pacienților în perioada intraoperatorie, fapt dovedit prin creșterea semnificativă a HPL și DAM în sângele sinusului coronarian pentru perioada ischemiei (110 min) care, de altfel, a continuat și redresarea circuitului coronarian (min 2-3 de reperfuzie). Elevarea conținutului DAM a fost mai accentuată pe parcursul ischemiei de 55 de min, iar a HPL – la o perioadă tardivă (110 min). Prin urmare se poate trece în evidență valoarea predictivă mai concludentă a DAM vizavi de activarea SO în cadrul perioadei de ischemie a miocardului până la 1 oră, iar utilitatea HPL drept marker al SO este în acest sens mai relevantă pentru un impact ischemic de durată mai mare. Odată formați, HPL suportă reacții rapide de descompunere, prin scindarea cărora derivă o diversitate mare de compuși (alcani, aldehide, acizi grași epoxi și hidroxi), printre care și DAM, ce reflectă astfel intensitatea procesului de peroxidare a lipidelor și de alterare a componentelor membranei, precum și a funcției cardiace.

Trebuie de remarcat că nivelul elevării HPL se atestă a fi într-un raport inteligibil cu gradul declinului HPO. Gluta-

tionperoxidaza este enzima seleniu-dependentă extrem de importantă în arsenalul sistemului antioxidant, deoarece la cote de 30% se găsește în mitocondrii, unde se produce formarea în proporție de 80% RLO [9]. Catalaza, de exemplu, este identificată predilect în formă citozolică, lipsește în mitocondriile unor organe sau se află în cantități foarte mici. Inactivarea RLO (în primul rând al peroxidului de hidrogen mitocondrial) nu este ultima funcție a GPO, care acționează ca o peroxinitrit-reductază, dar catalizează degradarea hidroperoxizilor lipidici și proteici. Dacă reglarea expresiei CAT este efectuată dominant în manieră constitutivă, atunci expresia GPO este ușor modulată prin diferiți factori prooxidanți (înșuși HPL pot crește expresia GPO).

Glutationreductaza este enzima care participă nemijlocit la menținerea raportului dintre glutatiunul redus și cel oxidat, aceasta acționând catalizator asupra reducerii formei disulfidice a glutatiunului, care necesită NADPH. Nivelul seric al GR a diminuat în studiul nostru la cote similare declinului GPO, fapt ce periclitează capacitatea redox a glutatiunului, antioxidant neenzimatic.

Creșterea sintezei mitocondiale de RLO (în primul rând a anionului superoxid) este determinată nu numai de ineficiența GR și a sistemului glutatiunic, dar și de reducerea expresiei SOD. Activitatea Mn-SOD mitocondiale reprezintă până la 60% din activitatea tisulară a enzimei. Nivelul anionului superoxid este foarte important în vederea expresiei inductibile a SOD, care își exercită efectul antioxidant nu numai prin eliminarea excesului de radical superoxid, dar și al oxigenului singlet. Datele noastre indică a micșorare continuă și marcată a concentrației serice a SOD în perioada ischemie-reperfuzie, fapt care se corelează cu majorarea produselor peroxidării lipidelor.

Excesul anionului superoxid este o condiție de formare în surplus a peroxidului de hidrogen, care pe fundalul deficitului de GPO se acumulează citozolic prin difuzie, fiind expus acțiunii de metabolizare a catalazei. Peroxidul de hidrogen este cel mai stabil dintre toate speciile active ale oxigenului, fiind un oxidant nucleofilic foarte puternic.

Conținutul seric al CAT este decelat în declin semnificativ pentru perioada ischemiei, fapt ce indică asupra premisei de acumulare a peroxidului de hidrogen și activarea SO. Trebuie de menționat, că în perioada inițială de reperfuzie se constată o elevare a nivelului CAT, fenomen care ar fi plauzibil determinat de ieșirea enzimei din peroxizomii eritrocitelor în condițiile redresării naturale a circuitului coronarian. Hematiile sunt o sursă bogată de peroxid de hidrogen și, deaceia, înmagazinează opulent catalaza, deficitul ei fiind caracteristic îndeosebi în hiperhomocisteinemie, estimată drept un factor de risc cardiovascular, inclusiv prin defensiva antioxidantă precară și impactul asupra endoteliului vascular [10, 11].

Trebuie de remarcat, că odată cu creșterea nivelului seric al catalazei în perioada reperfuziei s-a urmărit și majorarea AAT. Plauzibil de admis, că catalaza peroxizilor hematiilor reprezintă o valență însemnată a activității antioxidante totale. Totuși, creșterea CAT și AAT în perioada de reperfuzie nu a fost însoțită de bruiatul declinului HPL și DAM, fapt ce limitează capacitatea predictivă a acestora asupra impactului

oxidativ miocardic, estimat la redresarea circuitului coronarian. Cu toate acestea, este semnificativă reducerea lor în perioada ischemiei și corelativă gradului de creștere a HPL și DAM. Pe de altă parte, GPO, GR și SOD pot fi acceptate drept markeri ai stresului oxidativ și predictorii ai protecției cardiace atât pentru perioada ischemiei, cât și reperfuziei.

Cardioplegia normotermică s-a dovedit a fi, în studiul nostru, mai favorabilă față de cea hipotermică în ceea ce privește capacitatea de limitare a intensității stresului oxidativ, sugestie expusă, de altfel, anterior de mai mulți autori și fundamentată prin rezultatele studiilor direcționate [12, 13, 14].

R. Nowicki și colab. (2010) au evaluat, în acest sens, activitatea stresului oxidativ, determinând în sângele sinusului coronarian concentrația DAM și activitatea SOD în diferite perioade ale ischemiei miocardului protejat prin cardioplegia normotermică și imediat după redresarea circulației coronariene [15]. Datele obținute au evidențiat reducerea enzimei antioxidante odată cu creșterea timpului de ischemie, elevarea dialdehidei malonice, având analogic evidențelor noastre, maximumul cantitativ în reperfuzie. Totodată, indicii care caracterizează calitatea restabilirii cardiace, inclusiv pe o perioadă de durată, s-au corelat atât cu markerul defensivei antioxidante, cât și cu produsul final al peroxidării lipidelor. Aplicând metoda TUNEL în vederea detectării semnelor de alterare a nucleelor cardiomiocitelor iminente apoptozei celulare, s-a stabilit că sindromul ischemie/reperfuzie se manifestă prin creșterea ratei apoptozei, aceasta fiind în raport direct cu conținutul dialdehidei malonice și indirect cu activitatea superoxid-dismutazei. Rata apoptozei, de asemenea, s-a corelat cu nivelurile circulante ale creatinkinazei MB și troponinei I.

Un instrument alterativ al stresului oxidativ constă în activarea răspunsului inflamator nespecific. Expresia IL-6 și IL-8, a citokinelor, derivate de celulele endoteliale sub acțiunea speciilor reactive de oxigen și, care posedă efect puternic chemoatractant față de neutrofile, crește semnificativ în operațiile pe cord deschis pe fundalul SO, determinat de reducerea glutatationului și catalazei [8, 16]. Nivelul citokinelor se corelează autentic, de asemenea, cu concentrația serică a proteinei C reactive (markerul principal al inflamației nespecifice) estimată în primele 7 zile postoperatorii.

Suplinirea soluțiilor cardioplegice cu antioxidanți naturali sau substanțe cu acțiune antioxidantă în scopul atenuării stresului oxidativ este astăzi un obiectiv al multor cercetări, care promit beneficii cardioprotectoare relevante [17, 18].

### Concluzii

1. În cadrul operațiilor pe cord deschis, aplicate pacienților pentru corecția valvulopatiilor, s-a constatat activarea stresului oxidativ, manifestată prin elevarea semnificativă în sângele preluat din sinusul venos coronarian al conținutului hidroperoxidilor lipidici și dialdehidei malonice în perioada ischemiei (110 min) și în debutul reperfuziei (min 2-3) cu până la 58,9 și, respectiv, 55,7%.

2. Creșterea cantitativă a produselor peroxidării lipidelor este asociată de compromiterea funcționalității sistemului antioxidant impusă prin diminuarea semnificativă în perioada ischemiei a GPO, GR, SOD, AAT și CAT, declinul maxim

fiind caracteristic superoxid-dismutazei și catalazei: cu până la 41,85 și, respectiv, 46,20%. În perioada de reperfuzie AAT și CAT se estimează în creștere față de min 110 de ischemie (incrementul maxim fiind 14,4 și, respectiv, 32,6%) în timp ce GPO, GR și SOD continuă descreșterea care este mai importantă pentru SOD (-22,4%).

3. Cardioplegia sanguină normotermică asigură o protecție antioxidantă a miocardului mai concludentă față de cea hipotermică, entitate justificată prin evidența creșterii la cote mai mici a HPL și DAM, cât și a limitării declinului componentelor sistemului antioxidant la perioada ischemiei (min 55 și 110) și reperfuziei, valorile AAT și SOD fiind decelate semnificativ superioare indicilor cardioplegiei hipotermice.

### References

- Hutcheson R, Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment and cardiovascular disease: the heart exploration. *Exp. Diab. Res.* 2012; doi:10.1155/2012/271028.
- Cavalca V, Veglia F, Squellerio I, et al. Glutathione, vitamin E and oxidative stress in coronary artery disease: relevance of age and gender. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(4):267-272.
- Kumar S, Kasseckert S, Kostin S, et al. Ischemic acidosis causes apoptosis in coronary endothelial cells through activation of caspase-12. *Cardiovasc. Res.* 2007;73(1):172-180.
- Santos C, Anilkumar N, Zhang M, et al. Redox signaling in cardiac myocytes. *Free Radic. Biol. Med.* 2011;50(7):777-793.
- Misra M, Sarwat M, Bhakuni P, et al. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes. *Med. Sci. Monit.* 2009;15(10):209-219.
- Salerno TA. Continuous blood cardioplegia: option for the future or return to the past? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1990;22(Suppl.V):S49.
- Caputo M. Randomized comparison between normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in pediatric open-heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2005;80:982-988.
- Chambers DJ. Oxidative stress injury during cardiac surgery: How important is it? *Cardiovas. Res.* 2007;73:626-662.
- Margis M, Dunand C, Teixeira F, et al. Glutathione peroxidase family – an evolutionary overview. *FEBS.* 2008;275:3959-3970.
- Noichri Y, Chalhoun A, Chkioua L, et al. Low erythrocyte catalase enzyme activity is correlated with high serum total homocysteine levels in tunisian patients with acute myocardial infarction. *Diagnostic Pathology.* 2013;8:68-73.
- Meera KS, Marcus SR. Endothelial dysfunction and oxidative stress in hypertension. *Asian. J. Med. Res.* 2012;1:84-89.
- Mezzetti A, Calafiore AM, Lapenna D, et al. Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic-reperfused human myocardium. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995;109(4):787-795.
- Grech ED, Baines M, Steyn R, et al. Evidence that continuous normothermic blood cardioplegia offers better myocardial protection than intermittent hypothermic cardioplegia. *Br. Heart J.* 1995;74(5):517-521.
- Durandy Y. Warm pediatric cardiac surgery: European experience. *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2010;18:386-395.
- Nowicki R, Saczko J, Kulbacka J, et al. The estimation of oxidative stress markers and apoptosis in right atrium auricles cardiomyocytes of patients undergoing surgical heart revascularisation with the use of warm blood cardioplegia. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010;48(2):202-207.
- Wechter J, Phillips L, Toledo A, et al. Allopurinol protection in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J. Invest Surg.* 2010;23(5):285-293.
- Kingston R. The therapeutic role of taurine in ischaemia-reperfusion injury. Apoptosome (An up-and-coming therapeutic tool). 2010;15:283-304.
- Huang J, Du S, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of edaravone for treatment against ischemic-reperfusion injury in patients undergoing cardiac operation with cardiopulmonary by-pass. *Pharm. Clin. Res.* 2010; doi: CNKI:SUN:YXLY.0.2010-06-015.